FSN-013

2.7.6　個々の試験のまとめ

富士製薬工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 臨床試験の一覧 7
2.7.6.2 0030CA001 試験： 15
2.7.6.3 0031CA001 試験： 19
2.7.6.4 0031CA002 試験： 23
2.7.6.5 Es0001-C101 試験： 28
2.7.6.6 MIT-Es001-C112 試験： 36
2.7.6.7 MIT-Es001-C113 試験： 41
2.7.6.8 PR3050 試験： 47
2.7.6.9 PR3054 試験： 52
2.7.6.10 PR3077 試験： 58
2.7.6.11 MIT-Es0001-C102 試験： 63
2.7.6.12 MIT-Es0001-C103 試験： 69
2.7.6.13 MIT-Es0001-C105 試験： 79
2.7.6.14 MIT-Es0001-C106 試験： 83
2.7.6.15 FSN-014P-101 試験： 94
2.7.6.16 MIT-Es0001-C109 試験： 102
2.7.6.17 MIT-Do001-C102 試験： 109
2.7.6.18 MIT-Do001-C103 試験： 118
2.7.6.19 MIT-Es0001-C110 試験： 129
2.7.6.20 FSN-013P-02 試験： 136
2.7.6.21 PR3081 試験： 161
2.7.6.22 MIT-Es0001-C201 試験： 165
2.7.6.23 MIT-Es0001-C202 試験： 180
2.7.6.24 ES-C01 試験： 191
2.7.6.25 ES-C02 試験： 197
2.7.6.26 FSN-013P-05 試験 205
2.7.6.27 FSN-013P-03 試験（比較試験期）： 288
2.7.6.28 FSN-013P-03 試験（継続投与期 24 週）： 434
2.7.6.29 FSN-013P-03 試験（継続投与期 52 週）： 551
2.7.6.30 FSN-013P-04 試験（継続投与期 24 週）： 684
2.7.6.31 FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）： 814
2.7.6.32 MIT-Es0001-C301 試験： 991
2.7.6.33 MIT-Es0001-C302 試験： 1001
2.7.6.34 参考文献 1010

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）
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
APC	activated protein C	活性化プロテイン C
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the curve zero to 24h	24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-72h}	area under the curve zero to 72h	72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the curve zero to infinity	無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-tlast}$	area under the curve from time 0 to the time of last measurable concentration	投与 0 時間から最終測定可能濃度が得られる時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-tldc}	area under the curve zero to the time of last determinable concentration	濃度定量可能最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC\%_{ext}$	AUC from time of the last measurable concentration to infinity as a percentage of the AUC extrapolated to infinity	最終測定可能濃度が得られる時間から無限大時間までの AUC の無限大時間までの AUC に対する割合
$AUC\%_{extrap}$	percentage of AUC(0–inf) extrapolated beyond last measured time point	最終測定時点を超えた外挿部分が AUC(0-inf)に占める割合
AUC_{last}	area under the curve up to the last time with concentration above the lower limit of quantitation	定量下限濃度を超えた最終測定濃度が得られる時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指数
CBG	corticosteroid binding globulin	コルチコステロイド結合グロブリン
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance calculated after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown	F（投与量に占めるバイオアベイラビリティ）が不明として算出した単回血管外投与後の見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度
COC	combined oral contraceptive	配合型経口避妊薬

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）
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
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
DHEAS	dehydroepiandrosterone sulfate	ジヒドロエピアンドロステンジオン
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
E1	estrone	エストロン
E1S	estrone sulfate	硫酸エストロン
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
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。］
ECG	electrocardiogram	12 誘導心電図
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
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ETP	endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLS	follicle like structure	卵胞様構造
Frel $AUC_{0\text{-}inf}$	Relative bioavailability based on $AUC_{0\text{-}inf}$	$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく相対的バイオアベイラビリティ
Frel $AUC_{0\text{-}last}$	Relative bioavailability based on $AUC_{0\text{-}last}$	$AUC_{0\text{-}last}$ に基づく相対的バイオアベイラビリティ
Frel C_{max}	Relative bioavailability based on Cmax	C_{max} に基づく相対的バイオアベイラビリティ
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
fT4	free thyroxine	遊離サイロキシン
γ-GTP	γ-gutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GLSM	geometric least square mean	幾何最小二乗平均
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HIV	human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPO	hypothalamic–pituitary–gonadal	視床下部－下垂体－卵巣
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子

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）
IGFBP	insulin-like growth factor binding proteins	インスリン様成長因子結合蛋白
ITT	intention-to-treat	－
IU	International Unit	国際単位
kel	elimination rate constant	消失速度定数
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
LOCF	last observation carried forward	－
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LOQ	limit of Quantitation	定量限界
LSM	least square mean	最小二乗平均
MDQ	menstrual distress questionnaire	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MedDRA/J	―	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
mITT	modified intention-to-treat	－
mPP	modified per protocol	－
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
nAPCr	normalized activated protein C ratio	正規化活性化プロテイン C 比
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1	プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター－1
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PP	per protocol	－
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcB	Bazett-corrected QT	Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 式で補正した QT 間隔
R_{AC}	accumulation ratio for the area under the plasma concentration-time curve	AUC から算出した蓄積率
RP	reference period	基準期間
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
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
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TFPI	free tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2}Z$	terminal elimination half-life	消失半減期

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）
t_{lag}	time prior to the first measurable concentration	最初に測定可能な濃度が得られるまでの時間
t_{last}	time of maximum observed concentration	最終測定可能濃度が得られるまでの時間
T_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
tPA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲンアクチベーター
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TVUS	transvaginal ultrasonography	経腟超音波断層法
UDP	uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronyltransferase	UDP－グルクロン酸転移酵素
USA	United States of America	米国
VAL	valproic acid	バルプロ酸
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログスケール
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using AUC0-inf after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown	F（投与量に占めるバイオアベイラビリティ）が不明として AUC0-inf を用いて算出した単回血管外投与後の終末相に基づく見かけの分布容積
λ_z	terminal elimination phase rate constant	末端排泄相の消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験の一覧

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧

試験の種類	試験名	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	試験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価／ 参考資料
比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書	0030CA001	5.3.1.2-01 2.7.6.2	E4/DRSP DRSP 配合の影響	非盲検、単施設、単回投与、無作為化、2 期クロスオーバー、2 段階、バイオアベイラビリティ試験	15 mg estetrol (E4) 3 mg drospirenone (DRSP) 経口投与	健康成人女性 (N=12)	単回投与	完了 完全な報告書	参考資料
	0031CA001	5.3.1.2-02 2.7.6.3	E4/LNG LNG 配合の影響	非盲検、単施設、単回投与、無作為化、クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験	20 mg estetrol (E4) 150 µg levonorgestrel (LNG) 経口投与	健康成人女性 (N=28)	単回投与	完了 完全な報告書	参考資料
	0031CA002	5.3.1.2-03 2.7.6.4	E4/LNG 高脂肪食の影響	非盲検、単施設、単回投与、無作為化、釣り合い型 2 剤 2 期 2 群クロスオーバー試験	20 mg estetrol (E4) 150 µg levonorgestrel (LNG) 経口投与	健康成人女性 (N=28)	単回投与	完了 完全な報告書	参考資料
	Es0001-C101	5.3.1.2-04 2.7.6.5	E4/DRSP 高脂肪食の影響	非盲検、単施設、単回投与、無作為化、釣り合い型 2 剤 2 期 2 群クロスオーバー試験	15 mg estetrol (E4) 3 mg DRSP 経口投与	健康成人女性 (N=28)	単回投与	完了 完全な報告書	評価資料
	MIT-Es001-C112	5.3.1.2-05 2.7.6.6	E4/DRSP EE 0.02 mg/DRSP との DRSP 吸収率比較	非盲検、単回投与、無作為化、2 期 2 剤 2 群クロスオーバー試験	Treatment A: single dose of E4/DRSP 15/3 mg Treatment B: single dose of EE/DRSP 0.02/3 mg. 経口投与	健康成人女性 (N=28)	単回投与	完了 完全な報告書	参考資料
	MIT-Es001-C113	5.3.1.2-06 2.7.6.7	E4/DRSP EE 0.03 mg/DRSP との DRSP 吸収率比較	非盲検、単回投与、無作為化、2 期 2 剤 2 群クロスオーバー試験	Treatment A: single dose of E4/DRSP 15/3 mg Treatment B: single dose of EE/DRSP 0.03/3 mg 経口投与	健康成人女性 (N=30)	単回投与	完了 完全な報告書	参考資料

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験名	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	試験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価／ 参考資料
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	PR3050	5.3.3.1-01 2.7.6.8	E4 単剤 漸増単回投与	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験	0.1, 1, 10 and 100 mg E4 (+10 mg dydrogesterone [[redacted]] for 100 mg subject only) 経口投与	健康閉経後女性 (N=32)	単回投与	完了 完全な報告書	参考資料
	PR3054	5.3.3.1-02 2.7.6.9	E4 単剤 反復投与	一部無作為化、非盲検、反復投与試験	2 mg, 10 mg, 20 mg or 40 mg E4 or 2 mg E2-valerate (Progynova®) + 5 mg lynestrenol ([redacted]) only for 2 & 10 mg E4 subject and for 2 mg E2 valerate subject 1 日 1 回経口投与	健康閉経後女性 (N=49)	28 日	完了 完全な報告書	参考資料
	PR3077	5.3.3.1-03 2.7.6.10	E4 単剤 健康男性に対する PK 及び PD 作用	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験	2 mg or 10 mg E4 1 日 1 回経口投与	健康男性 (N=20)	28 日	完了 完全な報告書	参考資料
	MIT-Es0001-C102	5.3.3.1-04 2.7.6.11	E4 単剤 単回投与及び反復投与	非盲検、単施設、無作為化、2 期試験	5 mg E4, 15 mg E4, or 45 mg E4 (3 tablets of 15mg) 1 日 1 回経口投与	健康女性 (N=27)	単回投与及び 14 日	完了 完全な報告書	参考資料
	MIT-Es0001-C103	5.3.3.1-05 2.7.6.12	E4/DRSP PK 及び QT の評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行、単施設試験	E4/DRSP 15/3 mg E4/DRSP 30/ 6 mg E4/DRSP 60/12 mg E4/DRSP 75/15 mg Placebo 1 日 1 回経口投与	18-50 歳の健康閉経前女性 (N=55)	単回投与及び 14 日	完了 完全な報告書	参考資料
	MIT-Es0001-C105	5.3.3.1-06 2.7.6.13	E4 マスバランス及び代謝物プロファイルの評価	単施設、非盲検、非無作為化、単回投与試験	15 mg [14C]-estetrol 経口投与	健康女性 (N=6)	単回投与	完了 完全な報告書	評価資料

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験名	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	試験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価／ 参考資料
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	MIT-Es0001-C106	5.3.3.1-08 2.7.6.14	E4/DRSP Qtc への影響	無作為化、二重盲検、反復投与、並行群間、ネステッド・クロスオーバー・デザイン試験	15 mg E4/3 mg DRSP up to max. of 75 mg E4/15 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	健康女性 (N = 64)	20 日	完了 完全な報告書	評価資料
	FSN-014P-101	5.3.3.1-09 2.7.6.15	E4 単剤 閉経後日本人への単回及び反復投与	単施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	15 mg ,20 mg or 45 mg E4 1 日 1 回経口投与	日本人閉経後健康女性 (N=40)	単回投与又は 14 日	完了 完全な報告書	参考資料
内因性要因を検討した PK 試験報告書	MIT-Es0001-C109	5.3.3.3-01 2.7.6.16	E4/DRSP 日本人と白人の PK 比較	単施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験	5 mg E4/3mg DRSP or placebo 15 mg E4/3mg DRSP or placebo 20 mg E4/3 mg DRSP or placebo 15 mg E4 or placebo 経口投与	健康女性 (N=96, 48 Japanese & 48 Caucasian)	単回投与	完了 完全な報告書	評価資料
	MIT-Do001-C102	5.3.3.3-02 2.7.6.17	E4 単剤 肝障害患者	非盲検、並行群間、単回投与試験	20 mg E4	肝機能正常女性(N=8)及び 肝障害患者(N=24, mild 8, moderate 8, severe 8)	単回投与	完了 完全な報告書	評価資料
	MIT-Do001-C103	5.3.3.3-03 2.7.6.18	E4 単剤 腎障害患者	非盲検、逐次群、単回投与試験	20 mg E4	腎機能正常女性(N=10)及び 腎障害患者(N=24, mild 8, moderate 8, severe 8)	単回投与	完了 完全な報告書	評価資料

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験名	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	試験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価／ 参考資料
外因性要因を検討した PK 試験報告書	MIT-Es0001-C110	5.3.3.4-01 2.7.6.19	E4/DRSP バルプロ酸の影響評価	非盲検、2 施設、2 群クロスオーバー試験	Treatment A: Single oral dose of 15 mg E4/3 mg DRSP; Treatment B: Multiple oral doses of 500 mg Valproic acide bid for 11 days, with a final single dose on Day 12. On Day 5 of the VAL administration, subjects will receive one single oral dose of 15 mg E4/3 mg DRSP, two hours after the morning VAL administration. 経口投与	Healthy female subjects (N=24)	単回投与	完了 完全な報告書	評価資料
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	FSN-013P-02	5.3.4.1-01 2.7.6.20	E4/DRSP 排卵阻害作用と PK 確認	多施設共同、非盲検、非対照試験	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	健康女性 (N=42)	84 日	完了 完全な報告書	評価資料
	PR3081	5.3.4.1-02 2.7.6.21	E4 単剤、E4/DSG、E4/P4 排卵阻害、出血パターン評価	多施設共同、無作為化、非盲検試験	10 mg E4 20 mg E4 20 mg E4/150µg desogestrel (Cerazette®) 20mg E4/200mg P4 (Progestan®) E4 alone were treated subsequently with 5 mg of lynestrenol ([redacted]) for 14 days 1 日 1 回経口投与	健康女性 (N=52)	28 日	完了 完全な報告書	参考資料

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験名	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	試験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価／ 参考資料
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	MIT-Es0001-C201	5.3.4.1-03 2.7.6.22	E4/DRSP 凝固系・内分泌・脂質糖質への作用評価	単施設、無作為化、非盲検、対照、3 群試験	15 mg E4/ 3 mg DRSP 30 mcg EE/150 mcg LNG 20 mcg EE/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	健康成人女性 (N=98)	24 週	完了 完全な報告書	参考資料
	MIT-Es0001-C202	5.3.4.1-04 2.7.6.23	E4/DRSP 卵巣機能抑制作用評価	単施設、無作為化、非盲検、2 群試験	15 mg E4/ 3 mg DRSP 20 µg EE/3 mg DRSP (YAZ®) 1 日 1 回経口投与	健康成人女性 (N=82)	12 週	完了 完全な報告書	評価資料
	ES-C01	5.3.4.1-05 2.7.6.24	E4/DRSP、E4/LNG 排卵抑制比較	非盲検、並行群間試験	Group 1: 5 mg E4 combined with 3 mg DRSP Group 2: 10 mg E4 combined with 3 mg DRSP Group 3: 20 µg EE combined with 3 mg DRSP (Yaz®) Group 4: 5 mg E4 combined with 150 µg LNG Group 5: 10 mg E4 combined with 150 µg LNG Group 6: 20 mg E4 combined with 150 µg LNG 1 日 1 回経口投与	健康女性 (N=109)	12 週	完了 完全な報告書	評価資料

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験名	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	試験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価／ 参考資料
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	ES-C02	5.3.4.1-06 2.7.6.25	E4/DRSP、E4/LNG 出血評価	無作為化、非盲検、多施設共同試験	1/2/3 mg estradiol valerate [E2V] and 0/2/3 mg dienogest [DNG] 20 mg E4/150 µg LNG 20 mg E4/3 mg DRSP. 15 mg E4/150 µg LNG 15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	健康女性 (N=389)	24 週	完了 完全な報告書	評価資料
患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	FSN-013P-05	5.3.4.2-01 2.7.6.26	E4/DRSP 子宮内膜症患者に対する有効性と凝固系評価	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	子宮内膜症女性 (N=86)	12 週	完了 完全な報告書	評価資料
申請する適応症に関する比較対象試験報告書（月経困難症）	FSN-013P-03（比較試験期）	5.3.5.1-dys01 2.7.6.27	E4/DRSP 月経困難症患者に対する有効性検証	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	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	月経困難症女性 (N=160, E4/DRSP 81, placebo 79)	16 週	完了 完全な報告書	評価資料
非対照試験報告書（月経困難症）	FSN-013P-03（継続投与期 24 週）	5.3.5.2-dys01 2.7.6.28	E4/DRSP 月経困難症患者に対する安全性検証	多施設共同、無作為化、非対照試験	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	月経困難症女性 (N=160, E4/DRSP 81, placebo 79)	24 週	完了 完全な報告書	評価資料
非対照試験報告書（月経困難症）	FSN-013P-03（継続投与期 52 週）	5.3.5.2-dys02 2.7.6.29	E4/DRSP 月経困難症患者に対する安全性検証	多施設共同、無作為化、非対照試験	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	月経困難症女性 (N=160, E4/DRSP 81, placebo 79)	52 週	完了 完全な報告書	評価資料
非対照試験報告書（子宮内膜症に伴う疼痛）	FSN-013P-04（継続投与期 24 週）	5.3.5.2-end01 2.7.6.30	E4/DRSP 子宮内膜症患者に対する安全性検証	多施設共同、無作為化、非対照試験	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	子宮内膜症女性 (N=162, E4/DRSP 79, placebo 83)	24 週	完了 完全な報告書	評価資料

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験名	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対象の種類	試験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価／ 参考資料
非対照試験報告書（子宮内膜症に伴う疼痛）	FSN-013P-04（継続投与期 52 週）	5.3.5.2-end02 2.7.6.31	E4/DRSP 子宮内膜症患者に対する安全性検証	多施設共同、無作為化、非対照試験	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	子宮内膜症女性 (N=162, E4/DRSP 79, placebo 83)	52 週	完了 完全な報告書	評価資料
非対照試験報告書（その他併合データなど）	MIT-Es0001-C301	5.3.5.2-int01 2.7.6.32	E4/DRSP 避妊効果の検証と安全性評価	多施設共同、非盲検、単群試験	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	健康女性(N=1553)	52 週	完了 完全な報告書	評価資料
非対照試験報告書（その他併合データなど）	MIT-Es0001-C302	5.3.5.2-int02 2.7.6.33	E4/DRSP 避妊効果の検証と安全性評価	多施設共同、非盲検、単群試験	15 mg E4/3 mg DRSP 1 日 1 回経口投与	健康女性(N=1864)	52 週	完了 完全な報告書	評価資料

2.7.6.2 0030CA001 試験：

健康な成人女性を対象としたエステトロール水和物 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg の 2 製剤間の非盲検、単施設、単回投与、無作為化、2 期クロスオーバー、2 段階、生物学的同等性試験

被験薬名		エステトロール水和物（E4）15 mg 及びドロスピレノン（DRSP）3 mg	
治験責任医師		[redacted]	
治験担当医師の人数		1 名	
治験実施施設		単施設：[redacted]；[redacted]；[redacted]；ベルギー	
治験期間		最初の被験者の登録日（同意書署名日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	
開発の相		第 I 相	
目的		本試験の主要目的は、健康な成人女性を対象として、E4 15 mg 及び DRSP 3 mg の個別錠剤又は配合錠を空腹時に投与した際の生物学的同等性を評価することであった。 副次目的は、健康な成人女性を対象として、E4 15 mg 及び DRSP 3 mg の個別錠剤又は配合錠を投与した際の安全性を確認することであった。	
試験方法		**試験デザイン** E4 15 mg 及び DRSP 3 mg の 2 製剤間の、非盲検、単施設、単回投与、無作為化、2 期クロスオーバー、2 段階、生物学的同等性試験 **被験者数** 最大 48 例の被験者の登録を予定し、パート 1 を 12 例、パート 2 を最大 36 例とした。 パート 1 の完了後、中間薬物動態（PK）解析（PK パラメータの統計評価を含む）を実施してパート 2 の被験者数を決定する予定とした。	
診断基準及び主な選択基準		18～45 歳でボディマス指数（BMI）が 18.5～30 kg/m^2 の健康女性被験者。	
被験薬（治療 A）、用量及び投与方法、ロット番号			
治験薬	力価	投与方法	製剤ロット番号
E4/DRSP（配合錠）	15 mg/3 mg	経口投与	H1249
対照治療（治療 B）、用量及び投与方法、ロット番号			
治験薬	力価	投与方法	製剤ロット番号
E4 錠剤	15 mg	経口投与	H1253
DRSP 錠剤	3 mg	経口投与	H1254
投与期間		各被験者について 2 回の投与間に 28 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 被験者はスクリーニング来院を 1 回、4 日間の単回投与期間を 2 期、及び試験終了時に追跡調査来院を 1 回実施した。	

評価基準	**薬物動態** 被験者の血液検体を採取し、E4 及び DRSP の血漿中濃度を測定した。血液検体は投与前並びに投与 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間後に採取した。
	生物学的分析 生物学的分析用検体中の E4 及び DRSP を、有効な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）法を用いて分析した。
	安全性 本試験では安全性パラメータとして有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、身体検査及び臨床検査を評価した。
統計手法	**薬物動態** 主要 PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）及び 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}72h}$）］について Statistical Analysis Software® Proc GLM を用いて分散分析（ANOVA）を実施した。ANOVA モデルの項として、投与群、投与群内の被験者、投与期及び製剤を用いた。欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン（欧州医薬品庁、2010：CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr）の推奨事項に従い、これらの項は全て固定効果として含めた。 PK パラメータは自然対数に変換して分析した。対数変換した値について ANOVA モデルから 2 製剤（治療 A 及び治療 B）の間の差の 90%信頼区間（CI）を求めた。その後この CI を逆変換し（すなわち真数を求め）、元の値の幾何平均比（A／B）の 90% CI を求めた。 本試験はパート 1 の終了後に中止され、試験デザインが 2 段階法から古典的な 1 段階の 2 期クロスオーバー法に変更された。そのため生物学的同等性の評価では治験実施計画書で予定されていた 94.12% CI ではなく古典的な 90% CI を使用した。この変更は SAP 最終版に記載している。
	安全性評価 標準的な安全性データを治療群別に集計した。
結果の概要	**早期中止** 被験者 12 名を対象としたパート 1 の完了後、治験依頼者は戦略的な理由から本試験の早期中止を決定した。 **被験者の人口統計学的特性及び内訳** 本試験のパート 1 では 18 歳以上 44 歳以下で平均 BMI が 23.72 kg/m^2（範囲 19.9 kg/m^2～29.4 kg/m^2）の健康女性被験者 12 例（白人 11 例及びアジア人 1 例）が登録された。本試験はパート 1 の終了後に治験依頼者により中止されたため、パート 2 に参加した被験者はいなかった。 パート 1 に登録された 12 例中、12 例が治療群に無作為に割り付けられ、12 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、11 例が試験を完了した。本試験を完了しなかった被験者 1 例（101）は、第 1 期中に有害事象（嘔吐 1 件、軽度、投与後 2 時間以内に発現）のため試験を中止した。

	薬物動態 DRSP/E4 配合錠を投与後の DRSP の C_{max} は DRSP 錠剤及び E4 錠剤の投与後と比較して約 10%高かった（C_{max} の幾何平均＝26.8 ng/mL に対し 23.8 ng/mL、$AUC_{0\text{-}72h}$ の幾何平均＝335 h*ng/mL に対し 310 h*ng/mL）。治療群間の比（配合剤／単剤併用）の 90% CI は、$AUC_{0\text{-}72h}$ では通常の生物学的同等性の判定基準である 80.00～125.00%の範囲内（101.86～115.00%）であったが、C_{max} では範囲外（94.75～134.14%）であった。 DRSP/E4 配合錠を投与後の E4 の C_{max} は、DRSP 錠剤及び E4 錠剤の投与後と比較してわずかに高く（幾何平均＝11338 pg/mL に対し 10631 pg/mL）、$AUC_{0\text{-}72h}$ はほぼ同等であった（幾何平均＝52872 h*pg/mL に対し 53241 h·pg/mL）。治療群間の比（配合剤／単剤併用）の 90% CI は、$AUC_{0\text{-}72h}$ では通常の生物学的同等性の判定基準である 80.00～125.00%の範囲内（90.76～108.66%）であったが、C_{max} では範囲外（89.02～127.77%）であった。
	安全性の結果 本試験中に重篤な有害事象（SAE）及び死亡は認められなかった。重度の有害事象は認められず、有害事象の大半は軽度であった。計 6 例において試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上報告された。最も頻度が高かった TEAE は頭痛で、3 例で報告された。 ベースライン評価と比較して臥位血圧及び心拍数における臨床的に関連のある変化はみられなかった。 ベースラインの ECG と比較して QT、補正 QT（QTc）、PR、QRS における臨床的に関連のある変化及び QTc 間隔延長はみられなかった。 ベースラインの臨床検査値と比較していずれのパラメータでも臨床的に関連のある変化はみられなかった。
	重要な治験実施計画書違反 重大な治験実施計画書違反が 1 件あり、被験者 112 が中等度の頭痛の治療のため第 1 期 Day 1（治療 B）に除外基準に該当する併用薬であるパラセタモール 1 g を服用した。当該被験者は第 2 期を実施したが、Per Protocol 解析対象集団からは除外された。
結論	E4 15 mg 及び DRSP 3 mg を含有する治療 A 及び B の経口投与の忍容性は良好であった。 E4 15 mg 及び DRSP 3 mg の配合錠に含まれる E4 及び DRSP のバイオアベイラビリティは、通常の生物学的同等性の判定基準である 80.00～125.00%を使用し、経口投与後 72 時間の曝露の程度を評価した結果、E4 15 mg 錠剤及び DRSP 3 mg 錠剤に含まれる E4 及び DRSP のバイオアベイラビリティと同等であった。 E4 及び DRSP のピーク曝露量は、同じ判定基準を使用した場合、生物学的同等性が達成されず、いずれも配合錠の方がわずかに高かった。 しかし、C_{max} の推定値及び被験者間で中等度のばらつき（約

	20%）がみられたことを考えると、これは2製剤間の本質的相違ではなく被験者数が限定的であったためである可能性が高い。
報告日	20■年■月■日

2.7.6.3 0031CA001 試験：

健康女性被験者を対象としたエステトロール水和物 20 mg 及びレボノルゲストレル 150 µg の 2 製剤間の非盲検、単施設、単回投与、無作為化、クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験

被験薬名	E4 20 mg 及びレボノルゲストレル（LNG）150 µg
治験責任医師	[redacted]
治験担当医師の人数	1 名
治験実施施設	[redacted] ベルギー
公表文献（参考文献）	該当なし
治験期間：（初回登録日）：（最終完了日）：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的** E4 20 mg 錠剤及び LNG 150 µg 錠剤（単剤併用－対照薬）と E4 20 mg＋LNG 150 µg 錠剤（配合剤－被験薬）の空腹時投与による吸収率及び吸収量を比較すること
	副次目的 健康成人女性を対象として E4 20 mg 及び LNG 150 µg を含有する配合型経口避妊薬（COC）の安全性及び忍容性を確認すること
試験方法	**試験デザイン** クロスオーバー、2 期 2 剤 2 群、無作為化試験
	被験者数 健康成人女性 28 例
診断基準及び主な選択基準	18 歳以上 45 歳以下で BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、かつ体重が 48 kg を超えた明らかに健康な女性被験者

<table>
<tr><td colspan="4">被験薬、用量及び投与方法、ロット番号</td></tr>
<tr><td>治験薬 （被験薬）治療 A：</td><td>用量</td><td>投与方法</td><td>製剤ロット番号：</td></tr>
<tr><td>E4/LNG
（配合錠）</td><td>20 mg E4/
150 µg LNG</td><td>経口投与</td><td>H1332</td></tr>
<tr><td colspan="4">対照治療、用量及び投与方法、ロット番号</td></tr>
<tr><td>治験薬（対照薬）
治療 B：</td><td>用量</td><td>投与方法</td><td>製剤ロット番号：</td></tr>
<tr><td>E4 錠剤</td><td>20 mg</td><td rowspan="2">経口投与</td><td>H1309</td></tr>
<tr><td>LNG 錠剤</td><td>150 µg</td><td>H1324</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td colspan="3">単回投与を 2 回行い、各投与の間に 28 日間のウォッシュアウト期間を設けた。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">評価基準</td><td colspan="3">薬物動態
血液検体を投与前及び投与 72 時間後に採取し、E4 及び LNG の血漿中濃度を測定した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">生物学的分析
生物学的分析用検体中の E4 及び LNG を、[redacted]、ベルギー）が超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS-MS）法を用いて分析した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">安全性
バイタルサイン、ECG、身体検査及び臨床検査（臨床生化学検査、血液学的検査及び尿検査）並びに全ての有害事象を記録した。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">統計手法</td><td colspan="3">薬物動態
ノンコンパートメント解析により血漿中 E4 及び LNG の薬物動態パラメータを算出した。E4 及び LNG の濃度及び薬物動態パラメータの記述統計を作成した。C_{max}、$AUC_{0–72}$ 及び無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の対数変換値を用いて分散分析を実施した。C_{max}、$AUC_{0–72}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の対数変換値について治療間の最小二乗平均（LSM）の差の 90% CI を算出した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">安全性評価
連続変数は記述統計を用いて要約し、平均値、中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル、標準偏差（SD）、標準誤差、最小値、最大値及び被験者数を示した。
全ての分類変数について頻度集計（数及び割合）を算出した。</td></tr>
</table>

結果の概要

薬物動態

E4 20 mg 及び LNG 150 µg を含有する配合錠（被験薬）又は E4 20 mg 錠及び LNG 150 µg 錠の単剤併用（対照薬）の経口投与後、血漿中 E4 濃度は t_{max} まで迅速に上昇した後、残りの投与期では対数線形的に低下した。平均血漿中 E4 濃度－時間プロファイルは被験薬と対照薬で同程度であった。

被験薬と対照薬の t_{max} 値は同程度であった。配合錠投与後の E4 及び LNG の C_{max} 値は単剤併用投与後の値の 90%で、配合錠における吸収率のわずかな低下を示した（表 2.7.6-2）。配合錠投与後の E4 及び LNG の吸収量は単剤併用投与後と同等であった。E4 及び LNG の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の対数変換値について、被験薬と対照薬の間の LSM の差の 90% CI は生物学的同等性の判定基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

表 2.7.6-2 健康女性被験者に対して E4 20 mg 及び LNG 150 µg の配合錠（被験薬）又は E4 20 mg 錠及び LNG 150µg 錠の単剤併用投与（対照薬）単回経口投与後の E4 及び LNG の PK パラメータの要約（N=27）

Analyte/ Parameter	Geometric mean or [Median (Range)]		Ratio (Test: Reference)	90% CI
	Treatment A: Test	Treatment B: Reference		
E4				
C_{max}	12498.03	13862.56	90.16	74.32–109.37
AUC_{0-72}	83459.07	86028.21	97.01	92.05–102.25
AUC_{0-inf}	106934.0	106145.1	100.74	91.80–110.56
t_{max}	[0.5 (0.3–3.0)]	[1.0 (0.3–12.0)]	NC	NC
$t_{½}$ (Harmonic mean)	26.9	24.3	NC	NC
LNG				
C_{max}	3489.67	3850.31	90.63	84.41–97.31
AUC_{0-72}	44641.70	44306.03	100.76	96.52–105.18
AUC_{0-inf}	51122.61	50768.79	100.70	96.36–105.23
t_{max}	[1.3 (0.8–4.0)]	[1.0 (0.8–1.8)]	NC	NC
$t_{½}$ (Harmonic mean)	23.1	23.7	NC	NC

C_{max} = Maximum plasma concentration (pg/ml)

$AUC_{0\text{-}tldc}$ = Area under the plasma concentration (AUC) versus time curve from time 0 to the tldc, time of last determinable concentration (pg·h/mL)

AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity (pg·h/mL)

t_{max} = Time of the maximum measured plasma concentration (h)

$t_{1/2}$ = Terminal phase half-life (h) –

NC = Not calculated

引用元：0031CA001 試験（資料番号 5.3.1.2-02）2. Synopsis の表を引用

	安全性 - 登録した被験者 28 例中 27 例が治験実施計画書に従って本試験を完了し、1 例が完了しなかった。第 2 期に被験者[redacted]が有害事象（軽度の嘔吐、対照薬の投与後 2 時間以内に発現）のため試験を中止した。 - 本試験中に全体で被験者の 64.3%（28 例中 18 例）において TEAE が 1 件以上報告された。最も頻度が高かった（3 件以上発現した）TEAE として、頭痛が 42.9%（28 例中 12 例）、不正子宮出血が 14.3%（28 例中 4 例）及び嘔吐が 7.1%（28 例中 2 例）で発現した。 - 有害事象はいずれも軽度から中等度で重度の有害事象は認められず、全ての被験者で試験完了時に継続していた有害事象はなかった。また、試験中に妊娠、重篤な有害事象及び死亡の報告はなかった。 - 被験者[redacted]において、スクリーニング検査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果は正常範囲内であったが、追跡調査来院（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）でスクリーニング時と比較してアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のわずかな増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加（上限値の 2 倍）が認められた。検査の結果、治験担当医師は被験者[redacted]がサイトメガロウイルス感染を発現し ALT 及び AST のわずかな上昇が生じ、その後自然回復したと結論付けた。 - 臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体検査のいずれにおいても臨床的に重要な変化はみられなかった。
結論	E4/LNG 配合錠投与後の E4 及び LNG の吸収率は、E4 錠及び LNG 錠の単剤併用投与後と比較してわずかに低かった。E4/LNG 配合錠投与後の E4 及び LNG の吸収量は、単剤併用投与後と同等であった。 E4 20 mg 及び LNG 150 μg の単剤併用又は配合錠の単回経口投与の忍容性は良好であった。
報告日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4 0031CA002 試験：

健康女性被験者を対象としたエステトロール水和物 20 mg/レボノルゲストレル 150 µg 錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響評価試験

（治験責任医師）	本試験は 1 ヵ国（ベルギー）にて治験担当医師 1 名により実施された。
治験実施施設	[redacted], ベルギー
被験者数	**計画時：**28 例 **解析時：**28 例
治験期間	**開始：**20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意書署名日） **完了：**20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院）
開発の相	第 I 相
適応症	避妊
公表文献（参考文献）	本報告の時点でなし。

目的：
本試験の主要目的は、E4 20 mg/LNG 150 µg 配合錠 1 錠を経口投与後の E4 及び LNG 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することであった。
本試験の副次目的は、E4 20 mg/LNG 150 µg 配合錠を空腹時及び食後に単回経口投与した場合の全般的な安全性及び忍容性を評価及び比較することであった。

試験デザイン：
健康女性被験者を対象とした単施設、非盲検、無作為化、釣り合い型、単回投与、2 剤 2 期 2 群クロスオーバー試験

主な選択基準：
18 歳以上 45 歳以下で BMI 18 kg/m²以上 30 kg/m²以下かつ体重 45 kg 以上の健康女性被験者

被験薬、用量、投与方法、ロット番号：
治療 B：夜間に 10 時間以上絶食後、米国食品医薬品局（FDA）が規定する高脂肪の朝食の開始 30 分後に E4 20 mg/LNG 150 µg 配合錠 1 錠を経口投与
E4 20 mg/LNG 150 µg 配合錠のロット番号は H1132、使用期限：20[redacted] 年[redacted] 月

対照薬、用量、投与方法、ロット番号：
治療 A：夜間に 10 時間以上絶食後、E4 20 mg/LNG 150 µg 配合錠 1 錠を経口投与
E4 20 mg/LNG 150 µg 配合錠のロット番号は H1132、使用期限：20[redacted] 年[redacted] 月

投与期間：
治療 A 及び治療 B の単回投与

評価基準：
<u>安全性</u>
有害事象、身体検査、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値の評価を実施した。
<u>薬物動態</u>
E4 及び LNG の PK 解析のため、血液検体を投与前並びに投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、1.75、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間後に採取した。血漿中濃度を有効な超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法による検出（UHPLC-MS/MS）を用いて評価した。E4 及び LNG の定量限界は 1.00 ng/mL であった。
各治療の血漿中 PK パラメータ［C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}tldc}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び消失速度定数（kel）］を算出した。

統計手法：
被験者数の決定において統計的検討は行わなかったが、被験者数 28 例は食事の影響試験における標準的な被験者数である。
安全性解析対象集団の全体について被験者の内訳、人口統計学的特性及び身体的特性（民族性、性別、女性の妊孕性の状況、年齢、体重、身長及び BMI）を要約した。
民族性、性別及び女性の妊孕性の状況は、各区分の被験者の例数及び割合を用いて頻度分布により要約した。民族性で複数の区分にチェックを入れた被験者は「複数」という名称の単一区分とした。割合の算出における分母は解析対象集団全体の被験者数とした。
PK 解析は全て Per-Protocol（PP）解析対象集団を用いて実施した。

PK 濃度
E4 及び LNG の血漿中濃度を、PP 解析対象集団について記述統計量を用いて治療及び設定した評価時点別に要約した。PP 解析対象集団の E4 及び LNG の平均濃度データについて平均濃度－時間プロファイルを提示した。これらの濃度について個々の濃度－時間プロファイルを提示した。

PK パラメータ
PP 解析対象集団について PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}tldc}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び kel）を濃度と同じ記述統計量を用いて治療別に要約した。また、C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$については幾何平均及び幾何平均の変動係数（CV%）を算出し、$t_{1/2}$については調和平均を算出した。
対数変換後の PK パラメータ $AUC_{0\text{-}tldc}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max} について ANOVA を実施した。
ANOVA モデルでは、投与群、治療及び投与期を固定効果とし、投与群内の被験者をランダム効果として用いた。投与群内の被験者を誤差項として用いて投与群を検定した。投与群の効果の検定では有意水準 10%を用いた。各分散分析で LSM、補正した治療間の平均値の差及びこれらの差に伴う標準誤差を算出した。統計解析は適切な Statistical Analysis Software®の手順を用いて実施した。
$AUC_{0\text{-}tldc}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max} のパラメータについて対数変換データを用いて治療間 LSM の差の 90% CI を算出した。各治療の比較として被験治療を対照治療と比較した。CI は対照治療の LSM に対する割合（%）として示した。
対照治療は E4 20mg/LNG 150 μg 配合錠 1 錠の空腹時投与（治療 A）とした。

安全性
安全性解析は全て安全性解析対象集団を用いて実施した。
被験者別一覧には病歴、手術歴、臨床検査値、ECG 及びバイタルサイン測定値に関する情報を含めた。また、全ての臨床的に重要な臨床検査値異常を別の一覧として示した。

結果

ベースライン特性－被験者の内訳

女性被験者は 1 例を除き（96.4%）白人で、年齢の中央値は 38.0 歳（範囲：18.7～45.8 歳）、BMI 中央値は 22.4 kg/m^2（18.1～29.1 kg/m^2）であった。
24 例（85.7%）は潜在的に妊孕性を有しており、4 例（14.3%）は卵管結紮術を受けていた。

薬物動態データ

表 2.7.6-3 E4 薬物動態パラメータ値の要約及び統計解析

Parameter	Geometric mean		Ratio (Test: Reference)	90% CI[a]
	Fed conditions: Test	Fasted conditions: Reference		
C_{max}	7881.7	11479.3	0.6866	0.5602, 0.8415
AUC_{0-tldc}	69386.8	77470.0	0.8957	0.8497, 0.9441
AUC_{0-inf}	97770.5	96513.7	1.0130	0.9425, 1.0888
	Arithmetic mean (%CV) or [Harmonic mean]			
C_{max}	8896.0 (49.5)	12460.3 (42.0)		
AUC_{0-tldc}	74442.1 (35.0)	82011.5 (31.9)		
AUC_{0-inf}	107700.6 (39.7)	102116.1 (31.3)		
t_{max}	1.4 (57.8)	0.9 (69.9)		
k_{el}	0.025 (61.967)	0.030 (47.643)		
$t_{½}$	[27.3]	[23.3]		

C_{max} = maximum plasma concentration (pg/mL)

AUC_{0-x} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to x hours postdose (pg·h/mL)

AUC_{0-inf} = AUC from time 0 to infinity (pg·h/mL)

t_{max} = time of the maximum measured plasma concentration (h)

k_{el} = terminal phase rate constant (1/h)

$t_{1/2}$ = terminal phase half-life (h)

[a] 90% confidence interval for the ratio of the geometric means of the Test and Reference treatments

引用元：0031CA002 試験（資料番号 5.3.1.2-03）2. Synopsis の表を引用

表 2.7.6-4 LNG 薬物動態パラメータ値の要約及び統計解析

Parameter	Geometric mean		Ratio (Test: Reference)	90% CI[a]
	Fasted conditions: Reference	Fed conditions: Test		
C_{max}	3288.7	3664.9	0.8973	0.7892, 1.0203
AUC_{0-tldc}	44547.0	40356.7	1.1038	1.0156, 1.1997
AUC_{0-inf}	50466.2	44670.3	1.1297	1.0392, 1.2282
t_{max}				
	Arithmetic mean (%CV) or [Harmonic mean]			
C_{max}	3567.8 (43.4)	3915.5 (37.6)		
AUC_{0-tldc}	47139.1 (36.3)	43078.4 (39.0)		
AUC_{0-inf}	53245.7 (33.7)	47600.3 (38.5)		
t_{max}	2.6 (52.1)	1.3 (38.2)		
k_{el}	0.031 (29.600)	0.032 (22.389)		
$t_{½}$	[22.5]	[21.5]		

C_{max} = maximum plasma concentration (pg/mL)

AUC_{0-x} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to x hours postdose (pg·h/mL)

AUC_{0-inf} = AUC from time 0 to infinity (pg·h/mL)

t_{max} = time of the maximum measured plasma concentration (h) kel = terminal phase rate constant (1/h)

$t_{1/2}$ = terminal phase half-life (h)

[a] 90% confidence interval for the ratio of the geometric means of the Test and Reference treatments

引用元：0031CA002 試験（資料番号 5.3.1.2-03）2. Synopsis の表を引用

安全性の結果

有害事象

本試験中に死亡及び SAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 件報告

され、被験者 [redacted] は空腹時の E4/LNG（治療 A）の初回投与 24 分後に嘔吐の TEAE を発現した。重度と判定された TEAE の報告はなかった。中等度と判定された TEAE は、E4/LNG 空腹時投与後に 4 例（14.8%）で報告され（頭痛 1 件、緊張性頭痛 1 件、嘔吐 2 件）、E4/LNG 食後投与後には報告されなかった。
TEAE が治験薬と関連ありと判定された TEAE は、E4/LNG 食後投与後は 7 例（25.9%）で報告され、E4/LNG 空腹時投与後は 4 例（14.8%）で報告された。治験責任医師によって治験薬と関連ありと判定された TEAE はいずれも軽度と判定された。
全体として、本治験の被験者 28 例中 20 例（71.4%）で TEAE が 1 件以上報告され、E4/LNG 食後投与後は 28 件、E4/LNG 空腹時投与後は 19 件であった。

最も報告頻度が高かった試験治療下で発現した有害事象は頭痛［E4/LNG 食後投与後 8 例（29.6%）、E4/LNG 空腹時投与後 3 例（11.1%）］、浮動性めまい［E4/LNG 食後投与後 2 例（7.4%）、E4/LNG 空腹時投与後 1 例（3.7%）］及び嘔吐［E4/LNG 食後投与後 1 例（3.7%）、E4/LNG 空腹時投与後 3 例（11.1%）］であった。

表 2.7.6-5 有害事象の要約

Adverse event by preferred tem, n (%)	**Treatment A N=27**	**Treatment B N=27**	**Overall N=28**
Subjects with at least 1 AE	12 (44.4)	14 (51.9)	20 (71.4)
Most frequently (in >2 subjects/Treatment) reported TEAEs			
Headache	3 (11.1)	8 (29.6)	10 (35.7)
Dizziness	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (10.7)
Vomiting	3 (11.1)	1 (3.7)	3 (10.7)
n (%) deaths	0	0	0
n (%) with ≥1 serious TEAE(s)	0	0	0
n (%) of treatment stopped due to AE(s)	1 (3.7)	0	1 (3.6)

N=number of subjects with data; n=number of subjects with that observation
引用元：0031CA002 試験（資料番号 5.3.1.2-03）2. Synopsis の表を引用

臨床検査パラメータ：
本試験中に臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。したがって、TEAE として報告された異常はなかった。
第 2 期の Day -1 に被験者 1 例で尿妊娠検査陽性が認められた。その後、同日に血清妊娠検査を実施し、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）値は 104 IU/L（正常範囲：2.4 IU/L 以下）であった。超音波検査により妊娠終了予定日は 2014 年 12 月 29 日と推定された。2014 年 12 月 29 日（妊娠 40 週）に健康な男児（3 kg、50 cm）を自然分娩にて出産した。この男児の入院延長又は特別な治療の必要はなかった。
身体検査
本試験中、口唇ヘルペス感染を発現した 1 例を除き身体検査における異常は認められなかった。本事象は軽度の TEAE と報告され、治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された。
ECG パラメータ
予定された評価時点で認められた ECG パラメータに、治験責任医師により臨床的に重要と判断された異常は認められなかった。

結論
E4 20mg/LNG 150 μg 配合錠の食後単回経口投与後の E4 及び LNG の吸収率は、E4 20mg/LNG 150 μg 配合錠の空腹時単回経口投与後と比較してわずかに低かった。この結果は、LNG の吸収率よりも E4 の吸収率の方がより顕著であった。E4 20mg/LNG 150 μg 配合錠の食後単回経口投与後の E4 及び LNG の吸収量は、E4 20mg/LNG 150 μg 配合錠の空腹時単回経口投与後と同等であった。 E4/LNG 配合錠の食後投与は安全かつ良好な忍容性を示すと考えられる。
報告日（版）：20■年■月■日（最終）

2.7.6.5 Es0001-C101 試験：

健康女性被験者を対象とした E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響評価試験

治験担当医師：
[redacted], 治験責任医師

治験実施施設：
[redacted], ブルガリア

公表文献（参考文献）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で非公表

治験期間：
初回登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相：第 I 相

主要目的：
E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠の経口投与後の 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する。

副次目的：
E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠を空腹時及び食後に単回経口投与した場合の全般的な安全性及び忍容性を評価及び比較する。

試験デザイン及び実施：
本試験は単施設、非盲検、無作為化、釣り合い型、単回投与、2 剤 2 期 2 群クロスオーバー試験で、健康女性被験者 28 例を対象として医学的な監視下で実施した。
全ての被験者は各投与の 12 時間以上前に治験実施施設に来院し、各投与前に 10 時間以上絶食とした。全ての被験者が以下の 2 回の治療を受けた。
治療 A（対照治療）：E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠 1 錠を食事なしで（空腹時）投与
治療 B（被験治療）：E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠 1 錠を食事と共に（食後）投与
全ての被験者は初回投与期間（第 1 期）又は 2 回目の投与期間（第 2 期）のいずれかで治療 A 及び治療 B の両方を受けた。表 2.7.6-6 に示すように、被験者の約半数を治療 A の後に治療 B（投与群 AB）、残りの約半数を治療 B の後に治療 A（投与群 BA）に割り付けた。

表 2.7.6-6 治療順

Sequence	Period 1	Period 2
AB	Treatment A: 1 tablet 15 mg E4/3 mg DRSP in fasted conditions	Treatment B: 1 tablet 15 mg E4/3 mg DRSP in fed conditions
BA	Treatment B: 1 tablet 15 mg E4/3 mg DRSP in fed conditions	Treatment A: 1 tablet 15 mg E4/3 mg DRSP in fasted conditions

引用元：Es0001-C101（資料番号 5.3.1.2-04）2.0 Synopsis Table 1 を引用

図 2.7.6-1 に示すように、それぞれの期間の間に 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

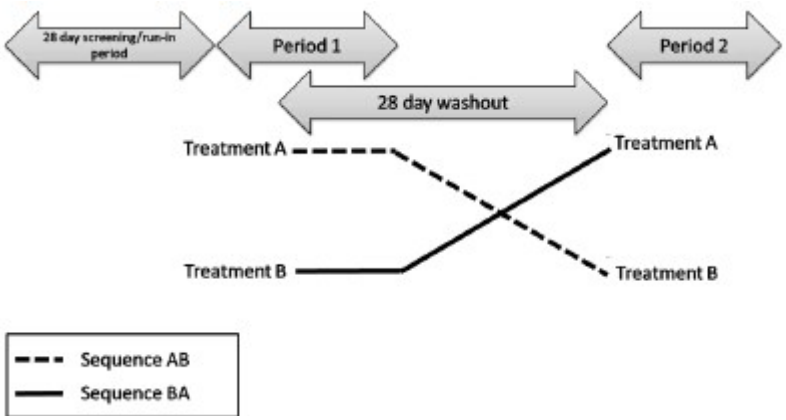


図 2.7.6-1 治験デザイン

引用元：Es0001-C101（資料番号 5.3.1.2-04）2.0 Synopsis Figure 1 を引用

E4 及び DRSP の PK 解析のため、血液検体を各投与前、投与 10、20、30 及び 45 分後、並びに投与 1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間後に採取した。
安全性については、試験全体を通して誘導的ではない全般的な質問を行い、自発的及び観察的な有害事象のモニタリングにより評価した。

解析対象集団：
適格性基準を満たす健康女性被験者を選択し本試験への参加を認めた。

被験者数：
28 例

主な選択基準：
参加候補者が以下の基準を全て満たした場合、本試験に登録可能とした：

- 明らかに健康な女性
- 18 歳以上 45 歳以下
- スクリーニング来院前 3 ヵ月間にいかなる形式のタバコ又はニコチンも使用していない非喫煙者
- BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下かつ体重 45kg 以上
- スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性かつ投与前の尿妊娠検査で陰性
- 試験期間全体で非ホルモン避妊法の二重バリア法を使用する意思があること

主な除外基準：
参加候補者が以下のいずれかの基準に該当した場合、本試験に登録しなかった、又は本試験の参加を中止した：

以下のいずれかの使用

- 初回投与前 3 ヵ月以内のプロゲステロンのみによる避妊法（ミニピル、インプラント又は子宮内器具）

- 初回投与前 6 ヵ月以内のプロゲステロンデポ剤又はホルモン注射剤による避妊法（例：[redacted]）

他のホルモン避妊法の使用（初回投与前 28 日以内）
以下の使用

- 初回投与前 28 日以内から試験完了までの間の CYP3A4 の機能に作用する何らかの処方薬（甲状腺ホルモンサプリメントを除く）又は生薬サプリメント（例：セントジョーンズワート）
- 治験薬の初回投与前 14 日以内から試験完了までの間の市販薬（パラセタモールを含む）又は栄養サプリメント（ビタミン剤を含む）

被験薬、用法及び投与方法、ロット番号：
治療 A（対照治療）：E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠を食事なしで経口投与（空腹時）
治療 B（被験治療）：E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠を食事と共に経口投与（食後）
ロット番号：H1468

投与期間：
スクリーニング評価（初回投与前 28 日以内）から試験後の追跡調査来院まで、各被験者の試験期間を約 9 週間とした。

評価基準：
安全性：
安全性については、試験全体を通して誘導的ではない全般的な質問を行い、自発的及び観察的な有害事象のモニタリングにより評価した。また、バイタルサイン、ECG、臨床検査の結果をモニタリングした。
薬物動態：
表 2.7.6-7 の定義に従い、E4 及び DRSP についてノンコンパートメント解析により以下の PK パラメータを算出した：C_{max}、C_{max} 到達時間（t_{max}）、$AUC_{0\text{-}tldc}$、投与 0 時間から無限大時間までの曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、終末相消失速度定数（kel）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）。

表 2.7.6-7 PK パラメータ

PK parameter	Definition
C_{max}	Maximum plasma concentration.
t_{max}	Time of the maximum measured plasma concentration. If the maximum value occurred at more than one time point, t_{max} was defined as the first time point with this value.
$AUC_{0\text{-}tldc}$	Area under the plasma concentration versus time curve, from time 0 to the last determined concentration (tldc), time of last determinable concentration, as calculated by the linear trapezoidal method.
$AUC_{0\text{-}inf}$	The $AUC_{0\text{-}inf}$ was calculated as the sum of $AUC_{0\text{-}tldc}$ plus the ratio of the last measurable plasma concentration to the Kel.
Kel	The Kel was calculated by linear least-squares regression analysis of the terminal phase of the logarithm concentration versus time curve.
$t_{1/2}$	The $t_{1/2}$ parameter was calculated as 0.693/Kel.

引用元：Es0001-C101（資料番号 5.3.1.2-04）2.0 Synopsis Table2 を引用

統計手法：
全体的に、連続変数は記述統計を用いて要約した。連続変数について提示した記述統計量は、幾何平均、SD、最大値、中央値及び最小値であった。上記の記述統計量に加えて、PK 濃度及びパラメータの要約では相対標準偏差（すなわち CV%）も算出した。
全ての分類変数について数及び割合を用いて頻度分布を提示した。
被験者数の決定：

被験者数の決定において統計的検討は行わなかったが、過去の PK パラメータの結果に基づき被験者数を 28 例とした。

薬物動態：

全ての PK パラメータについて記述統計量を算出した。また、C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について GM 及び GM の CV%を算出し、$t_{1/2}$ の調和平均を算出した。

対数変換後の PK パラメータ C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について Statistical Analysis Software による線形混合効果モデルを用いて ANOVA を実施した。ANOVA モデルでは、投与群、治療及び投与期を固定効果とし、投与群内の被験者をランダム効果として用いた。投与群内の被験者を誤差項として用いて投与群を検定した。投与群の効果の検定では有意水準 10%を用いた。各 ANOVA では幾何最小二乗平均（GLSM）及びその 95% CI 並びに GLMS 比（被験治療「B」に対する対照治療「A」の比）及びその 90% CI を算出した。

要約：

被験者

計 28 例の被験者を本試験の対象とし、このうち 14 例を治療 A の後に治療 B（投与群 AB）、14 例を治療 B の後に治療 A（投与群 BA）に割り付けた。

重大な治験実施計画書からの逸脱の報告はなかった。28 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、これらの被験者を安全性解析対象集団とした。このうち 24 例が本試験を完了し、これらの被験者を PP 解析対象集団とした。4 例が本試験を中止し、2 例は有害事象のため中止（各投与群 1 例）、投与群 AB の 1 例は追跡不能、投与群 AB の 1 例は同意を撤回した。

薬物動態の評価

表 2.7.6-8 記述統計解析の要約－PP 解析対象集団

		E4		DRSP	
		Fasted conditions (N = 24)	Fed conditions (N = 24)	Fasted conditions (N = 24)	Fed conditions (N = 24)
C_{max} (ng/mL)	GM	14.33	7.20	27.72	20.68
t_{max} (h)	HM	0.45	0.67	1.23	1.76
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (ng.h/mL)	GM	60.14	56.02	295.04	316.68
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	GM	62.83	65.10	366.23	394.90
Kel (1/h)	Mean	0.04	0.04	0.02	0.02
$t_{1/2}$ (h)	HM	18.58	19.42	30.29	29.75

Treatment A (Reference): a single 15 mg E4/3 mg DRSP tablet without food (fasted)

Treatment B (Test): a single 15 mg E4/3 mg DRSP tablet with food (fed)

GM: Geometric Mean

HM: Harmonic Mean

引用元：Es0001-C101（資料番号 5.3.1.2-04）2.0 Synopsis の表を引用

表 2.7.6-9 分散分析の要約－PP 解析対象集団

E4	GLSMs:		Ratio of GLSMs	
	Fasted conditions	Fed conditions	Ratio (Fed/Fasted)	[90% CI]
C_{max} (ng/mL)	14.13	7.20	0.51	[0.37 ; 0.70]
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (ng.h/mL)	60.21	56.34	0.94	[0.86 ; 1.02]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	64.56	65.28	1.01	[0.86 ; 1.19]
DRSP	**GLSMs:**		**Ratio of GLSMs**	
	Fasted conditions	Fed conditions	Ratio (Fed/Fasted)	[90% CI]
C_{max} (ng/mL)	27.61	20.65	0.75	[0.66 ; 0.84]
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (ng.h/mL)	295.54	317.32	1.07	[1.04 ; 1.11]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	366.19	395.82	1.08	[1.02 ; 1.14]

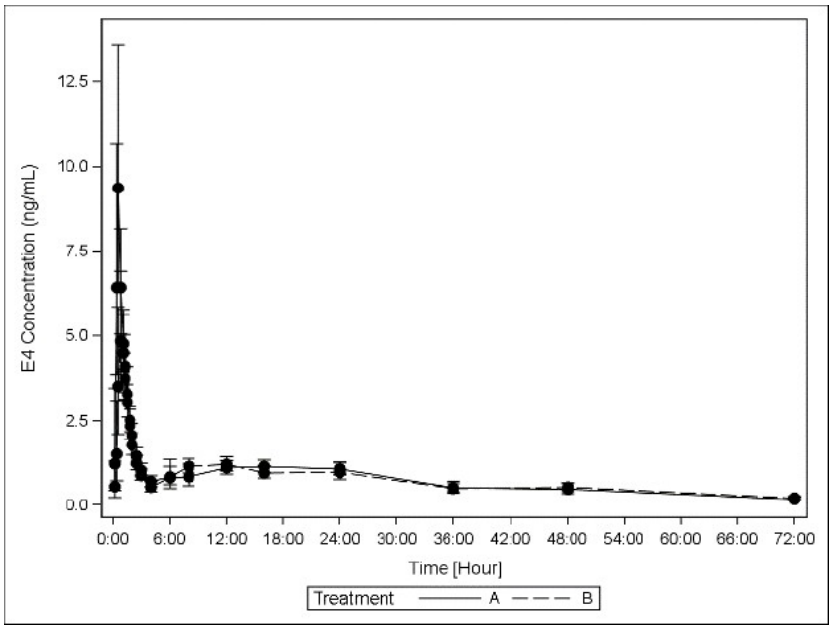
Treatment A (Reference): a single 15 mg E4/3 mg DRSP tablet without food (fasted)

Treatment B (Test): a single 15 mg E4/3 mg DRSP tablet with food (fed)

Mixed model on log-transformed data

GLSMs: Geometric Least Square Means

引用元：Es0001-C101（資料番号 5.3.1.2-04）2.0 Synopsis の表を引用



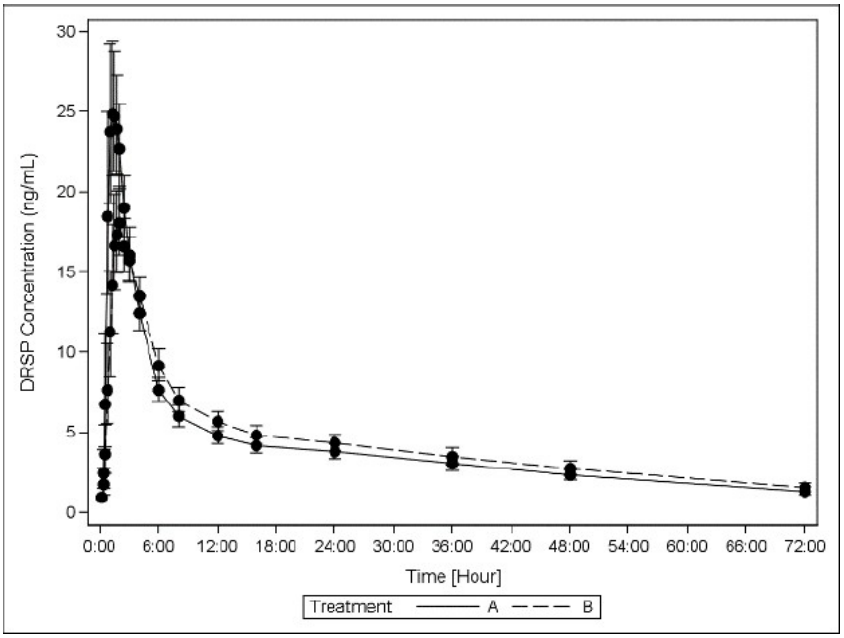


図 2.7.6-2 72 時間の検体採取期間全体における投与別 E4 及び DRSP の平均濃度－時間プロファイル

引用元：Es0001-C101（資料番号 5.3.1.2-04）2.0 Synopsis の図を引用

E4 の薬物動態

投与前、血漿中に E4 は検出されなかった。E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠の投与後の E4 濃度上昇は空腹時投与（治療 A）と比較して食後投与（治療 B）の方が遅く、程度が小さかった。E4 の C_{max} は E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠の空腹時投与（治療 A）と比較して食後投与（治療 B）の方が低く、GLSM 比は 0.51 で 90% CI は許容範囲である 80%～125%の範囲外であった（0.37；0.70）。ピーク濃度の到達も食後投与と比較して空腹時投与の方が速かった。これらの結果から、E4 の C_{max} に対する食事の影響が示された。

ただし、E4 の吸収量は空腹時投与（治療 A）と食後投与（治療 B）で同様であったことも考

慮に入れる必要がある。$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の GLSM 比はそれぞれ 0.94 及び 1.01 で、治療 A と治療 B の間の差の 90% CI は生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であった（$AUC_{0\text{-}tldc}$ では 0.86；1.02、$AUC_{0\text{-}inf}$ では 0.86；1.19）。
濃度はピーク到達後に低下し、初めは空腹時投与の方が食後投与より速く低下した。約 1 時間後には E4 濃度は両投与群で同様となり、検体採取期間終了時（72 時間）まで同様の濃度を維持した。
全体的な濃度－時間プロファイルから、72 時間の期間全体の大半で空腹時及び食後投与後の E4 濃度は同様であった。

DRSP の薬物動態

投与前の血漿中に DRSP は検出されなかった。E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠の投与後の DRSP 濃度上昇は空腹時投与（治療 A）と比較して食後投与（治療 B）の方が遅く、程度が小さかった。DRSP の C_{max} は E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠の空腹時投与（治療 A）と比較して食後投与（治療 B）の方が低く、DRSP の C_{max} の GLSM 比は 0.75 で、その 90% CI は許容範囲である 80%～125%の範囲外であった（0.66；0.84）。ピーク濃度の到達も食後投与と比較して空腹時投与の方が速かった。これらの結果から、DRSP の C_{max} に対する食事の影響が示された。
ただし、E4 の吸収量は空腹時投与（治療 A）と食後投与（治療 B）で同様であったことも考慮に入れる必要がある。$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の GLSM 比はそれぞれ 1.07 及び 1.08 で、治療 A と治療 B の間の差の 90% CI は生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であった（$AUC_{0\text{-}tldc}$ では 1.04；1.11、$AUC_{0\text{-}inf}$ では 1.02；1.14）。
濃度はピーク到達後に低下し、空腹時投与の方が食後投与より速く低下した。約 3 時間後には空腹時投与の DRSP 濃度は食後投与の場合と同様の値まで低下し、検体採取期間終了時（72 時間）まで食後投与後の濃度は空腹時投与後と同様の値を維持した。
全体的な濃度－時間プロファイルから、72 時間の期間全体の大半で空腹時及び食後投与後の DRSP 濃度は同様であった。

<u>安全性</u>

28 例中 24 例（85.7%）が治療 A 及び治療 B の両方を受けた。4 例は両方の治療を受けなかった。

（1） そのうち 3 例について、被験者 [redacted] は有害事象（血管攣縮）のため中止、被験者 [redacted] は同意撤回、被験者 [redacted] は追跡不能であったため、初回治療として治療 A を受けたが、2 回目の治療として治療 B を受けなかった。

（2） 被験者 [redacted] は有害事象（嘔吐）のため治験を中止したため、初回治療として治療 B を受けたが 2 回目の治療として治療 A を受けなかった。

治験中止に至った嘔吐の症例及び血管攣縮の症例はいずれも治療との関連なしと判定された。
15 例（54%）で計 23 件の有害事象が報告された。有害事象を発現した被験者の割合は治療 A の投与後と治療 B の投与後で同様であった［治療 A の投与後 10 例（37%）、治療 B の投与後 9 例（36%）］。有害事象はいずれも TEAE で、12 例（全被験者の 43%）では TEAE が治療に関連ありと判定され、その頻度は治療 A の投与後［9 例（33%）］の方が治療 B の投与後［5 例（20%）］より高かった。15 例のうち大半が軽度の有害事象を報告し［13 例（46%）］、3 例（11%）は中等度の有害事象を各 1 件報告した（治療 A の投与後 1 例、治療 B の投与後 2 例）。重度の有害事象の報告はなかった。
被験者における SAE の報告はなく、死亡は認められなかった。
有害事象を発現した 15 例の大半が 1 件のみ（8 例；29%）又は 2 件（6 例；21%）の有害事象を報告し、1 例は 3 件の有害事象を報告した。被験者における 4 件以上の有害事象の報告はなかった。
有害事象を発現した 15 例のうち大半が神経系障害（12 例；43%）、特に頭痛（11 例；39%）を発現していた。頭痛の症例はいずれも治療と関連ありと判定された。

結論： E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠 1 錠の経口投与後の E4 及び DRSP の吸収率は、空腹時投与と比較して食後投与ではわずかに低かった。この結果は、DRSP の吸収率よりも E4 の吸収率の方がより顕著であった。E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠 1 錠の経口投与後の E4 及び DRSP の吸収量は、食後投与と空腹時投与で同等であった。 E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠 1 錠の投与は安全かつ良好な忍容性であると考えられる。
報告日（版）：20■年■月■日（最終）

2.7.6.6 MIT-Es001-C112 試験：

健康女性被験者を対象として E4 15 mg 及び DRSP 3 mg を含有する COC とエチニルエストラジオール（EE）0.02 mg 及び DRSP 3 mg を含有する COC（Yaz®）を比較した、非盲検、単回投与、無作為化、2 期 2 剤 2 群クロスオーバー、比較バイオアベイラビリティ試験

治験依頼者／企業名： Estetra SPRL	被験薬名： E4/DRSP 15/3 mg	有効成分名： E4/DRSP
治験責任医師： [redacted]		
治験実施施設： [redacted], 米国		
公表文献（参考文献）：なし		
治験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		**開発の相：**第 I 相
目的：主要目的 本試験の主要目的は、E4/DRSP 15/3 mg の配合剤（被験薬）と EE/DRSP 0.02/3 mg の配合剤（対照薬）を空腹時投与した場合の DRSP の吸収率及び吸収量を比較することであった。 **副次目的** 本試験の副次目的は、健康女性被験者を対象として E4/DRSP 15/3 mg の配合剤及び EE/DRSP 0.02/3 mg の配合剤の単回経口投与の全般的な安全性を評価することであった。		
試験方法： 本試験は E4/DRSP 15/3 mg の単回投与（治療 A）と EE/DRSP 0.02/3 mg の単回投与（治療 B）のバイオアベイラビリティを比較した、非盲検、単回投与、無作為化、2 期 2 剤 2 群クロスオーバー試験であった。 最長 28 日間のスクリーニング期終了後、被験者は第 1 期の Day -1 の夕方に治験実施施設に入院した。14 日間以上のウォッシュアウト期間を経て、被験者は第 2 期の Day -1 の夕方に治験実施施設に入院した。各投与期に被験者は空腹条件下で Day 1 の朝に治療 A 又は治療 B のいずれかの単回経口投与を受け、治験実施施設に滞在し、48 時間の投与後 PK 評価用検体の採取後、Day 3 の朝に退院した。退院後、被験者は Day 4（投与 72 時間後）、Day 5（投与 96 時間後）、及び Day 6（投与 120 時間後）の朝に徒歩で治験実施施設に来院し、PK 評価用の血液検体の採取を受けた。第 2 期の治験薬投与後 5 日以上（Day 6）経過後、被験者は治験実施施設で治験終了来院を完了した。		
被験者数（計画時及び解析時）： 本試験では被験者計 28 例、投与順序 A-B 及び B-A に各 14 例の登録を計画した。全体で 1 例が治験責任医師の判断で投与順序 B-A の投与を中止し、計 27 例が両方の治験薬投与を受けて本試験を完了した。		
診断基準及び主な選択基準： 同意書の提出時点で 18～50 歳の健康女性被験者で、スクリーニング時の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、体重が 45 kg 以上であること。		

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：	
	投与 A：E4/DRSP
有効成分	E4（エストロゲン）及び DRSP（プロゲスチン）
作用	排卵抑制
適応	避妊
力価	E4 15 mg と DRSP 3 mg の配合
剤形	錠剤
投与方法	経口投与
ロット番号	H1583
使用期限	20■年■月■日
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：	
	投与 B：EE/DRSP（Yaz® －米国にて調達）
有効成分	EE（エストロゲン）及び DRSP（プロゲスチン）
作用	排卵抑制
適応	避妊
力価	EE 0.02 mg と DRSP 3 mg の配合
剤形	錠剤
投与方法	経口投与
ロット番号	KT03BF2
使用期限	20■年■月■日
投与期間： 被験者は被験薬の投与を 1 回及び対照薬の投与を 1 回、14 日間以上の間隔をあけて計 2 回の投与を受けた。	
評価基準：	
薬物動態 血漿中 DRSP の PK パラメータを、可能かつ適切であれば各被験者プロファイルで（すなわち投与別に）ノンコンパートメント解析により Phoenix WinNonlin ソフトウェア（v8.0 又は直近のバージョン、Certara USA, Inc.、米国）を用いて以下のパラメータについて推定した。	

パラメータ	定義
t_{lag}	最初に測定可能な濃度が得られるまでの時間
t_{max}	最高濃度到達時間
t_{last}	最終測定可能濃度が得られるまでの時間
C_{max}	最高血漿中濃度
AUC_{0-24}	投与 0 時間から投与 24 時間後までの AUC
$AUC_{0-tlast}$	投与 0 時間から最終測定可能濃度が得られる時間までの AUC
AUC_{0-inf}	投与 0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC\%_{ext}$	最終測定可能濃度が得られる時間から無限大時間までの AUC の無限大時間までの AUC に対する割合
$t_{1/2}$	終末相消失半減期
lambda-z	曲線の終末相（対数線形）の一次速度定数
CL/F	F（投与量に占めるバイオアベイラビリティ）が不明として算出した単回血管外投与後の見かけの全身クリアランス
Vz/F	F（投与量に占めるバイオアベイラビリティ）が不明として AUC_{0-inf} を用いて算出した単回血管外投与後の終末相に基づく見かけの分布容積
Frel C_{max}	C_{max} に基づく相対的バイオアベイラビリティ
Frel AUC_{0-last}	AUC_{0-last} に基づく相対的バイオアベイラビリティ
Frel AUC_{0-inf}	AUC_{0-inf} に基づく相対的バイオアベイラビリティ

安全性

安全性について、試験全体を通して非暗示的な方法による全般的な質問で自発的、観察的及び誘導的に実施した TEAE のモニタリング、身体検査、バイタルサイン及び臨床検査結果により評価した。

統計手法：

PK パラメータである C_{max}、$AUC_{0-tlast}$ 及び AUC_{0-inf} について正式な統計解析を実施した。PK パラメータを自然対数に変換し、混合効果モデルを用いて解析した。モデルでは投与、投与期及び投与群を固定効果とし、投与群内の被験者をランダム効果とした項を含めた。帰無仮説は、被験薬と対照薬の間（すなわち治療 A と治療 B の比較）に差がないこととした。

適切な投与期間内に両治療を完了し、PK パラメータの信頼できる推定値がある被験者のみを統計解析に含めた。

モデルから得られた補正後の平均値及び被験薬と対照薬との間の差の補正後の平均値並びにその 90% CI を対数スケールから逆変換して補正後の幾何平均、補正後の幾何平均比及び幾何平均比の 90% CI を求めた。比較に関連する p 値及び被験者間のばらつきの値も提示した。

また、各混合効果の自由度、F 値及び対応する有意性の p 値を提示した。

実際に受けた投与及び実際の投与群を用いて統計解析を実施した。モデルは Statistical Analysis Software ソフトウェアの PROC MIXED 手順を用いて適合させ、解析方法は制限付き最尤法と指定し、Kenward-Roger 法により算出した固定効果の自由度を分母とした。

統計解析の基礎となる分布仮定を、残差プロットの目視により評価した。正規確率プロットにより正規性を検討し、残差をモデルの予測値に対してプロットすることにより等分散性を評価した。

PK パラメータに関連する全ての統計検定は両側検定として行い、有意水準 10%を用いて解釈し、90%（両側）Cl を得た。

要約－結論：

薬物動態の結果

健康女性被験者を対象とし、DRSP を E4 との配合剤として（E4/DRSP 15/3 mg、被験薬）及び EE との配合剤として［EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）、対照薬］単回経口投与後の、DRSP の血漿中 PK パラメータの幾何平均［幾何変動係数（CV%）］を以下に示す。

Regimen	**Test**	**Reference (Yaz®)**
Dose level **No. of Subjects** **Parameter**	**E4/DRSP 15/3 mg** **n=27**	**EE/DRSP 0.02/3 mg** **n=27**
t_{lag}[a] (h)	0.250 (0.00 to 0.50)	0.250 (0.00 to 0.50)
t_{max}[a] (h)	2.000 (1.00 to 3.02)	1.500 (0.75 to 6.00)
t_{last}[a] (h)	120.000 (72.00 to 120.68)	120.000 (96.00 to 121.05)
C_{max} (ng/mL)	35.0 (22.4)	36.0 (25.0)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng.h/mL)	229 (20.5)	236 (22.3)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng.h/mL)	453 (25.0)	493 (25.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	504 (26.3) [n=26]	556 (28.0)
$t_{1/2}$ (h)	38.202 (22.5)	37.729 (22.7)
CL/F (mL/min)	99.3 (26.3) [n=26]	89.9 (28.0)
V_z/F (L)	322 (23.0) [n=26]	294 (26.6)
Frel C_{max} (%)	97.009 (29.1)	NC
Frel $AUC_{0\text{-}tlast}$ (%)	91.943 (12.4)	NC
Frel $AUC_{0\text{-}inf}$ (%)	91.645 (14.1) [n=26]	NC

a Median (range), NC, not calculated; n, number of subjects with an observation.

DRSP を対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）として単回経口投与後、DRSP は迅速に吸収され、t_{max} 中央値は 1.50 時間であった。DRSP の終末相 $t_{1/2}$ の幾何平均は 37.73 時間で、これは過去に認められた結果と一致する。

被験薬である E4/DRSP 15/3 mg 投与後の DRSP の吸収は、対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）と比較して変化は認められず、t_{max} 中央値は 2.00 時間であった。DRSP の消失は被験薬である E4/DRSP 15/3 mg において変化はみられず、終末相 $t_{1/2}$ の幾何平均は 38.20 時間であった。

曝露に関連するばらつきは投与間で同様で、両投与の幾何平均 CV%は C_{max} では 22.4%～25.0%の範囲、AUC では 20.5%～28.0%の範囲であった。

C_{max} に基づく DRSP のピーク血漿中曝露は、被験薬である E4/DRSP 15/3 mg 投与後と対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）投与後で同程度であり、相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は 97.26%（88.63%、106.72%）で、統計的有意差がないことが確認された。

$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく全体の曝露は、被験薬である E4/DRSP 15/3 mg 投与後の方が対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）投与後よりも低く、その差は統計的有意な値を示し、それぞれの比（90% CI）は 92.11%（88.68%、95.68%）及び 91.65%（87.89%、95.56%）であった。この比較的軽微な差での統計的有意性は、正式な統計解析の結果において認められた被験者間のばらつきが非常に低かったことに起因すると考えられた。投与期の効果は結果又は結論の全体的な解釈に影響しないと判定された。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のそれぞれについて、被験薬／対照薬の比の 90% CI は生物学的同等性の業界における標準的な許容範囲である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

安全性の結果

被験薬である E4/DRSP 15/3 mg と対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）の空腹時投与は健康女性被験者において良好な忍容性を示した。

TEAE の全体の発現率は低かった。TEAE はいずれも軽度で、本試験終了までに回復した。治験薬に関連する TEAE の報告は、被験薬である E4/DRSP 15/3 mg と比較して、対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）の方が多かった。被験薬である E4/DRSP 15/3 mg では治験薬と関連ありと判定された TEAE の報告はなく、対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）では治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された軽度の TEAE として月経遅延、頭痛及び腟出血が計 4 件報告された。

本試験中に新たな安全性上のシグナルは検出されなかった。投与後の臨床検査パラメータ、バイタルサイン又は身体検査のいずれにおいても臨床的に重要な所見はみられなかった。

結論

被験薬である E4/DRSP 15/3 mg 配合剤の C_{max} に基づく DRSP のピーク血漿中曝露は、対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）と同程度であり、相対的バイオアベイラビリティに統計的有意差がないことが確認された。さらに、被験薬／対照薬の比の 90% CI について、上限値及び下限値が許容範囲である 80.00%～125.00%の範囲内であったことから、両者は同等であると判定した。

被験薬である E4/DRSP 15/3 mg 配合剤の $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく全体の血漿中曝露は、対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）よりわずかに低く、これらの差は統計的に有意であった。しかし、被験薬／対照薬の比の 90% CI の上限値及び下限値が許容範囲である 80.00%～125.00%の範囲内であったことから、両者は同等であると判定した。

DRSP の吸収率は、被験薬である E4/DRSP 15/3 mg と対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）とで一致しており、t_{max} 中央値はそれぞれ 2.00 時間及び 1.50 時間であった。

DRSP の消失は、被験薬である E4/DRSP 15/3 mg と対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）と比較して差はみられず、幾何平均終末相 $t_{1/2}$ は両投与ともに約 38 時間であった。

被験薬である E4/DRSP 15/3 mg と対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）はいずれも健康女性被験者で良好な忍容性が認められた。

被験薬である E4/DRSP 15/3 mg では治験薬と関連ありと判定された TEAE の報告はなく、対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）では治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された軽度の TEAE が 4 件報告された。

TEAE はいずれも軽度で、本試験終了までに回復した。

投与後の臨床検査パラメータ、バイタルサイン又は身体検査のいずれにおいても臨床的に重要な所見はみられなかった。

報告日：20■年■月■日

2.7.6.7 MIT-Es001-C113 試験：

健康女性被験者を対象として E4 15 mg 及び DRSP 3 mg を含有する COC とエチニルエストラジオール（EE）0.03 mg 及び DRSP 3 mg を含有する COC（Yasmin®）を比較した、非盲検、単回投与及び反復投与、無作為化、2 期 2 剤 2 群クロスオーバー、比較バイオアベイラビリティ試験

治験依頼者／企業名： Estetra SPRL	被験薬名： E4/DRSP 15/3 mg	有効成分名： E4/DRSP
治験責任医師： [redacted]		
治験実施施設： [redacted], 米国		
公表文献（参考文献）：なし		
治験期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		**開発の相：**第 I 相

目的：主要目的

本試験の主要目的は、E4/DRSP 15/3 mg の配合剤（被験薬）と EE/DRSP 0.03/3 mg の配合剤（対照薬）を空腹時に単回投与及び 14 日間反復投与した場合の DRSP の吸収率及び吸収量を比較することであった。

副次目的

- 健康女性被験者を対象として E4/DRSP 15/3 mg の配合剤及び EE/DRSP 0.03/3 mg の配合剤の単回経口投与及び 14 日間反復投与の全般的な安全性を評価すること。
- E4/DRSP 15/3 mg 及び EE/DRSP 0.03/3 mg の薬力学（PD）パラメータ（レニンアンジオテンシンアルドステロンシステム、遊離テストステロン及び C 反応性蛋白（CRP）に与える影響を評価すること。

試験方法：

本試験は空腹時の健康女性被験者を対象とした、非盲検、単回投与及び反復投与、無作為化、2 期 2 剤 2 群クロスオーバー試験であった。

本試験は最長 28 日間のスクリーニング期、それぞれ 24 日ずつの 2 つの治療期及び治療期 2 最終日の試験終了来院から構成された。

被験者は E4/DRSP 15/3 mg（治療 A、被験薬）及び EE/DRSP 0.03/3 mg（治療 B、対照薬）の 2 つの治療を受けた。治療は無作為化されたスケジュール（A-B 又は B-A）に従って連続的に実施された。

被験者は第 1 期の Day -1 の朝に無作為化された。被験者は第 1 期の Day -1 に治療 A 又は治療 B の単回経口投与を受け、その後 4 日間（Day-2～5）は治療を受けず、Day6～19 の 14 日間に同じ治療を受けた。14 日間以上のウォッシュアウト期間を経て、被験者は第 2 期の Day -1 に他方の薬剤の経口投与を受け、4 日間の無治療期間の後、同じ治療を 14 日間受けた。

被験者数（計画時及び解析時）：

59 例がスクリーニングされ、30 例が組入れられて投与を受け、27 例（90.0%）が試験を完了した。3 例が中止し、2 例（6.67%）は薬物乱用テストの陽性により、1 例（3.33%）は COVID-19 PCR テストに陽性で、治験責任医師の裁量により中止された。

30 例全例が最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。PK 解析対象集団 1、PK 解析対象集団 2 及び PD 解析対象集団はそれぞれ 27 例（90%）が含まれた。

診断基準及び主な選択基準：

スクリーニング時点で 18～50 歳の健康女性被験者で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、体重が 45 kg 以上であること。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：	
	投与 A：E4/DRSP
有効成分	E4（エストロゲン）及び DRSP（プロゲスチン）
作用	排卵抑制
適応	避妊
力価	E4 15 mg と DRSP 3 mg の配合
剤形	錠剤
投与方法	経口投与、空腹時 [a]
ロット番号	H1583
使用期限	20■年■月

[a] Day 1（単回投与）及び Day 19（反復投与期の最終投与）は空腹時に経口投与した。

240 mL の無炭酸水を治験薬とともに与えた。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：	
	投与 B：EE/DRSP（Yasmin® －米国にて調達）
有効成分	EE（エストロゲン）及び DRSP（プロゲスチン）
作用	排卵抑制
適応	避妊
力価	EE 0.03 mg と DRSP 3 mg の配合
剤形	錠剤
投与方法	経口投与、空腹時 [a]
ロット番号	KT05S1C
使用期限	20■年■月

[a] Day 1（単回投与）及び Day 19（反復投与期の最終投与）は空腹時に経口投与した。

240 mL の無炭酸水を治験薬とともに与えた。

投与期間：

被験者は治験薬の単回経口投与、4 日間の無治療期間の後、同じ治験薬の 14 日間反復投与を、14 日以上の間隔をあけて 2 回受けた。被験者は治療期 2 の最終投与 7 日後にフォローアップ検査を受けた。

評価基準：

薬物動態

血漿中 DRSP の PK パラメータを、可能かつ適切であれば各被験者に対し、ノンコンパートメント解析により Phoenix® WinNonlin®ソフトウェア（v8.0 又は直近のバージョン、Certara USA, Inc.、米国）を用いて推定した。血漿中 PK パラメータは以下に示した定義により検査された

パラメータ	定義
T_{max}	最高濃度到達時間
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}[a]	投与間（投与時から投与 24 時間後）の最低血漿濃度
C_{av}[a]	平均濃度（AUC_{0-24}/24）
AUC_{0-24}	投与 0 時間から投与 24 時間後までの AUC
$AUC_{0-tlast}$	投与 0 時間から最終測定可能濃度が得られる時間までの AUC
AUC_{0-inf}	投与 0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC_{\%ext}$	最終測定可能濃度が得られる時間から無限大時間までの AUC の無限大時間までの AUC に対する割合
$t_{1/2}$	終末相消失半減期
lambda-z	曲線の終末相（対数線形）の一次速度定数
CL/F	F（投与量に占めるバイオアベイラビリティ）が不明として単回血管外投与後の AUC_{0-inf} 又は反復血管外投与後の AUC_{0-24} を用いて算出した全身クリアランス
Vz/F	F（投与量に占めるバイオアベイラビリティ）が不明として単回血管外投与後の AUC_{0-inf} 又は反復血管外投与後の AUC_{0-24} を用いて算出した終末相に基づく見かけの分布容積
RAUC[a]	反復投与後の AUC_{0-24}／単回投与後の AUC_{0-24} に基づく累積比
Fluctuation[a]	ピークからトラフへの変動［(C_{max}-C_{min}）/C_{av}×100］

[a] After MD only

薬力学

PD の評価は血漿中アルドステロン、レニン（直接レニン濃度及び血漿中レニン活性）、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン（I 及び II）遊離テストステロン及び CRP を含めた。（一方、血漿中レニン活性、テストステロン及び CRP はサンプル量の不足により検査不可能であった。）

血中濃度データについては要約統計量（n、平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何 n、幾何平均、幾何 SD 及び幾何 CV%）を時点ごと、並びに血漿中アルドステロン、レニン（直接レニン濃度及び血漿中レニン活性）、アンジオテンシノーゲン及びアンジオテンシンごとに算出した。ベースラインからの変化量の要約統計も含めた。

安全性

安全性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、心電図及び身体診察により評価した。

統計手法：

PK パラメータである単回投与 Day1 の C_{max}、$AUC_{0-tlast}$ 及び AUC_{0-inf}、並びに反復投与 Day19 の C_{max}、AUC_{0-24} についてそれぞれ正式な統計解析を実施した。PK パラメータを自然対数に変換し、混合効果モデルを用いて解析した。モデルでは投与、投与期及び投与群を固定効果とし、投与群内の被験者をランダム効果とした項を含めた。帰無仮説は、E4/DRSP 15/3 mg（被験薬）と EE/DRSP 0.03/3 mg（対照薬）の間に差がないこととした。

要約－結論：

薬物動態の結果

単回投与（Day 1）

DRSP と E4（E4/DRSP 15/3 mg、治験薬）及び EE（EE/DRSP 0.03/3 mg、被験薬）との配合剤として単回経口投与後の DRSP の血漿中 PK パラメータの幾何平均（幾何 CV%）を以下に示す。

Treatment **Dose level**	**A** **15/3 mg** **E4/DRSP**	**B** **0.03/3 mg** **EE/DRSP**
No. of Subjects **Parameter**	**N = 27**	**N = 27**
Tmax[a] (hours)	2.000 (1.00-4.00)	1.500 (0.75-4.00)
Cmax (ng/mL)	37.2 (19.4%)	39.7 (24.7%)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng.h/mL)	259 (18.6%)	251 (20.7%)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng.h/mL)	536 (25.0%)	523 (27.3%)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (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)

EE/DRSP 0.03/3 mg の単回投与後、DRSP は Tmax（中央値）1.5 時間で吸収された。Cmax に達した後、濃度は緩徐に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均は 38.739 であった。曝露量に関する被験者間の変動（C_{max} 及び AUC）は 20.7%～30.2%であった。

E4/DRSP 15/3 mg の単回投与後、DRSP は Tmax（中央値）2.0 時間で吸収された。Cmax に達した後、濃度は EE 同様に緩徐に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均は 38.560 であった。曝露量に関する被験者間の変動は 18.6%～27.8%であった。

EE から E4 への変更により、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ には結果として変化が認められなかった。また、C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について、EE/DRSP 0.03/3 mg に対する E4/DRSP の平均曝露レベルはそれぞれ 94.08%、103.07%及び 103.21%であり、被験者間の変動は 17.80%、7.45%及び 7.36%であった。いずれも、90%CI の推定範囲が 100%に関連した。しかしながら、期間 2 に治療を受けた被験者における C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、期間 1 と比較して、治療順に関わらず増加が認められた。$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に認められた差は統計的に有意であった。

反復投与（Day 19）

DRSP と E4（E4/DRSP 15/3 mg、治験薬）及び EE（EE/DRSP 0.03/3 mg、被験薬）との配合剤として反復経口投与 14 日間（すなわち Day 19）後の DRSP の血漿中 PK パラメータの幾何平均（幾何 CV%）を以下に示す。

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)

EE/DRSP 0.03/3 mg の反復投与後、DRSP は Tmax（中央値）1.0 時間で吸収された。濃度は緩徐に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均は 43.011 であった。曝露量に関する被験者間の変動は 19.4%～38.5%であった。
AUC_{0-24} に基づく DRSP の蓄積比の幾何平均は 3.469 であった。C_{max} の幾何平均は単回投与時と比較して、EE/DRSP 0.03/3 mg の反復投与時の Day 19 で 2.0 倍増加した。
E4/DRSP 15/3 mg の反復投与後、DRSP は Tmax（中央値）1.5 時間で吸収された。濃度は緩徐に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均は 42.907 であった。曝露量に関する被験者間の変動は 30.6%～48.3%であった。
AUC_{0-24} に基づく DRSP の蓄積比の幾何平均は 2.458 であった。C_{max} の幾何平均は単回投与時と比較して、E4/DRSP 15/3 mg 反復投与時の Day 19 で 1.63 倍増加した。
C_{max} 及び AUC_{0-24} 調整幾何平均は、EE/DRSP 0.03/3 mg よりも、E4/DRSP 15/3 mg 反復投与後にそれぞれ 23.16%及び 25.26%低かった。被験者間変動はそれぞれ 13.60%及び 11.00%であった。いずれも、90%CI 推定範囲は 100%を外れていた。C_{max} 及び AUC_{0-24} の差は統計的に有意であった。

薬力学の結果

E4/DRSP 15/3 mg 及び EE/DRSP 0.03/3 mg 14 日間の反復投与後、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 の算術平均濃度の増加、並びにレニンの減少が認められた。変化が認められたものについて、E4/DRSP 15/3 mg と比較して、EE/DRSP 0.03/3 mg 投与時ではその変化量が大きかった。

安全性の結果

被験薬である E4/DRSP 15/3 mg と対照薬である EE/DRSP 0.02/3 mg（Yaz®）の空腹時投与は健康女性被験者において良好な忍容性を示した。
TEAE の全体の発現率は低かった。TEAE はいずれも軽度で、本試験終了までに回復した。E4/DRSP 15/3 mg 投与後に治験薬とおそらく関連あり又は関連あるかもしれない 4 件の軽度な TEAE が報告され、EE/DRSP 0.03/3 mg 投与後に治験薬とおそらく関連あり又は関連あるかもしれない 4 件の軽度な TEAE が報告され、それらはほてり、過長過多不規則月経、月経困難症、口内乾燥及び不眠症であった。治験中、新しい安全性シグナルは検出されなかった。
臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体検査のいずれにおいても臨床的に重要な所見は認められなかった。

結論

DRSP の吸収は、対照薬（EE/DRSP 0.03/3 mg）として DRSP を投与した際（T_{max} の中央値 1.5 時間）と比較して、被験薬（E4/DRSP 15/3 mg）として DRSP を単回経口投与後、同様であった（T_{max} の中央値 1.5 時間）。

DRSP の最大曝露量（C_{max}）及び全体曝露（AUC）は経口投与後に統計的有意差を示されず、E4/DRSP 15/3 mg と EE/DRSP 0.03/3 mg の間で同様であると考えられた。

E4/DRSP 15/3 mg 単回投与後の曝露に関する被験者間変動（18.6%～27.8%）は EE/DRSP 0.03/3 mg（20.7%～30.2%）と比較して差は認められなかった。

DRSP の消失については、E4/DRSP 15/3 mg 及び EE/DRSP 0.03/3 mg の $t_{1/2}$ 幾何平均がそれぞれ 38.739 時間及び 38.560 時間であり、差は無いと推定された。

E4/DRSP 15/3 mg 及び EE/DRSP 0.03/3 mg として DRSP を反復投与後の DRSP の吸収は、それぞれの単回投与と比較して、同様又はわずかに早かった（T_{max} の中央値：それぞれ 1.5 時間及び 1.0 時間）。

EE/DRSP 0.03/3 mg と比較して、E4/DRSP 15/3 mg の反復投与後では C_{max} 及び AUC の調整幾何平均はそれぞれ 23.16%及び 25.26%低く、その差は統計的に有意であった。

DRSP 反復投与後の AUC_{0-24} の蓄積比は E4/DRSP 15/3 mg と比較して EE/DRSP 0.03/3 mg で高値であり、それぞれ 2.458 及び 3.469 であった。

反復投与後の曝露に関わる被験者間変動は単回投与時と比較して高かったが、2 つの治療間では同様であり、19.4%～48.3%であった。

DRSP 反復投与後の半減期は単回投与時と同様であり、E4/DRSP 15/3 mg 及び EE/DRSP 0.03/3 mg の $t_{1/2}$ 幾何平均は 43.011 及び 42.907 時間であった。

E4/DRSP 15/3 mg 及び EE/DRSP 0.03/3 mg の 14 日間を反復投与した結果、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 の濃度がベースラインと比較して増加した。

E4/DRSP 15/3 mg 及び EE/DRSP 0.03/3 mg の 14 日間を反復投与後、レニンの濃度は減少した。

変化が認められた PD パラメータに関して、その変化量は EE/DRSP 0.03/3 mg でより顕著であった。

E4/DRSP 15/3 mg 及び EE/DRSP 0.03/3 mg の両者は健康女性被験者に対して良好な忍容性を示した。

治験薬とおそらく関連あり又は関連あるかもしれない 4 件の軽度な TEAE が被験薬 E4/DRSP 15/3 mg で認められ、治験薬とおそらく関連あり又は関連あるかもしれない 4 件の軽度な TEAE が被験薬 EE/DRSP 0.03/3 mg で認められた。それらはほてり、過長過多不規則月経、月経困難症、口内乾燥及び不眠症であった。

全ての TEAE の重症度は軽度であり、本試験終了までに回復した。

投与後の臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体検査には臨床的な差は認められなかった。

報告日：20■年 ■月 ■日

2.7.6.8 PR3050 試験：

健康閉経後被験者を対象として E4 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験

治験責任医師
[redacted]

治験実施施設
[redacted], オランダ

公表文献（参考文献）該当なし

治験期間
最初の被験者の初回来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最後の被験者の最終来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相 第 I 相

目的
主要目的
E4 を用量 0.1、1、10 mg で単回漸増投与後の安全性及び忍容性を検討した。血漿中 E4 濃度を胎児期後半の値として知られる濃度（すなわち AUC_{0-24}＝550 h*ng/mL）に到達させるために必要であれば任意で用量 25、50 及び 100 mg の投与を行った。
副次目的
E4 を用量 0.1、1、10 mg、並びに任意で 25、50 及び 100 mg で単回漸増投与後の E4 の薬物動態を検討した。
E4 を用量 0.1、1、10 mg、並びに任意で 25、50 及び 100 mg で単回漸増投与後の黄体形成ホルモン（LH）に対する E4 の単回投与の薬力学的作用を検討した。

試験方法
本試験は、非喫煙者である健康閉経後被験者を対象として E4 の単回漸増投与の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、first-in-human 試験（第 I 相）であった。スクリーニング後、被験者は（投与前の夕方から投与後 Day 3 の朝まで）約 60 時間にわたって Clinical Pharmacology Unit に入院し、集中的な安全性モニタリング並びに PK 及び PD 評価のための頻回の検体採取を受けた。安全性及び忍容性について、有害事象、SAE、バイタルサインを含む身体検査、及び安全性臨床検査評価のモニタリングにより評価した。まず、E4 を 0.1、1 及び 10 mg の 3 用量で評価した。さらに、任意で E4 の用量 25、50 及び 100 mg の評価を行った。各用量群の被験者を 8 例とし、このうち 6 例に実薬、2 例にプラセボを投与した。最低用量を投与した 1 番目の用量群で投与が完了し安全性及び血漿中 E4 濃度を評価した後に 2 番目の用量群への投与を開始し、以降も同様とした。E4 10 mg 群の完了後、血漿中 E4 濃度を胎児期後半の値として知られる濃度に到達させるため、100 mg 群（実薬 6 例及びプラセボ 2 例の計 8 例）の追加を決定した。安全性上の理由から 100 mg 群の被験者には、子宮内膜に対する E4 の刺激作用を減弱させるためジドロゲステロン（[redacted]）を投与開始 14 日後から 10 日間投与した。

被験者数（計画時及び解析時）
各用量群に被験者 8 例を割り付け、このうち 6 例に実薬、2 例にプラセボを投与した。全体として被験者各 8 例から成る 4 用量群（32 例）を登録した。

主な選択基準
主な選択基準は以下の通りとした：健康閉経後女性［12 ヵ月以上の無月経、又は 6 ヵ月以上の無月経で血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 IU/L 以上かつ血清エストラジオール（E2）値が 73 pmol/L 未満の場合を閉経と定義］、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、病歴、身体検査、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 測定に基づき身体的及び精神的な健康状態が良好

であると治験責任医師が判断した者、非喫煙者、治験実施計画書の規定に従い Clinical Pharmacology Unit に入院する意思があり入院が可能な者、書面による同意を示す意思がある者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

被験薬は液剤（プロピレングリコール／水の混合液）で、各被験者に個別のボトルで提供された。E4 の用量 0.1、1 又は 10 mg の投与が割り付けられた群の被験者用の各ボトルの E4 含有量は 50 mg 当たりそれぞれ 0.1、1 又は 10 mg であった。100 mg ボトルの含有量は 100 mL 当たり 100 mg であった。

ロット番号：0.1 mg：Lot 03P038、1.0 mg：Lot 03P039、10 mg：Lot 03P040、100 mg：Lot 03P054

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

0.1、1、10 mg に対応するプラセボ：Lot 03P037、100 mg に対応するプラセボ：Lot 03P055

投与期間

被験者に対し E4 又はプラセボを単回投与した。被験者は投与後 48 時間にわたり [redacted] Clinical Pharmacology Unit に入院した（合計入院期間約 60 時間）。追加来院を投与 72 時間後に実施した後、追跡調査来院を投与 2 週間後に許容期間を 2 日として実施予定とした。

また、100 mg 群の被験者は Clinical Pharmacology Unit で投与 96、120、144 及び 168 時間後の来院を実施した。投与 2 週間後に追跡調査来院を治験実施施設で実施した。投与 4 週間後に最終追跡調査を電話連絡にて実施した。

評価基準－安全性

安全性評価基準は身体検査、婦人科検査、バイタルサイン、ECG、安全性臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）、治験薬投与前の徴候及び症状、有害事象及び SAE とした。

評価基準－薬物動態

全ての用量群の実薬投与を受けた各被験者について、E4 の単回投与の薬物動態に関する以下のパラメータをノンコンパートメント解析により求めた：tlag、C_{max}、t_{max}、λz、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC\%_{extrap}$、CL/F、V_z/F。

評価基準－薬力学

LH に対する E4 の単回投与の薬力学的作用を、PK 評価用血液検体中の LH 濃度を測定して評価した。100 mg 群では、迅速な反応性及びエストロゲン感受性を示す以下のパラメータを追加で測定した：FSH、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、コルチコステロイド結合グロブリン（CBG）、プラスミノーゲン、第 XII 因子、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール、アポリポ蛋白 B-100、オステオカルシン、I 型コラーゲン C 末端テロペプチド。

統計手法

全てのデータを一覧で示した。安全性解析として、連続変数は特に記載のない限り要約統計により、被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を示した。分類変数は分割表を用いて絶対度数及び相対度数を提示した。E4 の血漿中濃度を被験者別に一覧で示し、血漿中濃度－時間プロットを作成した。評価時点別の血漿中濃度の記述統計として観察件数（n）、算術平均、標準偏差、算術変動係数、幾何平均、幾何変動係数、最小値、中央値及び最大値を提示した。体重及び用量で標準化した PK パラメータも提示した。用量に対する C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の散布図を用いて用量比例性を評価した。LH 値は用量群、被験者及び治療日別に一覧で示した。また、用量群及び治療日別に要約統計量及び適切なグラフを提示した。以下の追加パラメータについても同様に評価した：FSH、トリグリセリド、コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、コレステロール／HDL 比、LDL コレステロール、アポリポ蛋白 B-100、オステオカルシン、C 末端テロペプチド、第 XII 因子、プラスミノーゲン、SHBG、CBG。

安全性の結果

重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象は 1 件を除きいずれも軽度と報告され、1 件は中等度と分類された。被験者 1 例が E4 100 mg の経口投与後まもなく麻疹反応を発現した。被験者はクレマスチン（[redacted]）の IV 投与を受け、アレルギー反応は 1.5 時間以内に消失し、被験者は完全に回復した。本有害事象は非重篤かつ軽度と分類され、治験薬とおそらく関連ありと判定された。治療の早期盲検解除は行わなかった。その後に実施した実薬及びプラセボ溶液による皮膚試験ではアレルギー症状は再現されず、化合物としての E4 に対するアレルギーは証明されなかった。4 用量群で実薬の投与を受けた被験者及びプラセボの投与を受けた被験者において最も頻度が高かった有害事象の器官別大分類は神経系障害及び胃腸障害であった。神経系障害として灼熱感、浮動性めまい、味覚異常（味覚障害）、頭痛及び傾眠など様々な事象が報告された。100 mg 群では 3 例で 5 件（治験薬と関連あるかもしれないと判定された）、10 mg 群では発現なし、1.0 mg では 2 例で 2 件、0.1 mg では 1 例で 1 件、及びプラセボ投与を受けた被験者では 3 例で 3 件報告され、このうち 1 件が治験薬と関連ありと判定された。胃腸障害として腹痛及び下痢が報告された。胃腸障害の有害事象は 100 mg 群のみで発現し、実薬投与を受けた被験者及びプラセボ投与を受けた被験者の両方で報告された。100 mg 群のプラセボ投与を受けた被験者 2 例中 1 例が胃腸障害の有害事象を 2 件発現し、実薬投与を受けた被験者 2 例に 3 件発現した。有害事象の件数及び性質はプラセボ投与を受けた被験者と E4 0.1、1.0 又は 10 mg の投与を受けた被験者で同様で（有害事象はそれぞれ 9、4、6 及び 1 件；治験薬と関連ありと判定された事象はそれぞれ 4、1、2 及び 1 件）、特定の事象の集積はみられなかった。有害事象の発現率は E4 100 mg の投与を受けた被験者で最も高かった（17 件、治験薬と関連ありと判定された事象 14 件）。有害事象の件数は E4 10 mg の投与を受けた被験者で最も少なかった（1 例、治験薬と関連あり）。その他の群で有害事象を発現した被験者数は、プラセボ投与を受けた被験者 5 例（3 件が治験薬と関連あり）、0.1 mg の投与を受けた被験者 3 例（1 件が治験薬と関連あり）、1.0 mg の投与を受けた被験者 4 例（2 件が治験薬と関連あり）、及び 100 mg の投与を受けた被験者 5 例（4 件が治験薬と関連あり）であった。血液学的検査、生化学検査及び尿検査では臨床的に重要な変化は認められなかったが、個々の異常がみられた。プラセボ投与後と実薬投与後の異常値の発現率は同様で、臨床的に関連ありと判断された異常はなかった。「異常かつ臨床的に重要な」ECG の報告はなかった。臨床的に重要でない異常は計 6 例に認められた。このうち 2 例では治療後のみの発現で、スクリーニング時、投与前又はプラセボ投与では認められなかった。治験薬と関連ありと判定された ECG の異常はなかった。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体温及び心拍数）の平均値又は個別データにおいて臨床的に重要な変化又は傾向はみられず、個々の異常は偶発的なものであった。基準範囲外であった値のうち臨床的懸念となるものはなかった。異常値と治験薬投与との関連は示されなかった。

薬物動態の結果

血漿中濃度プロファイルから、全ての用量群で投与後の非常に急激な上昇及びその後の急激な低下が示された。いずれの被験者でも時間差は認められなかった。

E4 は経口投与後の最初の 18 時間で分布及び再吸収された。緩徐な終末消失相の開始は投与の約 24 時間後であった。

薬物動態パラメータは、特に各用量群は異なる被験者で構成されたにもかかわらず、用量群全体で一貫性が高くばらつきが小さかった。

0.1 mg 群の 3 例では定量限界（LOQ）を上回る濃度が 1 回のみ検出され、いずれも投与 0.25 時間後であった。その他全ての濃度は LOQ を下回った。最高血漿中濃度が認められた時点は 1.0 mg 群では投与 0.25 時間後、10 mg 群では投与 0.25～0.5 時間後の間、100 mg 群では投与 0.25～1 時間後の間であった。

C_{max} 値は、第 2 群（E4 1 mg）では 0.39～1.2 ng/mL（中央値 0.52）、第 3 群（E4 10 mg）では 5.4～11.6 ng/mL（中央値 9.4）、100 mg 群（E4 100 mg）では 119～213 ng/mL（中央値 148）であった。ただし、第 3 群の 6 例中 4 例で t_{max} 値が 15 分であったことから、第 3 群の一部の被験者では初回評価時点の前に C_{max} に到達した可能性がある。このため、10 mg 群の C_{max} 値はやや過小評価された可能性がある。

終末消失相の開始は投与 24 時間後と考えられ、$t_{1/2}$ は 10 mg 群では 19～40 時間（平均値 28.4、中央値 28.8）、100 mg 群では 18～60 時間（平均値 28.0、中央値 20）で、$t_{1/2}$ の用量非依存性が示された。1.0 mg 群で得られた 2 つの値（31 及び 32 時間）はこれらの結果と一致した。

$AUC_{0-\infty}$値は 10 mg 群（n＝3）で 44.7～64.9 hr*ng/mL（中央値 50.2）、100 mg 群（n＝6）で 462～1024 hr*ng/mL（中央値 646）であった。特に各群が少数の異なる被験者で構成されていることを考えると、100 mg 群の $AUC_{0-\infty}$値は用量の増加に伴い比例的であると考えられる。

終末消失相の開始は投与 24 時間後と考えられ、$t_{1/2}$ は 10 mg 群では 19～40 時間（平均値 28.4、中央値 28.8）、100 mg 群では 18～60 時間（平均値 28.0、中央値 20）で、$t_{1/2}$ の用量非依存性が示された。

分布容積比率及びクリアランス比率の幾何平均は 10 mg 群と 100 mg 群で同様であり、用量非依存性の薬物動態が確認された。クリアランス値（最大範囲 98～224 L/hr）が肝血流量を上回っていることから、肝クリアランス以外の過程の関与が示された。

血漿中 PK パラメータを体重 1 kg 当たりに換算した場合の被験者間のばらつきは、個人ごとに求めた値のばらつきと比較してわずかに大きかった。このことから、体重に基づく E4 の投与は個人間の血漿中濃度の均一性に悪影響を及ぼすと考えられる。

薬力学的作用の結果

薬力学データから、E4 により血漿中 LH 濃度が明確な用量依存性の抑制を受けることが示された。100 mg 群では 168 時間にわたる FSH 値の重大かつ持続的な抑制も確認され（他の用量群では未評価）、E4 の強力な中枢抑制作用が示された。100 mg 群でのみ、迅速な反応性及びエストロゲン感受性を示す複数のパラメータが認められた。トリグリセリドのわずかな上昇並びに LDL コレステロール及びアポリポ蛋白 B-100 のわずかな低下がみられた。骨パラメータであるオステオカルシン及び C 末端テロペプチドには軽微な変化が認められた。凝固パラメータである第 XII 因子及びプラスミノーゲンには関連のある変化は認められなかった。SHBG 及び CBG のわずかな上昇が認められた。全体的なプロファイルとして重大な中枢作用及び軽微な肝代謝誘導作用が示された。いずれの被験者でも治療後のプロゲステロンの投与中止後に消退出血がみられなかったことから、重大な子宮内膜刺激作用は生じなかったと考えられた。ただし、本試験は被験者数が少なく単回投与であったことから、これらのデータは慎重に解釈する必要がある。

結論

安全性

本試験の結果から、E4 の用量 100 mg 以下での単回投与は安全かつ良好な忍容性であることが示された。重度の有害事象及び重篤な有害事象の報告はなかった。

最高用量群（E4 100 mg）の被験者 1 例で注目すべき有害事象としてアレルギー反応（蕁麻疹）が報告され、E4 とおそらく関連ありと判定された。被験者は数時間以内に完全に回復した。

本試験後に実施したアレルギー検査では、E4 及び本試験で使用した被験溶液に対する直接のアレルギー反応は確認されなかった。

全ての用量群の被験者及びプラセボの投与を受けた被験者において最も頻度が高かった有害事象の器官別大分類は神経系障害及び胃腸障害であった。

有害事象の件数及び性質はプラセボ投与を受けた被験者並びに E4 0.1、1.0 及び 10 mg の投与を受けた被験者で同様であった。有害事象の件数（全ての有害事象及び治験薬と関連ありと判定された有害事象）は E4 100 mg の投与を受けた被験者で最も多かった。いずれの治療群でも特定の有害事象の集積は認められなかった。全ての有害事象を発現した被験者数は治療群間で同程度であり、10 mg 群では 1 件のみと最も少なかった。ECG、臨床検査値及びバイタルサインにおける注目すべき変化はみられなかった。

薬物動態

E4 の薬物動態データは各用量群内及び検討した用量範囲全体で一貫性が高かった。被験者間のばらつきは非常に小さかった。E4 の吸収は極めて速く、その後は迅速に再分布した。再吸収は経口投与後の最初の 18 時間で顕著にみられた。E4 は終末相消失半減期 28 時間（範囲 18～60 時間）で消失し、消失開始は投与の約 24 時間後であった。$AUC_{0-\infty}$値は E4 10～100 mg の範囲において経口用量に比例した。C_{max} 値は E4 1～100 mg の範囲で比例した。終末相消失半減期及びクリアランス比率は用量の影響を受けなかった。0.1 mg 群の被験者では血漿中濃度プロファイルが得られなかった。

薬力学

薬力学データから、E4 により血漿中 LH 濃度が明確な用量依存性の抑制を受けることが示された。100 mg 群では 48 時間にわたる FSH 値の重大な抑制も確認され（他の用量群では未評価）、E4 の強力な中枢抑制作用が示された。

100 mg 群でのみ、迅速な反応性及びエストロゲン感受性を示す複数のパラメータを測定した。トリグリセリドのわずかな上昇並びに LDL コレステロール及びアポリポ蛋白 B-100 のわずかな低下がみられた。骨パラメータであるオステオカルシン及び C 末端テロペプチドでは軽微な変化が認められた。凝固パラメータである第 XII 因子及びプラスミノーゲンでは関連のある変化は認められなかった。SHBG 及び CBG のわずかな上昇が認められた。全体的なプロファイルとして重大な中枢作用及び軽微な肝代謝誘導作用が示された。いずれの被験者でも治療後のプロゲステロンの投与中止後に消退出血がみられなかったことから、重大な子宮内膜刺激作用は生じなかった。ただし、本試験は被験者数が少なく単回投与であったことから、これらのデータは慎重に解釈する必要がある。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終版）

2.7.6.9 PR3054 試験：

健康閉経後女性を対象として E4 の最低用量 2 mg、計 3 用量を 1 日 1 回 28 日間経口投与後の安全性、忍容性、PK 及び薬力学（PD）をエストラジオール 2 mg と比較して評価した、第 I 相、一部無作為化、非盲検、反復投与試験

治験責任医師 [redacted]	
治験実施施設 [redacted], オランダ	
公表文献（参考文献） 該当なし	
治験期間 最初の被験者の最初の来院：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**開発の相** 第 IB 相

目的

主要目的

- E4 の安全性及び忍容性を検討する

副次目的

- E4 の定常状態の PK を検討する
- 以下について E4 の PD 作用を検討する：
  - 内分泌パラメータ（FSH、LH、E2 及びテストステロン）
  - キャリア蛋白（SHBG）
  - 止血因子
  - 脂質（コレステロール、トリグリセリド、HDL、LDL）
  - 糖質代謝（血糖値）
  - 骨代謝［オステオカルシン、I 型コラーゲン C 末端テロペプチド（CTX-1）］
  - 腟細胞診
  - 子宮内膜
  - 免疫学的パラメータ
- E4 2 mg の PK 及び PD 作用を E2 吉草酸エステル 2 mg と比較する
- ほてり及び発汗の件数に対する作用を検討する

試験方法

本試験は健康閉経後女性 49 例を対象とした一部無作為化、非盲検試験であった。治験実施施設で被験者のスクリーニングを行い、本試験への参加に適格な被験者を 5 つの治療群のいずれかに割り付けた。

治療群は以下の順序で投与した：まず、E4 2 mg 群（第 1 群）及び E2 吉草酸エステル 2 mg 群（第 2 群）を平行して投与し、その後の連続した 3 つの投与期で E4 10 mg、20 mg 及び 40 mg 群（それぞれ第 3、4 及び 5 群）の投与を行った。第 1 群及び第 2 群には各 10 例を登録し、1 週間当たりのほてりの発現回数が 50 回超である被験者が 5 例、10 回未満である被験者が 5 例となるよう登録を予定した。第 3 群には 1 週間当たりのほてりの発現回数が 50 回超である被験者 10 例の登録を予定した。第 4 群には子宮摘出後の閉経後女性 10 例を登録した。第 5 群には子宮摘出後の閉経後女性 9 例を登録した。

被験者に E2 吉草酸エステル又は E4 を 1 日 1 回 28 日間投与した。Day 1 の初回投与後、被験者は投与期の Day 2、7、14 及び 28、並びに E2 吉草酸エステル又は E4 の最終投与日の 1、2 及び 3 日後（Day 29、30 及び 31）に治験実施施設に来院した。これらの来院中及び Day 1 に血液検体を採取し、PD 作用及び PK を評価した。スクリーニング時、Day 14 及び 28、並びに追跡調査時に子宮内膜厚を超音波で測定した（第 1～3 群）。子宮内膜生検（第 1～3 群）をスクリーニング時及び Day 28 に実施した（第 1 群及び第 2 群の Day 28 の生検は子宮内膜厚の増加が 50%超であった場合のみ実施した）。全ての投与群でスクリーニング時及び Day 28 に腟細胞診を実施した。

安全性モニタリングのため、投与期の全ての治験来院でバイタルサインを評価し、スクリーニング時、Day 28 及び追跡調査時に検体を採取して血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を行った。また、血小板数（第 4 群及び第 5 群）をスクリーニング時（第 5 群のみ）並びに Day 1（第 4 群のみ）、Day 7、14 及び 28、並びに追跡調査時に測定した。

第 1～3 群の全ての被験者に、投与期のエストロゲン単剤療法によって誘発された可能性のある増殖作用から子宮内膜を保護する目的で、治験薬の投与中止後に黄体ホルモン（リネストレノール 5 mg）を計 14 日間投与した。全ての投与群で追跡調査来院を E2 吉草酸エステル又は E4 の最終投与日の 28～35 日後に実施予定とした。

被験者数（計画時及び解析時）

被験者計 50 例の登録を予定し、4 つの投与群で各 10 例及び 1 つの投与群で 9 例の計 49 例を登録及び解析した。

主な選択基準

選択基準は以下の通りとした：（第 1～3 群）スクリーニング時に 70 歳以下の閉経後女性（6 ヵ月以上の無月経で血清 FSH 値が 40 IU/L 以上かつ血清 E2 値が 73 pmol/L 未満の場合を閉経と定義）、又は（第 4 群及び第 5 群）スクリーニング時に 50 歳以上 70 歳以下で子宮摘出術後 6 ヵ月超が経過した子宮摘出後の閉経後女性（血清 FSH 値が 40 IU/L 以上かつ血清 E2 値が 110 pmol/L 未満の場合を閉経と定義）；体格指数が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下；病歴、身体検査、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 測定に基づき身体的及び精神的な健康状態が良好であると治験責任医師が判断した者；治験実施計画書の規定に従い Clinical Pharmacology Unit に入院する意思があり入院が可能な者；書面による同意を示す意思がある者。第 1 群及び第 2 群の被験者は 1 週間当たりのほてりの発現回数が 50 回超又は 10 回未満、第 3 群の被験者は 50 回超であることとした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

第 1、3、4 及び 5 群：被験者に E4 をそれぞれ 2 mg、10 mg、20 mg 又は 40 mg の固定用量で 1 日 1 回 28 日間（＝4 週間）投与した。E4 は液剤（プロピレングリコール／水の混合液）として供給され、個別のボトルで包装されていた。各ボトルは 1 回量を含有していた（ロット番号 E4 2 mg：05P067、ロット番号 E4 10 mg：05P104、ロット番号 E4 20 mg：06P123、ロット番号 E4 40 mg：07V049）。薬剤の表示は GMP を遵守した。

対照治療及びその他の治療、用量及び投与方法、ロット番号

第 2 群：被験者に E2 吉草酸エステルを 2 mg の固定用量で 1 日 1 回 28 日間（＝4 週間）投与した。E2 吉草酸エステルは錠剤（Progynova ®；2 mg）として供給され、錠剤はブリスター包装されていた（ロット番号 33716B）。また、第 1～3 群の全ての被験者に、E2 吉草酸エステル又は E4 の投与中止 3 日後（Day 31）からリネストレノール 5 mg（[redacted]）を計 14 日間投与した。リネストレノール（[redacted]；5 mg）は錠剤として供給され、錠剤はブリスター包装されていた（ロット番号 [redacted]）。

投与期間

治験開始の 10～21 日前にスクリーニングを実施した。治験薬の投与を第 1～3 群では 42 日間（E2 吉草酸エステル又は E4 28 日間＋リネストレノール 14 日間）、第 4 群及び第 5 群では 28 日間（E4 のみ）行った。追跡調査を E2 吉草酸エステル又は E4 の最終投与の 28～35 日後に実施した。治験期間はスクリーニングから追跡調査まで最長 84 日間であった。

評価基準－安全性

安全性評価基準は身体検査、婦人科検査、バイタルサイン、体重、ECG、安全性臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）、病歴及び有害事象とした。

評価基準－薬物動態

薬物動態の評価基準は以下の通りとした：C_{max}（E4 及び E2 の最高血漿中濃度）、t_{max}（C_{max} 到達時間）、第 4 群及び第 5 群では $AUC_{0\text{-}24}$（投与 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積）、並びに E4 投与群ではトラフ値。

評価基準－薬力学

薬力学的作用を以下の評価を用いて評価した：内分泌パラメータ［FSH、LH、E2、プロラクチン（第 3、4 及び 5 群）及びテストステロン（第 4 群及び第 5 群）］；キャリア蛋白（SHBG）；止血因子［プラスミノーゲン（第 1 群及び第 2 群）、プロトロンビンフラグメント 1＋2、正規化活性化プロテイン C 比（nAPCr）（第 3～5 群）及び組織プラスミノーゲンアクチベーター（tPA）（第 3～5 群）］；脂質及びリポ蛋白（総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール及び LDL コレステロール）；糖質（空腹時血糖）；骨代謝マーカー（オステオカルシン及び I 型コラーゲンテロペプチド）；免疫（第 3 群）（リンパ球分化、C 反応性蛋白、補体 C3 及び C4、免疫グロブリン IgG、IgA 及び IgM）；膣細胞診（成熟度指数）；子宮内膜［子宮内膜厚及び生検（第 1～3 群）］；1 日当たりのほてり及び発汗の発現回数（第 1～3 群）。

統計手法

安全性データの正式な仮説検定は実施せず、データの要約を視覚的に検討して治療間の傾向の有無を評価した。連続変数は特に記載のない限り要約統計により、被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を提示した。カテゴリカルデータは分割表を用いて絶対度数及び相対度数を提示した。全てのデータを一覧で示した。

PK について、個々の血漿中濃度及び算出したパラメータを被験者及び投与群別に一覧で示し、記述統計量を提示した。E4 及び E2 吉草酸エステルの血漿中濃度の個々の値及び平均値について時間に対するプロットを作成した。
内分泌パラメータ及びキャリア蛋白について、個々の濃度及び平均濃度の時間に対するプロットを作成した。内分泌パラメータ、キャリア蛋白、止血因子、脂質／リポ蛋白、糖質及び骨代謝マーカーについて、ベースラインからの絶対的及び相対的平均変化のプロットを作成した。キャリア蛋白（SHBG）と薬物動態データとの関連性をグラフで示した。

安全性の結果

本試験中、試験治療下で発現した有害事象が 47 例（96%）で 304 件報告された。これらの有害事象のうち、178 件は治験薬と関連ありと判定された［43 例（88%）；Day 1～56］。本試験中（Day 1～56）に治験薬と関連ありと判定された有害事象の件数は以下の通りであった：E2 吉草酸エステル 2 mg の投与を受けた被験者で 24 件［(6 例（60%)］、E4 2 mg の投与を受けた被験者で 50 件［9 例（90%)］、E4 10 mg の投与を受けた被験者で 58 件［10 例（100%)］、E4

20 mg の投与を受けた被験者で 17 件［9 例（90%）］、及び E4 40 mg の投与を受けた被験者で 29 件［9 例（100%）］。
治験薬投与期間中（Day 1～30）に報告された治験薬と関連ありと判定された有害事象の件数は以下の通りであった：E4 2 mg の投与を受けた被験者 9 例（90%）で 43 件、E2 吉草酸エステル 2 mg の投与を受けた被験者 4 例（40%）で 22 件、E4 10 mg の投与を受けた被験者 10 例（100%）で 54 件、E4 20 mg の投与を受けた被験者 9 例（90%）で 17 件、及び E4 40 mg の投与を受けた被験者 9 例（100%）で 29 件。
最も頻度が高かった治験薬に関連ありと判定された有害事象は神経系障害（主に頭痛）、生殖系及び乳房障害（主に乳頭圧痛及び腟分泌物）、並びに胃腸障害（主に腹痛）であった。
神経系障害について E4 の用量との関連性は示されなかった。最も頻度が高かった有害事象は頭痛で、主に E4 2 mg 投与での発現であった［8 例（80%）で 18 件］。Day 1～30 に報告されたその他の神経系障害は浮動性めまい及び睡眠異常関連事象であった。
生殖系及び乳房障害の発現頻度は E4 40 mg 群で最も高く、主に乳頭圧痛の報告に関連していた。生殖系及び乳房障害のその他の有害事象として乳房痛、乳房腫脹、乳房圧痛、陰部そう痒症、乳房肥大、乳頭腫脹、腟分泌物、及び外陰腟障害が報告された。乳頭圧痛の発現は E4 の増量と共に増加がみられた。腟分泌物の発現頻度は E4 10 mg 群で最も高く、E4 の用量との関連性はないと考えられた。
胃腸障害の有害事象の発現頻度は投与群間で大きく異なっていた。腹痛の発現頻度は E4 10 mg 群で最も高く、E4 の用量との関連性はないと考えられた。腹痛の持続期間は 1 時間から 51 日間と様々で、E4 の用量と持続期間との間に明確な関連性はなかった。
治験薬と関連ありと判定された有害事象のうち 4 例（8.2%）で発現した 6 件が重度と判定され、その他はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬と関連ありと判定された有害事象の重症度は E4 2 mg 群では他の投与群と比較してわずかに高かった（中等度が 4 例 13 件、重度が 2 例 3 件）。有害事象の重症度は被験者によって評価された。
血小板数を含む臨床検査パラメータに目立った傾向は認められなかったが、個々の異常がみられた。ベースラインからの変化について、いずれの臨床検査パラメータでも 5 つの投与群で投与後の臨床的に関連のある傾向又は変化は示されなかった。基準範囲外の値の発現率は 5 つの投与群間で同様であった。バイタルサイン及び ECG データの平均値又は個々の値において臨床的に重大な変化又は傾向は認められなかった。

薬物動態の結果

E2 吉草酸エステル 2 mg 投与後の E2 濃度は、Day 28 の 1 時間後の値を除き、治験期間全体を通して被験者の約半数で LOQ を下回った。Day 1 及び 28 の E2 の t_{max} 及び C_{max} は検体採取スケジュールが限定的であったため確立できなかった。
E4 2 mg 群では大半の被験者で投与 3～7 日後に定常状態に到達した。高用量の投与後の方が被験者内及び被験者間の両方でトラフ値のばらつきが大きく、一部の被験者では経時的に低下し、一部の被験者では持続的に上昇した。定常状態の平均血漿中濃度の到達は大半が試験の Day 7～14 の間であったと考えられる。トラフ濃度は高用量の投与の方が高く、用量範囲全体で用量比例性から一貫した逸脱はみられなかった。用量で標準化した平均トラフ濃度は、10 mg 群では 2 mg 群より明らかに高かったが、40 mg 群ではほとんど 2 mg 群と同じであり、20 mg 群では 2 mg 群の用量で標準化したトラフ濃度より低かった。
E4 は極めて迅速に吸収された後迅速に分布し、分布半減期は 10～20 分の範囲と推定された。この分布後、投与後 24 時間以上にわたって濃度が変動した後、緩徐に排泄された。E4 は 10 mg 以上の用量で投与を受けたほぼ全ての被験者で投与 72 時間後にも定量可能であった。
2 mg 及び 10 mg 群の C_{max} は投与 0.25～1 時間後の間に認められ、これは吸収相の最も早い評価時点及び最も遅い評価時点であった。E4 20 mg 及び 40 mg の投与を受けてより頻回に検体採取を受けた被験者では、C_{max} は投与 10～30 分後の間に認められた（両群の平均 t_{max} は 13 分であった；C_{max} は 19 例中 14 例で投与 10 分後に認められた）。
用量範囲全体で幾何平均 C_{max} は 1.27 から 72.3 へ約 55 倍上昇したのに対し、用量範囲全体での用量の増加は 20 倍であった。2 mg 及び 10 mg 投与群では検体採取スケジュールが限定的で

あったことから、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。また、40 mg 群ではばらつきが大きかった。20 mg 群と 40 mg 群の AUC_{0-24} データの比較から、40 mg 群における増加は用量の増加にほぼ比例していた。E4 40 mg 群で認められた AUC_{0-24} の最高値は 282 h*ng/mL で、胎児期後半の値として知られる E4 値を大きく下回った。

薬力学の結果

内分泌

E4 投与後の E2 値について、E4 40 mg 群における一貫した上昇及び E4 20 mg 群における単回上昇を除き、変化は認められなかった。これらの結果は、E2 イムノアッセイで E4 と E2 の間の交差反応が生じたことによって生じた可能性がある。FSH 値では用量依存性の低下がみられ、E4 40 mg 群では最大 87%の低下であった。E2 吉草酸エステル 2 mg 群の FSH 値の低下は、E4 2 mg 群でみられた低下と 10 mg 群でみられた低下の間の範囲内であった。

LH 値についても、E4 投与開始後の数日間に用量依存性のわずかな上昇を示した後、用量依存性に低下した。E2 吉草酸エステル群の LH 値はわずかな低下を示したのみで、これは Day 28 の E4 10 mg 群と同程度であった。

プロラクチン値は E4 10 mg 群及び 40 mg 群では上昇したが、E4 20 mg 群ではほとんど上昇しなかった。

総テストステロン値（20 mg 群及び 40 mg 群のみ）について関連のある変化は認められなかったが、Day 28 の遊離型テストステロン値（40 mg 群のみ算出）はベースラインから 58.1%低下した。これは、E4 投与後の SHBG 値の上昇により結合型テストステロンの増加及び遊離型テストステロンの減少が生じたためと考えられる。

キャリア蛋白

SHBG 値は E4 投与後 Day 7 から用量依存性の上昇を示した。E2 吉草酸エステル群における SHBG 値の上昇は E4 10 mg 群で認められた上昇と同程度であった。

止血因子、免疫パラメータ、脂質及びリポ蛋白、血糖値

プロトロンビンフラグメント 1＋2 値は 2～20 mg の用量範囲で E4 の用量増加と共に上昇がみられた。E2 吉草酸エステル 2 mg 群のプロトロンビンフラグメント 1＋2 値の上昇は、E4 2 mg 群でみられた上昇と 10 mg 群でみられた上昇の間の範囲内であった。

tPA 値の低下が E4 10 mg、20 mg 及び 40 mg 群で認められ、これらの低下から tPA 値の変化と E4 濃度との間の関連性が示唆された。プラスミノーゲン（両 2 mg 群）及び nAPCr（E4 10 mg、20 mg 及び 40 mg 群）に変化はみられなかった。

免疫パラメータについて臨床的に関連のある変化は認められず、血糖値への影響もなかった。

結果から、E4 投与後に LDL コレステロール値及び総コレステロールと HDL コレステロールの比率に用量依存性の低下が生じた可能性が示された。また、E4 20 mg 及び 40 mg 群における HDL コレステロール値の用量依存性の上昇が生じた可能性が示された。E2 吉草酸エステル 2 mg 群では LDL コレステロールの低下もみられ、この作用は E4 10 mg 群で認められた低下と同程度であった。E2 吉草酸エステル 2 mg 群では HDL コレステロール値の変化はみられず、一方で総コレステロールは E4 投与群（影響がみられなかった E4 2 mg 群を除く）と同程度のわずかな低下を示した。E2 吉草酸エステル 2 mg 群では総コレステロールと HDL コレステロールの比率の低下もみられ、この低下は E4 10 mg 群で認められた低下と 20 mg 群で認められた低下の間の範囲内であった。

トリグリセリド値は E2 吉草酸エステル 2 mg 群で上昇し、この上昇は E4 20 mg 及び 40 mg 群で認められた上昇より大幅に高かった。

骨代謝マーカー

CTX-1 値は E4 の高用量 3 群及び E2 吉草酸エステル群で低下した。また、E4 の高用量 2 群ではオステオカルシン値のわずかな低下がみられたが、E4 2 mg 群ではわずかな上昇がみられた。

腟細胞診、子宮内膜及びほてり／発汗

E4 10 mg、20 mg 及び 40 mg 群では、Day 28 に 3 細胞型の相対的寄与率におけるベースライン時の傍基底細胞から表面細胞への明確な移行が認められた。E4 2 mg 群では、Day 28 に主にベースライン時の傍基底細胞から中間細胞への移行が認められた。表面細胞の割合はベースライン時と Day 28 でほぼ同じであった。E2 吉草酸エステル 2 mg 群でみられた細胞型の移行は、E4 2 mg 群でみられた移行と 10 mg 群でみられた移行の間の範囲であった。一部の被験者では中間細胞が比較的増加する移行がみられ、他の被験者では表面細胞が比較的増加する移行がみられた。

子宮内膜厚については、E4 2 mg 群では投与中の変化はみられなかった。E4 10 mg 群の被験者では子宮内膜が Day 28 に 7 倍の増加を示し（最大 10.71 mm）、Day 56 にベースライン値に戻った。E2 吉草酸エステル 2 mg 群の子宮内膜厚は Day 28 には 2 倍超に増加し、こちらも Day 56 にベースライン値に戻った。

スクリーニング時に採取した子宮内膜生検検体は萎縮性や非活動性と分類され、Day 28 に採取した検体は増殖性と分類された。

第 1～3 群では 2 例を除く全ての被験者でリネストレノールの服用後の治験終了時に消退出血が報告された。

1 日当たりのほてり及び発汗の発現回数に対する影響を、E4 2 mg 及び 10 mg 群並びに E2 吉草酸エステル 2 mg 群で Day 56 まで検討した。スクリーニング時に 1 週間当たりのほてりの発現回数が 35 回以上と報告した被験者のみを評価対象とした。3 投与群の全てで投与開始後にほてりの平均発現回数のわずかな減少がみられた。投与中止後はほてりの発現回数は Day 56 まで徐々に減少を続けた。リネストレノール 5 mg の投与（Day 31～44）により、ほてりの発現回数の減少に対する明確な追加の作用はみられなかった。

1 日当たりの発汗の発現回数は 3 投与群の全てで Day 28 に減少していた。発汗の発現回数の変化における投与群間の差はみられなかった。

結論

E4 の用量 40 mg/日以下での 28 日間投与は安全かつ良好な忍容性であるとの結論が得られた。乳頭圧痛の発現率は E4 の用量依存性とみられる上昇を示したが、その他の用量依存性の有害事象はみられなかった。

E4 の吸収は Day 1 及び Day 28 のいずれにおいても非常に迅速で、本試験の Day 1 のデータは単回投与試験で得られた結果と一致する。

平均血漿中濃度は投与 2 週目に大半で定常状態に到達した。本試験で推定された最終投与後の終末相消失半減期について、早期の単回投与試験で認められた結果との本質的な差はなかった。

用量で標準化したトラフ血漿中濃度について、用量比例性からの一貫した逸脱は示されなかった。

E2 吉草酸エステル及び E4 の影響を受けると考えられる薬力学的パラメータの大半で、E2 吉草酸エステル 2 mg による影響は E4 2 mg と比較してより顕著で、E4 10 mg に関連する変化は E2 吉草酸エステル 2 mg と比較して大きかった。

報告日 最終版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.10 PR3077 試験：

健康男性を対象として E44 用量を 1 日 1 回 28 日間経口投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した、第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験

治験責任医師 [redacted]	
治験実施施設 [redacted], オランダ	
公表文献（参考文献） 該当なし	
治験期間 初回スクリーニング来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相** 第 IB 相

目的

主要目的

- E4 の安全性及び忍容性を検討する
- LH 及びテストステロン値に対する薬力学的作用を検討する

副次目的

- E4 の定常状態の薬物動態を検討する
- 以下に対する E4 の薬力学的作用を検討する：
  - 内分泌パラメータ（FSH、E2）
  - キャリア蛋白（SHBG）
  - 止血因子
  - 脂質（コレステロール、トリグリセリド、HDL、LDL）
  - 糖質代謝（血糖値）
  - 骨代謝（オステオカルシン、CTX-1）
  - 精子の自動性、運動率及び精子数

試験方法

本試験は E4 の 4 用量について各群を健康男性被験者 10 例として検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験として計画された。しかし、本試験は E4 の最初の 2 回の投与後に中止された。主要目的は 28 日間の反復投与中に E4 の安全性及び忍容性並びに LH 及びテストステロンへの薬力学的（PD）作用の検討であった。さらに、E4 の定常状態の薬物動態及びその他の PD パラメータに対する薬力学的作用を検討した。

E4 の用量を第 1 群は 2 mg、第 2 群は 10 mg とした。両投与群は被験者 10 例で構成され、このうち 8 例に E4、2 例にプラセボを投与した。

来院を Day 1、2、7、14、30（第 2 群のみ）、31 及び 56（＋7 日）に実施した。第 1 群の被験者は Day 28 から Day 30 まで Clinical Pharmacology Unit に入院し、第 2 群の被験者は Day 28 から Day 29 まで Clinical Pharmacology Unit に入院した。

被験者は治験薬を Day 1～28 まで 1 日 1 回服用した。薬物動態、薬力学及び安全性の検討のため、血液検体を事前に規定した時点で採取した。直腸検査による前立腺検査を含む身体検査及び精子解析を実施した。また、バイタルサインを評価した。

被験者数（計画時及び解析時）
各群被験者 10 例から成る 4 群（計 40 例）の登録を予定した。各群 10 例から成る 2 群（計 20 例）のみを登録及び解析した。

主な選択基準
- 40 歳以上 70 歳以下の男性被験者
- 前立腺特異抗原値が正常（4.0 ng/mL 未満）
- BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下
- 病歴、身体検査（前立腺検査を含む）、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 測定に基づき身体的及び精神的な健康状態が良好であると治験責任医師が判断した者
- 書面による同意を示す意思がある者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号
各群 10 例中 8 例に E4 2 mg（第 1 群）又は 10 mg（第 2 群）を固定用量として 1 日 1 回 28 日間（＝4 週間）経口投与した。
E4 は液剤（プロピレングリコール／水の混合液）として供給され、個別のボトルで包装されており、各ボトルは 1 回量を含有していた（ロット番号 E4 2 mg：06P127、E4 10 mg：07P047）。薬剤の表示は GMP を遵守して実施した。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号
各群 10 例中 2 例にプラセボを固定用量として 1 日 1 回 28 日間（＝4 週間）経口投与した。プラセボは E4 非含有であることを除き E4 液剤と同一であった。プラセボのロット番号は 06P128（第 1 群）及び 07P048（第 2 群）であった。

投与期間
各被験者の治験期間の合計は最長 82 日間であった。
- スクリーニングを登録前 19 日以内に実施した。
- Day 1 から Day 28 まで治験薬を投与した。
- 被験者は最終投与の 28～35 日後に Clinical Pharmacology Unit で追跡調査来院を実施した。

評価基準－安全性
- 有害事象
- 血液学的検査
- 生化学検査
- 尿検査
- バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、口腔内体温）
- ECG
- 体重
- 身体検査

評価基準－薬物動態
E4 の血漿中濃度データのノンコンパートメント解析により以下の薬物動態パラメータを求めた：両投与群の C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び E4 2 mg 群の $t_{1/2}Z$

評価基準－薬力学

薬力学的作用を以下の評価を用いて評価した：

- 内分泌パラメータ（FSH、LH、E2、総テストステロン及び遊離型テストステロン）
- キャリア蛋白（SHBG）
- 止血因子（nAPCr、tPA 及びプロトロンビンフラグメント 1＋2）
- 脂質及びリポ蛋白（総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール及び LDL コレステロール）
- 糖質（空腹時血糖）
- 骨代謝マーカー（オステオカルシン及び CTX-1）
- 精子解析

統計手法

正式な仮説検定は実施せず、データの要約を視覚的に検討して治療間の傾向の有無を評価した。連続変数は特に記載のない限り要約統計により被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を提示した。カテゴリカルデータは分割表を用いて絶対度数及び相対度数を提示した。全てのデータを一覧で示した。

PK について、個々の血漿中濃度及び算出したパラメータを被験者及び用量レベル別に一覧で示し、記述統計量を提示した。E4 の血漿中濃度の個々の値及び平均値について時間に対するプロットを作成した。

内分泌パラメータ及びキャリア蛋白について、個々の濃度及び平均濃度の時間に対するプロットを作成した。内分泌パラメータ、キャリア蛋白、止血因子、脂質／リポ蛋白、糖質、骨代謝マーカー及び精子解析について、ベースラインからの絶対的及び相対的平均変化のプロットを作成した。LH、FSH、テストステロン（総テストステロン及び遊離型テストステロン）及びキャリア蛋白（SHBG）の濃度を E4 濃度と共にグラフで示した。

安全性の結果

全体として試験治療下で発現した有害事象が 14 例（70.0%）で 52 件報告された。最も頻度が高かった事象は胃腸障害（4 例 16 件）並びに一般・全身障害及び投与部位の状態（6 例 8 件）であった。5 例で発現した有害事象 6 件が中等度と判定され、その他は全て軽度と判定された。中等度の有害事象のうち治験薬と関連ありと判定された事象はなかった。

乳頭圧痛が E4 10 mg 投与後の被験者 2 例で認められ、E4 10 mg の投与に関連する可能性があると考えられた。2 例以上で認められたその他の有害事象は頭痛のみで、E4 投与後のみの発現であった。E4 の投与との関連性は除外されなかった。その他の治験薬に関連する有害事象については、発現率が低いため E4 投与との関連性についての結論は導けなかった。

臨床安全性パラメータについて、臨床的に関連のある変化は認められず、プラセボ群における変化と E4 投与群における変化の間の一貫した差も認められなかった。

薬物動態の結果

E4 を 1 日 1 回 28 日間投与後の個々のトラフ濃度は大きなばらつきを示した。大半の被験者が Day 14 までに定常状態に到達した。用量で標準化した平均トラフ濃度は 10 mg 群と 2 mg 群で同様で、トラフ濃度の用量比例性の上昇が示された。

Day 28 の最終投与後に得られた個々の血漿中濃度プロファイルから、被験者間のわずかなばらつきが示された。E4 は極めて迅速に吸収された後、迅速に分布し、分布半減期は 10～30 分（近似）の範囲と推定された。この分布後、濃度は投与後 24 時間以上にわたって変動した。

2 mg 群及び 10 mg 群の C_{max} は投与 10～45 分後の間に認められ、両投与群の t_{max} 中央値は投与 20 分後であった。

E4 10 mg 群の幾何平均 C_{max} 値（9425 pg/mL）は用量の増加に基づく推定値より高かった（5 倍ではなく 9 倍の増加）。AUC_{0-24} データの比較では、10 mg 群の増加は用量の増加に比例したことが示された。

2 mg 群の $t_{1/2}Z$ は 8.6～72.8 時間の間で、平均値及び中央値はそれぞれ 23.9 時間及び 16.5 時間であった。被験者 07 では半減期が 72.8 時間と長く、投与 72 時間後の血漿中濃度が 144 pg/mL で、2 番目に高い濃度を示した被験者 01 の 83.2 pg/mL と比較して高値であった。2 番目に長い $t_{1/2}Z$ 値は 27.9 時間であった。

薬力学の結果

E4 2 mg 及び 10 mg の投与は主要目的のパラメータである LH に影響しなかった。その結果、E4 の高用量の投与は行われず、本試験は中止された。

総テストステロン及び遊離型テストステロンは E4 10 mg 投与期間中に最大約 30%低下したが、プラセボ投与中はわずかな低下を示した。E4 2 mg 投与の影響は認められなかった。E4 10 mg の 1 日 1 回投与開始後の最初の 14 日間で認められた低下が最も顕著であった。E4 10 mg の投与中止後はベースライン値まで回復した。E4 10 mg 投与中に認められたテストステロン値の低下の程度は、ベースライン時の投与群間の差の程度と同程度であった。

FSH 値は E4 2 mg 及び 10 mg の投与期間中にそれぞれ約 15%及び 50%低下したが、プラセボ投与中は比較的安定していた。E4 による FSH 値の低下は Day 14 に最大に達し、Day 28 の投与終了まで安定した状態を維持した。Day 28 の E4 2 mg 及び 10 mg 投与の数時間後には FSH 値のさらなる低下は認められなかった。

E4 2 mg 及び 10 mg 投与による E2 値への一貫した影響はみられなかった。

SHBG 値は E4 10 mg 投与期間中は徐々に約 20%上昇したが、E4 2 mg 又はプラセボの投与中は明らかな変化はみられなかった。E4 10 mg 投与中に認められた変化の程度は、ベースライン時の投与群間の差と同程度であった。E4 10 mg の投与中止後はベースライン値まで回復した。

平均総コレステロール値はいずれの投与でも Day 1 と Day 28 の間でわずかに低下した。平均コレステロール／HDL 比もいずれの投与でも Day 1 と Day 28 の間で低下したが、E4 10 mg 群でより大きな低下を示した。これは、特に E4 10 mg の投与を受けた被験者で総コレステロールに対する HDL の相対比率が上昇し、LDL の相対含量が低下したことを示している。トリグリセリド値では関連する変化は示されなかった。

凝固線溶系因子、糖質、骨代謝及び精子解析のパラメータでは、臨床的に関連のある変化は認められず、プラセボ投与群と E4 投与群の間に体系的な差も認められなかった。

結論

健康男性を対象とした E4 の用量 2 mg 及び 10 mg の 28 日間投与は安全かつ良好な忍容性を示した。

被験者 8 例中 2 例で報告された乳頭圧痛は E4 10 mg の投与に関連する可能性がある。また、頭痛と E4 投与との関連性は除外できない。

臨床安全性パラメータについて、臨床的に関連のある変化は認められず、プラセボ群と E4 投与群における変化の間の体系的な差も認められなかった。

男性被験者における E4 の PK パラメータは女性被験者で得られた PK データと同様であった。

男性被験者において LH 値に対する E4 又はプラセボ投与の影響はみられなかった。総テストステロン及び遊離型テストステロンは E4 10 mg 投与の 1 週目に約 30%低下し、一方でプラセボ投与中には約 15%低下した。E4 10 mg 群におけるテストステロン値は、投与期間中は持続的に低下した。

E4 の投与に関連して変化の傾向を示したその他の PD パラメータは以下の通りであった：

FSH 値は E4 10 mg の投与期間中に約 50%低下したが、プラセボ投与中は安定していた。Day 28 の E4 10 mg 投与の数時間後には FSH 値のさらなる低下は認められなかった。

SHBG 値は E4 10 mg 投与期間中に約 20%上昇の傾向を示したが、E4 2 mg 又はプラセボの投与中は体系的な変化はみられなかった。

平均コレステロール／HDL 比はいずれの投与でも Day 1 と Day 28 の間で低下したが、E4 10 mg 群では最大の低下を示した。

その他の PD パラメータでは、いずれの投与後も臨床的に関連のある傾向又は変化は示されなかった。

報告日

最終、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.11 MIT-Es0001-C102 試験：

健康女性被験者を対象として E4 を単回及び反復経口投与後の安全性、忍容性及び薬物動態 PK を評価した、非盲検、単施設、無作為化、2 期試験

治験コード 治験依頼者コード：MIT-Es0001-C102 EudraCT 番号：2016-001808-32	
治験責任医師及び治験実施施設： [redacted], ブルガリア	
公表文献（参考文献）：報告書作成時点でなし	
治験期間： 最初の被験者の登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日	**開発の相：**第 I 相
目的： 本試験の主要目的は、E4 5 mg、E4 15 mg 又は E4 45 mg の単回経口投与後の E4 の PK プロファイル並びに E4 15 mg の 14 日間反復投与後の E4 の PK プロファイルの評価であった。 副次目的は、E4 5 mg、E4 15 mg 又は E4 45 mg の単回経口投与並びに E4 15 mg の 14 日間反復投与の全般的な安全性及び忍容性の評価であった。	
試験方法：非盲検、単施設、無作為化、2 期試験	
被験者数: 第 1 期では被験者 34 例をスクリーニングし、27 例を各群 9 例から成る 3 つの用量群のいずれかに無作為に割り付けた。第 1 期に参加した 16 例が第 2 期の試験を継続した。第 1 期と第 2 期の間及び第 2 期中に生じた被験者の脱落を補うため、治験責任医師の裁量で治験依頼者の承認を得て追加で 4 例をスクリーニングし、第 2 期に直接登録した。	
診断基準及び主な選択基準： 本試験は 18 歳から 55 歳の健康女性被験者を対象として実施した。 **選択基準：** 各被験者は本試験の以下の選択基準を全て満たすこととした： - 治験薬の初回投与前 28 日以内に実施した病歴、乳房検査を含む身体検査、婦人科検査［被験者が過去 6 ヵ月に子宮頸部細胞診（パップテスト）を受けていない場合は当該検査を含む］、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査に基づき明らかに健康であると判断された女性被験者 - 同意書（IC）への署名時点で 18 歳以上 55 歳以下 - BMI 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下かつ体重 45 kg 以上 - 以下のいずれかを満たす被験者 （1） 閉経後女性。連続 12 ヵ月以上の無月経、又は子宮摘出術を受けておらず両側卵巣摘出術後 6 週以上経過している場合を閉経後と定義した。 注：無月経期間について、まずスクリーニング来院時の被験者の病歴によって判断するが、登録時に卵胞刺激ホルモン（FSH）＞40 国際単位（IU）/L であることを確認し、閉経状態であると確定すること。また、外科的閉経後の女性については病理報告書の写し又は両側卵巣を摘出済である旨を記録した被験者の担当医によるレターヘッドの記載が必要である。	

(2) 閉経前の被験者は、不妊手術（子宮摘出術）を受けている、若しくは治験薬の初回投与の 28 日以上前から治験完了の 14 日後まで性的活動がない、又はコンドームを使用する意思があること。

- スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性かつ治験薬の初回投与前の尿妊娠検査が陰性であること
- 治験実施計画書に従った採血の実施に十分な静脈アクセスがあること
- 治験期間における参加が保証でき、参加する意思があり、かつ治験手順を遵守する意思があること
- 治験実施施設に関連する倫理委員会の承認を受けた書面での IC を提出していること
- 規定の乱用薬物及びコチニンの検査がスクリーニング来院時（アルコールは対象外）及び治験薬初回投与前（アルコールも対象）に陰性であること

除外基準：

(1) 以下の使用：

1) 治験薬の初回投与前 28 日以内から治験完了までの CYP3A4 の機能に作用する処方薬又は生薬サプリメント（例：セントジョーンズワート）

2) 治験薬初回投与前 14 日以内から治験完了までの市販薬又は栄養サプリメント（ビタミン剤を含む）。必要な場合（すなわち偶発的かつ限定的な必要性がある場合）鎮痛治療としてのイブプロフェンの使用は許容されるが、症例報告書（CRF）に記録しなければならない。本治験期間全体でパラセタモールの使用は禁止とする。

(2) 臨床検査値の正常範囲に基づき評価した、スクリーニング時の臨床的に重要な臨床検査結果の異常

(3) 現在妊娠中である又は治験期間中に妊娠を希望する場合

(4) 現在授乳中である場合

(5) 甲状腺機能が正常状態［甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び遊離サイロキシン（fT4）が実施医療機関の基準の正常範囲内］でない被験者
注：TSH 及び fT4 の検査は、治験責任医師が被験者の甲状腺機能を疑う場合に行う。

(6) 治験薬のいずれかの成分に対する既知の過敏症

(7) スクリーニング前 5 年以内の既治療又は未治療の他の器官の悪性疾患の既往歴（皮膚の限局性基底細胞癌を除く）。また、発現時点を問わずホルモン関連悪性疾患を有する被験者は除外する。

(8) Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）延長（QTcB 値が 450 ms 以上と定義）の既往歴又は現病歴、あるいはスクリーニング時の 12 誘導 ECG に基づき治験責任医師が判定したその他の臨床的に重要な ECG 異常

(9) 血圧値が以下の場合と定義される動脈圧異常（管理下又は管理未実施）：

1) 高血圧：スクリーニング時の収縮期血圧 140 mmHg 超や拡張期血圧 90 mmHg 超

2) 低血圧：スクリーニング時の収縮期血圧 90 mmHg 未満や拡張期血圧 60 mmHg 未満

(10) 他の主要器官の疾患の既往歴又は現病歴を有すると治験責任医師が判断した場合（例：心血管、呼吸器、腎臓、肝臓、胃腸、生殖器、内分泌、神経、精神又は整形外科疾患）

（11）年齢を問わない前兆を伴う片頭痛、又は 35 歳超の場合での前兆を伴わない片頭痛の既往歴又は現病歴

（12）薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄の重大な変化を生じる可能性のある、あるいは治験に参加した場合に被験者を危険にさらす可能性のある外科的又は医学的状態。治験責任医師は被験者の病歴や以下のいずれかの臨床的な又は検査的なエビデンスを考慮してこの判断を行うこと。

- 炎症性腸疾患、胃炎、潰瘍、胃腸又は直腸出血の既往歴又は症状
- 消化管の大手術の既往歴
- 膵損傷又は膵炎の既往歴又は現病歴
- 肝機能検査値異常を示す肝疾患又は肝損傷の既往歴又は現病歴［例： AST、ALT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ（ALP）又は総血清ビリルビンが正常上限の 1.5 倍以上］。正常上限の 1.5 倍以上の上昇を示したパラメータは登録／無作為化の前に再検査を行うこと。

（13）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査陽性、B 型肝炎又は C 型肝炎検査陽性を含む、免疫不全疾患の既往歴又は現病歴

（14）喫煙者（初回投与前 3 ヵ月以内のタバコ製品の使用報告又は尿中コチニン値が 200 ng/mL 超の場合と定義）

（15）治験薬初回投与前 12 ヵ月以内の違法薬物又はアルコールの乱用歴、あるいは治験薬初回投与前 28 日以内の臨床検査値により当該乱用のエビデンスが示された場合
女性の場合、1 週間当たりのアルコール摂取量が 14 単位超の場合にアルコール乱用と定義される［アルコール 1 単位＝ビール（5%）240 mL 又はワイン（12%）100 mL 又は蒸留酒（40%蒸留酒）42.5 g］

（16）以下の献血又は喪失

- 治験薬初回投与前 1 ヵ月以内の血液 450 mL 以上
- 治験薬初回投与前 2 週間以内の血液 250 mL 以上

（17）過去に本試験を完了した又は本試験の参加を中止した被験者

（18）治験登録前 1 ヵ月（30 日）以内に別の治験薬の臨床試験に参加した、あるいは 3 ヵ月（90 日）以内に治験薬の投与を受けた場合。FDA／EU が承認した有効成分を用いた経口避妊薬の臨床試験に参加した被験者は、先行する試験の完了から 2 ヵ月（60 日）経過後であれば登録可能とする。

（19）治験薬初回投与前の規定時間内に以下の製品を含有する飲食物を摂取した場合：カフェイン又はキサンチン－48 時間；アルコール－48 時間

（20）スクリーニング時又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に記録されたパップテスト結果異常より、パパニコロウ分類に基づくクラス III、IV 又は V の病変が示唆される場合

（21）本試験に直接関連する治験依頼者、開発業務受託機関（CRO）又は治験実施施設職員の場合

（22）何らかの理由で適切でないと治験責任医師が判断する場合

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
名称：E4
剤形：錠剤
用量：5 mg
投与方法：経口投与
ロット番号：H1499

名称：E4
剤形：錠剤
用量：15 mg
投与方法：経口投与
ロット番号：H1525

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：該当なし

投与期間：
第 1 期－単回経口投与：Day 1 に 5、15 及び 45 mg
第 2 期－反復経口投与：Day 1 から Day 14 に E4 15 mg
第 1 期と第 2 期の間に 14 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

評価項目：
PK 評価項目：
主要 PK 評価項目：
E4 についてノンコンパートメント解析により以下の PK パラメータを算出した：
- 単回投与レジメン後：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$
- 反復投与レジメン後：定常状態の最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び $AUC_{0\text{-}\tau}$

副次 PK 評価項目：
E4 についてノンコンパートメント解析により以下の PK パラメータを算出した：
- 単回投与レジメン後：投与 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）、投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、終末相消失速度定数（kel）及び半減期（$t_{1/2}$）
- 反復投与レジメン後：定常状態の最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）、AUC から算出した蓄積率（R_{AC}）、定常状態の投与間隔でのピーク値トラフ値変動（%）［PTF（%）］、$C_{max,ss}$ 到達時間（$t_{max,\,ss}$）、及び平均定常状態濃度（C_{av}）

安全性評価項目：
有害事象、TEAE、身体検査、バイタルサイン、ECG、臨床検査結果及び経腟超音波断層法（TVUS）結果のモニタリングにより安全性を評価した。

統計手法：
連続変数は記述統計を用いて要約した。提示した記述統計量は、算術平均、SD、最大値、中央値、最小値及び CV%であった。また、単回投与レジメンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}72h}$、及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 並びに反復投与レジメンの $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、PTF(%)、及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ については幾何平均（GM）及び GM の CV%も算出した。
全ての分類変数について量及び割合を用いて頻度分布を提示した。
本試験のデータ一覧作成、記述統計、統計解析及びグラフ作成は Statistical Analysis Software® バージョン 4 を用いて実施した。

被験者数の決定：正式な被験者数の算出は実施しなかった。本試験の被験者数は新規化学物質の PK プロファイルに関するデータ作成のための第 I 相試験として一般的な被験者数である。
解析対象集団：
本試験では以下の解析対象集団を定義した：
安全性解析対象集団には治験薬、すなわち E4 の投与を受けた全ての被験者を含めた。安全性解析対象集団を使用して人口統計学的解析、その他のベースライン特性解析及び全ての安全性解析を行った。
PK 解析対象集団には本試験を完了し重大な治験実施計画書からの逸脱（すなわち PK パラメータの信頼性に影響する可能性のある逸脱）がない全ての被験者を含めた。PK 解析対象集団を使用して全ての PK 解析を行った。
中間解析：本試験では中間解析は実施しなかった。

結果の要約
薬物動態の結果：

- E4 の単回投与後及び反復投与後の全体的な PK プロファイルは同様であった。まず t_{max} が 0.33～1.5 時間の迅速な吸収相がみられた後に吸収は低下し、その後に最長 24 時間の二次的な吸収のピークがみられ、24 時間後以降は終末相の単一指数関数的な消失相を示した。
- E4 5、15 及び 45 mg の単回投与後の E4 のピーク及び曝露量の上昇について、用量比例性からの重大な乖離は示されなかった。
- 5 及び 45 mg 単回投与後の見かけの $t_{1/2}$（約 28 時間）は治験薬概要書に記載された過去に報告された値と一致する；15 mg 単回投与後の値（平均約 19 時間）はわずかに低かったが、コホートサイズが小さいため決定的な結果ではない。
- E4 15 mg の 1 日 1 回 14 日間反復投与後は、同一用量の単回投与と比較して E4 全身曝露量のピークの上昇はみられず、E4 曝露量の限定的な増加（平均で 2 倍未満）がみられた。

安全性の結果：

- E4 5 mg から E4 45 mg の範囲の E4 単回漸増経口投与及び E4 15 mg の 14 日間連日反復経口投与は、本試験の被験者において安全かつ良好な忍容性を示した。全体として被験者 21 例（67.74%）で TEAE が 37 件報告された。第 1 期及び第 2 期の両方に参加して両投与期で TEAE を発現した被験者はいなかった。本試験では重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の報告はなかった。試験中止に至った TEAE が 1 件（腎仙痛）報告され、治験薬との関連なしと判定された。
- 第 1 期では 6 例（22.22%）で TEAE が 7 件報告され、このうち E4 5 mg では 3 例（33.33%）で 4 件、E4 15 mg では 1 例（11.11%）で 1 件、及び E4 45 mg では 2 例（22.22%）で 2 件が報告された。これらの TEAE はいずれも軽度で、治験薬と関連ありと判定された事象はなかった。
- 第 2 期では 15 例（75.00%）で計 30 件の TEAE が報告された。報告された 30 件の TEAE のうち、28 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。30 件中 29 件が軽度と判定された。1 例で重度の TEAE が 1 件（子宮出血）報告された。本事象は転帰として「回復」と報告された。本事象は治験薬の投与と関連あるかもしれない事象と判定された。

- 全体として、スクリーニングから治験終了来院の間で血液生化学検査及び尿検査パラメータの経時的な臨床的に重要な変化はみられなかった。
- スクリーニングから治験終了来院の間で臨床検査（血液学的検査）パラメータの経時的な臨床的に重要な変化が認められたのは E4 5 mg 群の被験者 1 例のみであった。報告された血小板減少症は軽度で、治験薬の投与と関連する TEAE ではないと判定された。本被験者は治験参加を中止し、再評価は実施されなかったため、本事象の転帰は「不明」と報告された。
- 第 1 期では 1 例のみで臨床的に重要な変化が ECG で検出された。第 2 期ではいずれの被験者でも臨床的に重要な変化はみられなかった。
- 本試験中に臨床的に重要な身体検査、バイタルサイン又は TVUS 所見は検出されなかった。

結論：

薬物動態の結論：

- E4 は単回及び反復投与後に比較的迅速な吸収を示した。
- 単回投与の約 4 時間後に E4 の消失に伴う単一指数関数的な見かけの終末相が生じた。
- 予定されている投与間隔の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）の幾何平均は、単回投与後の総曝露量で得られた結果と比較して全ての投与群で相対的に低かった。
- E4 15 mg の反復投与後の E4 の全身曝露量は、同用量の単回投与後と比較して増加は認められなかった。
- E4 の最高血漿中濃度及び全身曝露量は高用量の投与を受けた被験者の方が高値の傾向を示したが、両パラメータの 90% CI は用量比例性評価の全ての一対比較において判定基準である 80%～125%の範囲外であった。

安全性の結論：

- 全体として、本試験中に注目すべき安全性の結果は認められなかった。本試験で得られた全体的な安全性プロファイルは E4 の経口投与の既知の安全性プロファイルと一致した。

報告日：20■年■月■日

2.7.6.12 MIT-Es0001-C103 試験：

健康女性を対象として E4 を DRSP と併用で単回又は反復投与後の薬物動態、忍容性、及び QT の濃度－作用モデリングを検討した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行、単施設試験

治験コード

治験依頼者コード：MIT-Es0001-C103

[redacted] コード：[redacted]

EudraCT 番号：2016-000861-22

治験依頼者

Estetra SPRL, Rue Saint-Georges 5/7, 4000 Liège, ベルギー

治験依頼者の連絡先：[redacted]

開発業務受託機関

[redacted], オランダ

治験実施施設

来院施設住所：[redacted]

[redacted], オランダ

郵便住所（速達小包を含む）：[redacted], オランダ

治験責任医師（PI）：[redacted]

公表文献：本報告書の作成時点でなし

治験期間：初回スクリーニング日から最終追跡調査日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相：第 1 相

目的

主要目的：

健康女性を対象として E4 を DRSP と併用で単回又は反復投与後の PK を検討する。

副次目的：

健康女性を対象として E4 を DRSP と併用で単回又は反復投与後の安全性及び忍容性を検討する。

健康女性を対象として Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）に対する E4 と DRSP の併用投与の影響について曝露－反応解析を用いて確認する。

健康女性を対象として心拍数（HR）、PR 及び QRS に対する E4 と DRSP の併用投与の作用を確認する。

試験デザイン及び投与

本試験は、健康女性被験者を対象として治療用量及び治療用量を超える用量の E4 を DRSP と併用で単回及び反復投与した場合の PK、安全性及び忍容性を検討した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行、単回及び反復経口投与試験であった。また、治療用量及び治療用量を超える用量の E4 を DRSP と併用で単回及び反復投与した場合の QTcF、HR、PR 及び QRS に対する作用も評価した。被験者は Day 1 に単回投与を受け、14 日間のウォッシュアウト期間の経過後、Day 15～28 に 14 日間連日反復投与を受けた。健康女性被験者計 55 例を登録し、第 1、2 及び 3 群は各 14 例、第 4 群は 13 例であった。第 1、2 及び 3 群では 10 例を実薬投与、4 例をプラセボ投与に無作為に割り付けた。第 4 群では 9 例を実薬投与、4 例をプラセボ投与に無作為に割り付けた。Day 1 及び Day 28 の治験薬投与は空腹時に行った。Day 15～27 の治験薬投与は食事の規定を設けずに Day 1 及び Day 28 と同じ時刻に行った。ただし、臨床検査評価前は必ず絶食とした。

以下の投与を行った：

	E4 用量レベル（mg）	DRSP 用量レベル（mg）	投与
第 1 群	15	3	治療用量の E4/DRSP
第 2 群	30	6	治療用量の 2 倍の E4/DRSP
第 3 群	60	12	治療用量の 4 倍の E4/DRSP（治療用量を超える用量）
第 4 群	75	15	治療用量の 5 倍の E4/DRSP（治療用量を超える用量）

E4＝エステトロール水和物；DRSP＝ドロスピレノン

治験スケジュール

スクリーニング： Day -49～Day -2（入院）

治験実施施設の入院期間：

治験実施施設の入院期間は Day -2（単回投与期）の入院から投与の約 48 時間後（Day 3）まで、及び Day 26（反復投与期）の入院から最終投与の約 48 時間後（Day 30）までとした。被験者は Day 4、5、6、7、8、15、17、19、21、23、25、31、32、33、34 及び 35 の朝に計 16 回の治験実施施設へ追加歩行来院した。可能であれば、治験実施施設に来院した被験者に 24 時間以内の歩行来院の予定がある場合にそのまま入院可能とした。

追跡調査（絶食）： Day 35 の最終 PK 血液検体採取の 2～6 日後（Day 39±2 日）

被験者

本試験は健康女性被験者計 55 例を対象とし、第 1、2 及び 3 群は各 14 例、第 4 群は 13 例であった。

主な選択基準

性別： 女性
年齢： 18 歳以上 50 歳以下
BMI： 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下
状態： 健康

治験薬

実薬（Estelle ®）

有効成分：	E4/DRSP
作用：	エストロゲン／プロゲステロン
適応：	妊娠予防
経口用錠剤の力価：	E4 15 mg/DRSP 3 mg
経口用錠剤の製造業者：	[redacted]
経口用錠剤のロット番号：	H1581
剤形：	カプセル剤；[redacted] にて経口用錠剤をオーバーカプセル化

プラセボ（実薬と外観が一致）

物質：	実薬非含有で全ての賦形剤を含有
経口用錠剤の製造業者：	[redacted]
経口用錠剤のロット番号：	H1578
剤形：	カプセル剤；[redacted] にて経口用錠剤をオーバーカプセル化

変数

薬物動態：

E4 及び DRSP の血漿中濃度（有効な解析方法を使用）必要に応じてノンコンパートメント解析を用いて以下の血漿中 PK パラメータを推定した：最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、C_{max}、投与 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、投与 t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［t は定量下限（LLOQ）を上回る濃度が得られた最終評価時点］（AUC_{0-t}）、投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、終末相の消失速度定数（kel）、終末相半減期（$t_{1/2}$）、及び血漿中濃度－時間曲線下面積の蓄積比（RA）。

安全性：

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、臨床生化学検査［空腹時血糖、C ペプチド、トロポニン、乳酸脱水素酵素（LDH）］及び尿検査を含む）、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍及び体温）、ECG、心臓超音波検査、心機能の連続モニタリング（ホルター心電図、以下の各変数の記載を参照）、及び身体検査。

心機能の連続モニタリング（ホルター心電図）：

心機能の連続モニタリング（ホルター心電図）を Day -1～Day 28 の投与 1 時間前（Day -1 については対応する評価時点）に開始し 25 時間記録した。

ECG を以下の名目上の評価時点の 5 分前から測定した最大 10 回の連続記録から抽出した：Day 28 の投与前、並びに投与 15 及び 30 分後、1、1.5、2、3、4、8、12 及び 24 時間後、並びに Day -1 の対応する評価時点。

ECG の評価項目には HR、QTcF、PR、QRS 及び T 波の波形、E4 及び DRSP の血漿中濃度との関係性、QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）を含めた。

統計手法

被験者数の算出：

本試験では正式な被験者数の算出は実施しなかった。過去の試験に基づき、各投与群で実薬投与 10 例及びプラセボ投与 4 例が十分な精度での PK 特性評価に適切であると判断した。この被験者数は、曝露－反応解析を用いた ECG でのわずかな影響も十分に除外できる例数であった。ΔQTcF の片側有意水準を 0.05、標準偏差（SD）を 7 msec とし、最高用量及びプラセボの両方で評価可能な被験者が計 9 例であれば、E4 及び DRSP のピーク濃度の幾何平均における延長を 1 msec と仮定し、平均 ΔΔQTcF の片側 95% CI の上限が 10 msec 以上の延長を除外する検出力を 80%とするために十分な例数であった。評価可能例を 9 例以上とするため、各用量で 10 例に実薬投与を予定した。

安全性パラメータ：

記述統計：例数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値；心機能の連続モニタリングでは、QTc の解析としてヒステリシス現象がないこと、濃度／QTc の傾きの推定値、濃度－作用モデリングを用いた血漿中濃度と ΔΔQT／QTc 間隔の関係性を評価した。

PK パラメータ：

全ての関連する PK パラメータの記述統計：例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、幾何平均及び CV

結果

被験者の内訳

女性被験者計 55 例を本試験の対象として治験薬を投与した。本試験中、2 例が同意を撤回し、1 例が治験参加を中止した。1 例は個人的な理由により同意を撤回したため、E4 60 mg/DRSP 12 mg の反復経口投与を予定されていた 14 回中 10 回のみ受けた。別の 1 例は個人的な理由により同意を撤回したため、プラセボの反復経口投与を予定されていた 14 回中 9 回のみ受けた。1 例は Day 3 に治験参加を中止したため、E4 75 mg/DRSP 15 mg の単回投与のみを受けた。本被験者は Day 3 に避妊法を使用せずに性交渉を持ち、同日に緊急避妊薬（レボノルゲストレル）を使用した。そのため、本被験者は本試験の参加を中止し、本試験の反復投与期には参加しなかった。これら 3 例の補充は行わなかった。

表 2.7.6-10 被験者割合と解析したデータセット

						Total number of subjects
Screened volunteers						127
Subjects receiving study drug						55
	Pooled Placebo n (%)	15 mg E4/ 3 mg DRSP n (%)	30 mg E4/ 6 mg DRSP n (%)	60 mg E4/ 12 mg DRSP n (%)	75 mg E4/ 15 mg DRSP n (%)	Total number of subjects n (%)
Randomized Set	16 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	55 (100.0%)
Pharmacokinetic Set	0 (0%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	39 (70.9%)
Safety Set	16 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	55 (100.0%)
Completed	15 (94%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (90%)	8 (89%)	52 (94.5%)
Discontinued	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (11%)	3 (5.5%)
Withdrawal by subject	1 (6%)			1 (10%)		2 (3.6%)
Other					1 (11%)	1 (1.8%)

引用元：MIT-Es0001-C103（資料番号 5.3.3.1-05）2 Synopsis Table S1 を引用

人口統計学的特性

本試験の対象とした女性被験者 55 例はプラセボを含む全ての投与において平均年齢 24～30 歳、平均 BMI は 22.8～24.5 kg/m^2 であった。個々の年齢は 18～47 歳、個々の BMI は 18.5～34.1 kg/m^2 であった。計 42 例が白人、6 例が複数人種、3 例がアメリカインディアン又はアラスカ先住民、3 例がアジア人、1 例が黒人であった。49 例はヒスパニック又はラテン系民族ではなく、残りの 6 例がヒスパニック又はラテン系民族であった。

薬物動態

単回投与

女性被験者を対象とした E4 15 mg/DRSP 3 mg から E4 75 mg/DRSP 15 mg の範囲の E4/DRSP の単回漸増経口投与後、t_{max} 中央値は E4 血漿中濃度が投与 0.5～0.75 時間後、DRSP 血漿中濃度が投与 1.5～2 時間後であった。

血漿中 E4 について、C_{max} の幾何平均は 18.0～75.1 ng/mL、AUC_{0-24} の幾何平均は 36.4～182 h.ng/mL で、用量増加と共に増加した。血漿中 DRSP について、C_{max} の幾何平均は 32.4～133 ng/mL、AUC_{0-24} の幾何平均は 224～1055 h.ng/mL で、用量増加と共に増加した。

E4 について、投与全体の CV%の算術平均は C_{max} で 38.6%～60.7%、AUC_{0-24} で 27.5%～29.6%であった。DRSP の算術平均値について、投与全体の CV%は C_{max} で 24.7%～28.4%、AUC_{0-24} で 15.8%～29.6%であった。

AUC でみられた E4 及び DRSP の曝露量の増大は用量比例的であった。単回投与後、血漿中 E4 の AUC_{0-24} の幾何平均は、E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与後では E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与後と比較して 5 倍高かった（182 h.ng/mL に対し 36.4 h.ng/mL）。単回投与後、血漿中 DRSP の AUC_{0-24} の幾何平均は、E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与後では E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与後と比較して 4.7 倍高かった（1055 h.ng/mL に対し 224 h.ng/mL）。C_{max} でみられた曝露量の増大は、用量レベルの増加と比較して用量比例性をわずかに下回り、E4 で 4.2 倍、DRSP で 4.1 倍であった。

血漿中濃度の $t_{1/2}$ の幾何平均は E4 で 21.5～24.3 時間、DRSP で 28.4～33.9 時間であった。

反復投与

女性被験者を対象とした E4 15 mg/DRSP 3 mg から E4 75 mg/DRSP 15 mg の範囲の E4/DRSP の 1 日 1 回反復漸増経口投与後、Day 28（反復投与期の Day 14 の投与）の t_{max} 中央値は E4 血漿中濃度が投与 0.51～1.26 時間後、DRSP 血漿中濃度が投与 1～2 時間後であった。

血漿中 E4 について、C_{max} の幾何平均は 17.9～76.2 ng/mL、AUC_{0-24} の幾何平均は 59.1～319 h.ng/mL で、用量増加と共に増大した。血漿中 DRSP について、C_{max} の幾何平均は 48.7～205 ng/mL、AUC_{0-24} の幾何平均は 519～2660 h.ng/mL で、用量増加と共に増大した。

E4 について、投与全体の CV%の算術平均は C_{max} で 35.4%～75.2%、AUC_{0-24} で 20.7%～35.6%であった。DRSP の算術平均値について、投与全体の CV%は C_{max} で 13.3%～25.7%、AUC_{0-24} で 16.9%～28.0%であった。

AUC でみられた E4 及び DRSP の曝露量の増大は用量比例性であった。14 日間 1 日 1 回反復投与後、血漿中 E4 の AUC_{0-24} の幾何平均は、E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与後では E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与後と比較して 5.4 倍高かった（319 h.ng/mL に対し 59.1 h.ng/mL）。14 日間 1 日 1 回反復投与後、血漿中 DRSP の AUC_{0-24} の幾何平均は、E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与後では E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与後と比較して 5.1 倍高かった（2660 h.ng/mL に対し 519 h.ng/mL）。C_{max} でみられた曝露量の増大は、用量レベルの増加と比較して用量比例性をわずかに下回り、E4 で 4.3 倍、DRSP で 4.2 倍であった。

血漿中濃度の $t_{1/2}$ の幾何平均は E4 で 20.2～24.3 時間、DRSP で 32.0～37.1 時間であった。

平均 E4 濃度の定常状態の到達は、E4 15 mg/DRSP 3 mg 及び E4 30 mg/DRSP 6 mg 投与では約 4 日後、E4 60 mg/DRSP 12 mg 投与では約 6 日後、E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与では約 12 日後と考えられた。

平均 DRSP 濃度の定常状態の到達は、全ての E4/DRSP 投与で約 10 日後と考えられた。

全ての投与で、E4 の C_{max} の幾何平均は Day 28（14 日間 OD 投与後）と Day 1（1 回投与後）で同程度であったが、AUC_{0-24} の幾何平均は Day 28 の方が Day 1 の AUC_{0-24} の幾何平均より高かった。血漿中 E4 の幾何平均の蓄積比（RA；Day 28 の AUC_{0-24} と Day 1 の AUC_{0-24} の比較）は投与全体で 1.62～1.87 の範囲であった。

全ての投与で、DRSP の Day 28 における C_{max} の幾何平均及び AUC_{0-24} の幾何平均は Day 1 における C_{max} の幾何平均及び AUC_{0-24} の幾何平均よりそれぞれ高かった。血漿中 DRSP の幾何平均の

RA（AUC に基づく）は投与全体で 2.32～2.58 の範囲であった。C_{max} の幾何平均は投与全体で Day 1 と比較して Day 28 では約 1.5～2 倍であった。

安全性

全体

本試験において女性被験者を対象とした E4 15 mg/DRSP 3 mg から E4 75 mg/DRSP 15 mg の範囲の E4/DRSP の単回漸増経口投与は安全かつ良好な忍容性であった。また、女性被験者を対象とした E4 15 mg/DRSP 3 mg から E4 75 mg/DRSP 15 mg の範囲の E4/DRSP の 14 日間 1 日 1 回反復漸増経口投与は安全かつ良好な忍容性であった。

単回投与

被験者 55 例中 45 例（82%）において TEAE が計 91 件報告された。91 件中 90 件は軽度と判定された。E4 30 mg/DRSP 6 mg の投与を受けた 1 例で TEAE として報告された失神の 1 件が中等度と判定された。重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の報告はなかった。TEAE はいずれも一過性で後遺症なく回復した。

91 件の TEAE のうち、プラセボの投与を受けた被験者では 12 例（75%）で 25 件、E4 15 mg/DRSP 3 mg の投与を受けた被験者では 10 例（100%）で 18 件、E4 30 mg/DRSP 6 mg の投与を受けた被験者では 7 例（70%）で 11 件、E4 60 mg/DRSP 12 mg の投与を受けた被験者では 10 例（100%）で 19 件、E4 75 mg/DRSP 15 mg の投与を受けた被験者では 6 例（67%）で 18 件が報告された。用量の増加に伴う TEAE が報告された被験者の割合及び TEAE の件数の増加はみられなかった。

最も報告頻度が高かった TEAE（すなわち被験者の 10%以上で報告）は器官別大分類（SOC）別に以下の通りであった：

- 臨床検査：17 例（31%）で 17 件（月経正常 15 件及び体重増加 2 件）
- 胃腸障害：11 例（20%）で 18 件（悪心及び腹痛各 5 件、下痢 3 件、並びに腹部不快感、下腹部痛、上腹部痛、消化不良及び鼓腸各 1 件）
- 一般・全身障害及び投与部位の状態：10 例（18%）で 11 件（カテーテル留置部位疼痛及び疲労各 3 件、並びに熱感、インフルエンザ様疾患、医療機器使用部位反応、血管穿刺部位血腫及び血管穿刺部位疼痛各 1 件）
- 神経系障害：10 例（18%）で 12 件（頭痛 6 件、浮動性めまい 4 件、並びに体位性めまい及び失神各 1 件）
- 生殖系及び乳房障害：6 例（11%）で 6 件（月経困難症及び腟出血各 2 件、並びに乳房不快感及び乳房圧痛各 1 件）

報告された 91 件の TEAE のうち、55 例中 18 例（33%）で報告された 24 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された（いずれも関連あるかもしれない事象と判定され、おそらく関連あり又はほぼ確実に関連ありと判定された TEAE はなかった）。投与された最高用量である E4 75 mg/DRSP 15 mg の単回投与後に報告された TEAE のうち、治験責任医師により治験薬と関

連ありと判定された事象はなかった。最も報告頻度が高かった治験薬と関連ありと判定された TEAE（すなわち被験者の 5%以上で報告）は SOC 別に以下の通りであった：

- 臨床検査：11 例（20%）で 11 件［月経正常（消退出血疑い）10 件及び体重増加 1 件］
- 精神障害：4 例（7%）で 5 件、いずれも E4 60 mg/DRSP 12 mg の投与を受けた被験者（感情不安定 3 件、並びに激越及び気分動揺各 1 件）
- 生殖系及び乳房障害：4 例（7%）で 4 件（腟出血 2 件、並びに乳房不快感及び乳房圧痛各 1 件）

反復投与

被験者 54 例中 45 例（83%）において TEAE が計 163 件報告された。163 件中 161 件は軽度と判定された。E4 60 mg/DRSP 12 mg の投与を受けた 1 例で重度の TEAE として 5 時間持続した腹痛及び失神寸前の状態の計 2 件が報告され、いずれも介入なしで回復し、治験薬と関連あるかもしれない事象と判定された。本被験者は治験参加を中止しなかった。重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の報告はなかった。TEAE は大半が一過性で後遺症又は治療なしで回復した。追跡調査において、E4 75 mg/DRSP 15 mg の投与を受けた被験者 3 例で報告された月経正常 2 件及び胃痛 1 件の計 3 件の TEAE が軽快と判定された。

163 件の TEAE のうち、プラセボの投与を受けた被験者では 12 例（75%）で 44 件、E4 15 mg/DRSP 3 mg の投与を受けた被験者では 8 例（80%）で 17 件、E4 30 mg/DRSP 6 mg の投与を受けた被験者では 7 例（70%）で 28 件、E4 60 mg/DRSP 12 mg の投与を受けた被験者では 10 例（100%）で 49 件、E4 75 mg/DRSP 15 mg の投与を受けた被験者では 8 例（100%）で 25 件が報告された。用量の増加に伴う TEAE が報告された被験者の割合及び TEAE の件数の増加はみられなかった。

最も報告頻度が高かった TEAE（すなわち被験者の 10%以上で報告）は SOC 別に以下の通りであった：

- 神経系障害：26 例（48%）で 45 件；大半が頭痛（36 件）で、その他の TEAE は各 4 件以下の報告であった。
- 臨床検査：25 例（46%）で 25 件：全て月経正常であった。
- 胃腸障害：21 例（39%）で 37 件；大半が腹痛（13 件）及び悪心（11 件）で、その他の TEAE は各 4 件以下の報告であった。
- 生殖系及び乳房障害：13 例（24%）で 14 件；大半が乳房圧痛（7 件）で、その他の TEAE は各 2 件以下の報告であった。
- 皮膚及び皮下組織障害：9 例（17%）で 9 件；大半がざ瘡（7 件）で、その他の TEAE は各 1 件の報告であった。
- 一般・全身障害及び投与部位の状態：8 例（15%）で 12 件；大半が疲労（3 件）で、その他の TEAE は各 2 件以下の報告であった。
- 精神障害：6 例（11%）で 6 件；易刺激性及び気分動揺各 2 件、その他の TEAE は各 1 回の報告であった。

報告された 163 件の TEAE のうち、54 例中 32 例（59%）で報告された 70 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された（いずれも関連あるかもしれない事象と判定され、おそらく関連あり又はほぼ確実に関連ありと判定された TEAE はなかった）。最も報告頻度が高かった治験薬と関連ありと判定された TEAE（すなわち被験者の 5%以上で報告）は SOC 別に以下の通りであった：

- 臨床検査：21 例（39%）で 21 件；全て月経正常（消退出血疑い）であった。
- 生殖系及び乳房障害：10 例（19%）で 11 件；大半が乳房圧痛（6 件）で、その他の TEAE は各 1 件の報告であった。
- 神経系障害：8 例（15%）で 13 件；大半が頭痛（12 件）で、その他の TEAE として失神寸前の状態が 1 件報告された。
- 胃腸障害：7 例（13%）で 13 件；大半が腹痛（8 件）で、その他の TEAE は各 3 件以下の報告であった。
- 皮膚及び皮下組織障害：7 例（13%）で 7 件；全てざ瘡（7 件）であった。
- 精神障害：5 例（9%）で 5 件；易刺激性及び気分動揺が各 2 件で、その他の TEAE として激越が 1 件報告された。

心機能の連続モニタリング（ホルター心電図）

評価時点別解析では、検討した用量での E4/DRSP の投与は ECG パラメータに対し臨床的に関連する影響がないことが示された。E4 を分析対象としたこの曝露－反応モデルに基づき、認められた E4 血漿中濃度である 125 ng/mL 超以下の範囲では、10 msec を超える QT 間隔延長の平均値（ΔΔQTcF）は除外された。DRSP を含む曝露－反応解析の全てのモデルで、高濃度における DRSP の QT 間隔に及ぼす影響は過大評価されたと考えられる。それでもなお、全てのモデルで DRSP 血漿中濃度が 200 ng/mL をやや上回る値以下の範囲では、10 msec を超える QT 間隔延長（ΔΔQTcF）は除外された。

その他の安全性評価

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG、心臓超音波検査及び身体検査に関して臨床的に関連のある所見はみられなかった。

結論

薬物動態

- 健康女性被験者を対象とした E4/DRSP の単回経口投与及び 14 日間 OD 反復経口投与後の E4 及び DRSP の血漿中のピーク曝露量（C_{max}）及び合計全身曝露量（AUC）は、E4 15 mg/DRSP 3 mg から E4 75 mg/DRSP 15 mg の範囲の用量増加と共に増大した。
- AUC でみられた E4 及び DRSP の曝露量の増大は用量比例的であった。単回及び反復投与後のいずれでも、AUC で評価した E4 及び DRSP の曝露量は、最高用量である E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与後では最低用量である E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与後と比較して約 5 倍高かった。C_{max} で評価した E4 及び DRSP の曝露量の増加は、これらの用量レベルで比較した場合に約 4 倍で、用量比例性をわずかに下回った。

- 単回及び反復投与後の t_{max} 中央値は 0.51～1.26 時間（E4）及び 1～2 時間（DRSP）であった。
- 単回及び反復投与後 $t_{1/2}$ の幾何平均は同様で、E4 で 20.2～24.3 時間、DRSP で 28.4～37.1 時間であった。
- 反復投与後、E4 濃度の定常状態の到達は、E4 15 mg/DRSP 3 mg 及び E4 30 mg/DRSP 6 mg 投与では約 4 日後、E4 60 mg/DRSP 12 mg 投与では約 6 日後、E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与では約 12 日後と考えられた。
- 反復投与後、DRSP 濃度の定常状態の到達は、全ての E4/DRSP 投与で 10 日後と考えられた。
- 幾何平均の蓄積比（E4/DRSP の投与 14 日後と 1 日後の AUC の比較）は血漿中 E4 では 1.62～1.87、血漿中 DRSP では 2.32～2.58 であった。

<u>安全性</u>

- 健康女性被験者を対象とした E4 15 mg/DRSP 3 mg から E4 75 mg/DRSP 15 mg の範囲の E4/DRSP の単回経口投与及び 14 日間 1 日 1 回反復経口投与は安全かつ良好な忍容性を示した。いずれの E4/DRSP 投与でも安全性上の懸念は認められなかった。
- 本試験中に死亡及び重篤な有害事象の報告はなく、有害事象による被験者の試験中止は報告されなかった。単回投与期で報告された TEAE の 91 件中 90 件が軽度と判定され、失神の 1 件が中等度と判定された。反復投与期では、報告された TEAE の 163 件中 161 件が軽度と判定され、1 例で発現した 2 件（失神寸前の状態及び腹痛）が重度と判定された。本被験者は治験を中止しなかった。
- E4/DRSP の単回及び反復投与の用量増加に伴い、TEAE が報告された被験者の割合及び TEAE の件数の明らかな増加はみられなかった。
- 健康女性被験者を対象とした E4 15 mg/DRSP 3 mg から E4 75 mg/DRSP 15 mg の範囲での E4/DRSP の経口投与により、QTcF、HR、PR、QRS 及び T 波の波形に対する臨床的に関連のある影響はみられなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、ECG、心臓超音波検査及び身体検査に関して臨床的に関連のある所見はみられなかった。

2.7.6.13 MIT-Es0001-C105 試験：

健康女性被験者を対象として［^{14}C］-E4 のマスバランス回収率、代謝物プロファイル及び代謝物同定を評価した非盲検単回投与試験

治験責任医師： [redacted]
治験実施施設： [redacted], 英国
公表文献（参考文献）：なし
治験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相：第 I 相
目的： 本試験は以下を目的とした： - 健康女性被験者を対象として E4 の吸収、代謝及び排泄の特性を評価する - E4 単回投与の安全性及び忍容性の特性を評価する
試験方法： 本試験は妊娠可能でない（すなわち避妊手術を受けた又は閉経後の）健康女性被験者 6 例を対象として医学的監視下で実施した、単施設、非盲検、非無作為化、単回投与試験であった。12 ヵ月以上の無月経を閉経後と定義し、卵胞刺激ホルモン値が 30 IU/mL 以上の場合にも閉経後と確定した。本試験は E4 のマスバランス回収率、PK、代謝物のプロファイリング及び同定を評価するため設計された。 投与 28 日前までに被験者の本試験への参加の適格性をスクリーニングした。6 例から成る 1 群が登録され、治験薬投与前（Day -1）の朝に施設へ入院した。 夜間の約 10 時間の絶食後、被験者は Day 1 の朝に炭素 14（^{14}C）を約 2.8 MBq（76 µCi）含有する液剤として［^{14}C］-E415 mg の単回経口投与を受けた。投与後に投与容器を水で 2 回すすぎ、被験者にすすぎ液を飲むように求めた。投与した水の合計量はすすぎ液を含めて約 240 mL であった。 被験者は投与 240 時間後（Day 11）まで治験実施施設に入院した。Day 11 までにマスバランスの累積回収率が 90%を超えなかった被験者、又は 24 時間採取した尿及び糞中の平均回収率が投与量の 1%未満を連続して 2 回達成しなかった被験者については、治験責任医師及び／又は治験依頼者の裁量で尿及び便検体の自宅での採取を求めた。 治験期間全体で、規定の時点で血液、尿及び便検体を採取し、全血、血漿、尿及び糞中の総放射能の解析並びに血漿、尿及び糞中の E4 及び代謝物プロファイリングを実施した。血液学的検査及び臨床生化学検査用の血液検体並びに尿検査用の尿検体はスクリーニング及び退院時のみ採取した。 最終採取期間の 5～10 日後に追跡調査の電話連絡を行い、被験者の健康状態が良好であることを確認した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：6 例、登録時：6 例、投与時：6 例、完了：6 例、中止：0 例 全ての被験者をマスバランス解析対象集団、PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。
診断基準及び主な選択基準： - 妊娠可能でない、すなわち避妊手術を受けた又は閉経後の健康女性被験者。12 ヵ月以上の無月経を閉経後と定義し、卵胞刺激ホルモン値が 30 IU/mL 以上の場合に閉経後と確定した。 - BMI 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
各被験者は以下の単回経口投与を受けた：
^{14}C を約 2.8 MBq（76 μCi）含有する液剤としての［^{14}C］-E415 mg（ロット番号 114621-C-01）
投与後に投与容器を水で 2 回すすぎ、被験者にすすぎ液を飲むように求めた。投与した水の合計量はすすぎ液を含めて約 240 mL であった。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：
該当なし

投与期間：
［^{14}C］-E415 mg の単回投与を 1 回行った。

評価基準：

マスバランス
以下のマスバランスに関するパラメータを推定した：
Ae（尿）、Ae（糞）及び Ae（合計）：尿中、糞中、並びに尿中及び糞中に排泄された総放射能
%Ae（尿）、%Ae（糞）及び%Ae（合計）：尿中、糞中、並びに尿中及び糞中に排泄された総放射能の投与量に対する割合（%）
CumAe（尿）、CumAe（糞）及び CumAe（合計）：尿中、糞中、並びに尿中及び糞中に排泄された累積総放射能
Cum%Ae（尿）、Cum%Ae（糞）及び Cum%Ae（合計）：尿中、糞中、並びに尿中及び糞中に排泄された累積総放射能の投与量に対する割合（%）

薬物動態
適切かつ可能であればノンコンパートメント解析を用いて、血漿中及び尿中の E4 濃度、並びに血漿中及び全血中の総放射能について各被験者の以下の PK パラメータを推定した：

Tlag	投与から濃度対時間プロファイルで分析対象物が最初に定量可能となった時点までの時間
T_{max}	投与から C_{max} とみられる時点までの時間
C_{max}	最高血漿中濃度
AUC(0-last)	投与 0 時間から最終測定可能時間までの曲線下面積
AUC(0-inf)	投与 0 時間から無限大時間までの曲線下面積
AUC%extrap	最終測定時点を超えた外挿部分が AUC(0–inf)に占める割合
$t_{1/2}$	見かけの消失半減期
lambda-z	見かけの消失相の傾き
lambda-z Lower	lambda-z の算出に含めた値の時間に対する下限値
lambda-z Upper	lambda-z の算出に含めた値の時間に対する上限値
BPR	血液対血漿比（総放射能のみ）
MRT	平均滞留時間
CLr	腎クリアランス、単位時間当たりにクリアランスを受けた親薬剤又は放射能の見かけの容積
Ae	尿検体中の E4 の排泄量
CumAe	尿検体中の E4 の累積排泄量
CumFe	尿検体中の E4 の累積排泄量の投与量に対する割合

代謝物のプロファイリング及び同定
血漿中、尿中及び糞中の E4 代謝物のプロファイリング及び同定を実施した。代謝物のプロファイリング及び同定で得られたデータは本試験の結果とは別に報告した。

安全性
以下の安全性評価を実施した：有害事象のモニタリング、臨床検査値、尿検査、バイタルサイン、ECG 及び身体検査

統計手法：
本試験では正式な統計解析は実施しなかった。

要約－結論：

マスバランスの結果
［^{14}C］-E415 mg の液剤の単回経口投与後、投与した放射能の 86.6%～92.9%が検体採取期間終了時（312 時間）までに回収された。総放射能の算術平均は 68.97%が尿中、21.88%が糞中で回収され、総放射能回収率の算術平均は 90.85%であった。留意すべき点として、全ての被験者で放射能の尿中排泄率は 6～12 時間後の方が最初の 0～6 時間後及びその後の 12～24 時間後より大幅に低かった。

薬物動態の結果

［^{14}C］-E415 mg 経口投与後の E4 の血漿中薬物動態
［^{14}C］-E415 mg の液剤の単回経口投与後、E4 の血漿中濃度は全ての被験者で初回評価時点（投与 0.25 時間後）に定量可能であった。E4 の血漿中濃度は投与 0.25～0.5 時間後に最高濃度に到達し、その後は二相性の低下を示した。消失相の傾きは全ての被験者で求められ、半減期は 25.3～55.0 時間であった。
C_{max}、AUC(0-last)及び AUC(0-inf)の幾何平均（CV%）はそれぞれ 16.6 ng/mL（18.7）、90.4（15.4） ng.h/mL 及び 92.6（15.2） ng.h/mL であった。消失半減期の幾何平均（CV%）は 31.7（31.8）時間、腎クリアランスは 8.10（41.6）mL/min であった。

［^{14}C］-E415 mg 経口投与後の総放射能の血漿中薬物動態
［^{14}C］-E415 mg の液剤の単回経口投与後、総放射能の血漿中濃度は全ての被験者において初回評価時点（投与 0.25 時間後）で定量可能であった。総放射能の血漿中濃度は投与 0.25～0.5 時間後に最高濃度に到達し、その後は二相性の低下を示した。正確な消失相の傾きはいずれの被験者でも求められなかったが、報告された値は 18.0～117 時間であった。
C_{max} 及び AUC(0-last)の幾何平均（CV%）はそれぞれ 231（29.2） ng eq/mL 及び 571（36.4） ng eq.h/mL であった。留意すべき点として、［^{14}C］-E4 の AUC(0-last)（90.4 ng.h/mL）は総放射能の AUC(0-last)の 15.8%に過ぎず、放射能の 84.2%は代謝物として循環していることが示唆された。

総放射能の全血対血漿比
［^{14}C］-E415 mg の液剤の単回経口投与後、総放射能の全血中濃度は全ての被験者において初回評価時点（投与 0.25 時間後）で定量可能であった。
総放射能の全血対血漿比の幾何平均は 0.352～0.705 で、時間推移に対するデータの明らかな傾向はみられなかった。全血中の総放射能の C_{max} 及び AUC(0-last)の幾何平均（CV%）はそれぞれ 122（27.6） ng eq/mL 及び 125（51.7） ng eq.h/mL であった。
総放射能の腎クリアランスの幾何平均（CV%）は 288（27.6） mL/min であった。

安全性の結果
^{14}C を約 2.8 MBq（76 μCi）含有する液剤 15 mg として［^{14}C］-E4 を投与した場合に安全性上の懸念はみられなかった。
TEAE が 2 例で計 3 件報告され、いずれも軽度で被験薬との関連なしと判定された。内訳は 1 例で血中 TSH 上昇及び水疱各 1 件、1 例で感冒 1 件であった。
軽度かつ被験薬と関連なしと判定された TEAE である血中 TSH 上昇を除き、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体検査の結果について臨床的に重要な変化は報告されなかった。

結論

- ［^{14}C］-E415 mg の液剤の単回経口投与後、検体採取期間終了時（投与 312 時間後）までに総放射能回収率の 90.85%が回収され、尿中回収率 68.97%、糞中回収率 21.88%であった。
- 全てのパラメータで時間対濃度プロットに二次ピークが認められたことから、胆汁中排泄後の腸管での再吸収により腸肝再循環が生じた可能性（又は E4 のグルクロニド抱合体が消化管内で細菌による加水分解を受けて E4 に戻った可能性）が示唆された。
- 投与後、E4 及び総放射能は迅速に吸収された。E4 の見かけの終末相半減期の幾何平均は 31.7 時間であった。
- ［^{14}C］-E4 の投与後の代謝負荷は高く、E4 の曝露量は循環中の総放射能の 15.8%に過ぎなかった。
- 総放射能の全血対血漿比の幾何平均は 0.352～0.705 で、時間推移に対するデータの明らかな傾向はみられず、［^{14}C］-E4 関連物質の赤血球中への分布は限定的であることが示された。
- 本試験の条件下で［^{14}C］-E4 は安全かつ良好な忍容性を示した。
- 計 3 件の TEAE が報告され、いずれも軽度で被験薬との関連なしと判定された。
- 軽度かつ被験薬と関連なしと判定された TEAE である血中 TSH 上昇を除き、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体検査の結果について臨床的に重要な変化は報告されなかった。

報告日：20■年■月 ■日

2.7.6.14 MIT-Es0001-C106 試験：

健康女性を対象として E4 を治療用量及び治療用量を超える用量で DRSP と併用投与した場合の心拍数、QTc に対する影響を検討した、第 I 相、無作為化、二重盲検、反復投与、並行群間、ネステッド・クロスオーバー・デザイン試験

治験コード

治験依頼者コード	MIT-Es0001-C106
[redacted] コード	[redacted]
IND 番号	110682

治験依頼者

治験依頼者連絡先	Geert Winnen Estetra SPRL Rue Saint-Georges 5/7 4000 Liège ベルギー
電話	+32 4 349 2822
FAX	+32 4 349 2821

開発業務受託機関及び治験実施施設

[redacted]
米国

[redacted]
米国

治験責任医師

[redacted]

[redacted]

公表文献 本報告書の作成時点でなし

治験期間 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（初回スクリーニング）
－20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終追跡調査）

開発の相 第 I 相

目的

主要目的 E4 を治療用量及び治療用量を超える用量で DRSP と併用した場合の心拍数（HR）、QTc に対する影響を、E4 15 mg/DRSP 3 mg の投与後の Day 10 及び最高 E4 75 mg/DRSP 15 mg の 10 日間投与後の Day 20 に評価する。

副次目的 モキシフロキサシンを陽性対照として QT に対するわずかな影響を検出する本試験の感度を実証する。

健康被験者に E4/DRSP を治療用量及び治療用量を超える用量で反復経口投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

健康被験者に E4/DRSP を治療用量及び治療用量を超える用量で反復経口投与後の PK を評価する。

E4/DRSP の治療用量及び治療用量を超える用量での反復経口投与が HR、PR 間隔、QRS 間隔、T 波の波形、及び U 波の存在に与える影響を評価する。

試験デザイン及び投与

本試験は健康女性成人被験者を対象とした二重盲検試験で、プラセボ及び実薬対照、反復投与、並行群間試験として実施し、モキシフロキサシン／プラセボ比較ではネステッド・クロスオーバー・デザインを用いた。

本試験は各群で評価可能な被験者 28 例（評価可能な被験者計 56 例）を確保するため、被験者 64 例の無作為化を計画した。被験者を 2 つの群のいずれかに無作為に割り付けた。

第 1 群の被験者は E4/DRSP の治療用量での 1 日 1 回投与を 10 日間受けた後、治療用量を超える用量での 1 日 1 回投与をさらに 10 日間受けた。第 1 群の被験者はモキシフロキサシンのプラセボの投与も受けた。第 2 群の被験者は E4/DRSP プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg 及びモキシフロキサシンのプラセボの経口投与を受け、ネステッド・クロスオーバー・デザインとした。

投与

第 1 群：

- Day 1：オーバーカプセル化した E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠 1 錠及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシンのマッチングプラセボ 1 カプセルを朝に投与
- Day 2～10：オーバーカプセル化した E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠 1 錠を朝に投与
- Day 11～20：オーバーカプセル化した E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠を最大 5 錠、朝に投与
- Day 21：オーバーカプセル化したモキシフロキサシンのマッチングプラセボ 1 カプセルを朝に投与

第 2A 群：

- Day 1：オーバーカプセル化した E4/DRSP のマッチングプラセボ 1 カプセル及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を朝に投与
- Day 2～10：オーバーカプセル化した E4/DRSP のマッチングプラセボ 1 カプセルを朝に投与
- Day 11～20：オーバーカプセル化した E4/DRSP のマッチングプラセボ 5 カプセルを朝に投与
- Day 21：オーバーカプセル化したモキシフロキサシンのマッチングプラセボ 1 カプセルを朝に投与

第 2B 群：

- Day 1：オーバーカプセル化した E4/DRSP のマッチングプラセボ 1 カプセル及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシンのマッチングプラセボ 1 カプセルを朝に投与
- Day 2～10：オーバーカプセル化した E4/DRSP のマッチングプラセボ 1 カプセルを朝に投与
- Day 11～20：オーバーカプセル化した E4/DRSP のマッチングプラセボ 5 カプセルを朝に投与
- Day 21：オーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を朝に投与

治験スケジュール

スクリーニング	初回投与前 28 日以内に被験者は治験実施施設に入院し、適格性スクリーニングを受けた。
入院期間	被験者は治験実施施設に Day -2 から入院し、Day 22 の安全性に関する全ての手順の完了後に退院した。
追跡調査	全ての被験者（治験を早期に中止した被験者を含む）は E4/DRSP 又は E4/DRSP のプラセボの最終投与の 14（±2）日後に治験実施施設に来院することとした。

被験者

主な選択基準

年齢	スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下
体重	52 kg 以上
BMI	18.0 kg/m^2 以上かつ 32.0 kg/m^2 以下
被験者	臨床的に重要な病歴又は ECG 所見がなく、子宮頸部異形成のエビデンスの記録がない健康女性被験者

治験薬

実薬

有効成分	E4/DRSP
活性	ホルモン避妊薬
力価	1 錠当たり 15 mg/3 mg（オーバーカプセル化）
剤形	経口用錠剤（オーバーカプセル化）
製造業者	[redacted] によりオーバーカプセル化

対照薬

有効成分	モキシフロキサシン
活性	フルオロキノロン系抗生物質
力価	1 錠当たり 400 mg（オーバーカプセル化）
剤形	経口用錠剤（オーバーカプセル化）
製造業者	各治験実施施設で調達／[redacted] によりオーバーカプセル化

プラセボ（実薬と外観が一致）

物質	ラクトース一水和物（約 85%）、トウモロコシデンプン（約 15%）
活性	該当なし
力価	該当なし
剤形	経口用錠剤（オーバーカプセル化）
製造業者	[redacted] によりオーバーカプセル化

プラセボ（対照薬と外観が一致）

物質	微結晶性セルロース
活性	該当なし
力価	該当なし
剤形	経口用カプセル
製造業者	各治験実施施設で調達／[redacted] によりオーバーカプセル化

変数

安全性	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、安全性 ECG、ホルターECG 及び身体検査
PK	E4、DRSP 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度；適切であればノンコンパートメント解析を用いて推定した血漿中 PK パラメータ：C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}
有効性	該当なし

統計手法

被験者数の算出　小規模試験の検出力を評価する The International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development-The Cardiac Safety Research Consortium 試験シミュレーションで得られた経験、c-QTc 解析、及び c-QTc 解析を用いて最近実施された TQT 試験 25 件で得られた結果に基づき、各投与群の評価可能な被験者数を 28 例とすることにより、本試験で治療用量を超える用量の E4 及び DRSP 投与後の C_{max} の幾何平均における QTc に対する影響のモデル予測値（ΔΔQTcF）の両側 90% CI の上限値によって示される、臨床的に関連のある血漿中濃度における E4/DRSP による 10 msec 超の QTc 延長を除外するための検出力を 95%超とした。片側有意水準を 5%、E4/DRSP によるわずかな基礎的影響を 3 msec、ΔQTcF の SD を 8 msec として算出した。

モデリング及びシミュレーションによる評価に加えて、同等性の 2 サンプル t 検定を用いて被験者数を近似的に推定した。QTc に対する影響を E4/DRSP では 3 msec 及びプラセボでは 0 msec、各投与の ΔQTcF の SD を 8 msec、プラセボで補正したΔQTcF の 90% CI が 10 msec を下回れば「関連ある影響なし」と確立される又は結論付けられると仮定して、各投与群の評価可能な被験者数を 28 例とすることにより、2 サンプル t 検定で片側 α 値 5%での検出力が 95%超となった。この推定は R バージョン 3.2.5 で平均値の同等性における 2 サンプル t 検定を用いて実施した。

安全性パラメータ　記述統計

PK パラメータ　関連する PK パラメータについて記述統計

QTc モデリング　各心拍の QT 及び先行する RR 値を用いて HR 補正を行った。Fridericia 式に従って補正した QT は $QTcF = QT/RR^{1/3}$ と定義される。主要解析は、臨床的に関連のある E4/DRSP 血漿中濃度での 10 msec 超の影響を除外することを目的として、E4 及び DRSP の血漿中濃度とΔQTcF との間の関係性の濃度－QTc モデリングに基づき実施した。一次解析は PK／QTc 解析対象集団を用いて実施した。二次解析としてアッセイ感度を、一次解析と同じモデルを用いてモキシフロキサシンのΔQTcF に対する影響の QTc 解析により評価した。両側検定の有意水準を 10%、モキシフロキサシン 400 mg の最高血漿中濃度における QTcF に対する影響の予測値（すなわち 90% CI の下限値）を 5 msec 超として、濃度－QTc の関係性の傾きが統計的有意であればアッセイ感度を満たすと判断した。アッセイ感度解析は PK／QTc 解析対象集団を用いて実施した。

濃度－QTc 解析　E4 及び DRSP の血漿中濃度とΔQTcF との間の関係性を、線形混合効果モデルを用いて定量した。ΔQTcF を従属変数、時間を一致させた E4 及び DRSP 濃度並びにそれらの相互作用を探索的変量（プラセボを 0 とする）、治療（実薬＝1 又はプラセボ＝0）及び時間（すなわち名目上のベースライン後の時点）を分類因子として、各被験者のランダム切片及び傾きを用いて全体的なモデルを検討した。推定値の自由度を Kenward-Roger 法で求めた。このモデルから、E4 及び DRSP の傾きに加えて、それらの相互作用（すなわち E4 及び DRSP 濃度並びにそれらの相互作用の回帰パラメータ）及び治療効果特異的な切片（実薬とプラセボとの間の差と定義）を推定し、両側 90% CI を求めた。時間効果の推定値を自由度及び SE と共に報告した。

結果

<u>被験者の内訳</u>

被験者 64 例を本試験に登録した。被験者[redacted]（第 1 群）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）に治験参加を中止した。2 例が TEAE のため治験薬投与を中止したが、追跡調査来院は実施したため PK 解析対象集団で評価可能であった。

表 2.7.6-11 被験者背景

	Treatment Group			
	Group 1: E4/DRSP n (%)	Group 2A: Moxi (Day 1) n (%)	Group 2B: Moxi (Day 21) n (%)	Overall n (%)
Safety Set	32	16	16	64
PK Set	32 (100.0)	16 (100.0)	15 (93.8)	63 (98.4)
PK Concentration Set	32 (100.0)	16 (100.0)	15 (93.8)	63 (98.4)
QT/QTc Set	32 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	64 (100.0)
PK/QTc Set	32 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	64 (100.0)
Completed Study	31 (96.9)	16 (100.0)	16 (100.0)	63 (98.4)
Completed Study Drug Administration	30 (93.8)	16 (100.0)	15 (93.8)	61 (95.3)
Did not Complete Study Drug Administration	2 (6.3)	0	1 (6.3)	3 (4.7)
Discontinued Study	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
Lenexa Site				
Completed Study	19 (59.4)	10 (62.5)	10 (62.5)	39 (60.9)
Completed Study Drug Administration	19 (59.4)	10 (62.5)	10 (62.5)	39 (60.9)
Did not Complete Study Drug Administration	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
Discontinued Study	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
Salt Lake City Site Completed Study	12 (37.5)	6 (37.5)	6 (37.5)	24 (37.5)
Completed Study Drug Administration	11 (34.4)	6 (37.5)	5 (31.3)	22 (34.4)
Did not Complete Study Drug Administration	1 (3.1)	0	1 (6.3)	2 (3.1)
Discontinued Study	0	0	0	0
Reason for Study Discontinuation				
Adverse Event	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
Non-Compliance with Study Drug	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set.

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

Group 2A: 400 mg Moxifloxacin (Day 1), Placebo of E4/DRSP (Days 1-20), Placebo of Moxifloxacin (Day 21)

Group 2B: Placebo of Moxifloxacin (Day 1), Placebo of E4/DRSP (Days 1-20), 400 mg Moxifloxacin (Day 21)

The PK/QTc Set consisted of all subjects who are in both the QT/QTc Set and PK Concentration Set and have had at least one pair of postdose PK and QTcF data from the same timepoint as well as subjects in the QT/QTc set who received placebo. Note 1 subject in Group 2B was dosed with Placebo but withdrew before exposure to Moxifloxacin; thus subject is included in the PK/QTc set but not in the PK and PK Concentration sets.

引用元：MIT-Es0001-C106（資料番号 5.3.3.1-08） 2. Synopsis Table S1 を引用

人口統計学的特性

本試験では女性被験者を計 64 例登録した。41 例（64.1%）が白人、22 例（34.3%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（1.6%）が白人／コーカサス人かつ黒人／アフリカ系アメリカ人であった。14 例（21.9%）がヒスパニック又はラテン系であった。被験者の年齢は 18～54 歳で平均 36.3 歳であった。

安全性

被験者 47 例（73.4%）で計 183 件の TEAE が報告された。このうち 38 例（59.4%）の TEAE は軽度と報告されたが、8 例（12.5%）の TEAE は中等度と報告された。

最も報告頻度が高かった SOC は胃腸障害（31 例、48.4%）、神経系障害（27 例、42.2%）、並びに生殖系及び乳房障害（10 例、15.6%）であった。TEAE が報告された 47 例のうち、26 例（40.6%）の TEAE は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判定され、1 例（1.6%）の TEAE は治験責任医師により治験薬と関連すると判定された。

SAE が 2 件報告され、複雑型片頭痛及び深部静脈血栓症であった。死亡の報告はなかった。

2 例が TEAE のため治験薬投与を早期に中止した。1 例が複雑型片頭痛、1 例が肝酵素レベル上昇のためであった。

薬物動態

E4 のピーク濃度到達は治療用量（E4 15 mg/DRSP 3 mg、Day 10）及び治療用量を超える用量（E4 75 mg/DRSP 15 mg、Day 20）のいずれでも投与の約 1 時間後であった。平均（SD）C_{max} は Day 10（治療用量）の 14348 (6511.16) pg/mL から Day 20（治療用量を超える用量）の 78241.9 (35995.94) pg/mL まで 5.45 倍の上昇を示した。同様に、平均（SD）AUC_{0-t} は Day 10（治療用量）の 84432.5 h*pg/mL (24485.49)から Day 20（治療用量を超える用量）の 379925.8 h*pg/mL (89002.64)まで 4.5 倍の上昇を示した。

DRSP のピーク濃度到達は治療用量（E4 15 mg/DRSP 3 mg、Day 10）及び治療用量を超える用量（E4 75 mg/DRSP 15 mg、Day 20）のいずれでも投与の約 1 時間後であった。DRSP の T_{max} は両投与群で同様であった。平均 C_{max} は Day 10（治療用量）の 40.66 (9.058) ng/mL から Day 20（治療用量を超える用量）の 217.81 (40.449) ng/mL まで 5.3 倍の上昇を示した。同様に、平均（SD）AUC0-t は Day 10（治療用量）の 455.5 (113.47) h*ng/mL から Day 20（治療用量を超える用量）の 2605.4 (532.51) h*ng/mL まで 5.7 倍の上昇を示した。

モキシフロキサシンのピーク濃度到達は第 2A 群（Day 1 にモキシフロキサシン 400 mg、Day 21 にプラセボを投与）及び第 2B 群（Day 1 にプラセボ、Day 21 にモキシフロキサシン 400 mg を投与）のいずれでも投与の約 2 時間後であった。各群でモキシフロキサシン投与日に採取した検体はよく似た PK パラメータを示した。

心臓力学的な心電図評価

E4/DRSP 投与時のベースラインからの QTcF の平均変化（ΔQTcF）は投与後の評価時点全体でプラセボのパターンと全般的に同様で、Day 10 の値はプラセボと比較してやや低かった。プラセボで補正した平均 ΔQTcF（ΔΔQTcF）は、Day 10 では投与 3 時間後の-1.0 msec から投与 8 時間後の-3.2 msec の間の値を示し、Day 20 では投与 3 時間後の 1.8 msec から投与 6 時間後の-4.6 msec の間の値を示した。ΔΔQTcF の 90%の上限値は Day 10 及び Day 20 共に全ての投与後の評価時点で 10 msec を下回った。

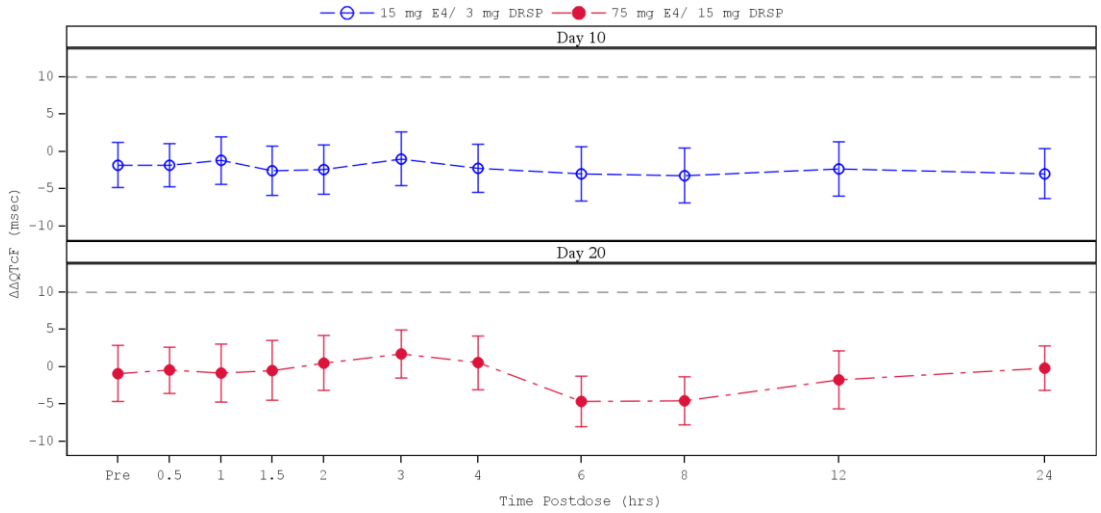


図 2.7.6-3 ベースラインの QTcF(ΔΔQTcF)から各時点までのプラセボで補正した変化量のプロット［QT/QTc Set (Part A)］

LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model. The gray dotted line indicates the reference line of 10 msec.
Group 1: 15 mg E4/3 mg DRSP (Days 1 to 10), 75 mg E4/15 mg DRSP (Days 11 to 20), Placebo of Moxifloxacin (Day 1, Day 21)
DRSP=Drospirenone; E4=estetrol
引用元：MIT-Es0001-C106（資料番号 5.3.3.1-08） 2. Synopsis Figure S1 を引用

投与後の評価時点全体で平均 E4 血漿中濃度と LS 平均ΔΔQTcF の時間推移を、E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与群については図 2.7.6-4、E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与群については図 2.7.6-5 に示す。いずれの投与群でも、LS 平均ΔΔQTcF のピーク到達は投与 3 時間後であり、いずれの投与群でもこの時点は E4 及び DRSP の血漿中濃度の C_{max} と一致しなかった。

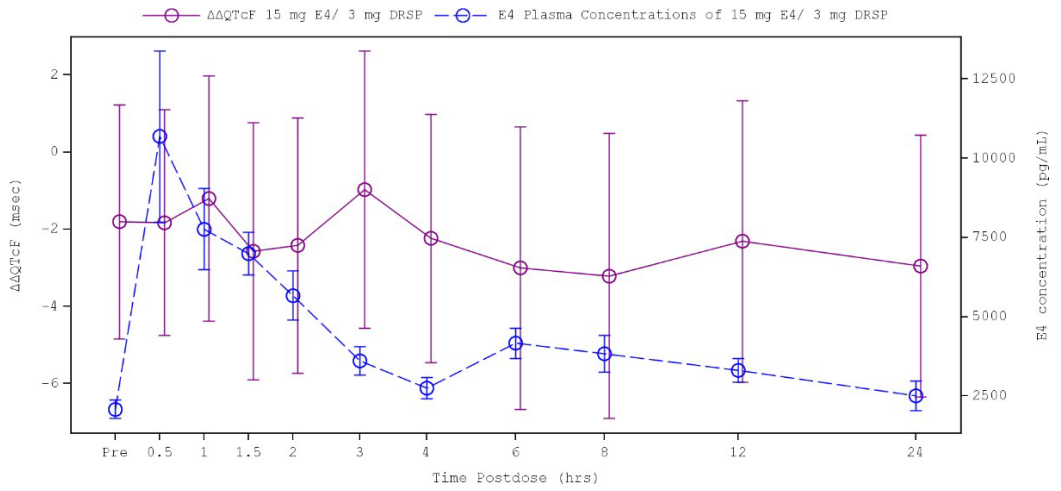


図 2.7.6-4 15 mg E4/ 3 mg DRSP 投与時の時間ごとの E4 の血漿中濃度と ΔΔQTcF のジョイントプロット（QT/QTc Set Part A, PK/QTc Set Part A）

Error bars for ΔΔQTcF are 90% CI from by-timepoint statistical modeling while the error bars for concentration are 90% CI from descriptive statistics.

DRSP=Drospirenone; E4=estetrol

引用元：MIT-Es0001-C106（資料番号 5.3.3.1-08） 2. Synopsis Figure S2 を引用

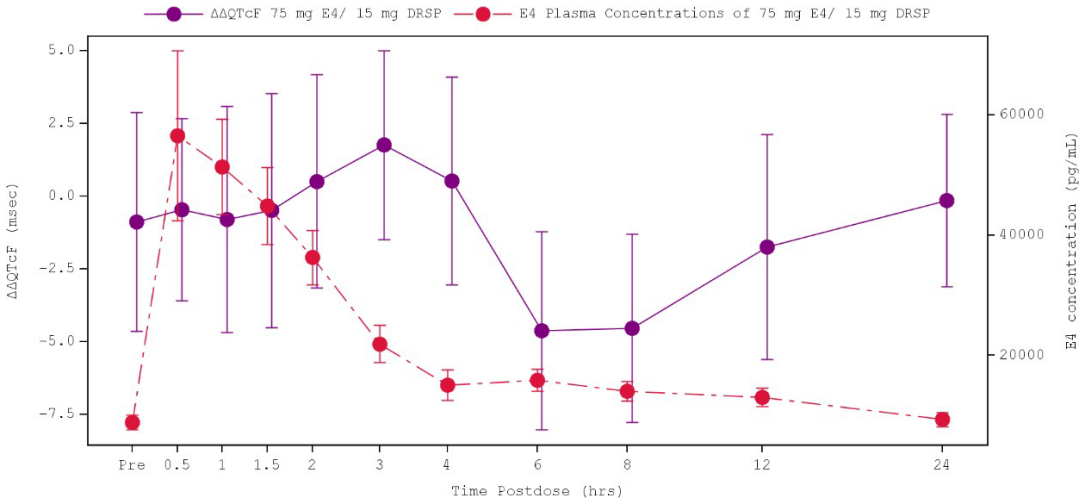


図 2.7.6-5 75 mg E4/ 15 mg DRSP 投与時の時間ごとの E4 の血漿中濃度と ΔΔQTcF のジョイントプロット（QT/QTc Set Part A, PK/QTc Set Part A）

Error bars for ΔΔQTcF are 90% CI from by-timepoint statistical modeling while the error bars for concentration are 90% CI from descriptive statistics.

DRSP=Drospirenone; E4=estetrol

引用元：MIT-Es0001-C106（資料番号 5.3.3.1-08） 2. Synopsis Figure S3 を引用

E4/DRSP 投与時のベースラインからの HR の平均変化（ΔHR）は、Day 10（治療用量）ではプラセボのパターンと全般的に同様で、Day 20（治療用量を超える用量）ではプラセボと比較してやや高かった。プラセボで補正した平均 ΔHR（ΔΔHR）は、Day 10 では投与 1 時間後の 4.0 bpm から投与 8 時間後の-1.1 bpm の間の値を示し、Day 20 では投与 1 時間後の 4.9 bpm から投与 12 時間後の 1.6 bpm の間の値を示した。

濃度－QTc 解析では、E4 及び DRSP 並びにそれらの相互作用を含み治療効果に特異的な切片を用いたフルモデルをまず適合させ、事前に規定したモデル選択手順を実施した。この手順に基づき、DRSP 単独のモデルを主要モデルとして選択した。主要モデルは合理的なデータを代表していた。推定された濃度－QTc 間の傾きは小さく、かつ統計的有意であり、1 ng/mL 当たり 0.01 msec（90% CI: 0.001～0.025）、治療効果特異的な切片は-2.7 msec で小さく、統計的に有意ではなかった。DRSP の QT 効果（ΔΔΔQTcFΔQTcF）は、E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与後の幾何平均ピーク DRSP 濃度（39.6 ng/mL）及び E4 75 mg/DRSP 15 mg 投与後の幾何平均ピーク DRSP 濃度（214.3 ng/mL）でそれぞれ-2.18 msec（90% CI：-4.47～0.11）及び 0.06 msec（90% CI：-3.13～3.26）であった。その他のモデルにより得られた予測は主要モデルによる予測と同様であった。全ての濃度－QTc 解析に基づき、DRSP 血漿中濃度約 330 ng/mL 以下及び E4 血漿中濃度 200,000 pg/mL 以下での 10 msec を超える QTcF 延長は起こらないと考えられた。

結論

<u>安全性</u>

- 被験者 47 例（73.4%）で計 183 件の TEAE が報告された。
- 最も報告頻度が高かった SOC は胃腸障害（31 例、48.4%）、神経系障害（27 例、42.2%）、並びに生殖系及び乳房障害（10 例、15.6%）であった。
- TEAE が報告された 47 例のうち、26 例（40.6%）の TEAE は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判定され、1 例（1.6%）の TEAE は治験責任医師により治験薬と関連すると判定された。
- SAE が 2 例で 2 件報告され（入院を要した複雑型片頭痛及び重要な医学的事象と判定された深部静脈血栓症）、1 例は有害事象（複雑型片頭痛）のため治験薬投与を中止した。プラセボ投与を受けた別の 1 例が肝酵素レベル上昇の TEAE のため治験薬投与を中止した。死亡の報告はなかった。

<u>薬物動態</u>

- E4 は経口投与後に迅速に吸収され、Day 10（治療用量）及び Day 20（治療用量を超える用量）のいずれでも T_{max} 中央値は 1 時間であった。
- E4 投与量は Day 10 と Day 20 の間で 5 倍増加し、Day 10（治療用量）から Day 20（治療用量を超える用量）の C_{max} は 5.45 倍の上昇、AUC_{0-t} は 4.5 倍の上昇を示した。
- DRSP も経口投与後に迅速に吸収され、T_{max} 中央値は Day 10（治療用量）では 1.55 時間、Day 20（治療用量を超える用量）では 2 時間であった。
- DRSP 投与量は Day 10 と Day 20 の間で 5 倍増加し、Day 10（治療用量）から Day 20（治療用量を超える用量）の C_{max} は 5.3 倍の上昇、AUC_{0-t} は 5.7 倍の上昇を示した。
- モキシフロキサシンは Day 1 及び Day 21 のいずれの投与でも同様の PK パラメータを示した。

<u>心臓力学的な心電図評価</u>

- E4/DRSP 投与時の平均ΔQTcF は投与後の評価時点全体でプラセボのパターンと全般的に同様であった。平均ΔΔQTcF は、Day 10 では-1.0 msec（投与 3 時間後）から-3.2 msec（投与 8

時間後）の間、第 2 群では 1.8 msec（投与 3 時間後）から-4.6 msec（投与 6 時間後）の間であった。

- 治療用量を超える用量で認められた各平均 C_{max} 値を著しく上回る値である DRSP 血漿中濃度約 330 ng/mL 以下及び E4 血漿中濃度 200,000 pg/mL 以下において、10 msec を超える QTcF 延長は除外された。
- 検討した用量の E4/DRSP 投与により、HR に対する臨床的に関連のある影響はみられなかった。平均ΔΔHR は、E4/DRSP の治療用量での反復投与後（Day 10）は-1.1 bpm から 4.0 bpm の間であり、E4/DRSP の治療用量での反復投与後（Day 20）は-1.6 bpm から 4.9 bpm の間であった。
- 検討した用量の E4/DRSP 投与により、心臓伝導（すなわち PR 間隔及び QRS 間隔）に対する臨床的に関連のある影響はみられなかった。
- 検討した用量の E4/DRSP 投与により、検討した ECG パラメータに対する臨床的に関連のある影響はみられなかった。

2.7.6.15 FSN-014P-101 試験：

FSN-014 の第 I 相臨床試験（単回投与及び反復投与）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
富士製薬工業株式会社</td><td rowspan="3">各治験の要約表
申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
エステトロール水和物
Estetrol monohydrate（INN）</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：FSN-014 の第 I 相臨床試験（単回投与及び反復投与）</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験責任医師名：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施施設：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終の被験者の観察（検査）が完了した日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
日本人閉経後健康女性を対象とし、FSN-014（E4）15、20 及び 45 mg の単回経口投与後及び 20 mg の反復経口投与後における安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験にて、日本人閉経後健康女性を対象に FSN-014 15 mg（FSN-014 15 mg 錠 1 錠）、20 mg（FSN-014 20 mg 錠 1 錠）、45 mg（FSN-014 15 mg 錠 3 錠）又はプラセボを単回投与、並びに FSN-014 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：40 例［4 コホート、各コホート 10 例（FSN-014 群 8 例、プラセボ群 2 例）］
解析時：安全性解析対象集団（SAS）40 例［4 コホート、各コホート 10 例（FSN-014 群 8 例、プラセボ群 2 例）］
薬物濃度解析対象集団（PK Set）40 例［4 コホート、各コホート 10 例（FSN-014 群 8 例、プラセボ群 2 例）］</td></tr>
<tr><td colspan="3">主要な組入れ基準：
以下に示す選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験参加に適格な被験者とした。
（1） 選択基準
1） 健康な日本人女性
注：治験薬投与前 28 日以内に実施した病歴等の問診、乳房検査を含む身体検査、婦人科検査（過去 6 ヵ月に子宮頚部細胞診又は子宮体部細胞診を受けていない場合はそ</td></tr>
</table>

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： エステトロール水和物 Estetrol monohydrate（INN）		

れらを含む)、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査、経腟超音波検査に基づき、治験責任医師等により健康と判断された者

2） 同意取得時の年齢が 40～65 歳の者

3） 体重 45 kg 以上かつ BMI 18～35 kg/m^2 の者（スクリーニング時の身長及び体重から算出）

4） 最終月経後 12 ヵ月以上経過している子宮を有する者
注：無月経期間をまずはスクリーニング来院時の問診で判定するが、FSH 濃度 > 40 IU/L 及び E2 濃度< 20 pg/mL を示していることによって閉経状態を確認しなくてはならない。

5） 治験実施計画書に従った採血をするのに十分な静脈アクセスができる者

6） 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察・検査を受け、自覚症状などを申告できる者

7） 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した者

(2) 除外基準

1） 以下の薬剤を投与している者

(a) 治験薬投与の 28 日前から CYP3A4 の機能に作用する処方箋薬又はハーブ系サプリメント（セントジョンズワートなど）を使用している者

(b) 治験薬投与の 14 日前から全ての処方箋薬、市販薬又は栄養補助食品（ビタミン剤を含む）を使用している者

(c) スクリーニング検査前 8 週間以内に、性ホルモン剤の投与がなされた者。ただし、性ホルモン注射剤については、スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に投与がなされた者

2） スクリーニング時の臨床検査において臨床的に有意な異常と判定された者

3） スクリーニング時に甲状腺機能正常状態（甲状腺刺激ホルモンと遊離サイロキシンが基準範囲内）にない者

4） 治験薬の有効成分及び添加物に対して過敏症がある者

5） 薬物や食品に対するアレルギーがある者

6） スクリーニング前の 5 年間に、治療の有無を問わず、悪性腫瘍（限局性皮膚基底細胞がんを除く）の病歴がある者。さらに、ホルモン依存性悪性腫瘍のある者はその発現時期にかかわらず除外する。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： エステトロール水和物 Estetrol monohydrate（INN）		

7） QT 間隔の延長（Bazett 法で補正した QTcB 値≧ 450 ミリ秒と定義）の既往又は合併、あるいはスクリーニング時の 12 誘導心電図検査結果に基づく治験責任医師等の判断によるその他の臨床的に有意な心電図検査異常を示す者

8） 以下で定義される血圧の異常者

(a) 高血圧：スクリーニング時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上、拡張期血圧が 90 mmHg 以上の両方又は一方

(b) 低血圧：スクリーニング時の収縮期血圧が 90 mmHg 未満

9） 治験責任医師等により不適格と判断された主要器官の疾患（例えば心血管系、肺、腎、肝、胃腸、生殖系、内分泌系、神経系、精神系、整形外科の疾患）の既往又は合併を有する者

10）前兆を伴う又は前兆を伴わない片頭痛の既往又は合併を有する者

11）薬物の吸収、分布、代謝、排泄を著しく変化させる可能性のある外科的又は内科的な状態、若しくは試験に参加した場合に被験者を危険にさらす可能性のある外科的又は内科的な状態を有する者。治験責任医師等は、以下の全てについて被験者の病歴や臨床検査を考慮してこの判断を下す。

(a) 炎症性腸疾患、胃炎、潰瘍、消化管出血、直腸出血の既往又は合併

(b) 消化管の大手術の既往

(c) 膵損傷、膵炎の既往又は合併

(d) AST、ALT、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）、ALP、総血清ビリルビンが基準上限値の 1.5 倍以上に上昇するといった肝機能検査の異常によって示唆される肝疾患又は肝障害の既往又は合併。これらのパラメータのうち 1 つでも基準上限値の 1.5 倍以上に上昇していた場合は、登録・無作為化の前に一度再検査し、基準上限値の 1.5 倍未満であることを確認する。

12）スクリーニング時の HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒の検査結果が陽性の者

13）喫煙者（治験実施計画書に規定する禁煙に関する制限が遵守できない者）

14）投与前の 12 ヵ月以内にアルコールの乱用の既往がある者

＊アルコール乱用は 1 週間あたり 14 ユニットを超える使用と定義される［アルコール 1 ユニットはビール（アルコール 5%）240 mL、ワイン（12%）100 mL、又は蒸留酒（40%）42.5 g に相当］

15）スクリーニング時の尿中薬物検査（フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚醒剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ薬）の検査結果が陽性の者

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： エステトロール水和物 Estetrol monohydrate（INN）		

16）以下の量の献血又は失血をしている者、若しくはスクリーニング検査前 2 週間以内に成分献血を行った者
- (a) 治験薬の投与前 4 週間以内に 200 mL 以上
- (b) 治験薬の投与前 16 週間以内に 400 mL 以上
- (c) 治験薬の投与前 1 年以内に 800 mL 以上

17）治験薬投与前の 4 ヵ月以内に別の臨床試験（既承認医薬品の場合は 3 ヵ月以内）に参加したか、あるいは 1 ヵ月以内にパッチテストに参加し薬剤の投与を受けた者。ただし、徐放性製剤の場合は、治験薬投与前 4 ヵ月以内に最終観察が行われた者とする。なお、治験に参加しても投与を受けてない者についてはこの限りでない。

18）治験薬投与前の 48 時間以内にカフェイン等のキサンチンを含む食品又は飲料（コーヒー、緑茶、コーラ、チョコレート、エナジードリンク）、グレープフルーツジュース又はアルコールを摂取した者

19）スクリーニング時に子宮頚部細胞診又は子宮体部細胞診の異常結果が出たか、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に異常結果が記録されている者

20）その他治験責任医師等により不適格と判断された者

治験薬の用量及び投与方法、製造番号：

<u>治験薬</u>

被験薬：FSN-014 15 mg 錠（1 錠中 E4 15 mg 含有）
FSN-014 20 mg 錠（1 錠中 E4 20 mg 含有）

対照薬：FSN-014 プラセボ錠（FSN-014 15 mg 錠及び FSN-014 20 mg 錠に対応するプラセボ錠）

<u>用量</u>

コホート A：FSN-014 15 mg 錠 1 錠（E4 15 mg）又はプラセボ錠 1 錠、単回投与
コホート B：FSN-014 20 mg 錠 1 錠（E4 20 mg）又はプラセボ錠 1 錠、単回投与
コホート C：FSN-014 15 mg 錠 3 錠（E4 45 mg）又はプラセボ錠 3 錠、単回投与
コホート D：FSN-014 20 mg 錠 1 錠（E4 20 mg）又はプラセボ錠 1 錠、1 日 1 回 14 日間反復投与

<u>投与方法</u>

スクリーニング検査後、適格被験者を投与の前日に実施医療機関に入所させた。治験薬投与開始日より前に、4 種類のコホート A～D（各 10 例）の被験者に対し、各コホートで FSN-014 又はプラセボを 8：2 に無作為に割り付けた。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： エステトロール水和物 Estetrol monohydrate（INN）		

コホート A 及びコホート B より投与を開始し、その安全性を治験責任医師及び治験依頼者が確認後にコホート C 及びコホート D での投与を開始した。

コホート A～C：FSN-014 錠又はプラセボ錠を単回投与

コホート D：FSN-014 錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回 14 日間反復投与

治験薬は実施医療機関において絶食条件下（10 時間以上の絶食後）で水と共に経口投与した。

製造番号

被験薬：FSN-014 15 mg 錠：DON001-15

FSN-014 20 mg 錠：DON001-20

対照薬：FSN-014 プラセボ錠：DON001-P

治療期間：

コホート A～C：単回投与 1 日

コホート D：反復投与 14 日

評価基準：

薬物動態

単回投与：C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$、投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）、投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}72h}$）、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失速度定数（kel）、消失半減期（$t_{1/2}$）

反復投与：$C_{max,ss}$、定常状態の最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）、ピーク値トラフ値変動（PTF：%）、定常状態の最高血漿中濃度到達時間（$T_{max,ss}$）、平均血漿中濃度（C_{av}）、1 投与間隔当たりの AUC（$AUC_{0\text{-}\tau}$）、$AUC_{0\text{-}72h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、kel、$t_{1/2}$

安全性

有害事象、身体検査、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査、経腟超音波検査

統計手法：

連続変数については記述統計量を用いて要約した。提示する記述統計量は、例数、算術平均、標準偏差、最大値、中央値、最小値、CV%とした。さらに薬物動態パラメータについて幾何平均と幾何平均の CV%も計算した。

全てのカテゴリー変数について、度数と割合を用いて度数分布を示した。

特に記載がない場合、検定の有意水準は両側 5%とした。

要約 - 結論：

薬物動態の結果

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： エステトロール水和物 Estetrol monohydrate（INN）		

治験薬投与例の全 40 例を PK Set とした。

単回投与では FSN-014 15 mg 群、FSN-014 20 mg 群及び FSN-014 45 mg 群の各 8 例、プラセボ群 6 例の合計 30 例に、反復投与では FSN-014 20 mg 群 8 例、プラセボ群 2 例の合計 10 例に治験薬が投与された。

FSN-014 15、20 及び 45 mg を単回経口投与後、血漿中 E4 濃度は 0.875～1.250 時間（中央値）で C_{max} に到達し、血漿中濃度推移は二峰性又は多峰性を示した。その後、緩徐に消失し、$t_{1/2}$（平均値）は 20.806～26.793 時間であった。血漿中 E4 濃度の $AUC_{0\text{-}tldc}$、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量依存的に増加した。

FSN-014 20 mg を 14 日間反復経口投与した際の血漿中 E4 濃度は投与 6 日目までに定常状態に達し、反復投与 14 日目の投与後 0.500 時間（中央値）に $C_{max,ss}$ に到達後、緩徐に消失した。

安全性の結果

本治験では死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

単回投与では FSN-014 15 mg 群で心室性期外収縮 1 例（12.5%）1 件及び低比重リポ蛋白増加 1 例（12.5%）1 件、FSN-014 20 mg 群で背部痛 1 例（12.5%）1 件が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。FSN-014 45 mg 群 8 例及びプラセボ群 6 例では有害事象は認められなかった。

反復投与では FSN-014 20 mg 群で 8 例中 7 例（87.5%）22 件に有害事象が認められ、そのうち副作用は 7 例 15 件であった。副作用は、乳頭痛 7 例（87.5%）7 件、子宮出血 7 例（87.5%）7 件及び腟分泌物 1 例（12.5%）1 件であった。プラセボ群 2 例では、有害事象は認められなかった。

重度の有害事象及び副作用は、認められなかった。中等度の有害事象は、単回投与の FSN-014 20 mg 群で認められた背部痛 1 例及び反復投与の FSN-014 20 mg 群で認められた便秘 1 例であったが、治験薬との因果関係は否定された。これら以外の有害事象は全て軽度であった。

単回投与後の臨床検査値で投与前に比べて SHBG の上昇及び FSH の減少傾向が認められ、反復投与でも同様の傾向が認められた。尿潜血が単回投与では FSN-014 15 mg 群 2 例及び 45 mg 群 1 例に認められ、反復投与では FSN-014 20 mg 群 4 例に認められた。単回投与で認められた尿潜血は生理的変動内であると判定された。一方、反復投与の FSN-014 20 mg 群に認められた尿潜血は、有害事象である子宮出血に伴い生じた症状であり、全て異常変動と判定された。また、単回投与では FSN-014 15 mg 群 1 例で LDL コレステロール増加が、反復投与では FSN-014 20 mg 群 2 例で ALT 及び γ-GTP 増加が異常変動と判定されたが、因果関係は否定された。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： エステトロール水和物 Estetrol monohydrate（INN）		

心電図検査では単回投与の FSN-014 15 mg 群 1 例に心室性期外収縮が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。経腟超音波検査では単回又は反復投与による異常所見は認められなかったが、FSN-014 20 mg 反復投与により、8 例全例で 5 mm 以上の子宮内膜の厚さが認められたため、ジドロゲステロン 10 mg を 2 週間服薬した。その結果、4 例は 5 mm 未満になったが、4 例で 5 mm 以上の子宮内膜の厚さが継続していたため、子宮体部細胞診を実施した。その結果、異常は認められなかった。

身体所見として背部痛、乳頭痛、子宮出血、排尿困難、頻尿、便秘及び腟分泌物が認められ、いずれも有害事象と判定された。

その他に、臨床検査、バイタルサイン及び心電図で臨床上問題となる変化は認められなかった。

結論：

日本人閉経後健康女性 40 例を対象に、FSN-014 15、20 及び 45 mg の単回経口投与後及び 20 mg の反復経口投与後における安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討することを目的とした単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。

治験薬投与例はコホート A（単回 15 mg）、コホート B（単回 20 mg）、コホート C（単回 45 mg）及びコホート D（20 mg 14 日間反復）の 4 コホート、各コホート 10 例（FSN-014 群が 8 例及びプラセボ群が 2 例）とした。単回投与では FSN-014 15 mg 群、FSN-014 20 mg 群及び FSN-014 45 mg 群の各 8 例、プラセボ群 6 例の合計 30 例に、反復投与では FSN-014 20 mg 群 8 例、プラセボ群 2 例の合計 10 例に治験薬が投与され、全ての被験者が治験を完了した。

薬物動態については、FSN-014 15、20 及び 45 mg の単回投与後、E4 は速やかに吸収され、血漿中濃度推移は腸肝循環によると考えられる二峰性又は多峰性を示した。その後、緩徐に消失し、$t_{1/2}$（平均値）は 20.806～26.793 時間であった。血漿中 E4 濃度の $AUC_{0\text{-}tldc}$、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量依存的に増加した。

FSN-014 20 mg を反復投与した際の血漿中 E4 濃度は投与 6 日目までに定常状態に達したと考えられた。

安全性については、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

単回投与では FSN-014 15 mg を投与した 8 例中 2 例 2 件、FSN-014 20 mg を投与した 8 例中 1 例 1 件で有害事象が認められたが、中等度又は軽度であった。中等度の有害事象として FSN-014 20 mg 群で背部痛が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。単回投与で用量増加に伴う有害事象の発現割合の上昇は認められなかった。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： エステトロール水和物 Estetrol monohydrate（INN）		

反復投与では FSN-014 20 mg を投与した 8 例中 7 例 22 件に有害事象が認められ、そのうち 15 件が副作用であった。副作用は、乳頭痛 7 例 7 件、子宮出血 7 例 7 件及び腟分泌物 1 例 1 件であり、全て軽度であった。中等度の有害事象として便秘 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

尿潜血が単回投与では FSN-014 15 mg 群 2 例及び 45 mg 群 1 例に認められ、反復投与では FSN-014 20 mg 群 4 例に認められた。単回投与で認められた尿潜血は生理的変動内であると判定された。一方、反復投与の FSN-014 20 mg 群に認められた尿潜血は、有害事象である子宮出血に伴い生じた症状であり、全て異常変動と判定された。また、単回投与では FSN-014 15 mg 群 1 例で LDL コレステロール増加が、反復投与では FSN-014 20 mg 群 2 例で ALT 及び γ-GTP 増加が異常変動と判定されたが、因果関係は否定された。

子宮内膜の厚さの増加が FSN-014 20 mg 反復投与の 8 例全例で認められ、投与 14 日目に全例が 5 mm 以上であったため、ジドロゲステロンを投与した。うち 4 例は、FU 時に 5 mm 以上の子宮内膜の厚さが継続していたため、子宮体部細胞診を実施したが、異常は認められなかった。また、身体所見として背部痛、乳頭痛、子宮出血、排尿困難、頻尿、便秘及び腟分泌物が認められ、いずれも有害事象と判定された。

その他に、臨床検査、バイタルサイン及び心電図で臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より、FSN-014 15、20 及び 45 mg 単回投与時の薬物動態において、血漿中 E4 濃度は用量依存的に増加した。FSN-014 20 mg の反復投与では投与 6 日目までに定常状態に達したと考えられた。安全性は、FSN-014 20 mg の反復投与により乳頭痛の副作用が高頻度で認められたが重症度は軽度であり、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。なお、子宮を有する被験者に本剤を反復投与する場合には、子宮内膜の厚さをモニタリングし、黄体ホルモン製剤を適切に投与する必要があると考えられた。

2.7.6.16 MIT-Es0001-C109 試験：

日本人集団と白人集団の間で E4 の異なる用量での DRSP との併用投与又は E4 単剤投与の薬物動態プロファイルを比較した、単施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験

治験番号：	[redacted] 治験番号：[redacted] 治験依頼者治験番号：MIT-Es0001-C109 IND 番号：110682	
被験薬：	E4 の単剤投与又は DRSP との併用投与	
開発の相：	第 I 相	
治験依頼者：	Estetra SPRL Rue Saint-Georges 5/7 4000 Liège, ベルギー	
治験責任医師：	[redacted]	
治験実施施設：	[redacted], 米国	
公表文献：	本報告書の作成時点でなし	
治験期間：	**最初の被験者のスクリーニング：**	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
	最後の被験者の完了：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験の目的：

本試験の主要目的は以下の通りであった：

- 日本人被験者と白人被験者との間の E4 及び DRSP の PK プロファイルの特性を評価及び比較する。

本試験の副次目的は以下の通りであった：

- 日本人被験者及び白人被験者を対象として E4 と DRSP の併用又は E4 単剤の単回投与の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

本試験は単施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験で、女性被験者 96 例（日本人 48 例及び白人 48 例）を[redacted]の Early Phase Clinical Unit（[redacted]、スクリーニング及び治験実施施設）又は[redacted]の Early Phase Clinical Unit （[redacted]、スクリーニングのみ）にアクセス可能な地域から募集し、下表に示す 4 群に登録した。

Ethnicity	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Total
Japanese	12	12	12	12	48
Caucasian	12	12	12	12	48
					96

引用元：MIT-Es0001-C109（資料番号 5.3.3.3-01） 2. Synopsis の表を引用

投与群は以下の通りであった：

（1） 第 1 群：E4 5 mg/DRSP 3 mg 又はプラセボ

（2） 第 2 群：E4 15 mg/DRSP 3 mg 又はプラセボ

（3） 第 3 群：E4 20 mg/DRSP 3 mg 又はプラセボ

（4） 第 4 群：E4 15 mg 又はプラセボ

28 日間のスクリーニング期間後、被験者は Day -1（入院）に入院手順及び適格性基準の再確認結果を治験実施施設に報告した。[redacted]でスクリーニングした 1 例（被験者[redacted]）は施設内審査委員会に提出した Travel Logistics Plan の文書に従い、時差に対応するため Day -2

に入院した。Day 1（投与開始）に、夜間に 10 時間絶食し、Day -1 及び Day 1 の投与前評価に基づく選択及び除外基準の確認後、上記 4 つの投与群のそれぞれに無作為に割り付けた約 12 例を、実薬又はプラセボの単回経口投与に 5：1 の割合（実薬 10 例＋プラセボ 2 例）で無作為に割り付けた。Day 4 に被験者の PK 及び安全性評価を行った。安全性評価として身体検査（乳房検査を含む）、バイタルサイン評価、ECG 及び臨床検査（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）を行った。被験者は Day 1 の投与完了の 72 時間後まで治験実施施設に入院した後、Day 4 に退院した。

治験実施及びデータ解析に関与したチームとは独立した[redacted]の非盲検チームが、第 1、2 及び 3 群の被験者について、治験完了後に正式な中間統計解析を実施した。これらの投与群の被験者について、この中間解析により、日本人及び白人被験者における E4/DRSP 又はプラセボ投与後の非盲検下での要約、被験者から得られたデータ選択の図表が得られた。

試験方法：

被験者は治験実施計画書に規定された手順又は評価を実施する前に本試験への参加についての同意書を提出した。スクリーニング時に治験実施計画書固有の選択及び除外基準について被験者の評価を行い、本試験への参加に適格であることを確認した。

適格性の基準を満たす被験者は治験薬投与の前日に Early Phase Clinical Unit に入院した。[redacted]でスクリーニングした 1 例（被験者[redacted]）は施設内審査委員会に提出した Travel Logistics Plan の文書に従い時差に対応するため Day -2 に入院した。Day 1 の朝、被験者を第 1 群、第 2 群、第 3 群又は第 4 群の投与に無作為に割り付け、夜間の 10 時間絶食後に錠剤 1 錠を約 240 mL の無炭酸水と共に経口投与した。

PK 解析用の血液検体（各約 6 mL）を、投与前 60 分以内、投与 10、20、30 及び 45 分後、並びに投与 1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、6、8、10、12、14、16、24、30、36、48 及び 72 時間後の計 24 回の検体評価時点で採取した。

被験者は PK 解析用血液検体の最終採取まで Early Phase Clinical Unit に入院し、全ての治験終了手順を完了した。

被験者：

組入れ計画時：	約 96 例の健康女性被験者（日本人 48 例及び白人 48 例）の組入れを計画した。
登録及び無作為割付：	96 例（日本人 48 例及び白人 48 例）を登録し、第 1 群から第 4 群までの投与に無作為に割り付けた。
除外：	安全性解析対象集団及び治験実施計画書に規定された PK 解析対象集団からの被験者の除外はなかった。
解析：	安全性解析対象集団の 96 例及び PK 解析対象集団の 80 例を解析した。

民族性別及び全体の被験者の内訳の要約は以下の通りであった：

Population	All Japanese (N = 48)	All Caucasian (N = 48)	All Japanese		All Caucasian		All Subjects	
			Treated (N = 40)	Placebo (N = 8)	Treated (N = 40)	Placebo (N = 8)	Treated (N = 40)	Placebo (N = 8)
Total number of subjects								
Randomized	48	48	40	8	40	8	80	16
Safety population	48	48	40	8	40	8	80	16
PK population	40	40	40	0	40	0	80	0
Subjects completed n (%)	48 (100%)	48 (100%)	40 (100%)	8 (100%)	40 (100%)	8 (100%)	80 (100%)	16 (100%)

N＝安全性解析対象集団の被験者数；n＝各解析対象集団の被験者数；%＝安全性解析対象集団の被験者数を分母として用いて算出（n/N*100）

引用元：MIT-Es0001-C109（資料番号 5.3.3.3-01） 2. Synopsis の表を引用

全ての被験者が本試験を完了した。

選択及び除外基準：

選択基準：

以下の基準を満たした被験者を本試験への参加に適格と判断した：

（1） 同意書署名時点で 20 歳以上 50 歳以上の健康な閉経前の成人女性

（2） 治験実施計画書の要件を満たす能力があり、同意書の提出により本試験に参加する意思を示した者

（3） 日本人被験者の場合：日本で生まれ、日本のパスポートを保持し、両親及び祖父母が全て日本人であることが問診で確認されている者。また、日本を離れてから食事を含むライフスタイルに大幅な変化がない者

（4） 体重 45 kg 以上

（5） BMI が日本人被験者は 18.0 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 以下、白人被験者は 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下

（6） スクリーニング時及び Day -1 の妊娠検査が陰性の者

（7） 治験薬投与前 3 ヵ月間にいかなる形式のタバコ及びニコチンも使用していない者

（8） 妊娠可能な被験者の場合：治験期間全体で有効な非ホルモン避妊法のバリア法を使用する意思がある者。コンドーム（女性用又は男性用）及び銅付加子宮内避妊具は有効な非ホルモン避妊法のバリア法とみなした。避妊手術（スクリーニングの 3 ヵ月以上前）又は子宮摘出術を受けている、或いはパートナーが精管切除術（スクリーニングの 3 ヵ月以上前）を受けている場合、追加の避妊法は不要とした。

（9） スクリーニング時（及び該当する場合は Day -1）の病歴、手術歴、婦人科既往歴、身体検査、婦人科検査（21 歳以上の被験者については子宮頸部細胞診、ただし 18 ヵ月以内に実施した子宮頸部細胞診で正常な結果を示す記録が入手可能な場合を除く）、臨床検査、ECG、バイタルサインに基づき、身体的及び精神的な健康状態が良好であると治験責任医師が判断した者

（10） 治験実施計画書に従った血液検体採取の実施に十分な静脈アクセスがある者

（11） スクリーニング来院時（アルコールは除く）及び Day -1（アルコールを含む）に規定の乱用薬物及びコチニンの検査結果が陰性である者

除外基準：

以下のいずれかの基準に該当した被験者を本試験への参加に適格でないと判断した：

（1） 以下の薬剤の使用：

1） 治験薬投与開始前 28 日以内から治験完了までの複合ホルモン避妊薬（[redacted]）

2） 治験薬投与開始前 28 日以内から治験完了までの黄体ホルモンのみの避妊法（例：ミニピル、インプラント又はホルモン子宮内避妊器具）

3） 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内から治験完了までの黄体ホルモンデポ製剤又はホルモン注射による避妊法（例：[redacted]）

4） 治験薬投与開始前 28 日以内から治験完了までの全ての処方薬

5） 治験薬投与開始前 28 日以内から治験完了までの CYP3A4 の機能に作用する全ての生薬サプリメント（例：セントジョーンズワート）

6) 治験薬投与開始前 14 日以内から治験完了までの市販薬（パラセタモールを含む）又は栄養補助食品（ビタミン剤を含む）
例外：頭痛又はその他の疼痛の治療を目的としたイブプロフェンの使用は可能とした。

(2) 治験薬の成分に対する既知の過敏症

(3) 関連する薬剤及び／又は食物に対するアレルギー歴があると治験責任医師が判断した場合

(4) 性ホルモン治療が禁忌であることが既知の場合。動脈又は静脈血栓塞栓症疾患の既往歴又は現病歴など。

(5) 前兆を伴う片頭痛の既往歴

(6) 妊娠中、又は本試験の経過中に妊娠を希望する場合

(7) 授乳中、又は授乳中止がスクリーニング前 6 ヵ月未満である、又はスクリーニング前に分娩後の連続した月経が 3 回未満であった場合

(8) 21 歳以上の被験者で、スクリーニング時の子宮頸部細胞診でベセスダ分類を用いた分析により異常を認めた場合
- 異常な結果とは、異形成、子宮頸部上皮内癌、扁平上皮内病変、上皮内癌、浸潤癌又は意義不明の異型扁平上皮のエビデンスが認められた場合と定義した。
- スクリーニング前 18 ヵ月以内に実施した子宮頸部細胞診で正常な結果を示す記録が入手可能な場合、スクリーニング時の子宮頸部細胞診は不要とした。

(9) スクリーニング前 12 ヵ月以内のアルコール又は違法薬物（緩下剤を含む）の乱用歴、又は治験薬投与前 28 日以内に実施した臨床検査値で当該乱用のエビデンスが認められた場合。アルコール乱用とは、女性の場合 1 週間当たり 14 単位（1 日当たり 2 単位）を超える摂取と定義した［アルコール 1 単位とは、ビール（5%）250 mL 又はワイン（12%）100 mL 又は蒸留酒（40%の蒸留酒 42.5 g）］。

(10) スクリーニング時の B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫不全ウイルス 1 型及び 2 型検査で陽性の場合

(11) 治験薬の吸収の変化、過剰蓄積、代謝障害又は排泄の変化を生じる可能性があると治験責任医師が判断した疾患又は状態

(12) 以下の定義に従った動脈性高血圧：
- 収縮期血圧≧140 mmHg 及び／又は
- 拡張期血圧≧90 mmHg

(13) 治療の有無及び発現時期を問わず、ホルモン関連悪性疾患の既往歴又は現病歴

(14) スクリーニング前 5 年以内の治療の有無を問わず他の臓器（局所性皮膚基底細胞癌を除く）の悪性疾患の既往歴

(15) 以下の献血又は喪失：
- 投与前 1 ヵ月以内の血液 450 mL 以上
- 投与前 2 週間以内の血液 250 mL 以上

(16) 治験薬投与前 5 日以内の重大な疾患や急性疾患で、治験責任医師が PK 又は安全性評価に影響する可能性があると判断した場合

（17）投与前 1 ヵ月（30 日）又は半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に別の被験薬の投与を受けた場合
（18）米国食品医薬品局や欧州連合が承認した成分を使用した経口避妊薬の臨床試験に参加した被験者は、先行する試験完了から 2 ヵ月（60 日）後以降に登録可能とした。
（19）本試験に直接関係する治験依頼者、臨床研究組織又は治験実施施設の職員
（20）理由を問わず本試験に適切でないと治験責任医師が判断した場合

治験実施計画書からの逸脱：
大半の逸脱は、治験実施計画書に規定された評価時点や忍容性評価の許容期間外に実施された PK 検体採取又は手順に起因していた。その他の逸脱として、1 例でスクリーニング時の ECG を元の検査の 2 分後に再実施した件及び 1 例で治験スタッフの過誤により投与 23 時間後にブドウゼリーを摂取した件が報告された。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験で使用した製品を下表に示す。

IP (Strength)	Lot Number	Formulation	Route
E4 (5 mg) / DRSP (3 mg)	H1687	Tablet	Oral
E4 (15 mg) / DRSP (3 mg)	H1582	Tablet	Oral
E4 (20 mg) / DRSP (3 mg)	H1688	Tablet	Oral
E4 (15 mg)	H1669	Tablet	Oral
Placebo for E4/DRSP	H1690	Tablet	Oral
Placebo for E4 (15 mg)	H1689	Tablet	Oral

DRSP = drospirenone; E4 = estetrol; IP = investigational product
引用元：MIT-Es0001-C109（資料番号 5.3.3.3-01） 2. Synopsis の表を引用

投与期間：
被験者は Day 1 に治験薬の単回投与を受けた。

治療コンプライアンス：
全ての被験者が投与群の登録に従って Day 1 に治験薬の投与を受けた。

評価基準：
安全性
安全性評価は臨床試験実施中の被験者の安全性及び全般的な健康を保証するための標準手順とした。有害事象、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査結果のモニタリングにより安全性及び忍容性を評価した。

薬物動態
有効な方法を用いて測定した血漿中薬物濃度の測定に基づき PK パラメータを評価した。血漿中濃度測定のため血液検体を採取した。

E4 及び DRSP について以下の PK 変数を算出した（適切な場合）：
- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{0\text{-}tldc}$：投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}inf}$：投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積を以下の式で算出

$$AUC_{0\text{-}inf} = AUC_{0\text{-}tldc} + C_{last/kel}、C_{last} \text{ は測定可能な最終血漿中濃度}$$

- kel：終末相消失速度定数
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期、0.693/ kel として算出

$AUC_{0\text{-}inf}$ については $AUC\%_{ext}$（投与 t 時間から無限大時間までの AUC の総 AUC に対する割合）も算出した。経口クリアランス（CL/F）及び分布容積（V/F）を含む他の PK パラメータも必要に応じて算出する場合があるとした。また、用量及び体重で標準化した AUC 及び C_{max} も算出する場合があるとした。

統計手法：

解析対象集団

無作為化解析対象集団は、無作為化を受けて無作為化番号を付与された全ての被験者で構成された。内訳の要約では無作為化解析対象集団を用いた。

安全性解析対象集団は、治験薬（被験薬又はプラセボ）の投与を受けた全ての被験者で構成された。安全性データ要約及びベースライン特性の要約では安全性解析対象集団を用いた。

PK 解析対象集団は、E4/DRSP 併用投与又は E4 単剤投与を受け、PK パラメータの信頼できる推定値を算出するため十分な件数の生物分析評価が得られた全ての被験者で構成された。PK 濃度及び PK パラメータの要約では PK 解析対象集団を用いた。

被験者数の検討

本試験では健康被験者 96 例（日本人 48 例及び白人 48 例）を対象とした。本試験は探索的試験であり、正式な仮説検定は予定しなかった。そのため被験者数の検出力の算出は実施しなかった。全ての推測的解析は探索的とみなした。第 I 相 PK 試験で得られた知見に基づき、各投与群及び各民族性当たり 12 例（実薬 10 例及びプラセボ 2 例）とすることは、日本人及び白人被験者を対象とした PK プロファイルの特性評価及び比較並びに E4 及び DRSP の安全性及び忍容性の評価に十分な被験者数であると判断した。

データの提示／記述統計

全ての人口統計学的、安全性及び PK データは記述統計を用いて表形式で一覧として要約した。薬物動態データはグラフも提示した。

薬物動態の結果：

日本人及び白人被験者においてエステトロールは迅速に吸収され、t_{max} 中央値は 0.340～1.380 時間であった。DRSP（3 mg）併用時の E4 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は日本人及び白人被験者において検討した用量範囲全体（5、15 及び 20 mg）で用量比例性に増大した。15 mg 投与時の E4 曝露量は DRSP（3 mg）併用時及び非併用時のいずれでも日本人及び白人被験者で同様であった。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の PK パラメータの「日本人／白人」の幾何平均比はそれぞれ 0.99、1.04 及び 1.09 であった。

日本人及び白人被験者において DRSP は迅速に吸収され、t_{max} 中央値は 1.000～1.750 時間であった。E4（5、15 及び 20 mg）併用時の DRSP の C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は日本人及び白人被験者において一定を維持した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の PK パラメータの「日本人／白人」の幾何平均比はそれぞれ 1.04、1.04 及び 1.07 であった。

安全性の結果：

本試験中に死亡、SAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はなかった。本試験中、34 件の TEAE が報告された。このうち 21 件は日本人被験者、13 件は白人被験者からの報告であった。全体として 22 例が TEAE を 1 件以上発現し［E4/DRSP 併用投与又は E4 単剤投与を受けた被験者 18 例（22.5%）、プラセボ投与を受けた被験者 4 例（25.0%）］。全ての TEAE は軽度で、試験終了時までに軽快又は回復と判定された。

最も報告頻度が高かった TEAE は頭痛で、E4/DRSP 併用投与又は E4 単剤投与を受けた被験者 80 例中 8 例（10.0%）及びプラセボ投与を受けた被験者 16 例中 2 例（12.5%）で報告された。浮動性めまいは E4/DRSP 併用投与又は E4 単剤投与を受けた被験者 4 例（5.0%）で報告された。悪心は E4/DRSP 併用投与又は E4 単剤投与を受けた被験者 3 例（3.8%）で報告された。背部痛は E4/DRSP 併用投与又は E4 単剤投与を受けた被験者 1 例（1.3%）及びプラセボ投与を受けた被験者 1 例（6.3%）で報告された。E4/DRSP 併用投与又は E4 単剤投与を受けた被験者各 1 例（1.3%）で報告された試験治療下で発現した有害事象は、上腹部痛、消化不良、歯肉出血、疲労、末梢浮腫、挫傷、乳房腫瘤、月経困難症、不正子宮出血、ざ瘡及び多汗症であった。プラセボ投与を受けた被験者各 1 例（6.3%）で報告された試験治療下で発現した有害事象は、節足動物咬傷及び鼻出血であった。

TEAE を報告した日本人被験者数と白人被験者数に有意差は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン測定値、12 誘導心電図、身体検査及び婦人科検査において投与に関連する傾向は特定されなかった。

結論：

薬物動態の結論

全体データから日本人被験者と白人被験者との間で関連する PK の差は示されなかった。本試験の結果から、E4 及び DRSP 製剤は日本人及び被験者における PK 曝露に関して同様であることが示された。

安全性の結論

全体として、本試験の日本人被験者と白人被験者との間で安全性及び忍容性における有意差は認められなかった。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最終 1.0 版

2.7.6.17 MIT-Do001-C102 試験：

肝障害患者を対象として E4 の薬物動態及び安全性を評価した非盲検、並行群間、単回投与第 I 相試験

治験コード

治験依頼者コード：MIT-Do001-C102

[redacted] コード：[redacted]

EudraCT 番号：2019-000746-35

治験依頼者

Estetra SPRL, Rue Saint-Georges 5, 4000 Liège, ベルギー

治験依頼者の連絡先：[redacted]

開発業務受託機関

[redacted], ドイツ

治験実施施設

Site 1：[redacted], Slovakia

Site 2：[redacted], Czech Republic

Site 3：[redacted], Hungary

Site 4：[redacted], Hungary

Site 5：（not active）[redacted], Hungary

公表文献：本報告書の作成時点でなし

治験期間：初回スクリーニング日から最終追跡調査日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相：第 I 相

目的

主要目的：

様々な重症度の肝障害がある被験者及び肝機能正常者を対象として、E4 の薬物動態を検討する。

副次目的：

様々な重症度の肝障害がある被験者及び肝機能正常者を対象として、E4 の代謝物の薬物動態を検討する。

様々な重症度の肝障害がある被験者及び肝機能正常者を対象として、E4 の安全性を検討する。

試験デザイン及び投与

本試験は、スクリーニング時に Child-Pugh 分類にて定義された正常な肝機能（グループ 1)、軽度肝障害（グループ 2)、中等度肝障害（グループ 3）及び重度肝障害（グループ 4）の女性被験者を対象として E4 20 mg を単回投与した時の第 I 相、多施設、非盲検、PK 及び安全性を評価する試験である。

全ての肝障害群は同時に組み入れられた。それぞれの群は 2 例の被験者の登録から開始し、最初の 2 例の被験者が 5 日目の検査を完了後、群ごとに安全性臨床検査データを評価した。正常な肝機能を持つ被験者は、各肝障害群それぞれに少なくとも 50%以上の被験者が組入れられた後に組入れられ、肝障害患者の対照とした。対照群の年齢、BMI 及び喫煙習慣は肝障害群とマッチングするよう調整した。

本試験では、適格性スクリーニング期間（治験薬投与前 28 日以内）に続き E4 20 mg を Day1 に単回経口投与し、入院及び通院評価期間を経て追跡調査を実施した。全ての被験者は Day -1（治験薬投与前日）から Day 4 まで入院し、Day 5 から Day 9 まで毎日通院した。又は、Day 4 から Day 9 まで入院の継続を可能した。追跡調査は Day 14（±2 日）で実施した。

治験スケジュール

スクリーニング： Day -28～Day -1（入院）

評価期間：一晩絶食及び全ての投与前検査を完了後、Day 1 の朝より治験薬を投与した。被験者は計画された全ての検査が完了する Day 4 の朝まで治験施設に入院した。Day 5 から Day 9 までは、被験者は退院後 Visit として毎日治験施設に通院した。なお、代替として Day 9 まで入院の継続を可能とした。

後観察期間：Day 14（±2 日）

被験者

約 32 例の女性被験者を組入れた。

Group 1：正常な肝機能を有する 8 例の女性被験者

Group 2：軽度な肝障害を有する 8 例の女性被験者［Child-Pugh Grade A（5-6 点)］

Group 3：中等度な肝障害を有する 8 例の女性被験者［Child-Pugh Grade B（7-9 点)］

Group 4：重度な肝障害を有する 8 例の女性被験者［Child-Pugh Grade C（10-14 点)］

主な選択基準

年齢：	スクリーニング時 18 歳以上 75 歳以下
BMI：	スクリーニング時 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下
被験者	女性被験者
疫学又はその他基準	肝機能正常又は肝障害

治験薬

有効成分：	Estetrol
作用：	エストロゲン受容体 α により高い親和性を有する エストロゲン受容体アゴニスト
適応：	該当なし
用量	20 mg
力価：	1×20 mg のエステトロール一水和物
剤形：	経口投与用のフィルムコーティング錠
製造業者：	[redacted]
ロット番号：	H1852

変数

<u>安全性：</u>

TEAE、臨床検査、バイタルサイン、ECG 及び身体検査

<u>薬物動態：</u>

主要 PK パラメータとして、以下を血漿中 E4 濃度より求めた。

- C_{max} ：最高血漿中濃度
- AUC_{inf} ：無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

副次 PK パラメータとして、以下を血漿中 E4 及びその代謝物の濃度より求めた。

- C_{max} ：最高血漿中濃度（代謝物のみ）
- AUC_{inf} ：無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（代謝物のみ）
- $AUC_{0\text{-}24h}$ ：24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- AUC_{last} ：無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
- t_{max} ：最高血中濃度到達時間
- $t_{1/2}$ ：消失半減期
- CL/F ：見かけのクリアランス（E4 のみ）
- λ_z ：末端排泄相の消失速度定数
- Vz/F ：終末相に基づく見かけの分布容積

統計手法

<u>薬物動態</u>

PK パラメータはノンコンパートメント解析により計算した。PK パラメータは各肝機能群別に記述統計的に解析した。探索的解析として、肝障害及び肝機能正常者間での E4 の主要 PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）を比較するため、それぞれの PK パラメータの対数変換値を従属変数、肝障害群（肝機能正常、軽度、中等度及び重度）を固定効果とした ANOVA を実施した。それぞれの肝障害群の主要 PK パラメータの対照群に対する比を計算するため、90%信頼区間とともに幾何最小二乗平均を用いた。

追加探索解析として、年齢及び BMI が肝障害へ与える影響を評価するため、上記 ANOVA モデルと類似しているがそれぞれの因子及び肝障害群の間での相互作用を追加因子として含めた ANOVA モデルを用いて評価した。

対数変換した PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）と Child-Pugh スコアで使用された連続パラメータ（アルブミン、総ビリルビン及びプロトロンビン時間）の関係について、線形回帰アプローチにより探索した。その ANOVA モデルを用いて肝障害群と重要な相互作用が認められた場合は、追加の BMI 又は年齢による層別線形回帰を実施した。さらなる肝障害及び PK に関する探索的解析は必要に応じて実施した。

副次 PK パラメータは記述統計的に解析した。

安全性パラメータ：

安全性パラメータは記述統計的に解析した。安全性解析対象集団を対象として、要約及び一覧を作成し、肝機能正常群及びそれぞれの肝障害群別に示した。

肝機能障害群

表 2.7.6-12 肝機能障害の分類—Child-Pugh Score

	1 point	2 points	3 points
Albumin (g/L)	>35 (>3.5 g/dL)	35 – 28 (3.5 – 2.8 g/dL)	<28 (<2.8 g/dL)
Total bilirubin (µmol/L)	<34.2 (<2 mg/dL)	34.2 – 51.3 (2 – 3 mg/dL)	>51.3 (>3 mg/dL)
Prothrombin time prolongation (s)	<4	4 – 6	>6
Ascites	Absent	Slight	Moderate to severe
Encephalopathy*,†	Absent	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Interpretation: Grade A: 5-6 points; Grade B: 7-9 points; Grade C: 10-15 points			

* Assessment of encephalopathy was primarily based on clinical signs and symptoms as detailed below; an encephalogram was not obligatory for grading of encephalopathy

† Grade 0: normal consciousness, personality, neurological examination, electroencephalogram
Grade 1: restless, sleep disturbed, irritable/agitated, tremor, impaired handwriting, 5 cps waves
Grade 2: lethargic, time-disoriented, inappropriate, asterixis, ataxia, slow triphasic waves
Grade 3: somnolent, stuporous, place-disoriented, hyperactive reflexes, rigidity, slower waves
Grade 4: unrousable coma, no personality/behavior, decerebrate, slow 2-3 cps delta activity

引用元：MIT-Do001-C102（資料番号 5.3.3.3-02） Table S1 を引用

肝機能障害群は以下の通り定義した。

- Group 1（n=8）：通常の肝機能
- Group 2（n=8）：軽度肝障害（Child-Pugh Score 5～6 点*）
- Group 3（n=8）：中等度肝障害（Child-Pugh Score 7～9 点*）
- Group 4（n=8）：重度肝障害（Child-Pugh Score 10～14 点*）

*Grade >2 の脳症がある患者は組入れなかった。

結果

被験者の内訳

計 57 例の被験者をスクリーニングし、32 例を組入れ、各群 8 例ずつとした。治験実施中、中止・脱落例は認められなかった。全 32 例の被験者が治験実施計画書通りに治験を完了し、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含められた。

人口統計学的特性

本試験に参加した計 32 例の女性被験者の年齢は 48 歳～70 歳、BMI は 18.5～34.7 kg/m^2 であった。全ての被験者は白人であり、複数人種、ヒスパニック又はラテン系は認められなかった。

表 2.7.6-13 人口統計学的特性の要約

	Category or Statistics	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)	Total (N=32)
Gender (n)	Female	8	8	8	8	32
Race (n)	White	8	8	8	8	32
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
	Asian	0	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Ethnicity (n)	Not Hispanic or Latino	8	8	8	8	32
	Hispanic or Latino	0	0	0	0	0
Age (years)	n	8	8	8	8	32
	Mean	54.9	55.5	57.3	56.4	56.0
	SD	5.89	7.35	6.65	4.21	5.90
	Median	55.0	53.5	57.0	56.0	55.5
	Min, Max	48, 66	48, 70	48, 66	51, 63	48, 70
Screening	n	8	8	8	8	32
Weight (kg)	Mean	68.03	66.32	63.18	66.29	65.95
	SD	7.445	13.693	14.817	14.418	12.431
	Median	67.50	63.40	56.80	64.00	63.90
	Min, Max	56.0, 80.0	46.9, 90.0	45.1, 86.0	50.9, 87.0	45.1, 90.0
Screening	n	8	8	8	8	32
Height (cm)	Mean	163.88	162.50	158.13	161.00	161.38
	SD	9.250	9.636	6.728	4.721	7.762
	Median	164.50	164.00	159.00	161.50	163.00
	Min, Max	151.0, 178.0	143.0, 174.0	147.0, 165.0	156.0, 167.0	143.0, 178.0
Screening	n	8	8	8	8	32
BMI (kg/m^2)	Mean	25.50	25.03	25.30	25.46	25.32
	SD	3.874	4.284	5.978	4.992	4.611
	Median	23.60	23.70	22.75	23.35	23.55
	Min, Max	22.8, 32.5	21.3, 34.7	18.5, 34.1	20.9, 34.4	18.5, 34.7

BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=subset number of subjects; SD=standard deviation

引用元：MIT-Do001-C102（資料番号 5.3.3.3-02） Table S2 を引用

<u>薬物動態</u>

<u>E4 の薬物動態</u>

- E4 の幾何平均 C_{max} は、対照群と比較して軽度肝障害群で約 1.7 倍、中等度肝障害群で約 1.9 倍、重度肝障害群で約 5.4 倍高かった。
- E4 の幾何平均 AUC_{inf} は各群で類似しており、軽度肝障害群で約 1.1 倍（116.80 h*ng/mL）、中等度肝障害群で約 1.0 倍（107.64 h*ng/mL）であり、重度肝障害群では約 1.9 倍高かった（197.53 h*ng/mL）。

- 1 元配置 ANOVA では、重度肝障害群と対照群の間で E4 の C_{max} 及び AUC_{inf} の臨床的に関連のある増加が認められ、90%信頼区間は生物学的同等性の基準値（0.80～1.25）を超えた。軽度又は中等度の肝障害患者の間で認められた差は、肝機能正常者との比較での 90%信頼区間が生物学的同等性の基準値と重なっていたため、臨床的に関連なしと結論された。幾何平均 $t_{1/2}$ は肝機能正常群及び軽度肝障害群で同様であり、中等度肝障害群よりも低かった。重度肝障害群での $t_{1/2}$ は、他の群と比較して明らかに低かった。
- t_{max} の中央値は全ての群間で同様であった（t_{max} は 0.23～1.92 時間であった）
- 見かけの CL/F の幾何平均は肝機能正常群、軽度肝障害群及び中等度肝障害群で同様であり、重度肝障害群の CL/F は肝機能正常群（191.77 L/h）と比較して約半分（101.25 L/h）であった。
- 幾何平均 Vz/F は重度を除く肝障害群の間で同様であり、重度肝障害群では 1201.4 L、対して肝機能正常群では 5996.6 L であった。
- 2 元配置 ANOVA により、肝機能は PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）に影響を与える変数であることが認められ、一方 BMI の影響は認められなかった。

<u>E4-3 グルクロニドの薬物動態</u>

- 幾何平均 C_{max} は全ての群間で同様であった。
- 幾何平均 AUC_{inf} は、肝機能正常群と比較して中等度及び重度肝障害群で僅かに減少したが、幾何平均 AUC_{0-24} は群間で同様であった。
- t_{max} の中央値は中等度肝障害群を除いた全ての群間で約 0.5 時間までであり、同様であった。中等度肝障害群の t_{max} の中央値は 1 時間であった。
- 幾何平均 $t_{1/2}$ は、肝機能正常群と比較して中等度及び重度肝障害群で減少し、軽度肝障害群で増加した。

<u>E4-16 グルクロニドの薬物動態</u>

- 幾何平均 C_{max} は全ての肝障害群で増加し、最も顕著であったのは重度肝障害群であった。
- 幾何平均 AUC_{inf} 及び AUC_{0-24} は全ての肝障害群で増加し、最も顕著であったのは重度肝障害群であった。
- t_{max} の中央値は全ての群間で同様であった。
- 幾何平均 $t_{1/2}$ は、肝機能正常群と比較して中等度及び重度肝障害群で減少し、軽度肝障害群で増加した。

<u>安全性</u>

- 本試験中、9 例（28.1%）の被験者に少なくとも 1 件の TEAE が認められた。肝機能正常群及び軽度肝障害群ではそれぞれ 2 例ずつ、中等度肝障害群では 4 例、重度肝障害群では 1 例に認められた。
- SAE は認められなかった。
- 6 例（18.8%）の被験者に軽度、3 例（9.4%）に中等度の TEAE が認められた。8 例（25.0%）に認められた TEAE は治験薬と関連がないと判断され、1 例（3.1%）に認められた TEAE は治験薬と関連があると判断された。

- 最も高頻度で報告された TEAE は 3 例（9.4%）に認められた下痢であり、続いて頭痛、背部痛及び高血圧がそれぞれ 2 例（6.3%）に認められた。

表 2.7.6-14 有害事象の要約

	Normal (N=8) n (%)	Mild (N=8) n (%)	Moderate (N=8) n (%)	Severe (N=8) n (%)	Total (N=32) n (%)
Subjects with at least one AE	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	9 (28.1)
Subjects with at least one TEAE	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	9 (28.1)
Subjects with at least one SAE	0	0	0	0	0
Subjects with at least one TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs by maximum severity					
Mild	0	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	6 (18.8)
Moderate	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	3 (9.4)
Subjects by maximum relationship to study drug					
Not related	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	8 (25.0)
Related	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)

AE=adverse event; N=total number of subjects; n=number of subjects that experienced the AEs; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse events
Note: Subjects are counted only once under the category of their most severe event.
Note: Subjects are counted only once under the category of their most drug-related event, regardless of how many drug-related events they reported.

引用元：MIT-Do001-C102（資料番号 5.3.3.3-02） Table S3 を引用

結論

<u>薬物動態</u>

- E4 20 mg の単回投与後の幾何平均 C_{max} は、中等度肝障害群（約 1.9 倍、90%信頼区間 1.132～3.178）及び重度肝障害群（約 5.4 倍、90%信頼区間 3.198～8.981）で十分に高かったが、軽度肝障害群と肝機能正常群の間では差は認められなかった（約 1.7 倍、90%信頼区間 0.991～2.783）。
- E4-3-グルクロニドの曝露量のピークは全ての群間で同様であった。E4-16-グルクロニドは、E4 よりも少ないものの肝障害の程度に従って増加したが、この増加は、E4-16-グルクロニドの活性の低さ及び量の少なさから無視できると考えられた。
- E4 の幾何平均 AUC_{inf} は、肝機能正常群と比較して、軽度肝障害群（約 1.1 倍、90%信頼区間 0.808～1.552）及び中等度肝障害群（約 1.0 倍、90%信頼区間 0.745～1.431）では同様であり、重度肝障害群では高かった（約 1.9 倍、90%信頼区間 1.367～2.625）。
- E4-3-グルクロニドの幾何平均 AUC_{inf} は、全群間で同様であった。E4-16-グルクロニドの幾何平均 AUC_{inf} は、肝障害群で高く、重度肝障害群ではばらつきが大きかった。
- E4 の幾何平均 $t_{1/2}$ は、肝機能正常群と軽度肝障害群で同様であったが、中等度肝障害群ではより短く、重度肝障害群では最も短かった。代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グ

ルクロニドの幾何平均 $t_{1/2}$ は、肝機能正常群と比較して、中等度及び重度肝障害群で低く、軽度肝障害群で高かった。

安全性

- E4 20 mg の単回経口投与は、肝機能正常群、軽度、中等度又は重度肝障害群で安全であり、十分な忍容性が認められた。
- 最も一般的であった TEAE は下痢（胃腸障害）であった。下痢は 3 例に認められ、1 例は肝機能正常群、2 例は中等度肝障害群に認められた。本事象は肝機能正常群では中等度と判断され、中等度肝障害患者では軽度と判断された。
- 本試験中の全ての TEAE は、中等度肝障害患者 1 例 1 件に認められた軽度な下痢を除いて、治験薬との因果関係なしと判断された。
- バイタルサイン、臨床検査値、身体検査及び ECG には特記すべき異常は認められなかった。

2.7.6.18 MIT-Do001-C103 試験：

様々な程度の女性腎障害患者を対象として E4 の薬物動態及び安全性を評価した非盲検、逐次群、単回投与第 I 相試験

治験コード

治験依頼者コード：MIT-Do001-C103

[redacted] コード：[redacted]

EudraCT 番号：2020-001460-29

治験依頼者

Estetra SRL, Rue Saint-Georges 5, 4000 Liège, ベルギー

治験依頼者の連絡先：[redacted]

開発業務受託機関

[redacted], ドイツ

治験実施施設

Slovakia, [redacted]

Czech Republic, [redacted]

Hungary, [redacted]

Hungary, [redacted]（届出は提出されたが、開始されなかった）

公表文献：本報告書の作成時点でなし

治験期間：初回スクリーニング日から最終追跡調査日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相：第 I 相

目的

主要目的：

軽度、中等度及び重度の腎障害を持つ被験者と比較して、正常な腎機能を持つ被験者での E4 の薬物動態を検討する。

副次目的：

軽度、中等度及び重度の腎障害を持つ被験者と比較して、正常な腎機能を持つ被験者での E4 の代謝物の薬物動態を検討する。

軽度、中等度及び重度の腎障害を持つ被験者と比較して、正常な腎機能を持つ被験者での E4 の安全性を検討する。

試験デザイン及び投与

本試験は、様々な程度の腎障害を持つ女性被験者を対象として E4 20 mg を単回投与した時の、第 I 相、多施設、非盲検、PK 及び安全性を評価する試験である。本試験は 2 つのパートより実施した。本試験のパート 1 では、グループ 1 及び 2 を含めた。グループ 1 は 8 例の正常な腎機能を持つ被験者、グループ 2 は 8 例の重度な腎障害を持つ被験者より構成された。パート 2 は予備であり、パート 1 の PK と安全性データの中間分析の結果に基づいて、必要と判断された場合にのみ実施することとした。パート 2 ではグループ 3 及び 4 を含めた。グループ 3 は 8 例の中等度の腎障害を持つ被験者、グループ 4 は 8 例の軽度の腎障害を持つ被験者より構成された。年齢、BMI 及び喫煙状態の基準にマッチングするために、追加の 2 例の被験者をグループ 1 に組入れた結果、腎機能正常者群は計 10 例となった。

グループ 1、2、3 及び 4 の被験者は、8 時間以上の絶食及び投与前検査を完了した後、1 日目の朝に E4 20 mg の単回経口投与を受けた。投与後、尿 PK サンプルを投与後 72 時間（Day 4）まで収集し、血液 PK サンプルを投与後 192 時間（Day 9）まで収集した。

治験スケジュール

パート 1 及びパート 2 の手順及び評価

スクリーニング：全ての被験者は治験薬投与に先立ち Day-28 から Day-2 までにスクリーニング検査を受けた。

入院：絶食状態（少なくとも 8 時間の絶食、水は許可）で Day-1 の朝に治験施設へ入院した

評価期間：一晩絶食及び全ての投与前検査を完了後、Day 1 の朝より治験薬を投与した。被験者は計画された全ての検査が完了する Day 4 の朝まで治験施設に入院した。Day 5 から Day 9 までは、被験者は退院後 Visit として毎日治験施設に通院した。なお、代替として治験責任医師と被験者の間で合意のもと、Day 9 まで入院の継続を可能とした。

PK 評価：PK 評価のため、採血を Day 1 から Day 9 まで、採尿を Day 1 から Day 4 まで実施した。

安全性評価：有害事象、TEAE、安全性臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固線溶系検査及び尿検査を含む）、ECG、バイタルサイン（仰臥位の収縮期血圧及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数並びに体温を含む）、身体検査を実施した。

後観察期間：Day 14（±2 日）に実施した。

腎機能群

約 34 例の女性被験者を組入れ、24 例の腎障害（各重症度群に 8 例ずつ）及び 10 例のマッチングさせた正常な腎機能を持つ被験者を組入れた。パート 1 では 8 例の重度腎障害被験者（グループ 2）及びマッチングさせた 8 例の正常な腎機能を持つ被験者（グループ 1）を組入れた。パート 2 では中間解析結果を確認した後、腎障害の重症度が異なる他の 2 群（グループ 3 及び 4、それぞれ 8 例の被験者）、及び追加でマッチングさせた 2 例の被験者（グループ 1）を組入れた。最低 6 例の評価可能な被験者をグループごとに確保するため、被験者の置き換えや追加を可能とした。

腎機能はスクリーニング時に Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式（2009）に基づいた推定糸球体濾過量（eGFR）を用いて評価した。

加えて、スクリーニング時に血清中クレアチニンを用いて Cockcroft-Gault 式によりクレアチニンクリアランス（Ccr）を推定した。

腎障害群への被験者の割付は以下に従って実施した。

グループ 1（n=10）： 正常な腎機能（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）
グループ 2（n=8）： 透析を必要としない重度の腎障害（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）
グループ 3（n=8）： 中等度の腎障害（eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m^2）
グループ 4（n=8）： 軽度の腎障害（eGFR ≥60 to <90 mL/min/1.73 m^2）

グループ 1 は、年齢及び BMI でマッチングした。グループ 1 は、腎障害グループ全体の年齢及び BMI の中央値の両側約 50%の範囲内（できる限り）の被験者が組入れられた。パート 1 ではグループ 1 のみがグループ 2 とマッチングされた。パート 1 の後にパート 2 へ進み、全てのグループ（グループ 2 から 4）とマッチングするよう正常な腎機能を持つ追加の 2 例の被験者を登録した。

主な選択基準（全群）

- 18～75 歳の女性被験者
- BMI が 18.0～35.0 kg/m^2［BMI（kg/m^2）=体重（kg）／身長 ^{2}（m^2）］

腎障害被験者

- 安定した腎障害（治験薬投与前 1 ヵ月以内に臨床的に重要な病状の変化が認められなかったと治験責任医師に判定された場合と定義）

正常な腎機能を持つ被験者

- 正常な腎機能であることが Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式より求めた eGFR により示された被験者
- 臨床的に関連する異常が認められない病歴及び医学的評価に基づき、治験責任医師により良好な身体及び精神的健康であると判断された被験者［スクリーニング時及び Day-1 に実施した、身体検査、病歴、ECG、バイタルサイン（収縮期血圧 ≥ 100 mmHg 及び≤ 140 mmHg、拡張期血圧≥ 60 mmHg 及び≤ 90 mmHg）、並びに血液生化学検査、血液凝固線溶系検査、血液生化学検査及び尿検査の結果］
- 臨床的な管理下にある、慢性的（3 ヵ月超）に安定した非腫瘍性疾患（高血圧や糖尿病など）を持つ被験者も参加可能とした。

治験薬（被験薬）

有効成分：	エステトロール
作用：	エストロゲン受容体 α により高い親和性を有する エストロゲン受容体アゴニスト
適応：	閉経ホルモン治療
用量	20 mg

力価： 1×20 mg のエステトロール一水和物、
18.9 mg のエステトロール無水物と同等量
剤形： 経口投与用のフィルムコーティング錠
製造業者： [redacted]
ロット番号： H1880

評価基準

<u>薬物動態：</u>

主要 PK パラメータとして、以下を血漿中 E4 濃度より求めた。

- C_{max} ：最高血漿中濃度
- $AUC_{0\text{-}inf}$ ：無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}last}$ ：定量下限を超えた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- CL/F ：見かけのクリアランス

主要 PK パラメータとして、以下を尿中 E4 濃度より求めた。

- CLr ：腎クリアランス（$Ae_{0\text{-}t}/AUC_{0\text{-}last}$）

副次 PK パラメータとして、以下を血漿中 E4 及びその代謝物（E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド）の濃度より求めた。

- C_{max} ：最高血漿中濃度（代謝物のみ）
- $AUC_{0\text{-}inf}$ ：無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（代謝物のみ）
- $AUC_{0\text{-}last}$ ：定量下限を超えた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（代謝物のみ）
- $AUC_{0\text{-}24h}$ ：24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- t_{max} ：最高血中濃度到達時間
- $t_{1/2}$ ：消失半減期
- λ_z ：末端排泄相の消失速度定数
- Vz/F ：終末相に基づく見かけの分布容積（E4 のみ）
- MR $AUC_{0\text{-}inf}$ ：$AUC_{0\text{-}inf}$ の親代謝物に対する比
- MR C_{max} ：C_{max} の親代謝物に対する比
- AUC_{ext} ：AUC_{ext} の外挿した割合（%）

副次 PK パラメータとして、以下を尿中 E4 及びその代謝物（E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニド）の濃度より求めた。

- $Ae_{0\text{-}t}$ ：時間 t までに尿中に変化せずに排泄された治験薬の累積量（最後に予定されたサンプル）
- Fe% ：投与量のうち変化せずに尿中に排泄された割合（%で表示）
- CLr ：腎クリアランス（代謝物のみ）

適切な場合、追加 PK パラメータを計算することとした。

安全性：

TEAE、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体検査

統計手法

薬物動態

eGFR により得られた各腎機能群別（軽度、中等度及び重度腎障害被験者並びに正常な腎機能を持つ被験者）に、PK パラメータの要約統計量（算術平均値、幾何平均値、標準偏差、CV、幾何%CV、中央値、最小値及び最大値）を示した。全ての PK パラメータはノンコンパートメント解析により計算した。E4 及び代謝物の対数変換した主要 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-inf}、AUC_{0-last} 及び CL/R）と eGFR の間の関係は線形回帰により探索した。副解析として、それぞれの腎障害群及び腎機能正常群の間で E4 の主要 PK パラメータを比較するため、ANOVA を実施した。それぞれの腎障害群の対照群に対する主要 PK パラメータの比を計算するため、90%信頼区間とともに幾何最小二乗平均を用いた。

安全性パラメータ：

安全性パラメータは記述統計的に解析した。安全性解析対象集団を対象として、要約及び一覧を作成し、腎機能正常群及びそれぞれの腎障害群別に示した。

結果

被験者の内訳

計 63 例の被験者をスクリーニングし、34 例を組入れた。全 34 例の被験者は治験実施計画書通りに治験を完了し、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含められた。

表 2.7.6-15 被験者の内訳及び解析対象集団

	Normal Renal Function (N=10) n (%)	Mild Renal Impairment (N=8) n (%)	Moderate Renal Impairment (N=8) n (%)	Severe Renal Impairment (N=8) n (%)	Total (N=34) n (%)
Safety Set	10 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	34 (100.0)
Pharmacokinetic Set	10 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	34 (100.0)
Completed Study	10 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	34 (100.0)
Discontinued Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=total number of subjects; n=subset number of subjects. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set.

引用元：MIT-Do001-C103（資料番号 5.3.3.3-03） Table S1 を引用

人口統計学的特性

本試験に参加した計 34 例の女性被験者の年齢は 35 歳～74 歳、BMI は 22.3～34.9 kg/m^2 であった。全ての被験者は白人であり、ヒスパニック又はラテン系は認められなかった。

薬物動態

表 2.7.6-16 腎機能群間の E4 の主要 PK パラメータの 1 元配置 ANOVA（PK 解析対象集団）

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)

ANOVA=analysis of variance; 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（資料番号 5.3.3.3-03）Table S2 を引用

表 2.7.6-17 腎機能群間の E4-3-グルクロニドの主要 PK パラメータの 1 元配置 ANOVA（PK 解析対象集団）

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)

ANOVA=analysis of variance; 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（資料番号 5.3.3.3-03）Table S3 を引用

表 2.7.6-18 腎機能群間の E4-16-グルクロニドの主要 PK パラメータの 1 元配置 ANOVA（PK 解析対象集団）

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	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)

ANOVA=analysis of variance; 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（資料番号 5.3.3.3-03）Table S4 を引用

E4 の薬物動態

- 腎機能正常群と比較して、E4 の幾何平均 C_{max} 及び AUC_{inf} は軽度腎障害群で 9%及び 40%、中等度腎障害群で 44%及び 100%、重度腎障害群で 58%及び 114%増加した。中等度及び重度腎障害群の E4 の AUC_{inf} の増加について、腎機能正常群との比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準値（0.80～1.25）を超えた。AUC_{last} の結果は AUC_{inf} と同様であった。
- 腎機能正常群と比較して、幾何平均 CL/F は軽度腎障害群で 28.5%、中等度腎障害群では 49.9%、重度腎機能障害群では 53.2%減少した。
- CLr の幾何平均値は腎機能正常群と比較して軽度腎障害群では同様であり、中等度腎障害群では 25.0%、重度腎障害群では 66.9%減少した。
- 線形回帰分析により、eGFR と、C_{max} の 90%信頼区間の上限を除いた全ての主要 PK パラメータとの間で有意な相関が示唆された。
- T_{max} の中央値は腎機能正常群と比較して軽度及び中等度腎障害群では同様であり（約 0.5 時間）であり、重度腎障害群でわずかに短かった（0.25 時間）。
- 全ての腎障害群での $t_{1/2}$ の幾何平均値は、腎機能正常群（18.50 時間）と比較して延長し、軽度腎障害群では 21.56 時間、中等度腎障害群では 29.77 時間、重度腎障害群では 31.34 時間であった。
- 幾何平均 Vz/F は腎機能障害の程度と明確な相関を示さなかった。
- 幾何平均 Ae（0-t）及び Fe（0-t）に基づき、E4 の尿中排泄は投与量の 0.2%未満であり、E4 の排泄量は他の群（0.025～0.033 mg）と比較して重度腎障害群（0.014 mg）では約半量であった。

E4-3 グルクロニドの薬物動態

- 幾何平均 C_{max} は、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び重度腎障害群ではそれぞれ 8.2%、46.4%及び 93.3%増加した。
- 幾何平均 AUC_{inf} は、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び重度腎障害群ではそれぞれ約 1.3 倍、約 3.0 倍、及び約 7.8 倍高かった。幾何平均 AUC_{last} も同じ傾向を示した。
- 幾何平均 CLr は全腎機能障害群で大幅に減少し、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び重度腎障害群ではそれぞれ約 41%、約 62%及び約 88%まで減少した。
- 線形回帰分析により、eGFR と全ての主要 PK パラメータとの間で有意な相関が示唆された。
- T_{max} の中央値は全ての群間で同様であった（約 0.50～0.75 時間）。
- 幾何平均 $t_{1/2}$ は、腎機能正常群の 16.91 時間と比較して、軽度腎障害群では 29.47 時間、中等度腎障害群では 26.80 時間、重度腎障害群では 25.28 時間延長した。
- C_{max} の代謝物／未変化体比は、腎機能正常群と比較して軽度及び中等度腎障害群で同様（約 2.1）であり、重度腎障害群ではわずかに高かった（約 2.5）。
- AUC_{inf} の代謝物／未変化体比は、腎機能正常群と比較して、軽度腎障害群では同様（2.5～2.6）、中等度腎障害群ではわずかに高く（3.9）、重度腎障害群ではより高く（10.1）、AUC_{inf} の増加と一致していた。
- 幾何平均 Ae（0-t）及び Fe（0-t）に基づき、E4-3-グルクロニドの尿中排泄は投与量の約 10%を占め、腎障害の程度との明らかな相関は認められなかった。

E4-16 グルクロニドの薬物動態

- 幾何平均 C_{max} は、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び重度腎障害群ではそれぞれ約 1.6 倍、約 1.8 倍及び約 2.9 倍高かった。
- 幾何平均 AUC_{inf} は、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び重度腎障害群ではそれぞれ約 1.9 倍、約 2.3 倍及び約 5.5 倍高かった。幾何平均 AUC_{last} も同じ傾向を示した。
- 幾何平均 CLr は全腎機能障害群で大幅に減少し、腎機能正常群と比較して、軽度、中等度及び重度腎障害群ではそれぞれ約 43%、約 61%及び約 88%まで減少した。
- 線形回帰分析により、eGFR と全ての主要 PK パラメータとの間で有意な相関が示唆された。
- T_{max} の中央値は全ての群間で同様であった（約 0.50～0.75 時間）。
- 幾何平均 $t_{1/2}$ は、腎機能正常群（16 時間）と比較して、各腎障害群ではより長かった（26～30 時間）。
- C_{max} の代謝物／未変化体比は、腎機能正常群と比較して軽度及び中等度腎障害群で同様（10.7～16.0）であり、重度腎障害群ではわずかに高かった（19.8）。
- AUC_{inf} の代謝物／未変化体比は、腎機能正常群と比較して、軽度及び中等度腎障害群では同様で（5.6～7.4）、重度腎障害群では 2 倍以上高く（15.4）、AUC_{inf} の増加と一致していた。
- 幾何平均 Ae（0-t）及び Fe（0-t）に基づき、E4-16-グルクロニドの尿中排泄は腎障害の程度に従って減少する傾向が認められ、腎機能正常群及び軽度腎障害群では 10.2～10.3 mg（投与量の 51～52%）であったが、中等度腎障害群では 8.7 mg（投与量の 43.3%）、重度腎障害群では 6.2 mg（投与量の 31.0%）まで減少した。

安全性

- 本試験中、8 例（23.5%）の被験者に少なくとも 1 件の TEAE が認められた。腎機能正常群では 3 例、軽度腎障害群では 1 例、中等度及び重度腎障害群ではそれぞれ 2 例に認められた。
- SAE は認められなかった。
- 7 例（20.6%）の被験者に軽度、1 例（2.9%）に中等度の TEAE が認められた。5 例（14.7%）に認められた TEAE は治験薬と関連がないと判断され、3 例（8.8%）には治験薬と関連があると判断された TEAE が各 1 件認められ、1 例にはどちらも認められた。
- 最も高頻度で報告された TEAE は 2 例（5.9%）に認められた低血糖及び頭痛であった。

表 2.7.6-19 有害事象の要約

	Normal (N=10) n (%)	Mild (N=8) n (%)	Moderate (N=8) n (%)	Severe (N=8) n (%)	Total (N=34) n (%)
Subjects with at Least 1 AE	3 (30.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (23.5)
Subjects with at Least 1 TEAE	3 (30.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (23.5)
Subjects with at Least 1 SAE	0	0	0	0	0
Subjects with at Least 1 TEAE leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs by Maximum Severity					
Mild	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	7 (20.6)
Moderate	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.9)
Severe	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs by Maximum Relationship to Study Drug					
Related	1 (10.0)	0	0	2 (25.0)	3 (8.8)
Not related	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	5 (14.7)

AE=adverse event; N=total number of subjects; n=number of subjects that experienced the AEs; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent AEs
Note: Subjects are counted only once under the category of their most severe event.
Note: Subjects are counted only once under the category of their most drug-related event, regardless of how many drug-related events.

引用元：MIT-Do001-C103（資料番号 5.3.3.3-03）Table S5 を引用

結論

<u>薬物動態</u>

- E4 は全ての腎機能障害群で迅速に吸収された（T_{max} の中央値：約 0.25～0.50 時間）。最高血中濃度に達した後、腸肝循環に続くいくつかのピークが認められた。
- E4 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均は、腎機能正常群と比較して、軽度腎障害群ではそれぞれ 9%及び 40%増加し、中等度腎障害群ではそれぞれ 44%及び 100%増加し、重度腎障害群では 58%及び 114%増加した。中等度及び重度腎障害群と腎機能正常群の間での E4 の幾何平均 AUC_{inf} の比の 90%信頼区間は、完全に生物学的同等性の基準である 80～125%を上回った。
- 腎機能正常群と比較して、幾何平均 CL/F は軽度腎障害群で 28.5%、中等度腎障害群では 49.9%、重度腎機能障害群では 53.2%減少した。
- CLr の幾何平均値は腎機能正常群と比較して軽度腎障害群では同様であり、中等度腎障害群では 25.0%、重度腎障害群では 66.9%減少した。
- 線形回帰分析により、eGFR と、C_{max} の 90%信頼区間の上限を除いた全ての主要 PK パラメータとの間で有意な相関が示唆された。
- 全ての腎障害群での $t_{1/2}$ の幾何平均値は、腎機能正常群（18.50 時間）と比較して延長し、軽度腎障害群では 21.56 時間、中等度腎障害群では 29.77 時間、重度腎障害群では 31.34 時間であった。
- E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドは腎障害の程度に従って増加し、幾何平均 AUC_{inf} はそれぞれ 7.8 倍及び 5.5 倍に増加し、CLr はどちらも約 88%まで減少した。

- 結論として、本試験結果は腎障害が E4 の排泄に及ぼす影響を裏付けており、腎機能正常群と比較して、中等度及び重度腎障害群での E4 の AUC_{inf} は約 2 倍に顕著に増加し、CLr はそれぞれ 25.0%及び 66.9%まで減少した。2 つの主要な代謝物である E4-3-グルクロニド及び E4-16-グルクロニドの曝露量は、より顕著な増加を示した。しかしながら、これらの代謝物のエストロゲン活性は親化合物と比較して約 100 倍低いため、これらの全身的な曝露の増加に臨床的な意義は無いと考えられた。なお、E4 を反復投与した際には結果が異なる可能性がある。

安全性

- 最も一般的であった TEAE はそれぞれ 2 例で認められた低血糖（代謝および栄養障害）及び頭痛（神経障害）であった。低血糖は、1 例は中等度腎障害群に、1 例は重度腎障害群に認められた。頭痛は、1 例は腎機能正常群に、1 例は軽度腎障害群に認められた。腎機能が正常な被験者（腎機能正常群）の頭痛を除いて、全ての事象は軽度であると判断された。
- 本試験中の全ての TEAE は、腎機能正常群 1 例 1 件に認められた異常子宮出血、重度腎障害群 1 例 1 件に認められた乳房分泌、及び重度腎障害群 1 例 1 件に認められた子宮出血を除いて、治験薬との因果関係なしと判断された。
- 安全性上の懸念は本試験中にみられなかった。
- バイタルサイン、臨床検査値、身体検査及び ECG には特記すべき異常は認められなかった。
- 結論として、腎機能が正常な女性、又は軽度中等度若しくは重度の腎障害を持つ女性に E4 20 mg の単回投与は安全であり、忍容性があると考えられた

2.7.6.19 MIT-Es0001-C110 試験：

健康女性被験者を対象としたエステトロール水和物／ドロスピレノン単回経口投与の薬物動態及び安全性に対するバルプロ酸の反復投与の影響を検討した非盲検、2 施設、2 群クロスオーバー試験

治験責任医師： [redacted]（英国）、[redacted]（米国）、[redacted]（米国）

治験実施施設： [redacted]、英国及び[redacted]、米国

公表文献（参考文献）：なし

治験期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　**開発の相**：第 I 相

目的：

本試験の主要目的は、E4/DRSP の単回経口投与の PK に対するバルプロ酸（VAL）500 mg の 1 日 2 回反復経口投与の影響を評価することであった。

本試験の副次目的は以下の通りであった：

- VAL 併用又は非併用下での E4/DRSP 単回経口投与の安全性を評価すること
- DRSP 及び E4 グルクロニド代謝物の PK に対する VAL 500 mg 1 日 2 回反復経口投与の影響を評価すること

試験方法：

本試験は E4/DRSP を VAL 併用又は非併用下で投与し E4 の PK に対するウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7 阻害作用を評価した、非盲検、2 施設、2 群クロスオーバー試験であった。

計 24 例の被験者を A-B 又は B-A のいずれかの投与順序に手動で割り付けた。したがって各投与群は被験者 12 例で構成された。

治療 A：E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠の単回経口投与

治療 B：VAL 500 mg 錠の 1 日 2 回反復経口投与を 11 日間行い、Day 12 は 1 回の最終投与とした。投与は 12 時間間隔で行い、許容時間を 30 分とした。VAL 投与 5 日目に、朝の VAL 投与 2 時間後に E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠を単回経口投与した。2 つの治療の間のウォッシュアウト期間は被験者の来院可能日に応じて 14～21 日間の範囲とした。スクリーニング評価は投与の 2～28 日前に実施し、追跡調査来院を最終投与の 14～17 日後に予定した。合計の治験期間は 50～86 日であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

	投与順序 A-Bn (%)	**投与順序 B-An (%)**	**全体 n (%)**
計画時の被験者	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
登録時の被験者	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
投与した被験者	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
完了した被験者	9 (75.0)	11 (91.7)	20 (83.3)
中止した被験者	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (16.7)

主な選択基準：

18～45 歳、BMI 18～30.0 kg/m^2、体重 45 kg 以上の健康閉経前女性。被験者が妊娠可能かつ性的活動性を有する場合は効果の高い非ホルモン避妊法の使用を必要とした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬：E4 15 mg/DRSP 3 mg 経口用錠剤；ロット番号：H1581

VAL（商品名[redacted]）500 mg 経口用錠剤、1 錠当たりバルプロ酸セミナトリウム塩 538.2 mg を含有；ロット番号：[redacted] 及び[redacted]

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：
該当なし

投与期間：
治療 A：E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠の単回経口投与
治療 B：VAL 500 mg 錠の bid 反復経口投与を 11 日間行い、Day 12 は 1 回の最終投与とした。VAL 投与 5 日目に E4 15 mg/DRSP 3 mg 錠を単回経口投与した。
2 つの治療の間のウォッシュアウト期間は被験者の来院可能日に応じて 14～21 日間の範囲とした。追跡調査来院を最終投与の 14～17 日後に予定した。合計の治験期間は 50～86 日であった。

評価基準：

薬物動態
DRSP、E4 及び E4 グルクロニド代謝物について可能であれば以下のパラメータを推定した：
t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
C_{max}：最高血漿中濃度
AUC_{0-tldc}：投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-inf}：投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC\%_{ext}$：最終定量可能時間から無限大時間までの AUC の総 AUC に対する割合
$t_{1/2}$：終末相消失半減期、0.693/kel として算出
kel：終末相消失速度定数
CL/F：F（吸収率）が不明の場合の単回血管外投与後の見かけの全身クリアランス。用量／$AUC_{0\ inf}$として算出（E4 及び DRSP のみ）
Vz/F：F が不明の場合の単回血管外投与後の終末相に基づく見かけの分布容積。用量／（kel*$AUC_{0\ inf}$）として算出（E4 及び DRSP のみ）
MPR C_{max}：C_{max}に基づく親薬剤に対する代謝物の割合
MPR AUC_{0-inf}：AUC_{0-inf}に基づく親薬剤に対する代謝物の割合

安全性
安全性パラメータとして、有害事象の解析、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体検査所見を評価した。

統計手法：
分類変数は例数及び割合を用いて提示し、連続変数は平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び報告被験者数（n）を用いて提示した。PK データについては CV%、幾何平均、幾何 SD、幾何 CV%及び幾何 n 値を含む統計量を必要に応じて追加で提示した。
PK 解析対象集団を用いて主要 PK 評価項目について正式な統計解析を実施した。主要 PK 評価項目には VAL 併用又は非併用下での E4/DRSP 単回経口投与後の E4 の C_{max}、AUC_{0-tldc}及びAUC_{0-inf}を含めた。解析では E4 の PK パラメータである C_{max}、AUC_{0-tldc}及び AUC_{0-inf}の対数変換値を使用し、E4/DRSP 単独投与と比較した E4/DRSP＋VAL 併用投与のバイオアベイラビリティを求めた。本パラメータの解析は両方の治療について信頼できる AUC_{0-inf}推定値が得られた被験者のみを対象に実施した。

PK パラメータは混合効果モデルを用いて解析した。初めに各パラメータのモデルにおいて実際の投与、投与期、実際の投与群、治験実施施設及び治験実施施設別の治療の相互作用の項を固定効果、投与群内の被験者をランダム効果として用いた。治験実施施設別の治療の相互作用の項が有意水準 5%で統計的有意でなかった場合、相互作用の項はモデルから削除し、両施設を統合した結果を求めた。
解析は Statistical Analysis Software の PROC MIXED 手順で実施し、制限付き最尤法を用いて、Kenward-Roger 法により算出した固定効果の自由度を分母とした。各固定効果についてモデルから得られた ANOVA 表を、F 統計量（自由度を含む）及び対応する p 値と併せて提示した。モデルから得られた注目すべき一対比較による差及び対応する 90% CI を含めた補正後の平均値を対数スケールで逆変換し、補正後の幾何平均比及び対応する 90% CI を得た。割合は、

E4/DRSP 単独投与を対照とみなした場合の被験薬／対照治療の割合と定義した。Statistical Analysis Software のアウトプットによる残差から得られた被験者間のばらつきの値（全ての治療を統合して算出）についても、差がない（すなわち幾何平均比＝100%）とする帰無仮説の検定の p 値と併せて提示した。PK パラメータに関する全ての統計的解釈は両側有意水準 10%で実施した。
統計解析の基礎となる分布仮定を、残差プロットの目視により評価した。正規確率プロットにより正規性を検討し、残差をモデルの予測値に対してプロットすることにより等分散性を評価した。

要約－結論:

薬物動態の結果

E4 15 mg/DRSP 3 mg 単回経口投与後の E4 の薬物動態

E4 の個々の血漿中 PK パラメータを下表に要約する。

表 2.7.6-20 健康女性被験者に E4 15 mg/DRSP 3 mg 単回経口投与のみ又は VAL と併用した場合の E4 の幾何平均（幾何 CV%）血漿中薬物動態パラメータ－治験実施施設統合データ

Parameter	Treatment A 15 mg E4/3 mg n = 21	Treatment B 15 mg E4/3 mg DRSP + VAL n = 21
t_{max} (h)[a]	0.500 (0.25-2.03)	0.750 (0.25-2.00)
C_{max} (pg/mL)	12500 (49.6)	16600 (43.1)
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (pg.h/mL)	67200 (45.0)	83500 (27.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg.h/mL)	76700 (31.5) [n = 18]	88300 (25.4) [n = 19]
$t_{1/2}$ (h)	21.055 (36.8) [n = 18]	17.827 (46.6) [n = 19]
CL/F (mL/min)	3260 (31.5) [n = 18]	2830 (25.4) [n = 19]
Vz/F (L)	5940 (40.1) [n = 18]	4370 (44.7) [n = 19]

[a] Median (range)

引用元：MIT-Es0001-C110（資料番号 5.3.3.3-01） 2. Synopsis の表を引用

E4/DRSP 錠を VAL 500 mg の併用又は非併用下で経口投与後、E4 は迅速に吸収され、両投与の t_{max} は同様で、t_{max} 中央値は VAL 非併用下では投与後 0.500 時間、VAL 併用下では 0.750 時間であった。E4 のピーク曝露量及び全体の曝露量は E4/DRSP 単独と比較して E4/DRSP＋VAL で有意に増大し、補正後の幾何平均は C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ でそれぞれ約 36%、25%及び 13%増加した。
E4 の相対的バイオアベイラビリティの統計解析の結果を下表に要約する。

Parameter	Adjusted Geometric Mean		Ratio (95% CI)
	Treatment B 15 mg E4/3 mg DRSP + VAL n = 21	Treatment A 15 mg E4/3 mg n = 21	
C_{max} (pg/mL)	15600	11500	135.51% (111.16,165.19)
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (pg.h/mL)	81100	65100	124.51% (109.19,141.98)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg.h/mL)	87700 [n = 16]	77600 [n = 16]	113.06% (102.97,124.14)

引用元：MIT-Es0001-C110（資料番号 5.3.3.3-01） 2. Synopsis の表を引用

治験実施施設別の治療の相互作用の項を含む全体的な混合効果モデルを、各主要 PK 評価項に適合させた。しかし、相互作用の項はいずれのパラメータでも 5%水準で有意でなく（C_{max}、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の p 値はそれぞれ 0.39、0.23 及び 0.92）、すなわちいずれかの治療の効果が治験実施施設間で異なるとの統計的エビデンスが示されなかったことから、実際の治療、投与期、投与群及び治験実施施設を混合効果、投与群内の被験者をランダム効果として、混合効果モデルを再度適合させた。適合させたモデルのいずれでも投与期、投与群又は治験実施施設の有意な影響は認められなかった。
E4/DRSP＋VAL の補正後の幾何平均ピーク曝露量（15600 pg/mL）は、E4/DRSP 単独の場合（11500 pg/mL）と比較して約 36%高かった。この比較の補正後の幾何平均比の 90% CI（比 135.51%、90% CI：111.16%、165.19%）は完全に 100%を上回り、ピーク曝露量に関するバイオアベイラビリティの統計的有意差が示された。
全体の曝露量に関するバイオアベイラビリティの統計的有意差も認められた。E4/DRSP＋VAL の $AUC_{0\text{-}tldc}$ の補正後の幾何平均（81100 pg.h/mL）は、E4/DRSP 単独の場合（65100 pg.h/mL）と比較して約 25%高かった。この比較の補正後の幾何平均比及びその 90% CI から、E4/DRSP＋VAL は E4/DRSP 単独と比較して $AUC_{0\text{-}tldc}$ が統計的に有意に高いことが示された（比 124.51%、90% CI：109.19%、141.98%）。
$AUC_{0\text{-}inf}$ についても同じ結論が得られた（比 113.06%、90% CI：102.97%、124.14%）。比は統計的有意ではあったが、生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であったことから、臨床的関連性はないと推定された。

E4 15 mg/DRSP 3 mg 単回経口投与後の C-3 グルクロニドの薬物動態
C-3 グルクロニドの個々の血漿中 PK パラメータを下表に要約する。

表 2.7.6-21 健康女性被験者に E4 15 mg/DRSP 3 mg 単回経口投与のみ又は VAL と併用した場合の C-3 グルクロニドの幾何平均（幾何 CV%）血漿中薬物動態パラメーター治験実施施設統合データ

Parameter	Treatment A 15 mg E4/3 mg n = 21	Treatment B 15 mg E4/3 mg DRSP + VAL n = 21
t_{max} (h)[a]	0.750 (0.25-2.03)	0.750 (0.50-2.00)
C_{max} (ng/mL)	44.6 (35.8)	55.7 (31.4)
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (ng.h/mL)	234 (61.4)	235 (41.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	311 (37.4) [n = 16]	270 (36.1) [n = 17]
t1/2 (h)	22.513 (43.4) [n = 19]	16.642 (60.9) [n = 17]
MPR C_{max}	2.258 (39.6)	2.129 (34.2)
MPR $AUC_{0\text{-}tldc}$	2.201 (31.5)	1.783 (36.4)
MPR $AUC_{0\text{-}inf}$	2.477 (25.7) [n = 16]	2.020 (28.9) [n = 16]

[a] Median (range)

引用元：MIT-Es0001-C110（資料番号 5.3.3.3-01） 2. Synopsis の表を引用

C-3 グルクロニドの t_{max} 中央値（0.75 時間）は両投与で同一であった。C-3 グルクロニドのピーク曝露量は VAL 併用下では VAL 非併用下と比較して約 25%高く、全体の曝露量は同様であった。C_{max} の MPR は両投与で同様であったが、AUC の比は E4/DRSP＋VAL 投与後の方が E4/DRSP 単独投与と比較して約 19%低かった。

E4 15 mg/DRSP 3 mg 単回経口投与後の C-16 グルクロニドの薬物動態
C-16 グルクロニドの個々の血漿中 PK パラメータを下表に要約する。

表 2.7.6-22 健康女性被験者に E4 15 mg/DRSP 3 mg 単回経口投与のみ又は VAL と併用した場合の C-16 グルクロニドの幾何平均（幾何 CV%）血漿中薬物動態パラメーター治験実施施設統合データ

Parameter	Treatment A 15 mg E4/3 mg n = 21	Treatment B 15 mg E4/3 mg DRSP + VAL n = 21
t_{max} (h)[a]	0.750 (0.25-2.03)	0.750 (0.50-2.00)
C_{max} (ng/mL)	219 (41.3)	231 (45.3)
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (ng.h/mL)	491 (46.5)	423 (31.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	570 (30.3) [n=18]	454 (32.0) [n=15]
$t_{1/2}$ (h)	20.232 (66.7) [n=18]	19.118 (68.0) [n=15]
MPR C_{max}	11.063 (42.5)	8.845 (40.5)
MPR $AUC_{0\text{-}tldc}$	4.626 (35.5)	3.206 (37.3)
MPR $AUC_{0\text{-}inf}$	4.805 (34.7) [n = 17]	3.199 (35.5) [n = 15]

[a] Median (range)

引用元：MIT-Es0001-C110（資料番号 5.3.3.3-01） 2. Synopsis の表を引用

C-16 グルクロニドの t_{max} 中央値（0.75 時間）は両投与で同一であった。C-16 グルクロニドのピーク曝露量は両投与で同様であったが、$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は E4/DRSP＋VAL 投与後の方が E4/DRSP 単独投与と比較して低かった。MPR は E4/DRSP＋VAL 投与後の

方が E4/DRSP 単独投与と比較して C_{max} では約 20%低く、AUC 比では約 32%低かった。

E4 15 mg/DRSP 3 mg 単回経口投与後の DRSP の薬物動態

DRSP の個々の血漿中 PK パラメータを下表に要約する。

表 2.7.6-23 健康女性被験者に E4 15 mg/DRSP 3 mg 単回経口投与のみ又は VAL と併用した場合の DRSP の幾何平均（幾何 CV%）血漿中薬物動態パラメーター治験実施施設統合データ

Parameter	Treatment A 15 mg E4/3 mg n = 21	Treatment B 15 mg E4/3 mg DRSP + VAL n = 21
t_{max} (h)[a]	1.500 (1.00-4.00)	1.500 (1.00-4.00)
C_{max} (pg/mL)	29.3 (33.5)	29.9 (19.1)
$AUC_{0\text{-}tldc}$ (pg.h/mL)	408 (30.0)	441 (31.2)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg.h/mL)	444 (30.6)	485 (32.5)
$t_{1/2}$ (h)	34.788 (36.6)	36.522 (48.3)
CL/F (mL/min)	113 (30.6)	103 (32.5)
Vz/F (L)	339 (22.7)	326 (29.4)

[a] Median (range)

引用元：MIT-Es0001-C110（資料番号 5.3.3.3-01） 2. Synopsis の表を引用

DRSP と VAL の併用投与は DRSP の PK に影響しないと考えられ、両投与の t_{max} 中央値は 1.5 時間で、C_{max} 及び AUC の値は同様であった。また、$t_{1/2}$ は両投与で同様であった。

安全性の結果

本試験中、SAE 及び重度の TEAE は報告されず、死亡の報告はなかった。単回投与であることから、E4/DRSP は良好な忍容性であった。治験薬に関連すると判定された TEAE の発現率は、E4/DRSP と UGT2B7 阻害剤である VAL の併用投与（E4/DRSP＋VAL；被験者の 12.5%でほぼ確実に関連あり、16.7%でおそらく関連あり、29.2%で関連あるかもしれない）の方が治療 A（E4/DRSP 単独投与；12.5%で関連あるかもしれない）より高く、中等度の TEAE の発現率も高かった（治療 A を受けた被験者の 4.2%、治療 B を受けた被験者の 16.7%）。TEAE は大半が軽度で、治療 A を受けた被験者の 25.0%、治療 B を受けた被験者の 41.7%で報告された。VAL に関連する TEAE のため 3 例が治験参加を中止し、このうち 2 例は嘔吐、1 例は好中球数減少であった。悪心、嘔吐及び白血球減少症は VAL の既知の有害事象であり、嘔吐は高頻度、悪心は極めて高頻度、白血球減少症は低頻度に分類されている。悪心及び嘔吐は E4/DRSP の 1 日 1 回反復経口投与後にも報告されているが、本試験で投与中止に至った TEAE は VAL との関連ありと判定された。

最も報告頻度が高かった TEAE は頭痛で、頭痛は VAL の高頻度の副作用である。頭痛は E4/DRSP の経口投与後にも報告されている。

TEAE の報告頻度は、投与順序 A-B（治療 A の期間中は被験者の 20.8%で 7 件、治療 B の期間中は 29.2%で 29 件報告された）の方が投与順序 B-A（治療 A の期間中は被験者の 8.3%で 2 件、治療 B の期間中は 16.7%で 8 件報告された）と比較して高かった。

2 つの治験実施施設間で TEAE 及び臨床検査パラメータにおける注目すべき差はみられなかった。

結論

薬物動態：

- E4 15 mg/DRSP 3 mg の経口投与（治療 A）と比較して、VAL との併用投与（治療 B）では E4 の曝露量が統計的有意に増大し、幾何平均 C_{max} は 1.36 倍、$AUC_{0\text{-}tldc}$ は 1.25 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.13 倍増大した。
- DRSP の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は両投与で同様であった。
- E4 及び DRSP 並びに両グルクロニド代謝物の t_{max} は両投与で同様であった。
- E4 及び DRSP の $t_{1/2}$ は両投与で同様で、E4 及びグルクロニド代謝物では約 20 時間、DRSP では 35 時間であった。
- C-3 グルクロニドの MPR は C_{max} では両投与で同様であった。$AUC_{0\text{-}tldc}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比は VAL の併用投与（治療 B）後の方が約 19%低かった。
- C-16 グルクロニドの MPR は VAL の併用投与（治療 B）後の方が C_{max} では約 20%低く、AUC 比では約 32%低かった。

安全性：

- SAE 及び重度の TEAE は報告されず、死亡の報告はなかった。
- 3 例（12.5%）が嘔吐及び好中球数減少の TEAE のため治験を中止した。
- 最も報告頻度が高かった TEAE は頭痛、浮動性めまい及び嘔吐であった。
- 中等度の TEAE が 5 例で報告され、大半の TEAE は軽度であった。
- いずれの TEAE も治験終了時までに回復した。
- 好中球数減少のため治験を中止した 1 例を除き、臨床的に重要と判定され有害事象として報告された安全性パラメータはなかった。

報告日：20■年■月■日

2.7.6.20 FSN-013P-02 試験：

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

治験依頼者名 富士製薬工業株式会社	商品名 未定	有効成分名 Estetrol monohydrate (INN) Drospirenone (INN)
治験実施計画書番号：FSN-013P-02		
治験責任医師名： [redacted] 治験実施施設： [redacted]		
公表文献：なし		
治験期間： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終の被験者の観察（検査）が完了した日）		開発のフェーズ： 第 II 相試験
目的： FSN-013（エステトロール水和物及びドロスピレノン）を日本人健康成人女性に、周期投与又は連続投与をそれぞれ 3 周期投与した場合の排卵阻害作用、薬物動態及び安全性を評価する。		
治験方法： 28 日間を 1 周期とし、FSN-013 を 24 日間にわたり連日経口投与し直後に 4 日間のプラセボ服薬期間を設けた周期投与又は FSN-013 を 28 日間にわたり連日経口投与した連続投与をそれぞれ 3 周期投与する多施設共同、非盲検、非対照試験		
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：周期投与群　20 例　連続投与群　20 例 解析時：最大の解析対象集団（FAS）　周期投与群　20 例　連続投与群　22 例 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） 周期投与群　20 例　連続投与群　22 例 SAS　周期投与群　20 例　連続投与群　22 例 PK Set　周期投与群　16 例　連続投与群　19 例		
主要な組入れ基準： 以下に示す選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験参加に適格な被験者とした。 （1）　選択基準 1）　日本人健康成人女性（治験責任医師等により健康と判断されている者） 2）　年齢：20 歳以上 35 歳未満		

3） スクリーニング検査時、体重が 40 kg 以上であり、BMI が 18.5 以上、25.0 未満の者
4） 前観察期の月経開始後 9 日（±1 日）目から 27 日（±1 日）目までの間に排卵し、その後のプロゲステロン濃度が 5 ng/mL 以上かつ次回月経が 2 次登録前に開始しなかった者
5） 経腟超音波検査で両側卵巣を確認可能な者
6） スクリーニング検査時、妊娠検査が陰性であった者
7） 本試験の同意説明文書により適切な文書同意を得られた者
8） 本試験の手順を遵守できる者

(2) 除外基準
1） 月経周期が日常的に 25～38 日の範囲を超える者
2） 過去に避妊目的でホルモン製剤を投与した後に自発月経を認めなかった者
3） 以下の条件に該当する者
(a) スクリーニング前 28 日以内にエストロゲン・プロゲスチン配合薬を服用した者、若しくはプロゲステロンによる避妊を行った者
(b) スクリーニング前 3 ヵ月以内にプロゲステロン含有のデポ製剤若しくは避妊目的のホルモン製剤注射の投与を受けた者
(c) スクリーニング前 2 ヵ月以内に（ホルモン性）子宮内器具の使用歴のある者
4） 閉経している者
5） 主要器官・組織に臨床的な疾患及び重要な異常（心血管系、呼吸器系、腎、肝、消化器、生殖器、内分泌系、神経系、精神系、整形外科系疾患、乳腺、子宮、卵巣等の重要な異常）を有すると治験責任医師等に判断された者
6） 以下の既往・合併若しくは臨床検査値を有する者
a. 腸炎、胃炎、潰瘍、胆汁うっ滞、胃腸若しくは直腸出血の既往・合併
b. 重大な消化管手術、膵臓障害若しくは膵炎の既往・合併
c. 臨床的に重大な尿検査異常
d. 臨床的に問題がある血圧若しくは脈拍
e. Hbs 抗原、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、HIV1/2 抗体、若しくは梅毒血清検査陽性
7） 腎機能障害、肝機能障害、副腎機能障害若しくは薬剤性に伴う高カリウム血症等が疑われる者
8） 動脈又は静脈血栓症あるいはそのリスクがあると治験責任医師等に判断された者
9） プロテイン C、プロテイン S 又はアンチトロンビン欠乏症がある、あるいはその他血栓形成傾向の素因を有する者（本人あるいは 1 親等の既往歴として血栓形成傾向が認められる者）
10） 過去 6 ヵ月以内に、原因不明の不正出血を認めた者、あるいは治験期間中に異常出血の再発が想定される者
11） 過去に子宮頸部細胞診結果の異常を認めた者
12） 悪性腫瘍に関して以下に該当する者

(a) 治療時期や治癒の有無によらず、性ホルモンの影響を受ける悪性腫瘍若しくは悪性肝腫瘍がある、又は疑われる者
(b) スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍（限局性の皮膚基底細胞癌を除く）の既往・合併を有する者

13）前兆を伴う片頭痛の既往を有する者
14）スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加されていた者
15）2 次登録前 3 ヵ月以内に喫煙した者
16）過度にアルコール（1 日当たり純アルコールで 60 g 以上）を常用している者若しくはアルコール乱用の既往・合併を有する者
17）治験薬投与開始 48 時間前から治験終了までアルコール類及びグレープフルーツジュースの摂取を控えることに同意しない者
18）制限薬物［アヘン、コカイン、アンフェタミン類（メタンフェタミン類を含む)、カンナビノイド、バルビタール類、ベンゾジアゼピン類、三環系抗うつ薬等］、コチニン、アルコールに対するスクリーニング陽性の者若しくは薬物乱用の既往・合併を有する者
19）本剤の有効成分又は添加物若しくはそれらに関連する薬剤や食物にアレルギーの既往・合併を有する者
20）過去にホルモン避妊薬使用下において妊娠した者
21）本治験での採血量と合わせて採血量が 4 週間以内で 200 mL、16 週間以内で 400 mL、1 年間以内で 600 mL を超える又はその予定がある者、若しくはスクリーニング前 2 週間以内に成分採血を行った者
22）産後若しくは堕胎後 2 ヵ月以内の者
23）スクリーニング期の検査において妊娠の可能性が疑われる者、妊娠中の者若しくは妊娠を希望する者
24）授乳中の者、授乳中止後、出産若しくは妊娠中期の中絶後より自発月経が認められなかった経験のある者
25）治験期間中は性交の禁止若しくは避妊（※）を実施することに同意しない者
※日本で承認又は認証されているバリア型避妊具（男性用ラテックス製コンドーム又は避妊ペッサリー）の使用
26）その他、治験責任医師等が不適当と判断した者

治験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

<u>治験薬</u>

被験薬：FSN-013（エステトロール水和物 15 mg/ドロスピレノン 3 mg 含有製剤）
プラセボ

対照薬：なし

<u>用量</u>

周期投与群：FSN-013 1 日 1 錠又はプラセボ 1 日 1 錠
連続投与群：FSN-013 1 日 1 錠

<u>投与方法</u>

適格な被験者に治験薬 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に、28 日を投与 1 周期として連続して 3 周期経口投与する。周期投与群と連続投与群の 1 周期の投与スケジュールは以下のとおり。

・周期投与群：FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する。

・連続投与群：FSN-013 を 28 日間投与する。

製造番号（使用期限）

周期投与群：WFL001（20[redacted] 年[redacted] 月）

連続投与群：WFL002（20[redacted] 年[redacted] 月）

治療期間：

84 日（28 日/周期、3 周期）

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：

有効性

主要評価項目：

- 第 1 周期及び第 3 周期の Hoogland スコアによる排卵抑制

副次評価項目：

- 血清 FSH 濃度、血清 LH 濃度、血清内因性エストロゲン濃度、血清内因性プロゲステロン濃度
- 子宮内膜厚

その他（薬物動態）

- 第 1 周期の Day 14 におけるエステトロール及びドロスピレノンの以下の薬物動態パラメータ

C_{max}、AUC_{0-24}、T_{max}

安全性

- 有害事象
- 臨床検査値（内分泌検査を含む）、バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- 身体所見

統計手法：

有効性解析の主解析対象集団は FAS としたが、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）による解析も補助的に行った。

（1） 主解析

第 1 周期及び第 3 周期の Hoogland スコアを頻度集計した。また、Hoogland スコアから排卵と評価（Hoogland スコア=6）された例数及びその評価例数に占める割合とその両側 95%信頼区間［Clopper-Pearson（Exact）型区間］を周期ごとに算出した。

（2） 副次解析

Hoogland スコアの算出に用いた最大卵胞径を周期ごと、卵胞径を評価時点ごとに要約統計量を算出した。

被験者の内訳：

同意を取得した 84 例（1 次登録例）のうち、43 例がスクリーニング検査により本試験の適格性が確認され（2 次登録例）、周期投与群又は連続投与群に無作為化された（周期投与群 21 例、連続投与群 22 例）。その後 1 例（周期投与群）が治験薬投与前に中止し、治験薬の投与を開始したのは 42 例（周期投与群 20 例、連続投与群 22 例）であった。試験中に 2 例（周期投与群 1 例、連続投与群 1 例）が試験を中止し、試験を完了したのは 40 例（周期投与群 19 例、連続投与群 21 例）であった。

試験を中止した 3 例（治験薬投与前 1 例、治験薬投与後 2 例）の中止理由はいずれも「被験者よりの中止の申し出」であった。

有効性の結果：

投薬期 1 及び投薬期 3 において、周期投与群、連続投与群とも排卵が認められた被験者はなく、いずれの投与法でも排卵抑制効果が確認された。投薬期 1 及び投薬期 3 における「No activity」の被験者の割合は周期投与群でそれぞれ 80.0%（16 例/20 例）、73.7%（14 例/19 例）、連続投与群でそれぞれ 86.4%（19 例/22 例）、85.7%（18 例/21 例）であり、連続投与群のほうが高かった。

投薬期 1 及び投薬期 3 において最大卵胞径が 10 mm 以下であった被験者は周期投与群が 20 例中 16 例及び 19 例中 14 例、連続投与群が 22 例中 19 例及び 21 例中 18 例であった。投薬期 1 及び投薬期 3 における最大卵胞径（平均±標準偏差）は周期投与群が 8.53±1.800 mm 及び 8.97±2.540 mm、連続投与群が 8.82±3.169 mm 及び 8.01±1.943 mm であった。

平均血清 FSH、内因性エストロゲン、内因性プロゲステロン濃度については、投薬期 1 及び投薬期 3 とも連続投与群ではほぼ一定で推移したが、周期投与群では Day 27（プラセボ投与後）で平均血清 FSH 濃度、平均内因性エストロゲン濃度の軽度の増加、及び平均内因性プロゲステロン濃度の減少が観察された。平均血清 LH 濃度は連続投与群では投薬期 1 の Day 3～Day 9 から減少し、投薬期 3 はほぼ一定の値で推移した。周期投与群では投薬期 1 及び投薬期 3 とも Day 3～Day 9 から減少し、Day 27（プラセボ投与後）に軽度の増加が認められた。

投薬期 1 及び投薬期 3 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。

薬物動態の結果：

14 日間反復投与後の血漿中 E4 の薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差）は、C_{max} が 26070（16070）pg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 81606（35454）pg*h/mL、T_{max} が 0.686（0.700）h であった。血漿中 DRSP の薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差）は、C_{max} が 57.12（14.70）ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 546.9（119.3） ng*h/mL、T_{max} が 1.286（0.902）h であった。

安全性の結果：

有害事象は周期投与群で 100.0%（20/20 例）、連続投与群で 95.5%（21/22 例）発現し、被験薬との因果関係ありと判定された有害事象（副作用）は周期投与群で 75.0%（15/20 例）、連続投与群で 95.5%（21/22 例）発現した。重篤な有害事象、重度の有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

いずれかの群で 20%以上の頻度で発現した有害事象は不正子宮出血［周期投与群：10 例（50.0%）、連続投与群 20 例（90.9%）］、上咽頭炎［周期投与群：7 例（35.0%）、連続投与群 6 例（27.3%）］、乳房腫脹［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 7 例（31.8%）］、月経過多

［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 4 例（18.2%）］、血中鉄減少［周期投与群：6 例（30.0%）、連続投与群 2 例（9.1%）］、頭痛［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 1 例（4.5%）］であった。

いずれかの群で 20%以上の頻度で発現した副作用は不正子宮出血［周期投与群：10 例（50.0%）、連続投与群 20 例（90.9%）］、乳房腫脹［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 7 例（31.8%）］、月経過多［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 4 例（18.2%）］、頭痛［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 1 例（4.5%）］であった。

投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 における継続した性器出血パターンを 2 つの方法で集計した。早期消退出血又は継続した消退出血に該当する性器出血は、月経中間期出血の期間に起こった性器出血の場合でも、月経中間期出血からは除いて集計した場合（方法 1）、月経中間期出血が発生した被験者の割合は周期投与群のほうが少なかった。消退出血は周期投与群ではほとんどの被験者で発生したが、周期投与群では発生した被験者は少なかった。一方、月経中間期出血の期間と消退出血の期間にまたがっている継続した出血（早期消退出血又は継続した消退出血を含む）は、消退出血とはせずに月経中間期出血として集計した場合（方法 2）、月経中間期出血が発生した被験者の割合は両群同程度であった。消退出血は周期投与群のほうが多くの被験者で発生し、連続投与群では発生した被験者は少なかった。

血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、血液凝固系検査値には周期投与群、連続投与群とも、試験期間を通じて特記すべき変動は認められなかった。SHBG の平均値は連続投与群で投薬期 2 及び投薬期 3 で増加し、後観察期でも高値のままであった。バイタルサイン、乳房検査、心電図検査では異常は認められなかった。

結論：

FSN-013 を周期投与又は連続投与を 3 周期投与したとき全ての被験者で排卵抑制作用が確認された。有害事象発現頻度は高かったが、重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現はなく、忍容性は良好であった。多く発現した副作用は不正子宮出血、乳房腫脹、月経過多等の生殖系および乳房障害（器官分類）に該当する事象であり、特に不正子宮出血は連続投与群で多かった。不正子宮出血は類薬でも比較的多く報告されている事象である。今回の試験で認められた不正子宮出血の程度は全て軽度で非重篤あり、中止に至るものではなく、忍容性に問題はないと考えられた。

総括報告書作成日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.20.1 有効性の評価

2.7.6.20.1.1 解析したデータセット

解析したデータセットを図 2.7.6-6、解析したデータセットからの除外理由の内訳を表 2.7.6-24 に示した。データセットからの除外は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定した。

2 次登録例 43 例（周期投与群 21 例、連続投与群 22 例）中、治験薬投与開始前に中止し、1 回も治験薬の投与を受けていない 1 例（周期投与群）が SAS から除外され、SAS は 42 例（周期投与群 20 例、連続投与群 22 例）となった。この 42 例は FAS 及び PPS の基準を満たしていたため、FAS 及び PPS は SAS と同一集団となった。SAS 42 例から薬物動態パラメータを算出するの

に十分な評価データがない症例 7 例（周期投与群 4 例、連続投与群 3 例）が PK Set から除外され、PK Set は 35 例（周期投与群 16 例、連続投与群 19 例）となった。

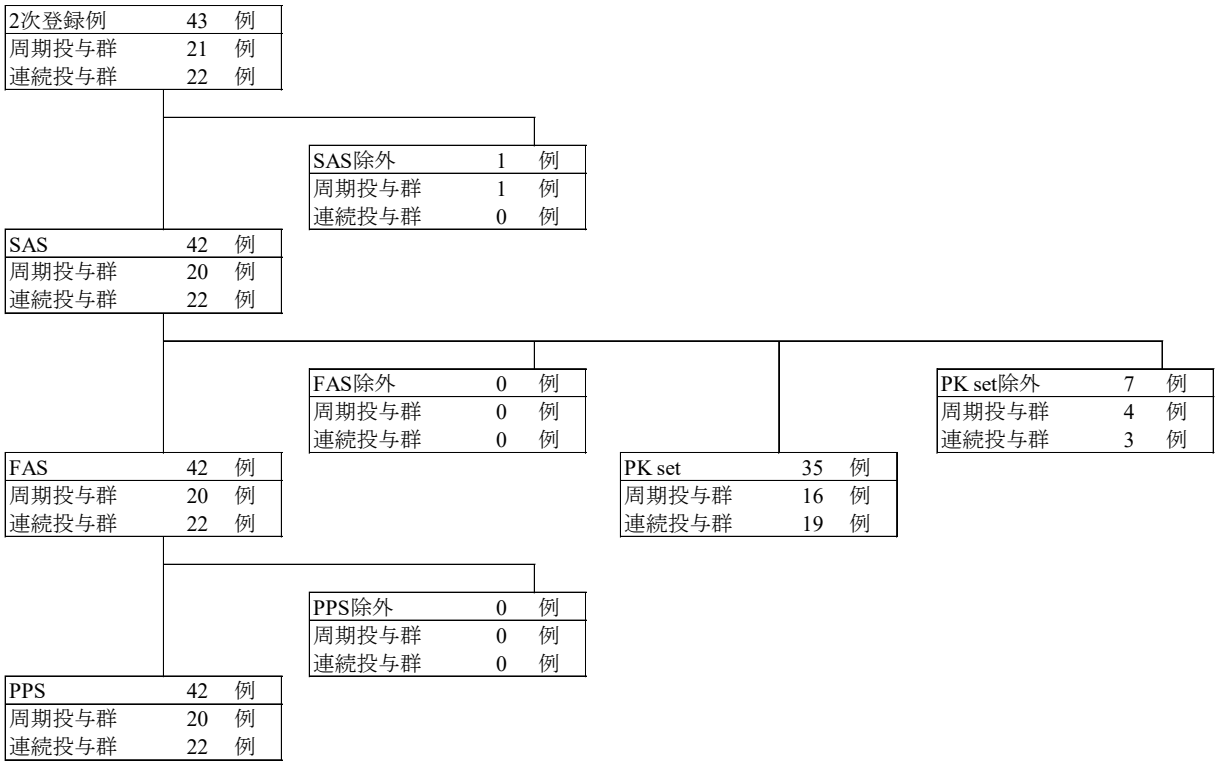


図 2.7.6-6 解析したデータセット（2 次登録例）

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 図 11.1-1 を引用

表 2.7.6-24 解析したデータセットからの除外理由の内訳（2 次登録例）

		全体	周期投与群	連続投与群
SAS除外例		1	1	0
	治験薬が1回も投与されていない	1	1	0
FAS除外例		1	1	0
	治験薬が1回も投与されていない	1	1	0
PPS除外例		1	1	0
	治験薬が1回も投与されていない	1	1	0
PK set除外例		8	5	3
	治験薬が1回も投与されていない	1	1	0
	薬物動態パラメータを算出するのに十分な評価データがない	7	4	3

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 11.1-1 を引用

2.7.6.20.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的特性の要約統計量及びカテゴリ別集計を表 2.7.6-25 に示した。

周期投与群及び連続投与群の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 27.1±4.51 歳及び 27.7±4.99 歳、月経期の日数はそれぞれ 30.2±3.27 日及び 29.6±3.49 日、身長はそれぞれ 156.82±5.869 cm 及び 156.39±5.297 cm、体重はそれぞれ 50.57±4.075 kg 及び 50.44±5.501 kg、BMI はそれぞれ 20.55±1.573 kg/m^2 及び 20.57±1.936 kg/m^2 であり、周期投与群と連続投与群の

人口統計学的特性に大きな差は認められなかった。全例、経腟超音波検査で異常は認められなかった。

SAS 及び PPS は FAS と同一集団であり、PK Set における人口統計学的特性もおおむね FAS と同様であった。

SAS における合併症、併用薬、併用療法を表 2.7.6-26 に示した。全体で 6 例（周期投与群、連続投与群各 3 例）が合併症を有しており、同意取得時より前に併用薬、併用療法を用いていた被験者はいなかった。

表 2.7.6-25 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目		全体 (N = 42)	周期投与群 (N = 20)	連続投与群 (N = 22)
年齢 (歳)	例数	42	20	22
	平均値	27.4	27.1	27.7
	標準偏差	4.72	4.51	4.99
	変動係数 (%)	17.2	16.6	18.0
	最小値	20	20	21
	中央値	27.5	27.5	28.0
	最大値	34	34	34
月経期の日数 (日)	例数	42	20	22
	平均値	29.9	30.2	29.6
	標準偏差	3.36	3.27	3.49
	変動係数 (%)	11.2	10.8	11.8
	最小値	25	25	25
	中央値	29.5	30.0	28.5
	最大値	38	38	36
身長 (cm)	例数	42	20	22
	平均値	156.59	156.82	156.39
	標準偏差	5.512	5.869	5.297
	変動係数 (%)	3.5	3.7	3.4
	最小値	143.2	143.2	146.2
	中央値	156.65	158.00	155.80
	最大値	170.5	166.6	170.5
体重 (kg)	例数	42	20	22
	平均値	50.50	50.57	50.44
	標準偏差	4.817	4.075	5.501
	変動係数 (%)	9.5	8.1	10.9
	最小値	41.5	45.6	41.5
	中央値	50.55	50.10	51.30
	最大値	62.2	62.2	59.4
BMI (kg/m^2)	例数	42	20	22
	平均値	20.56	20.55	20.57
	標準偏差	1.751	1.573	1.936
	変動係数 (%)	8.5	7.7	9.4
	最小値	18.5	18.5	18.5
	中央値	20.55	20.55	20.70
	最大値	24.3	24.3	23.6
経腟超音波検査	異常なし	42 (100.0)	20 (100.0)	22 (100.0)
	異常あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 11.2-1 を引用

表 2.7.6-26 合併症、併用薬、併用療法（SAS）

	全体			周期投与群			連続投与群		
	例数	あり例数	割合 (%)	例数	あり例数	割合 (%)	例数	あり例数	割合 (%)
合併症	42	6	14.3	20	3	15.0	22	3	13.6
併用薬 (同意取得より前)	42	0	0.0	20	0	0.0	22	0	0.0
併用薬 (同意取得後)	42	25	59.5	20	14	70.0	22	11	50.0
併用療法 (同意取得より前)	42	0	0.0	20	0	0.0	22	0	0.0
併用療法 (同意取得後)	42	1	2.4	20	0	0.0	22	1	4.5

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 11.2-2 を引用

2.7.6.20.1.3 治療の遵守状況の測定

FAS における治験薬の服薬状況を表 2.7.6-27 に示した。投薬期 1～投薬期 3 を通じて全ての被験者の服薬状況は良好であり、周期投与群の投薬 2 期の服薬率が 98.75%であった以外は、周期投与群及び連続投与群の服薬率は 100%であった。

表 2.7.6-27 治験薬の服薬状況（FAS）

		服薬率 (%)			服薬日数 (日)		
		全体 (N = 42)	周期投与群 (N = 20)	連続投与群 (N = 22)	全体 (N = 42)	周期投与群 (N = 20)	連続投与群 (N = 22)
全体	例数	42	20	22	42	20	22
	平均	99 93	99 84	100 00	81 8	81 4	82 2
	標準偏差	0 482	0 699	0 000	10 12	11 85	8 53
	変動係数 (%)	0 5	0 7	0 0	12 4	14 6	10 4
	最小値	96 9	96 9	100 0	31	31	44
	中央値	100 00	100 00	100 00	84 0	84 0	84 0
	最大値	100 0	100 0	100 0	84	84	84
	75%未満	0	0	0	-	-	-
	75%以上	42	20	22	-	-	-
投薬期1	例数	42	20	22	42	20	22
	平均	100 00	100 00	100 00	28 0	28 0	28 0
	標準偏差	0 000	0 000	0 000	0 00	0 00	0 00
	変動係数 (%)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	最小値	100 0	100 0	100 0	28	28	28
	中央値	100 00	100 00	100 00	28 0	28 0	28 0
	最大値	100 0	100 0	100 0	28	28	28
	75%未満	0	0	0	-	-	-
	75%以上	42	20	22	-	-	-
投薬期2	例数	42	20	22	42	20	22
	平均	99 40	98 75	100 00	27 1	26 8	27 5
	標準偏差	3 858	5 590	0 000	4 24	5 59	2 56
	変動係数 (%)	3 9	5 7	0 0	15 6	20 9	9 3
	最小値	75 0	75 0	100 0	3	3	16
	中央値	100 00	100 00	100 00	28 0	28 0	28 0
	最大値	100 0	100 0	100 0	28	28	28
	75%未満	0	0	0	-	-	-
	75%以上	42	20	22	-	-	-
投薬期3	例数	40	19	21	40	19	21
	平均	100 00	100 00	100 00	28 0	28 0	28 0
	標準偏差	0 000	0 000	0 000	0 00	0 00	0 00
	変動係数 (%)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	最小値	100 0	100 0	100 0	28	28	28
	中央値	100 00	100 00	100 00	28 0	28 0	28 0
	最大値	100 0	100 0	100 0	28	28	28
	75%未満	0	0	0	-	-	-
	75%以上	40	19	21	-	-	-

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 11.3-1 を引用

2.7.6.20.1.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

2.7.6.20.1.4.1 有効性の解析

本項では特に断らない限り FAS の結果を記載した。

2.7.6.20.1.4.1.1 主要評価項目の解析

Hoogland スコアの分布を表 2.7.6-28 に示した。投薬期 1 及び投薬期 3 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、いずれの投与法でも排卵抑制効果が確認された。投薬期 1 及び投薬期 3 における「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 2.7.6-28 Hoogland スコアの分布（FAS）

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（資料番号 5.3.4.1-01） 表 11.4-1 を引用

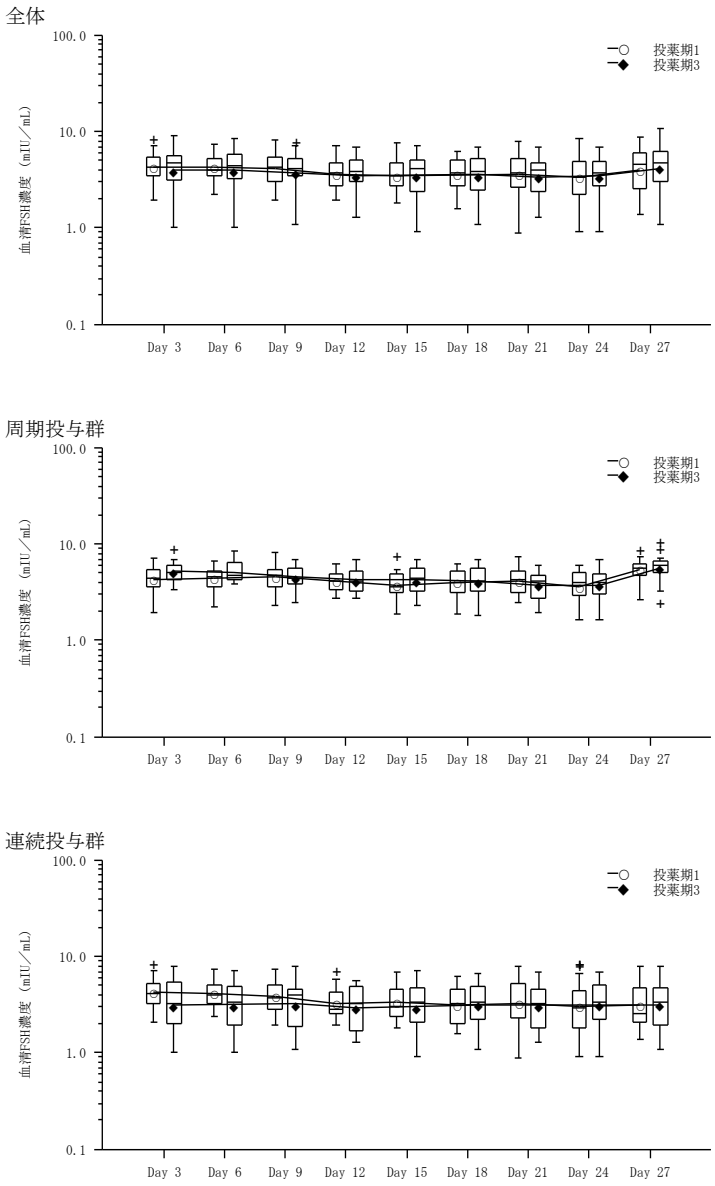
投薬期 1 及び投薬期 3 において最大卵胞径が 10 mm 以下であった被験者は周期投与群が 16/20 例及び 14/19 例、連続投与群が 19/22 例及び 18/21 例であった。投薬期 1 及び投薬期 3 における最大卵胞径（平均±標準偏差）は周期投与群が 8.53±1.800 mm 及び 8.97±2.540 mm、連続投与群が 8.82±3.169 mm 及び 8.01±1.943 mm であった。

2.7.6.20.1.4.1.2 副次評価項目の解析

2.7.6.20.1.4.1.2.1 血清ホルモン測定

（1） 血清 FSH 濃度

投薬期 1 及び投薬期 3 における平均血清 FSH 濃度の推移を図 2.7.6-7 に示した。平均血清 FSH 濃度は投薬期 1 及び投薬期 3 とも連続投与群ではほぼ一定の値で推移したが、周期投与群では Day 27（プラセボ投与後）に軽度の増加が認められた。



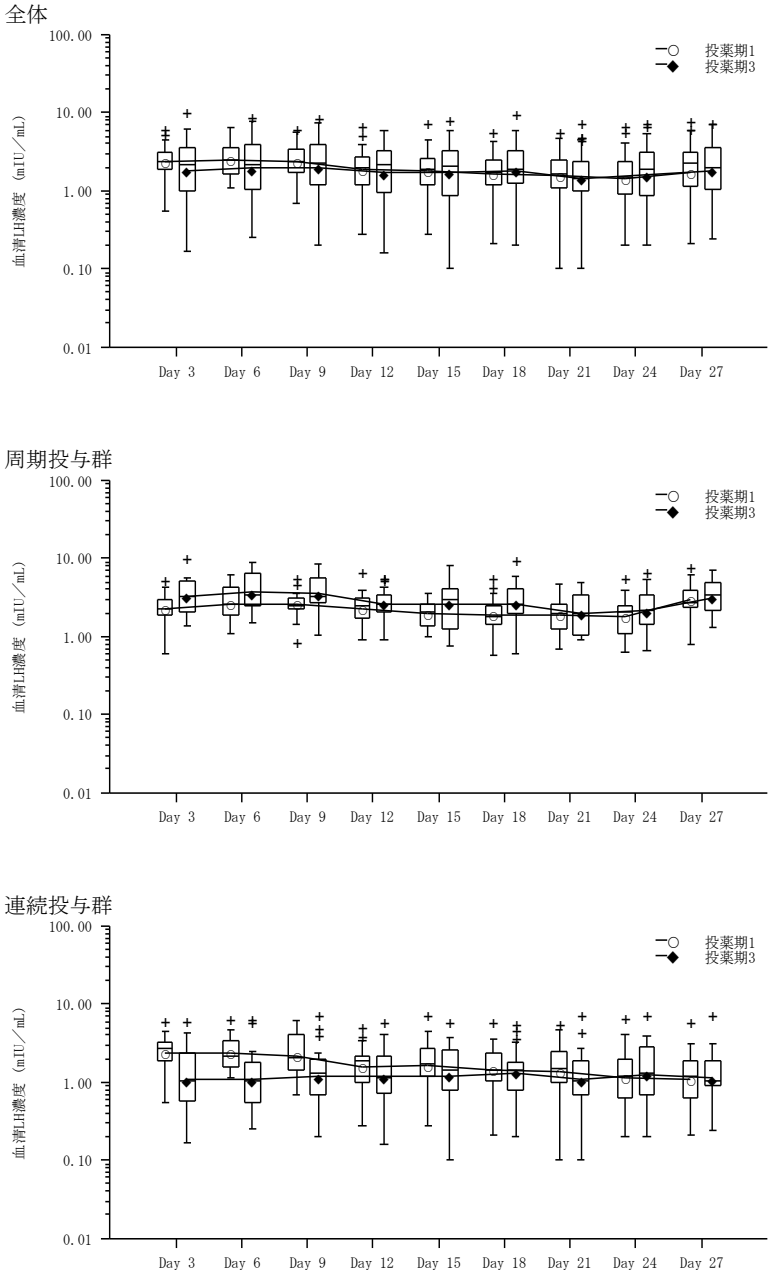
○, ◆：算術平均値, 箱を横切る線：中央値
＋：四分位点から1.5四分位範囲より離れた値

図 2.7.6-7 血清 FSH 濃度（mIU/mL）の推移図（FAS）

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

（2） 血清 LH 濃度

投薬期 1 及び投薬期 3 における平均血清 LH 濃度の推移を図 2.7.6-8 に示した。平均血清 LH 濃度は連続投与群では投薬期 1 の Day 3～Day 9 から減少し、投薬期 3 はほぼ一定の値で推移した。周期投与群では投薬期 1 及び投薬期 3 とも Day 3～Day 9 から減少し、Day 27（プラセボ投与後）に軽度の増加が認められた。



○, ◆：算術平均値, 箱を横切る線：中央値
＋：四分位点から1.5四分位範囲より離れた値

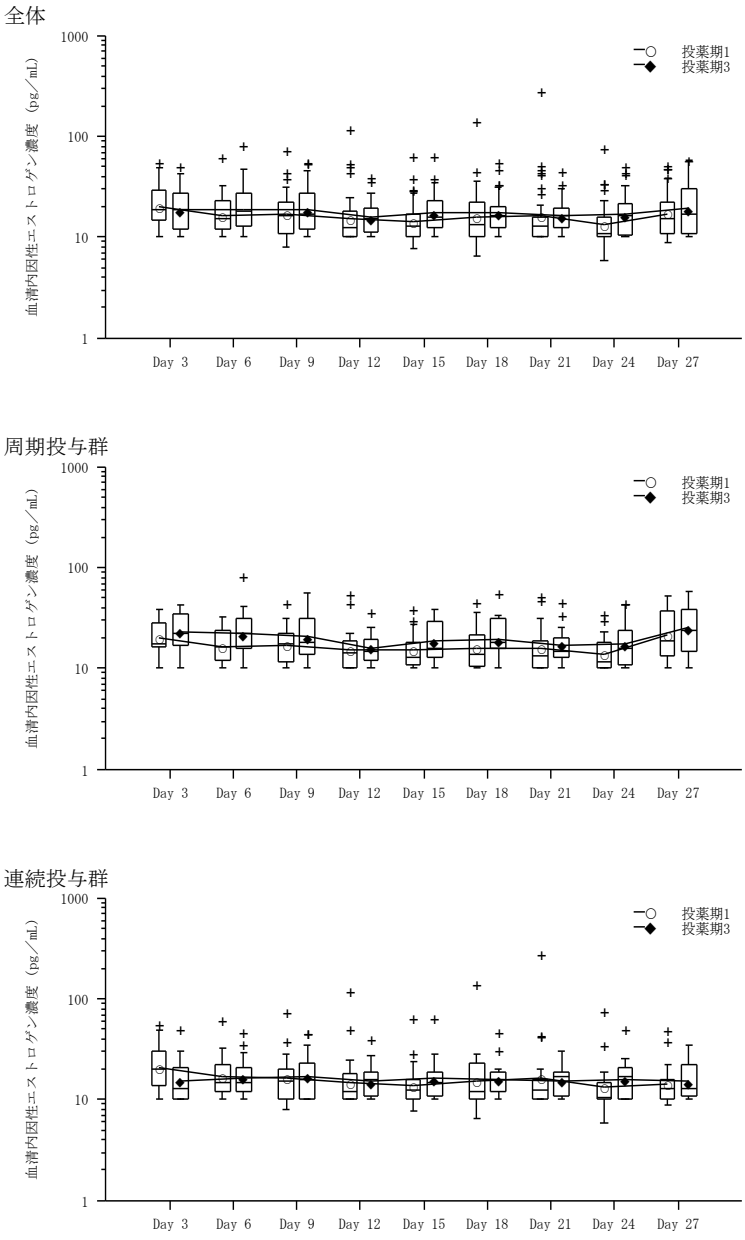
図 2.7.6-8 血清 LH 濃度 (mIU/mL) の推移図（FAS）

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 図 11.4-2 を引用

（3） 血清内因性エストロゲン濃度

投薬期 1 及び投薬期 3 における平均血清内因性エストロゲン濃度の推移を図 2.7.6-9 に示した。平均血清内因性エストロゲン濃度は投薬期 1 及び投薬期 3 とも連続投与群ではほぼ一定の値で推移したが、周期投与群では Day 27（プラセボ投与後）に軽度の増加が認められた。投薬期 1 及び投薬期 3 において血清内因性エストロゲンの最大濃度が Hoogland スコアの閾値である 27.2

pg/mL 以下であった被験者は周期投与群が 20 例中 8 例及び 19 例中 5 例、連続投与群が 22 例中 12 例及び 21 例中 14 例であった。



○, ◆：算術平均値, 箱を横切る線：中央値
＋：四分位点から1.5四分位範囲より離れた値

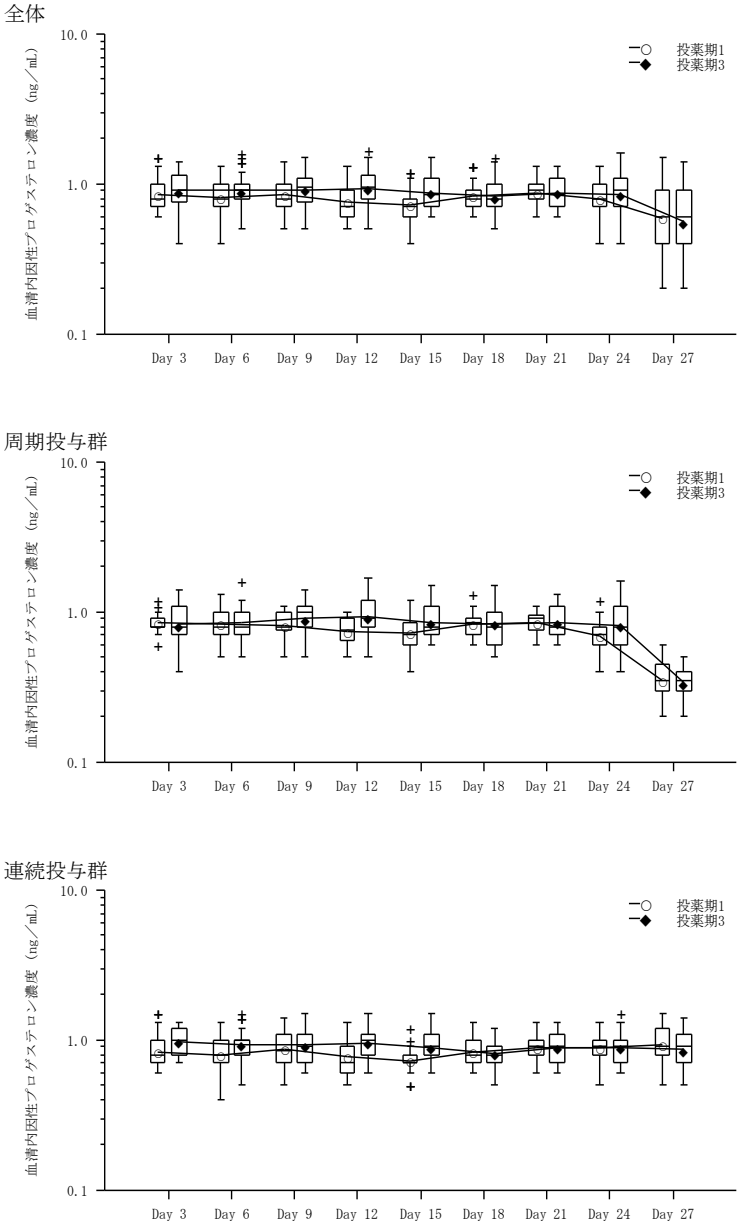
図 2.7.6-9 血清内因性エストロゲン濃度 (pg/mL) の推移図（FAS）

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 図 11.4-3 を引用

（4） 血清内因性プロゲステロン濃度

投薬期 1 及び投薬期 3 における平均血清内因性プロゲステロン濃度の推移を図 2.7.6-10 に示した。平均血清内因性プロゲステロン濃度は投薬期 1 及び投薬期 3 とも連続投与群ではほぼ一定の値で推移したが、周期投与群では Day 27（プラセボ投与後）に減少が認められた。血清内因性プ

ロゲステロンの最大濃度は周期投与群の投薬期 3 で 19 例中 2 例が Hoogland スコアの閾値である 1.57 ng/mL 超であった以外は、周期投与群の投薬期 1、連続投与群の投薬期 1、投薬期 3 とも全例が 1.57 ng/mL 以下であった。



○, ◆：算術平均値, 箱を横切る線：中央値
＋：四分位点から1.5四分位範囲より離れた値

図 2.7.6-10 血清内因性プロゲステロン濃度 (ng/mL) の推移図（FAS）

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 図 11.4-4 を引用

2.7.6.20.1.4.1.2.2 子宮内膜厚

投薬期 1 及び投薬期 3 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。

2.7.6.20.2 薬物動態の解析

薬物動態の解析は PK Set 35 例（周期投与群 16 例、連続投与群 19 例）を対象に行った。

2.7.6.20.2.1 血中薬物濃度

14 日間反復投与後の血漿中 E4 濃度の推移を図 2.7.6-11 に、血漿中 DRSP 濃度の推移を図 2.7.6-12 に示した。全体の血漿中 E4 濃度及び DRSP 濃度の算術平均値はそれぞれ投与後 15 分及び 1 時間に最高値となりその後徐々に減少した。

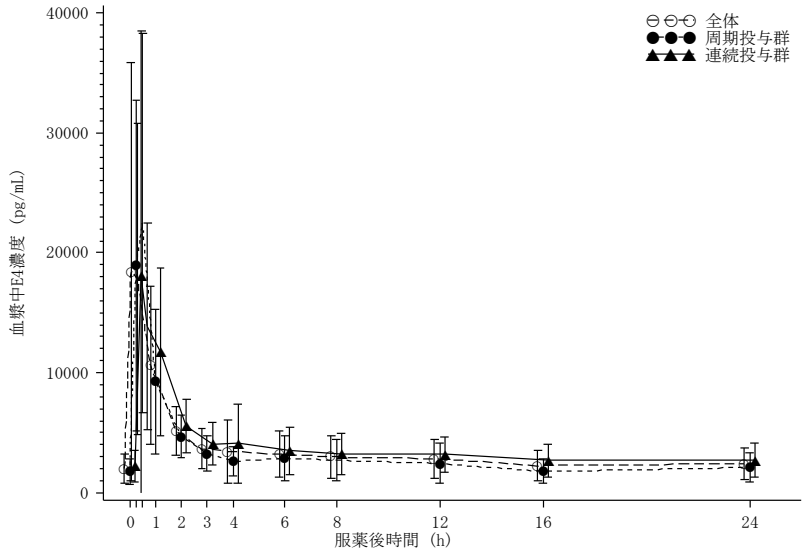


図 2.7.6-11 血漿中 E4 濃度の推移（算術平均±標準偏差 実数軸）（PK Set）

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

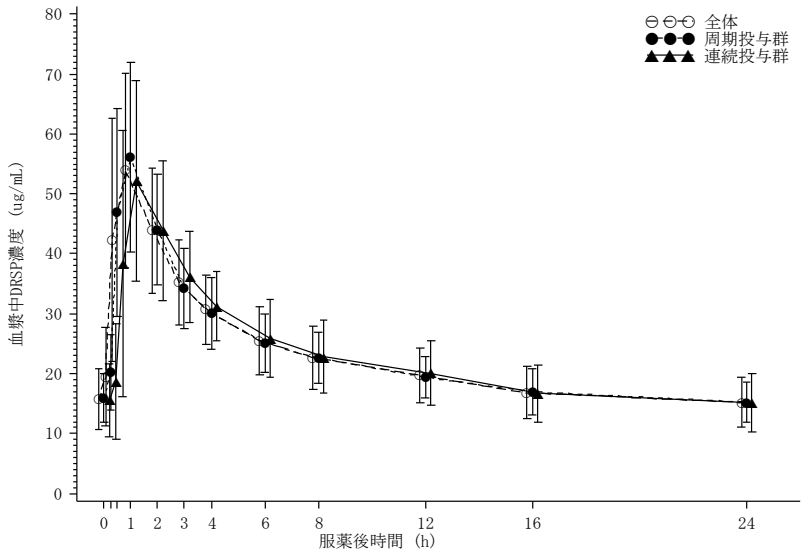


図 2.7.6-12 血漿中 DRSP 濃度の推移（算術平均±標準偏差 実数軸）（PK Set）

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 図 11.4-6 を引用

血漿中 E4 及び DRSP の薬物動態パラメータの算術平均及び標準偏差を表 2.7.6-29 に示した。血漿中薬物濃度の測定は投薬期 1 の Day 14～Day 15 に実施しており、周期投与及び連続投与の投与方法の違いの影響はないと考えられることから、全体の結果を記述する。全体の血漿中 E4 の薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差）は、C_{max} が 26070（16070）pg/mL、AUC_{0-24} が 81606（35454）pg*h/mL、T_{max} が 0.686（0.700）h であった。全体の血漿中 DRSP の薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差）は、C_{max} が 57.12（14.70）ng/mL、AUC_{0-24} が 546.9（119.3）ng*h/mL、T_{max} が 1.286（0.902）h であった。

表 2.7.6-29 薬物動態パラメータ（算術平均及び標準偏差）（PK Set）

投与群	例数	算術平均	標準偏差
血漿中E4濃度			
C_{max} (pg/mL)			
全体	35	26070	16070
周期投与群	16	28076	15155
連続投与群	19	24381	17023
AUC_{0-24} (pg*h/mL)			
全体	35	81606	35454
周期投与群	16	72683	32916
連続投与群	19	89121	36620
T_{max} (h)			
全体	35	0.686	0.700
周期投与群	16	0.594	0.464
連続投与群	19	0.763	0.856
血漿中DRSP濃度			
C_{max} (ng/mL)			
全体	35	57.12	14.70
周期投与群	16	59.81	12.33
連続投与群	19	54.86	16.42
AUC_{0-24} (ng*h/mL)			
全体	35	546.9	119.3
周期投与群	16	546.8	102.0
連続投与群	19	546.9	134.9
T_{max} (h)			
全体	35	1.286	0.902
周期投与群	16	1.125	0.847
連続投与群	19	1.421	0.947

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 11.4-2 を引用

2.7.6.20.3 安全性の評価

2.7.6.20.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が 1 回以上投与された 42 例（周期投与群 20 例、連続投与群 22 例）を SAS として採用した。途中中止した 2 例以外は 84 日間の投薬期間を完了した。中止例の投薬期間は 31 日間及び 44 日間であった。

2.7.6.20.3.2 有害事象

2.7.6.20.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の概略を表 2.7.6-30 に示した。有害事象は周期投与群で 100.0%（20/20 例）、連続投与群で 95.5%（21/22 例）に発現し、被験薬との因果関係ありと判定された有害事象（副作用）は周期投与群で 75.0%（15/20 例）、連続投与群で 95.5%（21/22 例）に発現した。重篤な有害事象、重度の有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6-30 有害事象の概略（SAS）

	全体 （42 例）	周期投与群 （20 例）	連続投与群 （22 例）
有害事象	41 例（97.6%）	20 例（100.0%）	21 例（95.5%）
副作用	36 例（85.7%）	15 例（75.0%）	21 例（95.5%）
重篤な有害事象	0 例	0 例	0 例
重度の有害事象	0 例	0 例	0 例
治験中止に至った有害事象	0 例	0 例	0 例

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 12.2-1 を引用

2.7.6.20.3.2.2 有害事象の表示

投薬期から最終観察終了までに発現した有害事象を解析の対象とした。症例報告書に記載された有害事象は医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.22.0 を用いて読み替えた。

有害事象の器官分類、基本語別の発現頻度を表 2.7.6-31 に示した。いずれかの群で 20%以上の頻度で発現した事象は不正子宮出血［周期投与群：10 例（50.0%）、連続投与群 20 例（90.9%）］、上咽頭炎［周期投与群：7 例（35.0%）、連続投与群 6 例（27.3%）］、乳房腫脹［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 7 例（31.8%）］、月経過多［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 4 例（18.2%）］、血中鉄減少［周期投与群：6 例（30.0%）、連続投与群 2 例（9.1%）］、頭痛［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 1 例（4.5%）］であった。

発現頻度を周期投与群と連続投与群で比べると、血中鉄減少及び頭痛が周期投与群で高く、不正子宮出血が連続投与群で高かった以外は両群で同様であった。

表 2.7.6-31 有害事象（SAS）

器官分類 (SOC)		全体		周期投与群		連続投与群	
	基本語 (PT)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
評価例数		42		20		22	
総発現例数		41	97 6	20	100 0	21	95 5
血液およびリンパ系障害		2	4 8	0	0 0	2	9 1
	貧血	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	リンパ節炎	1	2 4	0	0 0	1	4 5
胃腸障害		8	19 0	3	15 0	5	22 7
	下腹部痛	4	9 5	2	10 0	2	9 1
	便秘	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	下痢	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	悪心	2	4 8	1	5 0	1	4 5
	口内炎	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	歯痛	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	嘔吐	1	2 4	1	5 0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態		6	14 3	4	20 0	2	9 1
	疲労	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	倦怠感	4	9 5	2	10 0	2	9 1
	末梢性浮腫	1	2 4	1	5 0	0	0 0
感染症および寄生虫症		17	40 5	9	45 0	8	36 4
	胃腸炎	2	4 8	1	5 0	1	4 5
	ウイルス性胃腸炎	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	インフルエンザ	2	4 8	0	0 0	2	9 1
	上咽頭炎	13	31 0	7	35 0	6	27 3
	咽頭クラミジア感染	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	上気道感染	4	9 5	3	15 0	1	4 5
傷害、中毒および処置合併症		1	2 4	1	5 0	0	0 0
	靭帯捻挫	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	挫傷	1	2 4	1	5 0	0	0 0
臨床検査		16	38 1	12	60 0	4	18 2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	アミラーゼ増加	2	4 8	0	0 0	2	9 1
	血中ブドウ糖減少	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	血中鉄減少	8	19 0	6	30 0	2	9 1
	血中トリグリセリド増加	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	体温上昇	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	Ｃ－反応性蛋白増加	3	7 1	2	10 0	1	4 5
	ヘモグロビン減少	3	7 1	2	10 0	1	4 5
	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1	2 4	1	5 0	0	0 0
代謝および栄養障害		2	4 8	1	5 0	1	4 5
	ケトアシドーシス	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	食欲減退	1	2 4	0	0 0	1	4 5
筋骨格系および結合組織障害		1	2 4	1	5 0	0	0 0
	背部痛	1	2 4	1	5 0	0	0 0
神経系障害		8	19 0	6	30 0	2	9 1
	浮動性めまい	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	頭痛	6	14 3	5	25 0	1	4 5
	傾眠	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	前兆を伴わない片頭痛	1	2 4	0	0 0	1	4 5
精神障害		2	4 8	1	5 0	1	4 5
	無為	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	抑うつ症状	1	2 4	1	5 0	0	0 0
生殖系および乳房障害		34	81 0	14	70 0	20	90 9
	乳房腫脹	12	28 6	5	25 0	7	31 8
	乳房圧痛	4	9 5	2	10 0	2	9 1
	月経過多	9	21 4	5	25 0	4	18 2
	不正子宮出血	30	71 4	10	50 0	20	90 9
皮膚および皮下組織障害		4	9 5	1	5 0	3	13 6
	ざ瘡	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	接触皮膚炎	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	湿疹	2	4 8	1	5 0	1	4 5

MedDRA/J Version 22 0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 12.2-2 を引用

2.7.6.20.3.2.3 有害事象の分析

2.7.6.20.3.2.3.1 因果関係別

副作用の器官分類、基本語別の発現頻度を表 2.7.6-32 に示した。いずれかの群で 20%以上の頻度で発現した事象は不正子宮出血［周期投与群：10 例（50.0%）、連続投与群 20 例（90.9%）］、乳房腫脹［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 7 例（31.8%）］、月経過多［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 4 例（18.2%）］、頭痛［周期投与群：5 例（25.0%）、連続投与群 1 例（4.5%）］であった。

発現頻度を周期投与群と連続投与群で比べると、頭痛が周期投与群で高く、不正子宮出血が連続投与群で高かった以外は両群で同様であった。

表 2.7.6-32 副作用（SAS）

器官分類 (SOC)		全体		周期投与群		連続投与群	
	基本語 (PT)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
評価例数		42		20		22	
総発現例数		36	85 7	15	75 0	21	95 5
胃腸障害		6	14 3	3	15 0	3	13 6
	下腹部痛	4	9 5	2	10 0	2	9 1
	悪心	2	4 8	1	5 0	1	4 5
	嘔吐	1	2 4	1	5 0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態		5	11 9	3	15 0	2	9 1
	倦怠感	4	9 5	2	10 0	2	9 1
	末梢性浮腫	1	2 4	1	5 0	0	0 0
代謝および栄養障害		1	2 4	0	0 0	1	4 5
	食欲減退	1	2 4	0	0 0	1	4 5
筋骨格系および結合組織障害		1	2 4	1	5 0	0	0 0
	背部痛	1	2 4	1	5 0	0	0 0
神経系障害		8	19 0	6	30 0	2	9 1
	頭痛	6	14 3	5	25 0	1	4 5
	傾眠	1	2 4	1	5 0	0	0 0
	前兆を伴わない片頭痛	1	2 4	0	0 0	1	4 5
精神障害		2	4 8	1	5 0	1	4 5
	無為	1	2 4	0	0 0	1	4 5
	抑うつ症状	1	2 4	1	5 0	0	0 0
生殖系および乳房障害		34	81 0	14	70 0	20	90 9
	乳房腫脹	12	28 6	5	25 0	7	31 8
	乳房圧痛	4	9 5	2	10 0	2	9 1
	月経過多	9	21 4	5	25 0	4	18 2
	不正子宮出血	30	71 4	10	50 0	20	90 9
皮膚および皮下組織障害		1	2 4	0	0 0	1	4 5
	ざ瘡	1	2 4	0	0 0	1	4 5

MedDRA/J Version 22 0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 12.2-3 を引用

2.7.6.20.3.2.3.2 重症度別

重症度別の全体の有害事象発現率を表 2.7.6-33 に示した。重度の有害事象の発現はなかった。全体として複数の被験者で中等度であった事象は、上咽頭炎（6 例）、上気道感染、頭痛（各 4 例）、胃腸炎、インフルエンザ、血中鉄減少（各 2 例）であった。

表 2.7.6-33 重症度別有害事象 全体（SAS）

器官分類 (SOC)		軽度		中等度		重度	
	基本語 (PT)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
評価例数		42					
総発現例数		23	54 8	18	42 9	0	0 0
血液およびリンパ系障害		0	0 0	2	4 8	0	0 0
	貧血	0	0 0	1	2 4	0	0 0
	リンパ節炎	0	0 0	1	2 4	0	0 0
胃腸障害		6	14 3	2	4 8	0	0 0
	下腹部痛	4	9 5	0	0 0	0	0 0
	便秘	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	下痢	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	悪心	2	4 8	0	0 0	0	0 0
	口内炎	0	0 0	1	2 4	0	0 0
	歯痛	0	0 0	1	2 4	0	0 0
	嘔吐	1	2 4	0	0 0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態		6	14 3	0	0 0	0	0 0
	疲労	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	倦怠感	4	9 5	0	0 0	0	0 0
	末梢性浮腫	1	2 4	0	0 0	0	0 0
感染症および寄生虫症		5	11 9	12	28 6	0	0 0
	胃腸炎	0	0 0	2	4 8	0	0 0
	ウイルス性胃腸炎	0	0 0	1	2 4	0	0 0
	インフルエンザ	0	0 0	2	4 8	0	0 0
	上咽頭炎	7	16 7	6	14 3	0	0 0
	咽頭クラミジア感染	0	0 0	1	2 4	0	0 0
	上気道感染	0	0 0	4	9 5	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症		1	2 4	0	0 0	0	0 0
	靭帯捻挫	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	挫傷	1	2 4	0	0 0	0	0 0
臨床検査		14	33 3	2	4 8	0	0 0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	アミラーゼ増加	2	4 8	0	0 0	0	0 0
	血中ブドウ糖減少	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	血中鉄減少	6	14 3	2	4 8	0	0 0
	血中トリグリセリド増加	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	体温上昇	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	Ｃ－反応性蛋白増加	3	7 1	0	0 0	0	0 0
	ヘモグロビン減少	3	7 1	0	0 0	0	0 0
	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1	2 4	0	0 0	0	0 0
代謝および栄養障害		1	2 4	1	2 4	0	0 0
	ケトアシドーシス	0	0 0	1	2 4	0	0 0
	食欲減退	1	2 4	0	0 0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害		0	0 0	1	2 4	0	0 0
	背部痛	0	0 0	1	2 4	0	0 0
神経系障害		4	9 5	4	9 5	0	0 0
	浮動性めまい	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	頭痛	2	4 8	4	9 5	0	0 0
	傾眠	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	前兆を伴わない片頭痛	1	2 4	0	0 0	0	0 0
精神障害		1	2 4	1	2 4	0	0 0
	無為	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	抑うつ症状	0	0 0	1	2 4	0	0 0
生殖系および乳房障害		34	81 0	0	0 0	0	0 0
	乳房腫脹	12	28 6	0	0 0	0	0 0
	乳房圧痛	4	9 5	0	0 0	0	0 0
	月経過多	9	21 4	0	0 0	0	0 0
	不正子宮出血	30	71 4	0	0 0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害		3	7 1	1	2 4	0	0 0
	ざ瘡	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	接触皮膚炎	0	0 0	1	2 4	0	0 0
	湿疹	2	4 8	0	0 0	0	0 0

MedDRA/J Version 22 0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 12.2-4 を引用

重症度別の全体の副作用発現率を表 2.7.6-34 に示した。重度の副作用の発現はなかった。全体として複数の被験者で中等度であった事象は、頭痛（4 例）のみであった。

表 2.7.6-34 重症度別副作用 全体（SAS）

器官分類 (SOC)		軽度		中等度		重度	
	基本語 (PT)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
評価例数		42					
総発現例数		30	71 4	6	14 3	0	0 0
胃腸障害		6	14 3	0	0 0	0	0 0
	下腹部痛	4	9 5	0	0 0	0	0 0
	悪心	2	4 8	0	0 0	0	0 0
	嘔吐	1	2 4	0	0 0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態		5	11 9	0	0 0	0	0 0
	倦怠感	4	9 5	0	0 0	0	0 0
	末梢性浮腫	1	2 4	0	0 0	0	0 0
代謝および栄養障害		1	2 4	0	0 0	0	0 0
	食欲減退	1	2 4	0	0 0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害		0	0 0	1	2 4	0	0 0
	背部痛	0	0 0	1	2 4	0	0 0
神経系障害		4	9 5	4	9 5	0	0 0
	頭痛	2	4 8	4	9 5	0	0 0
	傾眠	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	前兆を伴わない片頭痛	1	2 4	0	0 0	0	0 0
精神障害		1	2 4	1	2 4	0	0 0
	無為	1	2 4	0	0 0	0	0 0
	抑うつ症状	0	0 0	1	2 4	0	0 0
生殖系および乳房障害		34	81 0	0	0 0	0	0 0
	乳房腫脹	12	28 6	0	0 0	0	0 0
	乳房圧痛	4	9 5	0	0 0	0	0 0
	月経過多	9	21 4	0	0 0	0	0 0
	不正子宮出血	30	71 4	0	0 0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害		1	2 4	0	0 0	0	0 0
	ざ瘡	1	2 4	0	0 0	0	0 0

MedDRA/J Version 22 0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 12.2-5 を引用

2.7.6.20.3.2.3.3 年齢別

25 歳以下の群及び 25 歳超の群の有害事象発現率はそれぞれ 100.0%（16/16 例）及び 96.2%（25/26 例）、副作用発現率はそれぞれ 100.0%（16/16 例）及び 76.9%（20/26 例）であり、副作用発現率は 25 歳以下の群でやや高かったが大きな差はなく、発現事象にも特に違いは認められなかった。

2.7.6.20.3.2.3.4 BMI 別

22.5 kg/m^2 以下の群及び 22.5 kg/m^2 超の群の有害事象発現率はそれぞれ 97.1%（34/35 例）及び 100.0%（7/7 例）、副作用発現率はそれぞれ 82.9%（29/35 例）及び 100.0%（7/7 例）と大きな差はなく、発現事象にも特に違いは認められなかった。

2.7.6.20.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.20.3.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.20.3.3.1.1 死亡

本治験で死亡は認められなかった。

2.7.6.20.3.3.1.2 その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.20.3.3.1.3 他の重要な有害事象

本治験では重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.20.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

該当なし。

2.7.6.20.3.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

該当なし。

2.7.6.20.4 臨床検査値の評価

2.7.6.20.4.1 各臨床検査項目の評価

2.7.6.20.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、血液凝固系検査値には周期投与群、連続投与群とも、試験期間を通じて特記すべき変動は認められなかった。SHBG の平均値は連続投与群で投薬期 2 及び投薬期 3 で増加し、後観察期でも高値のままであった。

2.7.6.20.4.1.2 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値の異常で有害事象と判断された事象は、血中鉄減少が 8 例（周期投与群：6 例、連続投与群：2 例）、C-反応性蛋白増加、ヘモグロビン減少が各 3 例（周期投与群：2 例、連続投与群：1 例）、アミラーゼ増加が 2 例（いずれも連続投与群）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖減少、血中トリグリセリド増加、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加が各 1 例（いずれも周期投与群）であった。その他、臨床検査値に関連する有害事象としては、ケトアシドーシス（周期投与群）及び貧血（連続投与群）が各 1 例報告された（表 2.7.6-31）。

被験薬との因果関係ありと判定された事象（副作用）はなかった（表 2.7.6-32）。

2.7.6.20.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.20.5.1 乳房検査

乳房検査の異常の有無とその割合を評価時点ごとに表 2.7.6-35 に示した。スクリーニング及び後観察期とも異常が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.6-35 乳房検査（SAS）

	全体		周期投与群		連続投与群	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
スクリーニング						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
後観察期						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 12.5-1 を引用

2.7.6.20.5.2 基礎体温

周期投与群では 20 例中 19 例（95.0%）に再来月経が確認され、確認されるまでの平均日数（標準偏差）は 29.4（4.78）日であった。高温期には全例が移行し、移行が確認されるまでの平均日数（標準偏差）は 20.3（11.04）日であった。連続投与群では 22 例全例（100.0%）に再来月経が確認され、確認されるまでの平均日数（標準偏差）は 32.2（3.99）日であった。高温期にも全例が移行し、移行が確認されるまでの平均日数（標準偏差）は 21.0（4.21）日であった。

2.7.6.20.5.3 バイタルサイン

試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）には特記すべき変動は認められなかった。

2.7.6.20.5.4 心電図検査

心電図検査の異常の有無とその割合を評価時点ごとに表 2.7.6-36 に示した。試験期間を通じて心電図検査に異常が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.6-36 心電図検査（SAS）

	全体		周期投与群		連続投与群	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
スクリーニング						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
投薬期1						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
投薬期2						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
投薬期3						
異常なし	40	100.0	19	100.0	21	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
後観察期						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 12.5-2 を引用

2.7.6.20.5.5 性器出血

2.7.6.20.5.5.1 月経中間期出血

方法 1 では早期消退出血又は継続した消退出血に該当する性器出血は、月経中間期出血の期間に起こった性器出血の場合でも、月経中間期出血からは除いて集計した。方法 1 による集計では、投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 において月経中間期出血が発生した被験者の割合は、周期投与群では 45.0%（9/20 例）、10.0%（2/20 例）、15.8%（3/19 例）であったのに対し、連続投与群では 59.1%（13/22 例）、40.9%（9/22 例）、19.0%（4/21 例）であり、周期投与群のほうが少なかった。投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 の月経中間期出血の平均日数（標準偏差）は、周期投与群では 1.9（3.19）日、0.2（0.49）日、0.4（0.96）日、連続投与群では 5.8（11.53）日、7.6（13.00）日、0.6（1.36）日であった。

方法 2 では月経中間期出血の期間と消退出血の期間にまたがっている継続した出血（早期消退出血又は継続した消退出血を含む）は、消退出血とはせずに月経中間期出血として集計した。方法 2 による集計では、投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 において月経中間期出血が発生した被験者の割合は、周期投与群では 85.0%（17/20 例）、30.0%（6/20 例）、36.8%（7/19 例）、連続投与群では 72.7%（16/22 例）、45.5%（10/22 例）、33.3%（7/21 例）であり、両群同程度であった。投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 の月経中間期出血の平均日数（標準偏差）は、周期投与群では 11.0（9.58）日、2.2（4.27）日、2.7（4.81）日、連続投与群では 33.0（36.94）日、10.5（16.29）日、5.6（9.98）日であった。

2.7.6.20.5.5.2 消退出血

方法 1 では消退出血がなかった被験者の割合は周期投与群では 5.0%（1/20 例）、5.0%（1/20 例）、0.0%（0/19 例）であったのに対し、連続投与群では 63.6%（14/22 例）、90.9%（20/22 例）、47.6%（10/21 例）であり、周期投与群ではほとんどの被験者で消退出血が発生したが、連続投与群では消退出血を発生した被験者は少なかった。投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 の消退出血の平均日数（標準偏差）は、周期投与群では 10.8（8.91）日、5.4（3.14）日、6.3（3.20）日、連続投与群では 27.2（37.14）日、2.9（11.79）日、6.9（9.28）日であった。

方法 2 では消退出血がなかった被験者の割合は周期投与群では 60.0%（12/20 例）、25.0%（5/20 例）、21.1%（4/19 例）であったのに対し、連続投与群では 100.0%（22/22 例）、100.0%（22/22 例）、71.4%（15/21 例）であり、消退出血は周期投与群のほうが多くの被験者で発生し、連続投与群では消退出血を発生した被験者は少なかった。投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 の消退出血の平均日数（標準偏差）は、周期投与群では 1.7（2.41）日、3.4（2.35）日、3.9（2.44）日、連続投与群では 0.0（0.00）日、0.0（0.00）日、1.9（3.63）日であった。

2.7.6.20.5.6 身長・体重

試験期間を通じて体重、BMI に特記すべき変動は認められなかった。

2.7.6.21 PR3081 試験：

健康女性被験者を対象としてエステトロール水和物を単剤若しくはプロゲステロン又はデソゲストレルとの併用で 1 日 1 回 28 日間経口投与した場合の避妊効果の評価に関するフィージビリティ試験

治験依頼者名： [redacted]

最終製品名： E4

有効成分名： Estra-1,3,5(10)-triene-3,15α,16α,17β-tetrol

治験責任医師： [redacted]

開発の相： 第 IIA 相

治験期間

最初の被験者の無作為割付を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施し、最後の被験者が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験を完了した。被験者募集期間は 7 ヵ月で、合計治験期間は 10 ヵ月であった。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した。

試験の目的

- 卵巣抑制及び排卵抑制を検討する
- 視床下部－下垂体－卵巣（HPO）機能を評価する
- 腟出血パターンを評価する
- E4 の PK
- 安全性及び忍容性

試験方法

本試験は 4 つの投与群を設けた非盲検フィージビリティ試験であった。投与前周期の排卵日に基づき層別化を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：50 例；無作為化時：52 例（3 例が本試験から脱落した）

Analysis sets	Safety population	Efficacy population
TOTAL	**52**	**51**
10 mg E4	10	10
20 mg E4	11	10
20 mg E4/150 µg DSG	15	15
20 mg E4/200 mg P4	16	16

引用元：PR3081（資料番号 5.3.4.1-02）の 2 SYNOPSIS の表を引用

主な選択基準

- 18 歳以上 40 歳未満
- 投与期間全体でバリア法による避妊法を使用する意思がある
- 投与前周期の排卵が月経開始後 24（±1）日以下で、その後のプロゲステロン濃度が 16 nmol/L 以上かつ次回月経が排卵 7 日後以降
- BMI が 18 kg/m^2 以上かつ 30 kg/m^2 以下
- 身体的及び精神的な健康状態が良好である
- 超音波で両側卵巣が確認できる
- 書面による同意を示す意思がある

主な除外基準

- 血液学的検査、生化学検査、尿検査又は ECG の結果で臨床的に重要な異常を認めた場合
- 子宮や卵巣において臨床的に重要な異常を認めた場合
- 治験開始前 1 年以内に実施した子宮頸部細胞診で臨床的に関連のある異常を認めた場合
- 乳癌が既知である又は疑われる、若しくは乳癌の既往歴がある場合
- 妊娠が既知である又は疑われる場合
- 授乳中
- 治験開始前 2 ヵ月以内に分娩又は中絶した場合
- 過去 6 ヵ月以内にプロゲステロンデポ剤を使用した場合
- 治験薬以外の性ステロイド薬の使用
- ステロイド避妊薬が禁忌の場合

被験薬、用量及び投与方法

E410 mg 及び 20 mg。E4 20 mg は単剤投与、若しくはデソゲストレル 150 µg 又は P4 200 mg との併用投与を検討した。被験薬は毎日夕方のほぼ同一時刻に経口投与とした。被験者を以下のいずれかの投与群に割り付けた：

- 第 1 群（10 例）：E4 10 mg
- 第 2 群（10 例）：E4 20 mg
- 第 3 群（15 例）：E4 20 mg 及び 150 µg デソゲストレル（DSG）
- 第 4 群（15 例）：E4 20 mg 及び微粉化 P4 200 mg

E4 単剤投与を受けた被験者には、E4 単剤療法で誘発される可能性のある増殖作用から子宮内膜を保護するため、E4 投与後にリネストレノール 5 mg を 14 日間投与した。
E4 は液剤としてボトルに封入されて供給された（E4 10 mg：ロット番号 07P091；バッチ番号 07V172；E4 20 mg：ロット番号 07P092；バッチ番号 07V171）。
DSG は 75 µg 錠剤としてブリスター包装されて供給された（[redacted]）。
微粉化 P4 は 100 mg カプセルとしてブリスター包装されて供給された（[redacted]）。
リネストレノールは 5 mg 錠剤としてブリスター包装されて供給された（[redacted]）。

投与期間

E4 及び DSG 又は E4 及び P4 の投与を受けた被験者の投与期間は 28 日間とした。
E4 単剤療法を受けた被験者の投与期間は 28 日間とした。投与期間中に排卵がなく、治験薬中止後 3 日以内に消退出血が開始しなかった被験者については、治験薬投与中止 4 日後から 14 日間又は消退出血開始までリネストレノールを投与した。

評価基準

本試験は E4 の単独投与又は 2 種のプロゲストーゲンとの併用投与の避妊効果を検討するため設計された。データを収集し以下の変数を評価した：

- 卵胞発育及び子宮内膜厚を経腟超音波検査により測定した。
- HPO 機能を LH、FSH、E2、P 及び SHBG の測定により評価した。
- 腟出血パターンを日誌の記入により評価した。
- E4 の PK を、治験薬投与期間後 3 日間の血漿検体の採取及び解析により評価した。
- 安全性及び忍容性を、血液学的検査、生化学検査、尿検査、身体検査、婦人科検査、乳房検査、血圧、HR、体重、並びに客観的及び主観的副作用の記録により評価した。被験者は治験薬投与中の健康状態に関する質問票に記入した。

統計手法

正式な統計検定は実施しなかった。記述統計を用いてデータを解析した。有効性を卵胞発育及び子宮内膜厚の測定、臨床検査値、腟出血記録、及び E4 の PK 解析により評価した。
安全性を血液学的検査、生化学検査、尿検査、身体検査、婦人科検査、乳房検査、血圧、HR、体重、並びに客観的及び主観的副作用について収集したデータの解析により評価した。

有効性の結果

- 排卵率及び Hoogland スコアに従った卵胞発育のいずれも E4 単剤投与群では用量増加に伴い低下した。E4 20 mg と P4 又は DSG の併用投与により、卵巣機能は E4 単剤の場合より大きく阻害された。避妊効果は E4 20 mg/DSG 群で最適となり、排卵及び卵胞発育がみられなかった。
- 卵胞の最大径の平均値は E4 単剤投与群では投与中に増大し、E4 20 mg/P4 群では増大が小さかった。卵胞の最大径の平均値は E4 20 mg/DSG 群では低値を保持した。
- 子宮内膜厚の最大値は E4 単剤投与群では用量増加と共に増大した。E4 20 mg と DSG 又は P4 の併用投与群ではベースラインと比較して子宮内膜厚の増大はみられなかった。
- LH 濃度は E4 20 mg/DSG 群でのみ Day 3 の値と比較して低下した。他の投与群では LH 濃度は Day 3 の値と比較して上昇した。E4 単剤投与群では LH 濃度の上昇が E4 20 mg/P4 群より大きかった。
- FSH 濃度は E4 20 mg/DSG 群でのみ Day 3 の値と比較して低下した。他の投与群では Day 3 の値と比較してわずかな上昇を示した。
- E2 濃度は E4 20 mg/DSG 群でのみ Day 3 の値と比較して低下した。E4 単剤投与群でのみ E2 濃度が Day 3 の値と比較して上昇し、E4 10 mg 群の方が E4 20 mg 群と比較してより顕著な上昇を示した。E4 20 mg/P4 群については LC-MS データの欠如のため結論は得られなかった。
- P 濃度は E4 20 mg/DSG 群で低値を保持し、さらなる無排卵が確認された。排卵が確認された被験者において E4 単剤投与群では Day 15 から P 値が上昇した。E4 20 mg/P4 群については外因性 P4 の投与のため結論は得られなかった。
- SHBG 濃度は全ての投与群で上昇した。SHBG 濃度は E4 単剤投与群では用量比例性の上昇を示した。SHBG 値の上昇は E4 20 mg/P4 群で最も高く、E4 20 mg/DSG 群で最も低かった。
- E4 10 mg 又は 20 mg の単剤投与により、投与開始後の最初の 2（±1）日以降に SHBG 濃度に対する著しい影響はみられなかった。
- 腟出血の発現日数は E4 単剤投与群の方が著しく少なかった。
- 予期せぬ腟出血の発現率は E4 併用投与群の方が E4 単剤投与群より高く、これは E4 単剤投与群の複数の被験者で排卵抑制が生じなかったことが一因である可能性が高い。予期せぬ出血の発現率は E4 20 mg/DSG 群の方が E4 20 mg/P4 群と比較して低く、一方で予期せぬ点状出血の発現率は同程度であった。
- 定常状態の E4 値及び算出した E4 トラフ値は E4 20 mg 投与群で最も高く、E4 10 mg 投与群で最も低かった。
- 定常状態の E4 値及び算出した E4 トラフ値は 20 mg 投与群間でばらつきがみられた。
- 本試験の対象集団における終末相半減期は平均値が 22.25 時間で、ばらつきが大きかった。終末相半減期の中央値は 18.10 時間であった。

安全性の結果

- TE-AE が 1 件以上報告された相対的な被験者数は異なる投与群間で同程度であった。
- 被験者 1 例当たりの TE-AE の平均報告件数は E4 20 mg/DSG 群で最も低く、E4 20 mg/P4 群で最も高かった。E4 単剤投与群間の TE-AE の発現率は同程度であった。
- 最も報告頻度が高かった TE-AE の SOC は胃腸障害、感染症及び寄生虫症、並びに神経系障害であった。これらの報告頻度の投与群間での分布は均一ではなかった。
- 重度の TE-AE が被験者の 9.6%で報告された。E4 単剤投与群の被験者では重度の TE-AE は報告されなかった。
- 治験薬に関連する TE-AE の発現率は E4 20 mg/P4 群で顕著に最も高かった。最も報告頻度が高かった治験薬に関連する TE-AE の PT は浮動性めまい、頭痛及び下腹部痛であった。治験薬に関連する浮動性めまいは E4 20 mg/P4 群でのみ報告された。治験薬に関連する頭痛は E4 10 mg 群では報告されず、治験薬に関連する下腹部痛は E4 20 mg 群及び E4 20 mg/DSG 群では報告されなかった。
- 治験薬の投与中止に至った TE-AE は全体で 2 例において報告された（E4 20 mg 群 1 例及び E4 20 mg/P4 群 1 例）。これらの TE-AE は吐き戻し、胃腸炎、下痢、浮動性めまい及び感情不安定の各 1 件であった。
- E4 20 mg 群で排卵確認後に投与中の妊娠が認められた。当該妊娠は人工妊娠中絶が実施された。
- 本試験中の死亡及び SAE は認められなかった。
- 血液学的及び生化学的検査パラメータの解析から安全性上の懸念は生じなかった。
- 尿中 Hb 及び白血球の異常陽性率は治験薬投与終了時に E4 併用投与群の方が高かった。尿中細菌陽性率は E4 20 mg/DSG 群の方が高かった。
- 身体検査、婦人科検査及びバイタルサインの解析から安全性上の懸念は生じなかった。
- 全体として、ベースラインと比較したざ瘡の改善率はざ瘡の悪化率と比較して著しく高かった。皮膚状態の改善は主に E4 併用投与群で認められた。
- 大半の被験者で治験薬投与中の主観的な気分の変化は報告されなかった。主観的な気分のネガティブな変化の報告率は E4 併用投与群の方が E4 単剤投与群より高かった。

結論

結論として、E4 は 1 日当たり 20 mg 以下の投与で卵巣機能を用量依存性に阻害する。ただし、全ての被験者での排卵抑制はプロゲストーゲン併用時のみ認められた。E4 20 mg と DSG 150 µg の併用投与により排卵が十分に抑制され、卵胞発育及び HPO 軸が効果的に抑制された。また、この併用投与により子宮内膜厚の増大はみられなかった。E4 20 mg と DSG 150 µg の併用投与による SHBG の上昇は、EE 及び DSG を含む経口避妊薬の場合と比較して大幅に小さかった。

E4 は良好な忍容性を示し、安全性上の問題を示すエビデンスはなかった。

2.7.6.22 MIT-Es0001-C201 試験：

E4 15 mg 及び DRSP 3 mg を含有する新規 COC を 6 投与周期にわたり投与して内分泌機能、代謝制御及び止血に対する作用を対照である EE 30 mcg 及び LNG 150 mcg を含有する COC 又は EE 20 mcg 及び DRSP 3 mg を含有する COC の 2 剤の作用と比較して評価した、単施設、無作為化、非盲検、対照、3 群試験

治験の簡易標題

E4/DRSP 内分泌機能、代謝制御及び止血試験

治験コード

治験依頼者コード ：MIT-Es0001-C201

[redacted] コード ：[redacted]

EudraCT 番号 ：2016-001316-37

治験依頼者

Estetra SPRL, Rue Saint-Georges 5/7, 4000 Liège, ベルギー

治験依頼者の連絡先 ：[redacted]

開発業務受託機関

[redacted], オランダ

治験実施施設

[redacted], オランダ

治験責任医師

[redacted]

公表文献 ：本報告書の作成時点でなし

治験期間 ：初回スクリーニング日から最終追跡調査日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相 ：第 II 相

目的

主要目的 ：6 投与周期の止血、内分泌機能、脂質及び糖質代謝パラメータに対する E4 15 mg/DRSP、EE 30 mcg/LNG 150 mcg、及び EE 20 mcg /DRSP 3 mg の作用を評価すること

副次目的 ：6 投与周期の E4 15 mg/DRSP、EE 30 mcg/LNG 150 mcg、及び EE 20 mcg/DRSP 3 mg の安全性及び忍容性を評価すること

試験デザイン及び投与

本試験は健康成人女性被験者を対象とした、単施設、無作為化、非盲検、対照、3 群試験であった。適格な被験者計 100 例（被験群 40 例、各対照群 30 例）を無作為に割り付けた。被験者は過去のホルモン避妊薬使用（治験薬投与開始前にホルモン避妊薬を使用しなかった期間が月経周期 2 回又は月経周期 2 回超）及び年齢（35 歳以下又は 35 歳超）で層別化した。ホルモン避妊薬を使用中の被験者については月経周期 1 回のウォッシュアウト期間を設けた。その後、各被験者について投与前 1 周期の経過後に 6 投与周期にわたり投与した。治験実施施設への来院は 5 回で、スクリーニング来院 1 回（Visit 1）及び評価来院 4 回（Visit 2～5）とした。

治験薬は 1 周期を 28 日間として連続 6 周期にわたり 1 日 1 回投与した。被験者を以下のいずれかの投与群に割り付けた。

- 被験群（計画時：40 例、無作為化時：39 例）：E4 15 mg と DRSP 3 mg の併用投与を 24／4 日レジメンで実施した（すなわち、ピンク色の実薬錠剤を 24 日間投与後に白色のプラセボ錠剤を 4 日間投与）。1 日 1 回 1 錠の経口投与を 6 投与周期にわたり継続した。
- 対照第 1 群（計画時及び無作為化時：30 例）：EE 30 mcg と LNG 150 mcg の併用投与を 21／7 日レジメンで実施した（すなわち、黄色の実薬錠剤を 21 日間投与後に白色のプラセボ錠剤を 7 日間投与）。1 日 1 回 1 錠の経口投与を 6 投与周期にわたり継続した。
- 対照第 2 群（計画時：30 例、無作為化時：32 例）：EE 20 mcg と DRSP 3 mg の併用投与を 24／4 日レジメンで実施した（すなわち、ピンク色の実薬錠剤を 24 日間投与後に白色のプラセボ錠剤を 4 日間投与）。1 日 1 回 1 錠の経口投与を 6 投与周期にわたり継続した。

治験スケジュール

スクリーニング／
ウォッシュアウト期間　：過去のホルモン避妊薬使用に応じて、投与前周期の開始前に最長で月経周期 1 回（±28 日）
投与前周期／
無作為化期間　：月経周期 1 回、月経 1 日目に開始し、無作為化を行った
投与期間　：6 投与周期（投与前周期の次の月経周期の 1 日目に開始）
追跡調査期間　：　第 6 投与周期終了後の周期 1～4 日目

合計治験期間：必要なウォッシュアウト期間に応じて、約 196 日間から最長 252 日間（7～9 ヵ月間）

本試験では治験実施施設への来院を計 5 回実施した：

- Visit 1：スクリーニング
- Visit 2：投与前周期／無作為化（周期 18～21 日目）
- Visit 3：第 3 周期中（周期 18～21 日目）
- Visit 4：第 6 周期中（周期 18～21 日目）又は早期中止時
- Visit 5：第 6 周期終了後（周期 1～4 日目）

被験者

健康成人女性被験者 101 例

主な選択基準

年齢 ：署名時に 18 歳以上 50 歳以下

BMI ：スクリーニング来院時に 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下

治験薬

被験薬（E4 15 mg/DRSP 3 mg）

有効成分 ：E4/DRSP

活性 ：エストロゲン／プロゲストーゲン

適応 ：避妊

力価 ：E4 15 mg/DRSP 3 mg

剤形 ：経口用錠剤

製造業者 ：[redacted]

ロット番号 ：WEM6BD

対照薬 1（Melleva ® 150/30）実薬

有効成分 ：EE/LNG

活性 ：エストロゲン／プロゲストーゲン

適応 ：避妊

力価 ：EE 30 mcg/LNG 150 mcg

剤形 ：経口用錠剤

製造業者 ：Leon Farma, Navatejera, León, 24008、スペイン

ロット番号 ：LF06472B

対照薬 2（Yaz ®）

有効成分 ：EE/DRSP

活性 ：エストロゲン／プロゲストーゲン

適応 ：避妊

力価 ：EE 20 mcg/DRSP 3 mg

剤形 ：経口用錠剤

製造業者 ：Bayer Pharma AG, 13342 Berlin、ドイツ

ロット番号 ：H1581

変数

主要評価項目 **：止血パラメータ**：プロトロンビンフラグメント 1＋2、活性化プロテイン C（APC）抵抗性［内因性トロンビン産生能（ETP）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）による評価］、D-ダイマー、第 VII 因子、第 VIII 因子、フォン・ヴィレブランド因子、第 II 因子、アンチトロンビン、遊離型プロテイン S 及びプロテイン S 活性、プロテイン C（第 XIV 因子）、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）、組織プラスミノーゲンアクチベーター（tPA）、プラスミノーゲン、free 組織因子経路インヒビター（TFPI）、E-セレクチン、及びフィブリノーゲン
：内分泌パラメータ：プロラクチン、FSH、LH、E2、プロゲステロン（P）、TSH、fT3／fT4、ジヒドロエピアンドロステンジオン（DHEAS）、アンドロステンジオン、総テストステロン（T）、遊離型 T、ジヒドロテストステロン（DHT）、総コルチゾール、及びアルドステロン
：肝蛋白質：CRP、CBG、SHBG、サイロキシン結合グロブリン（TBG）及びアンジオテンシノーゲン
：脂質プロファイル： HDL コレステロール、LDL コレステロール、総コレステロール、HDL／LDL コレステロール比、リポ蛋白（a）［Lp（a）］、アポリポ蛋白 A1、アポリポ蛋白 B 及びトリグリセリド
：糖代謝：インスリン、血糖値、C ペプチド、ヘモグロビン A1c（HbA1c）、経口糖負荷試験（OGTT）、恒常性モデル評価により推定したインスリン抵抗性（HOMA-IR）

副次評価項目 ：有害事象、バイタルサイン、身体検査、婦人科検査、臨床検査値（心機能プロファイルパラメータである LDH1、LDH2 及びトロポニンを含む）、ECG、心臓超音波検査及び質問票［Menstrual Distress Questionnaire（MDQ）Form C］

統計手法

被験者数の算出 ：正式な被験者数の算出は実施しなかった。被験者 40 例を被験薬群、各 30 例を対照群に無作為に割り付ける計画とした。

主要パラメータ 正式な統計解析は計画しなかった。データは記述要約統計により提示した。追加の探索的ノンパラメトリック解析を実施し、第 6 周期の投与間の差及びベースラインからの変化を探索した。

安全性パラメータ ：全般的な安全性及び忍容性を、有害事象の発現率及び性質、臨床検査値、バイタルサイン、MDQ 質問票及び ECG に基づき評価した。

結果

被験者の内訳

被験者計 143 例をスクリーニングし、このうち 101 例を無作為化した。3 例が無作為化されたが投与を受けず、10 例が治験参加を中止し、88 例が治験実施計画書に従って本試験を完了した。

無作為化されたが投与を受けなかった 3 例のうち、1 例（E4 15 mg/DRSP 3 mg 群）が治験薬の初回投与前に同意を撤回した。1 例（EE 30 mcg/LNG 150 mcg 群）は Visit 2 で測定した TSH 及び T4 値の異常のため治験参加を中止し、治験薬の投与を受けなかった。また 1 例（EE 20 mcg/DRSP 3 mg 群）は Visit 2 後に月経がなく、治験薬の初回投与前に治験参加を中止した。

E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与群の 4 例が出血に関連しない有害事象のため治験を中止した。2 例が気分動揺のため治験参加を中止した。1 例が腹痛のため治験参加を中止した。また 1 例が複数の有害事象のため治験参加を中止した。これらの有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

EE 30 mcg/LNG 150 mcg 投与群の 4 例がその他の理由（来院不能）のため治験を中止した。

EE 20 mcg/DRSP 3 mg 投与群の 2 例が治験を中止した。1 例は同意を撤回し、1 例はその他の理由（来院不能）のため治験を終了しなかった。

表 2.7.6-37 組入れられ評価された被験者数

	15 mg E4/ 3 mg DRSP (N=39) n (%)	30 mcg EE/ 150 mcg LNG (N=30) n (%)	20 mcg EE/ 3 mg DRSP (N=32) n (%)	All Subjects (N=101) n (%)
Randomized	39 (100.0%)	30 (100.0%)	32 (100.0%)	101 (100.0%)
Safety Set	38 (97.4%)	29 (96.7%)	31 (96.9%)	98 (97.0%)
Full Analysis Set	34 (87.2%)	27 (90.0%)	30 (93.8%)	91 (90.1%)
Per-Protocol Set	34 (87.2%)	27 (90.0%)	30 (93.8%)	91 (90.1%)
Completed	34 (87.2%)	25 (83.3%)	29 (90.6%)	88 (87.1%)
Discontinued subjects	5 (12.8%)	5 (16.7%)	3 (9.4%)	13 (12.9%)
Reasons for discontinuation:				
AE not related to bleeding	4 (10.3%)			4 (4.0%)
Withdrew consent	1 (2.6%)		1 (3.1%)	2 (2.0%)
Other		5 (16.7%)	2 (6.3%)	7 (6.9%)

The safety set consisted of all subjects who received at least 1 dose of study medication.

The Full Analysis Set (FAS) consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of IMP and had at least 1 post-treatment primary endpoint assessment. The Per-Protocol Set (PPS) population consisted of all subjects in the FAS population who did not have a major protocol deviation impacting the primary endpoints.

Abbreviations: AE=Adverse Event. E4=Estetrol, EE=Ethinylestradiol, DRSP=Drospirenone, IMP=Investigational medicinal product, LNG=Levonorgestrel, N=number of subjects exposed,%=number of subjects (n) as a percentage of number of subjects per treatment (N).

引用元：MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table S1 を引用

人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた女性被験者計 98 例の年齢は 18～47 歳、BMI は 18.3 kg/m^2～30.0 kg/m^{2}であった。全体で 93 例（95%）が白人、3 例（3%）が複数人種（白人＋黒人 1 例、白人＋アジア人 2 例)、1 例（1%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（1%）がアジア人であった。民族性がヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。

投与前／ベースライン時に評価したいずれのパラメータでも明確な群間差は認められなかった。

薬力学的作用

全てのパラメータについて、Per-Protocol 解析対象集団を用いて群間差及び経時的変化を示した。ベースラインからの変化はベースラインと第 6 周期／投与終了時との間の比較についてのみ示した。結果はベースラインからの変化の中央値（最小値、最大値）及び変化率の中央値として提示した。箱ひげ図で分散（四分位数）に重複がほぼないことが示された場合には、群間差及び経時的変化を示した。

投与前／ベースライン時に評価したいずれのパラメータでも明確な群間差は認められなかった。

止血パラメータ：

フィブリノーゲン、第 VIII 因子、フォン・ヴィレブランド因子、PAI-1、可溶性 E-セレクチン、プロトロンビンフラグメント 1＋2、プロトロンビン活性（第 II 因子)、アンチトロンビン、プロテイン C、free TFPI、（APTT で評価した）APC 抵抗性、D-ダイマー及び活性化凝固時間（－APC／＋APC）について、明らかな群間差及び経時的変化は認められなかった。

Cycle 6／投与終了時における群間差：

EE/DRSP の投与では、E4/DRSP 及び EE/LNG と比較して第 VII 因子活性が高値であった［中央値 112.5%（最小値～最大値 64～178）に対しそれぞれ 94.5%（68～141）及び 80%（53～128)］。プロテイン S 活性の中央値は E4/DRSP 投与後［89.0%（69～126)］及び EE/LNG 投与後［96.0%（79～133)］の方が EE/DRSP 投与後［74.0%（51～106)］と比較して高値であった。遊離型プロテイン S 値も E4/DRSP 投与後［87.0%（61～117)］及び EE/LNG 投与後［92.0%（71～125)］の方が EE/DRSP 投与後［68.5%（49～88)］と比較して高値であった。プラスミノーゲン値は E4/DRSP 投与後［107.5%（82～131)］の方が EE/LNG 投与後［136.0%（110～173)］及び EE/DRSP 投与後［131.5%（114～172)］と比較して低値であった。tPA 濃度の中央値は E4/DRSP 投与後［4.10 ng/mL（2.1～8.3)］の方が EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後［それぞれ 2.80 ng/mL（1.2～4.4）及び 2.75 ng/mL（1.0～7.0)］と比較して高値であった。APC 抵抗性（ETP）の中央値は E4/DRSP 投与後［2.085（0.80～4.28)］の方が EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後［それぞれ 3.350（0.73～7.39）及び 4.500（2.54～5.85)］と比較して低値であった。

ベースラインと Cycle 6／投与終了時の間の変化：

E4/DRSP 投与により、凝固線溶系パラメータの明らかな変化は生じなかった。EE/LNG 投与により、プラスミノーゲン（%）の上昇（変化率 40.0%）及び tPA（ng/mL）の低下（変化率-33.0%）が生じた。EE/DRSP 投与により、第 VII 因子（%）の上昇（変化率 20.0%)、プラスミノ

ーゲン（%）の上昇（変化率 35.5%）、プロテイン S 活性（%）の低下（変化率-30.5%）、遊離型プロテイン S（%）の低下（変化率-22.5%）及び tPA の低下（変化率-39.5%）が生じた。また EE/LNG 投及び EE/DRSP 投与により APC（ETP）抵抗性の上昇（それぞれ変化率 78.0%及び 121.5%）が生じた。

表 2.7.6-38 凝固線溶系パラメータのベースラインから Cycle 6／投与終了時までの変化量の概観

	15 mg E4/ 3 mg DRSP	30 mcg EE/ 150 mcg LNG	20 mcg EE/ 3 mg DRSP
Fibrinogen	–	–	–
Factor VII	–	–	▲
Factor VIII	–	–	–
Von Willebrand Factor	–	–	–
Prothrombin Activity	–	–	–
Antithrombin	–	–	–
Protein S activity	–	–	▼
Protein S (free)	–	–	▼
Protein C	–	–	–
TFPI	–	–	–
Plasminogen	–	▲	▲
tPA	–	▼	▼
PAI -1	–	–	–
APC resistance (APTT)	–	–	–
APC resistance (ETP)	–	▲	▲
Activated Coagulation time (-APC)	–	–	–
Activated Coagulation time (+APC)	–	–	–
Prothrombin fragments 1+2	–	–	–
D-dimer	–	–	–
Soluble E selectin	–	–	–

▲: increase from baseline, ▼: decrease from baseline, -: no change. An increase/decrease is defined as no (or almost no) overlapping boxes in the pretreatment and Cycle 6 boxplots.

Abbreviations: APC=Activated Protein C, E4=Estetrol, EE=Ethinylestradiol, DRSP=Drospirenone, LNG=Levonorgestrel, PAI-1=Plasminogen Activator Inhibitor, TFPI=Free Tissue Factor Pathway Inhibitor, tPA=Tissue Plasminogen Activator

引用元：MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table S2 を引用

追加のノンパラメトリックな探索的統計解析でベースラインから第 6 周期の変化における群間差を検討したところ、E4/DRSP 投与と EE/LNG 投与の間でプラスミノーゲン（E4/DRSP＜EE/LNG）、tPA（E4/DRSP＞EE/LNG）、（ETP で評価した）APC 抵抗性（E4/DRSP＜EE/LNG）、プロトロンビンフラグメント 1＋2（E4/DRSP＜EE/LNG）及び可溶性 E セレクチン（E4/DRSP＞EE/LNG）についてベースラインからの変化における有意差が示された。

また、E4/DRSP 投与と EE/DRSP 投与の間で第 VII 因子（E4/DRSP＜EE/LNG）、プロテイン S 活性及び遊離型プロテイン S（E4/DRSP＞EE/LNG）、プロテイン C（E4/DRSP＜EE/LNG）、プラスミノーゲン（E4/DRSP＜EE/LNG）、tPA（E4/DRSP＞EE/LNG）、（ETP で評価した）APC 抵抗性（E4/DRSP＜EE/LNG）、活性化凝固時間（－APC）（E4/DRSP＜EE/LNG）、プロトロンビンフラグメント 1＋2（E4/DRSP＜EE/LNG）、及び可溶性 E セレクチン（E4/DRSP＞EE/LNG）について、ベースラインからの変化における有意差が示された。

内分泌パラメータ：

デヒドロエピアンドロステロン硫酸エステル、ジヒドロテストステロン、テストステロン、プロラクチン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン及びチロトロピンについて、明らかな群間差及び変化は認められなかった。*エストラジオール測定の妥当性を向上させるため、BARC により実施された解析に加えて、ABL により追加のエストラジオール解析を実施した。*

Cycle 6／ET における群間差：

アルドステロン値［中央値（最小値～最大値)］は E4/DRSP 投与と EE/DRSP 投与との間に差はなかったが［それぞれ 1398 pmol/L（146～4343）及び 1396 pmol/L（219～6930)］、EE/LNG 投与［473.0 pmol/L（69～1289)］では低値を示した。コルチゾール値は E4/DRSP 投与後［20.60 mcg/dL（11.2～32.7)］の方が EE/LNG 投与［32.70 mcg/dL（20.7～39.6)］及び EE/DRSP 投与［37.70 mcg/dL（22.3～62.7)］と比較して低値であった。FSH 値は E4/DRSP 投与後［4.55 mIU/mL（0.5～9.6)］の方が EE/LNG 投与［1.00 mIU/mL（0.1～4.2)］及び EE/DRSP 投与［0.70 mIU/mL（0.1～7.8)］と比較して高値であった。LH 値は E4/DRSP 投与後［6.10 mIU/mL（0.2～13.0)］の方が EE/LNG 投与［0.70 mIU/mL（0.1～6.8)］及び EE/DRSP 投与［0.60 mIU/mL（0.1～8.4)］と比較して高値であった。遊離型テストステロンは E4/DRSP 投与後の方が他の 2 種類の投与と比較してやや高値であり、EE/DRSP 投与後が最も低値であった［E4/DRSP：0.2000 ng/dL（0.086～0.600)、EE/LNG：0.2000 ng/dL（0.086～0.300）及び EE/DRSP：0.0860 ng/dL（0.086～0.202)］。

ベースラインと Cycle 6／ET の間の変化：

アンドロステンジオン、プロゲステロン、遊離型テストステロン及びエストラジオールの値は 3 つの投与群全てで低下した。FSH 値及び LH 値は EE/LNG 投与後（それぞれ-84.0%及び-92.0%）及び EE/DRSP 投与後（それぞれ変化率-64.0%及び-90.0%）のみ低下を示したが、E4/DRSP 投与後（それぞれ変化率 30.5%及び-7.5%）は低下を示さなかった。アルドステロン値は E4/DRSP 投与後（変化率 103.0%）及び EE/DRSP 投与後（変化率 179.5%）は上昇したが、EE/LNG 投与後（変化率-40.0%）は変化を示さなかった。コルチゾール値は EE/LNG 投与後（109.0%変化率）及び EE/DRSP 投与後（変化率 107.0%）は上昇したが、E4/DRSP 投与後（変化率 26.0%）は顕著な変化を示さなかった。

表 2.7.6-39 内分泌パラメータのベースラインから Cycle 6／投与終了時までの変化の概観

	15 mg E4/ 3 mg DRSP	30 mcg EE/ 150 mcg LNG	20 mcg EE/ 3 mg DRSP
Aldosterone	▲	_	▲
Androstenedione	▼	▼	▼
Cortisol	_	▲	▲
DHEAS	_	_	_
FSH	_	▼	▼
LH	_	▼	▼
Progesterone	▼▼	▼▼	▼▼
Prolactin	_	_	_
Triiodothyronine (free)	_	_	_
Thyroxine (free)	_	_	_
Testosterone	_	_	_
Testosterone (free)	▼	▼	▼▼
Dihydrotestosterone	_	_	_
Thyrotropin	_	_	_
Estradiol (BARC)	▼▼	▼▼	▼▼
Estradiol (ABL)	▼▼	▼▼	▼▼

▲: increase from baseline, ▼: decrease from baseline, ▼▼: larger decrease from baseline, _ no change. An increase/decrease is defined as no (or almost no) overlapping boxes in the pretreatment and Cycle 6 boxplots. ▼▼depict when there was an apparent difference between groups in response, or when a change was pronounced. Estradiol analysis has been performed by 2 different laboratories (BARC and ABL).

Abbreviations: ABL=Analytical Biochemical Laboratory, E4=Estetrol, EE=Ethinylestradiol, DHEAS=Dehydroepiandrosterone, DRSP=Drospirenone, FSH=Follicle Stimulating Hormone, LH=Luteinizing Hormone, LNG=Levonorgestrel

引用元：MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table S3 を引用

追加のノンパラメトリックな探索的統計解析でベースラインから第 6 周期の変化における群間差を検討したところ、E4/DRSP 投与と EE/LNG 投与の間でアルドステロン（E4/DRSP＞EE/LNG）、コルチゾール（E4/DRSP＜EE/LNG）、FSH（E4/DRSP＞EE/LNG）、LH（E4/DRSP＞EE/LNG）及び遊離トリヨードサイロニン（E4/DRSP＜EE/LNG）についてベースラインからの変化における有意差が示された。

また、E4/DRSP 投与と EE/DRSP 投与の間でコルチゾール（E4/DRSP＜EE/LNG）、デヒドロエピアンドロステロン硫酸エステル（E4/DRSP＞EE/LNG）、FSH（E4/DRSP＞EE/LNG）、及び LH（E4/DRSP＞EE/LNG）について、ベースラインからの変化における有意差が示された。

肝蛋白質パラメータ：

CRP における群間差及び経時的変化は認められなかった。

Cycle 6／投与終了時の群間差：

アンジオテンシン濃度［中央値（最小値～最大値）］は E4/DRSP 投与後［138.00 mcg/mL（58.7～231.1）］では EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後［それぞれ 222.90 mcg/mL（137.3～399.5）及び 262.50 mcg/mL（110.6～453.9）］と比較して最も低値であった。CBG 値は E4/DRSP 投与後［82.5

mcg/mL（62～144）］の方が EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後［それぞれ 152.0 mcg/mL（109～318）及び 152.5 mcg/mL（90～303）］と比較して低値であった。SHBG 値は E4/DRSP 投与後と EE/LNG 投与後で同様で［それぞれ 87.15 nmol/L（52.7～196.0）及び 119.80 nmol/L（65.2～191.4）］、EE/DRSP 投与後は高値であった［264.3 nmol/L（162.3～447.4）］。TBG 値は E4/DRSP 投与後と EE/LNG 投与後［それぞれ 22.00 mg/L（16.2～39.9）及び 23.70 mg/L（18.2～37.9）］は EE/DRSP 投与後［28.05 mg/L（20.6～43.2）］と比較して低値であった。

ベースラインと第 6 周期／ET の間の変化：

アンジオテンシノーゲン及び CBG 値は 3 つの投与群全てで上昇し、EE/LNG 投与後（それぞれ変化率 170.0%及び 152.0%）及び EE/DRSP 投与後（それぞれ変化率 206.5%及び 140.0%）の方が E4/DRSP 投与後（それぞれ変化率 75.0%及び 40.0%）と比較してより顕著な上昇であった。SHBG 及び TBG 値も 3 つの投与群全てで上昇を示したが、この変化は EE/DRSP 投与後（それぞれ変化率 251.0%及び 70.0%）の方が E4/DRSP 投与後（それぞれ変化率 55.0%及び 17.0%）及び EE/LNG 投与後（それぞれ変化率 74.0%及び 37.0%）と比較して最も顕著であった。

表 2.7.6-40 肝蛋白質のベースラインから Cycle 6／投与終了時までの変化の概観

	15 mg E4/ 3 mg DRSP	30 mcg EE/ 150 mcg LNG	20 mcg EE/ 3 mg DRSP
Angiotensinogen	▲	▲▲	▲▲
CBG	▲	▲▲	▲▲
CRP	_	_	_
SHBG	▲	▲	▲▲
TBG	▲	▲	▲▲

▲: increase from baseline, ▲▲: larger increase from baseline as compared to ▲, _ no change. An increase is defined as no (or almost no) overlapping boxes in the pretreatment and Cycle 6 boxplots. ▲▲ depict when there was an apparent difference between groups in response, or when a change was pronounced.

Abbreviations: CBG=Cortisol Binding Globulin, CRP=C-Reactive Protein, DRSP=Drospirenone, E4=Estetrol, EE=Ethinylestradiol, LNG=Levonorgestrel, SHBG=Sex Hormone Binding Globulin, TBG=Thyroxin Binding Globulin.

引用元：MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table S4 を引用

追加のノンパラメトリックな探索的統計解析でベースラインから第 6 周期の変化における群間差を検討したところ、E4/DRSP 投与と EE/LNG 投与の間でアンジオテンシノーゲン（E4/DRSP＜EE/LNG）、CBG（E4/DRSP＜EE/LNG）及び TBG（E4/DRSP＜EE/LNG）についてベースラインからの変化における有意差が示された。

また、E4/DRSP 投与と EE/DRSP 投与の間でアンジオテンシノーゲン（E4/DRSP＜EE/DRSP）、CBG（E4/DRSP＜EE/DRSP）、SHBG（E4/DRSP＜EE/DRSP）、及び TBG（E4/DRSP＜EE/DRSP）について、ベースラインからの変化における有意差が示された。

脂質プロファイルパラメータ：

アポリポ蛋白 B、コレステロール、LDL コレステロール、HDL／LDL コレステロール比及びリポ蛋白 a の値については、明らかな経時的変化及び投与群間の差は示されなかった。

Cycle 6／ET における群間差：

アポリポ蛋白 A1 濃度［中央値（最小値～最大値)］では E4/DRSP 及び EE/LNG 投与後［それぞれ 174.5 mg/dL（133～220）及び 160.0 md/dL（120～194)］の方が EE/DRSP 投与後［190.5 mg/dL（140～264)］と比較して低値を示した。HDL 濃度は E4/DRSP 投与後［66.0 mg/dL（52～91)］の値に他の 2 種類の投与後との差がなかったが、EE/DRSP 投与後の方が EE/LNG 投与後よりも高値を示した［それぞれ 76.0 mg/dL（49～107）及び 59.0 mg/dL（37～74)］。トリグリセリドでは群間差は認められなかった。

ベースラインと第 6 周期／ET の間の変化：

アポリポ蛋白 B、コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、HDL／LDL コレステロール比及びリポ蛋白 a の値において変化は認められなかった。アポリポ蛋白 A1 値は EE/DRSP 投与後のみわずかに上昇した（変化率 19.5%)。トリグリセリドは EE/DRSP 投与後に上昇し（変化率 65.5%)、E4/DRSP 及び EE/LNG 投与後の上昇はみられなかった。

表 2.7.6-41 脂質プロファイルパラメータのベースラインから Cycle 6／投与終了時までの変化の概観

	15 mg E4/ 3 mg DRSP	30 mcg EE/ 150 mcg LNG	20 mcg EE/ 3 mg DRSP
Apolipoprotein A1	_	_	▲
Apolipoprotein B	_	_	_
Cholesterol	_	_	_
HDL Cholesterol	_	_	_
HDL/LDL Cholesterol	_	_	_
LDL Cholesterol	_	_	_
Lipoprotein -a	_	_	_
Triglycerides	_	_	▲

▲: increase from baseline, - no change. An increase is defined as no (or almost no) overlapping boxes in the pretreatment and Cycle 6 boxplots.

Abbreviations:E4=Estetrol, EE=Ethinylestradiol, DRSP=Drospirenone, HDL=High Density Lipoprotein, LDL=Low Density Lipoprotein, LNG=Levonorgestrel

引用元：MIT-Es0001-C201（資料番号 5.3.4.1-03）Table S5 を引用

追加のノンパラメトリックな探索的統計解析でベースラインから第 6 周期の変化における群間差を検討したところ、E4/DRSP 投与と EE/LNG 投与の間でアポリポ蛋白 A1（E4/DRSP＞EE/LNG)、アポリポ蛋白 B（E4/DRSP＜EE/LNG)、HDL コレステロール（E4/DRSP＞EE/LNG)、及びHDL／LDL コレステロール比（E4/DRSP＞EE/LNG）についてベースラインからの変化における有意差が示された。

また、E4/DRSP 投与と EE/DRSP 投与の間でアポリポ蛋白 A1（E4/DRSP＜EE/DRSP)、及びトリグリセリド（E4/DRSP＜EE/DRSP）について、ベースラインからの変化における有意差が示された。

糖代謝：

第 6 周期／ET における群間差：測定したパラメータ、すなわちインスリン、血糖値、C ペプチド及び HbA1c のいずれでも明らかな群間差は認められなかった。

ベースラインと第 6 周期／ET の間の変化：測定したいずれのパラメータでも明らかな経時的変化は認められなかった。

OGTT：グルコース 75 g 摂取後の血中グルコース濃度は 3 つの投与群全てで上昇した。第 3 及び第 6 周期中、EE/LNG 及び EE/DRSP 投与時には、E4/DRSP 投与時と比較、及び投与前と比較して、グルコース値がより緩やかに低下した。インスリン濃度に群間差は認められなかった。インスリン及びグルコース値のいずれでも、各検査日の OGTT 実施前（ベースライン）の濃度（C_{pre}）、C_{pre} からの最大変化量（E_{max}）、OGTT 実施後の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び OGTT 実施後の C_{pre} を引いた血清中濃度－時間曲線下面積（rAUC）について、明らかな差及び経時的変化は認められなかった。

安全性

全体として被験者 69 例（70.4%）において TEAE が 219 件報告された。このうち E4/DRSP 群では 32 例（84.2%）で 120 件、EE/LNG 群では 18 例（62.1%）で 36 件、及び EE/DRSP 群では 19 例（61.3%）で 63 件が報告された。

全体として重度の TEAE が 2 例（2.0%）で 2 件報告された。また、中等度の TEAE は 48 例（49.0%）で 102 件、軽度の TEAE は 19 例（19.4%）で 115 件の報告であった。E4/DRSP 群では中等度の TEAE が 26 例（68.4%）で 59 件、軽度の TEAE が 6 例（15.8%）で 61 件報告された。EE/LNG 群では重度の TEAE が 1 例（3.4%）で 1 件、中等度の TEAE が 11 例（37.9%）で 16 件、軽度の TEAE が 6 例（20.7%）で 19 件報告された。EE/LNG 投与中に報告された重度の TEAE は SAE（視神経乳頭浮腫のための入院）と分類され、治験薬との関連はなかった。EE/DRSP 群では重度の TEAE が 1 例（3.2%）で 1 件、中等度の TEAE が 11 例（35.5%）で 27 件、軽度の TEAE が 7 例（22.6%）で 35 件報告された。EE/DRSP 投与中に報告された重度の TEAE（月経困難症の増強）は治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

E4/DRSP 群の 21 例（55.3%）で報告された 42 件の TEAE は、治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された。EE/LNG 群の 8 例（27.6%）で報告された 11 件の TEAE は治験薬と関連ありと判定された。EE/DRSP 群の 10 例（32.3%）で報告された 28 件の TEAE は治験薬と関連ありと判定された。

治験薬と関連ありと判定された試験治療下で発現した有害事象の発現率

最も報告頻度が高かった治験薬と関連ありと判定された TEAE、すなわち投与群別に被験者の 10%以上で報告された TEAE は、SOC 別に以下の通りであった：

E4 15 mg/DRSP 3 mg

- 生殖器及び乳房障害［12 例（31.6%）で 19 件］
- 神経系障害［4 例（10.5%）で 6 件］

- 胃腸障害［4 例（10.5%）で 5 件］
- 精神障害［4 例（10.5%）で 5 件］

EE 30 mcg/LNG 150 mcg

- 神経系障害［5 例（17.2%）で 8 件］

EE 20 mcg/DRSP 3 mg

- 神経系障害［4 例（12.9%）で 10 件］
- 生殖器及び乳房障害［4 例（12.9%）で 4 件］

最も報告頻度が高かった治験薬と関連ありと判定された TEAE、すなわち投与群別に被験者の 10%以上で報告された TEAE は、基本語（PT）別に以下の通りであった：

E4 15 mg/DRSP 3 mg

- 乳房痛［7 例（18.4%）で 9 件］

EE 30 mcg/LNG 150 mcg

- 頭痛［4 例（13.8%）で 7 件］

EE 20 mcg/DRSP 3 mg

- 頭痛［4 例（12.9%）で 10 件］

評価した他の安全性パラメータにおいて関連する臨床的に重要な所見は示されなかった。

3 つの治験期の周期を統合した結果、Menstrual Distress Questionnaire の複数の質問で投与群間のスコア分布の差が示された。中等度の頭痛の報告頻度は EE/LNG 投与後に増加したが、他の 2 種類の投与後には増加しなかった。緊張症（中等度及び強度）のスコア高値は、E4/DRSP 投与後と比較して EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後に頻度が高かった。悲しい又は憂鬱な気分のスコアは EE/LNG 投与後に中等度の報告が増加したが、他の 2 種類の投与後に増加は生じなかった。

結論

薬力学

- 凝固線溶系因子

E4/DRSP 投与により、検討した凝固線溶系パラメータのいずれもベースラインからの明らかな変化は生じなかった。全般的に、EE/LNG でみられた変化は EE/DRSP でみられた変化より少なかった。本試験で対照として用いた 2 種類の COC の凝固線溶系プロファイルは、過去に発表されたデータと一致した。

探索的統計解析では E4/DRSP と比較して以下が示された：

- EE/LNG 投与（第 2 世代 COC）により、プラスミノーゲン、APC 抵抗性（ETP）及びプロトロンビンフラグメント 1＋2 はベースラインから有意に増加した。また、EE/LNG 投与により tPA 及び可溶性 E セレクチンはベースラインから有意に減少した。
- EE/DRSP 投与（第 4 世代 COC）により、第 VII 因子、プロテイン C、活性化凝固時間（-APC）はベースラインから有意に増加し、プラスミノーゲン、APC 抵抗性（ETP）及びプロ

トロンビンフラグメント 1＋2 は有意に高く増加した。また、EE/DRSP 投与によりプロテイン S 活性及び遊離型プロテイン S、tPA 並びに可溶性 E セレクチンはベースラインから有意に低下した。

EE/LNG 及び EE/DRSP 投与と比較して、ETP で評価した APC 抵抗性は E4/DRSP 投与ではあまり顕著でなかった。このことから、E4/DRSP は EE/LNG と比較して血栓形成作用が弱い可能性が示された。全体として、本試験から E4/DRSP の止血パラメータに対する中立的な影響が示され、E4/DRSP 投与は静脈血栓塞栓症（VTE）に関して好ましい止血プロファイルであることが示された。

- 内分泌

内分泌パラメータに対する E4/DRSP 投与の影響について、一部のパラメータでは EE/LNG 及び EE/DRSP 投与による影響とは異なっていた。E4/DRSP 投与後、EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後と比較してコルチゾール値は低値であった。また、FSH 及び LH 値は EE を含む COC 投与後には低下したが、E4/DRSP 投与後には低下しなかった。ただし、エストラジオール及びプロゲステロンは 3 種類の COC の投与によりわずかに阻害されたことから、卵巣機能は同様に阻害されたことが示された。

3 種類の COC の投与によりアンドロステンジオン及び遊離型テストステロンは低下した。

3 種類の COC の投与は DHEAS、DHT、プロラクチン、fT3、fT4、TSH 及びテストステロンの値に影響しなかった。

探索的統計解析では E4/DRSP と比較して以下が示された：

- EE/LNG 投与によりアルドステロン値はベースラインから有意に低下したが、E4/DRSP 投与ではベースラインから上昇した。EE/LNG 投与後にコルチゾール値はベースラインから大幅に上昇した。EE/LNG 投与後に FSH 及び LH 値はベースラインから有意に低下した。遊離トリヨードサイロニンはベースラインから有意に上昇した。
- EE/DRSP 投与によりコルチゾール値はベースラインから有意に高く上昇した。EE/DRSP 投与後に FSH 及び LH 値はベースラインから有意に低下した。EE/DRSP 投与後にデヒドロエピアンドロステロン値はベースラインからより顕著に低下した。EE/DRSP 投与後に遊離型テストステロンは E4/DRSP 投与後と比較してわずかに多く低下した。

この項目に関する公表データと一致して、DRSP を含む COC では DRSP の抗鉱質コルチコイド活性によりアルドステロン値の上昇がみられた。コルチゾール値の上昇は EE を含む COC の方が E4/DRSP と比較してより顕著で、これは E4/DRSP でみられた CBG の変化がごくわずかであったことによる可能性が高い。

- 肝蛋白質

E4/DRSP 投与による肝蛋白質パラメータに対する影響は、EE/LNG 及び EE/DRSP 投与による影響とはわずかに異なっていた。アンジオテンシノーゲン及び CBG 値のベースラインからの上昇は、EE/LNG 及び EE/DRSP 投与と比較して E4/DRSP 投与時はあまり顕著でなく、SHBG 及び

TBG 値のベースラインからの上昇は EE/DRSP 投与と比較してあまり顕著でなかった。C 反応性蛋白値は投与間で差は認められなかった。

探索的統計解析では E4/DRSP と比較して以下が示された：
- EE/LNG 投与によりアンジオテンシノーゲン、CBG 及び TBG 値はベースラインからの有意に高い上昇を示した。
- EE/DRSP 投与によりアンジオテンシノーゲン、CBG、SHBG 及び TBG 値はベースラインからの有意に高い上昇を示した。

- 脂質プロファイル

脂質プロファイルパラメータは E4/DRSP 及び EE/LNG 投与により変化しなかったが、EE/DRSP 投与によりアポリポ蛋白 A1 及びトリグリセリド値は上昇した。

探索的統計解析では E4/DRSP と比較して以下が示された：
- EE/LNG 投与によりアポリポ蛋白 A1 はベースラインから有意に低下したが、E4/DRSP 投与時にはベースラインから有意に低下した。EE/LNG 投与によりアポリポ蛋白 B はベースラインから有意に高く上昇した。HDL コレステロール値及び HDL／LDL コレステロール比は EE/LNG 投与後にベースラインから有意に低下した。
- EE/DRSP 投与によりアポリポ蛋白 A1 及びトリグリセリド値はベースラインからの有意に高く上昇した。

全体として、本試験では E4/DRSP 投与の好ましい脂質プロファイルが示された。

<u>安全性</u>
- EE/LNG 投与後に SAE が 1 件（視神経乳頭浮腫のための入院）発現した。本事象は重度で治験薬との関連なしと判定された。また、EE/DRSP 投与後に重度の有害事象（月経困難症の増強）が発現し、治験薬と関連あるかもしれないと判定された。
- E4/DRSP 投与後に発現した有害事象（出血との関連なし）のため 4 例が投与を中止した。これらの有害事象には気分動揺及び腹痛が含まれた。
- 治験薬と関連ありと判定された TEAE を発現した被験者の割合は、E4/DRSP 群の方が EE/LNG 群及び EE/DRSP 群と比較して高かった。
- 最も報告頻度が高かった治験薬と関連ありと判定された TEAE（PT）は、E4/DRSP 投与後では乳房痛、EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後では頭痛であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、ECG、心臓超音波検査、身体検査、体重及び婦人科検査に関して臨床的に重大な所見はみられなかった。
- Menstrual Distress Questionnaire により、E4/DRSP 投与後に好ましい結果が得られた。頭痛、緊張症、及び悲しい又は憂鬱な気分について、3 種類の COC の間で分布の差がみられた。中等度の頭痛の報告頻度は EE/LNG 投与後に上昇した。緊張症のスコア高値は EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後の方が高頻度であった。悲しい又は憂鬱な気分のスコアは EE/LNG 投与後に中等度とした報告が増加した。

2.7.6.23 MIT-Es0001-C202 試験：

E4 15 mg 及び DRSP 3 mg を含有する単相 COC 及び EE 20 mcg/DRSP 3 mg を含有する単相 COC（YAZ®）を 24／4 日レジメンで 1 日 1 回 3 周期連続投与した場合の卵巣機能抑制作用を評価した、単施設、無作為化、非盲検、2 群試験

治験の簡易標題

E4/DRSP 卵巣機能抑制試験

治験コード

治験依頼者コード　：MIT-Es0001-C202

[redacted] コード　：[redacted]

EudraCT 番号　：2016-004267-40

治験依頼者

Estetra SPRL, Rue Saint-Georges 5/7, 4000 Liège、ベルギー

治験依頼者の連絡先　：[redacted]

開発業務受託機関

[redacted]、オランダ

治験実施施設

[redacted]、オランダ

治験責任医師

[redacted]

公表文献　：本報告書の作成時点でなし

治験期間　：初回スクリーニング日から最終追跡調査日：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相　：第 II 相

目的

主要目的	E4 15 mg/DRSP 3 mg の併用投与の卵巣機能抑制作用に対する影響を、EE 20 mcg/DRSP 3 mg の併用投与を対照として第 1 投与周期及び第 3 投与周期に評価すること
副次目的	LH、FSH、E2 及びプロゲステロンの値を第 1 投与周期、（第 2 投与周期）及び第 3 投与周期に評価すること 子宮内膜厚の評価 妊孕性の回復の評価 E4 15 mg/DRSP 3 mg 及び EE 20 mcg/DRSP 3 mg の安全性及び忍容性の評価
探索的目的	E4 15 mg/DRSP 3 mg 及び EE 20 mcg/DRSP 3 mg の月経困難症及び乳房圧痛や乳房痛に対する影響を評価すること

試験デザイン及び投与

本試験は健康女性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、対照、2 群試験であった。全体で健康成人女性被験者約 80 例（各投与群約 40 例）を無作為化の対象とし、最大 88 例への投与を計画した。投与群間の均一な分布を確保するため、被験者を投与前周期の排卵日及び BMI（30.0 kg/m^2 以下及び 30.0 kg/m^2 超）により層別化した。各被験者はスクリーニング来院 1 回、投与前周期 1 回、3 投与周期、投与後周期、及び追跡調査来院 1 回を完了することとした。ホルモン避妊薬を最近使用していた場合は、投与前周期の開始前に 1 周期以上のウォッシュアウト周期を設けた。

以下の治験薬を投与した：

被験群	：E4 15 mg と DRSP 3 mg を 24／4 日レジメンで投与した。 3 投与周期にわたり 1 日 1 回 1 錠を経口投与した（E4/DRSP）。
対照群	：EE 20 mcg と DRSP 3 mg を 24／4 日レジメンで投与した。 3 投与周期にわたり 1 日 1 回 1 錠を経口投与した（EE/DRSP）。

治験スケジュール

スクリーニング	：投与前周期の開始前 70 日以内。ホルモン避妊薬を使用していた場合は、投与前周期の開始前に 1 周期以上のウォッシュアウト周期を設けた。
投与前周期	：被験者は投与前周期を 1 回実施した。被験者は月経開始後の周期 9 日目（±1 日）から排卵が確認されるまで又は周期 27 日目（±1 日）まで 3 日（±1 日）に 1 回来院した。投与周期中、被験者は日誌に腟出血、月経困難症、乳房圧痛／乳房痛を記録した。
投与周期	：被験者は投与前周期後の月経 1 日目に治験薬の服用を開始した（この日を第 1 投与周期の周期 1 日目とした）。投与周期中、被験者は日誌に治験薬の服用、出血、月経困難症、乳房圧痛／乳房痛、及び自宅で実施した尿妊娠検査の結果を記録した。被験者は第 1 投与

周期及び第 3 投与周期の周期 3 日目（±1 日）から周期 27 日目（±1 日）まで 3 日に 1 回来院した。また第 2 投与周期中は周期 3 日目（±1 日）に来院した。

投与後周期 ：投与後周期中、被験者は日誌に腟出血、月経困難症、乳房圧痛／乳房痛の記録を継続した。被験者は投与後周期の周期 3 日目（±1 日）から排卵が確認されるまで又は周期 36 日目（±1 日）まで 3 日に 1 回来院した。

追跡調査 ：追跡調査来院を、早期中止時、あるいは投与後周期の排卵が疑われた日から 6 日後（±1 日）又は排卵が生じなかった場合は投与後周期の周期 36 日目（±1 日）に実施した。

被験者

本試験では健康女性被験者計 82 例、各群 41 例を対象とした。

主な選択基準

年齢 ：同意書への署名時点で 18 歳以上 35 歳以下

BMI ：スクリーニング来院時点で 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下

被験者 ：健康女性被験者

治験薬

実薬

有効成分 ：E4/DRSP

活性 ：エストロゲン／プロゲストーゲン

適応 ：避妊

力価 ：E4 15 mg/DRSP 3 mg

剤形 ：経口用錠剤

製造業者 ：[redacted]

ロット番号 ： H1581

対照薬

有効成分 ：EE/DRSP（YAZ ®）

活性 ：エストロゲン／プロゲストーゲン

適応 ：避妊

力価 ：EE 20 mcg/DRSP 3 mg

剤形 ：経口用錠剤

製造業者 ：Bayer Pharma AG, 13342 Berlin、ドイツ

ロット番号 ：WEN24U

変数

主要評価項目 ：第 1 投与周期及び第 3 投与周期の以下の Hoogland スコア：
- TVUS で評価した卵胞サイズ
- 内分泌ホルモン値：血清 E2 及び血清プロゲステロン

副次評価項目 ：- 第 1 投与周期及び第 3 投与周期の周期 3、6、9、12、15、18、21、24、27 日目（いずれも±1 日）並びに第 2 投与周期の周期 3 日目（±1 日）の血清中 LH、FSH、E2 及びプロゲステロンの値
- 全ての投与周期の全ての来院日に TVUS で測定した 2 層子宮内膜厚
- 投与後周期の周期 3 日目から排卵が生じるまで又は周期 36 日目まで 3 日に 1 回（いずれも±1 日）、TVUS を用いた卵胞発育モニタリングにより測定し、血清プロゲステロンで確認した妊孕性の回復
- 有害事象、妊娠報告、バイタルサイン、身体検査、婦人科検査、臨床検査（心臓プロファイルパラメータである LDH1、LDH2、トロポニン I 及びトロポニン T を含む）、ECG 及び心臓超音波検査のモニタリングにより評価した安全性及び忍容性

探索的評価項目 ：投与前周期 1 日目から追跡調査来院までスコア評価スケール（0［症状なし］～10［最も痛い］）で評価した月経困難症、乳房圧痛／乳房痛の主観的認識。

統計手法

主要評価項目 ：記述統計
副次評価項目 ：記述統計
探索的評価項目 ：記述統計

結果

被験者の内訳

被験者計 149 例をスクリーニングし、そのうち 82 例を無作為に割り付けた（表 2.7.6-42）。本試験中、11 例（13.4%）が治験薬の投与を中止し、71 例（86.6%）が治験実施計画書に従って試験を完了した。

表 2.7.6-42 被験者の内訳

Treatment	15 mg E4/ 3 mg DRSP	20 mcg EE/ 3 mg DRSP	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomized Set	41 (100.0)	41 (100.0)	82 (100.0)
Safety Set	41 (100.0)	41 (100.0)	82 (100.0)
Full Analysis Set	40 (97.6)	41 (100.0)	81 (98.8)
Per-Protocol Set	39 (95.1)	41 (100.0)	80 (97.6)
Completed subjects	37 (90.2)	34 (82.9)	71 (86.6)
Discontinued subjects	4 (9.8)	7 (17.1)	11 (13.4)
Adverse event not related to bleeding	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (3.7)
Protocol Deviation	2 (4.9)	1 (2.4)	3 (3.7)
Other	1 (2.4)	4 (9.8)	5 (6.1)

DRSP: drospirenone; E4: estetrol; EE: ethinylestradiol; N: number of subjects included

引用元：MIT-Es0001-C202（資料番号 5.3.4.1-04）Table S1 を引用

人口統計学的データ

19 歳～35 歳で BMI が 18.6 kg/m^2 から 34.9 kg/m^2 の範囲である女性被験者計 82 例が本試験に参加した（表 2.7.6-43）。

表 2.7.6-43 人口統計学的データの要約（Safety set）

Parameter	Statistic	Classes	15 mg E4/ 3 mg DRSP	20 mcg EE/ 3 mg DRSP	Total
	N		41	41	82
Age (yr)	mean (SD)		25.5 (4.52)	25.7 (3.93)	25.6 (4.21)
BMI (kg/m^2)	mean (SD)		22.66 (2.474)	23.49 (4.089)	23.08 (3.384)
Stratum[a]	n (%)	BMI ≤30.0 kg/m^2			
		Ovulation < Day 12	2 (4.9)	2 (4.9)	4 (4.9)
		Ovulation < Day 15	7 (17.1)	6 (14.6)	13 (15.9)
		Ovulation < Day 18	16 (39.0)	16 (39.0)	32 (39.0)
		Ovulation < Day 21	10 (24.4)	10 (24.4)	20 (24.4)
		Ovulation < Day 24	3 (7.3)	2 (4.9)	5 (6.1)
		Ovulation < Day 27	3 (7.3)	2 (4.9)	5 (6.1)
		BMI >30 kg/m^2			
		Ovulation < Day 15		1 (2.4)	1 (1.2)
		Ovulation < Day 21		1 (2.4)	1 (1.2)
		Ovulation < Day 24		1 (2.4)	1 (1.2)

BMI: body mass index; DRSP: drospirenone; E4: estetrol; EE: ethinylestradiol; N: number of subjects exposed to at least one dose; n: number of subjects; SD: standard deviation

a. Subjects were stratified according to day of ovulation in the Pre-Treatment Cycle (Cycle Day ≤12, 15, 18, 21, 24, or 27) and BMI (≤30.0 kg/m^2 and >30.0 kg/m^2)

引用元：MIT-Es0001-C202（資料番号 5.3.4.1-04）Table S2 を引用

全ての人口統計学的パラメータは両投与群の被験者で同様であった。BMI が 30 kg/m^2 超の被験者 3 例は偶然いずれも対照群に無作為に割り付けられたが、これにより被験者特性の臨床的に意義のある差は生じなかった。

<u>安全性</u>

大半の被験者（91.5%）で本試験中に TEAE が 1 件以上報告され、投与群間で明らかな差はみられなかった。46 例（56.1%）で報告された 131 件の TEAE が治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定され、そのうち E4/DRSP 群では 28 例（68.3%）で 74 件、EE/DRSP 群では 18 例（43.9%）で 57 件報告された。大半の TEAE は両投与群で軽度であり、投与群間で明らかな差はみられなかった。中等度の TEAE について、報告した被験者数及び TEAE の件数は両投与群で同様であった。重度の TEAE が 2 例（3 件）で報告され、いずれも E4/DRSP 投与後であった。本試験中に死亡又は SAE の報告はなかった。大半の TEAE が一過性で、追跡調査までに後遺症なく回復した。E4/DRSP 群で乳房痛を報告した被験者数（13 例；31.7%）は、EE/DRSP 群（6 例；14.6%）の約 2 倍であった。E4/DRSP 群の 1 例（2.4%）が有害事象（感情不安定及び重度の苦悩）のため治験薬の投与を中止し、EE/DRSP 群の 2 例（4.9%）が有害事象（感情不安定及び抑うつ気分）のため治験薬の投与を中止した。

ざ瘡の発現率は両投与群で低かった［E4/DRSP 群 3 例（7.3%）、EE/DRSP 群 2 例（4.9%）］。

臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び心臓超音波検査の結果において個々のベースラインからの変化がいくつか認められたが、何らかの傾向はみられなかった。身体検査及び婦人科検査で認められた異常は全て臨床的関連なしと判定された。

薬力学

Hoogland スコア

全体として卵巣機能抑制（Hoogland スコアが 4 以下の場合と定義）は、第 1 投与周期及び第 3 投与周期で両投与群に同様に認められた（図 2.7.6-13）。EE/DRSP 群の 1 例が両投与周期でスコア 6（排卵）であった。第 2 投与周期では、EE/DRSP 群の別の 1 例で排卵が疑われた。

全体として第 1 投与周期の Hoogland スコアは両投与群で同様であった（図 2.7.6-13）。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 群では第 3 投与周期にスコア 4 であった被験者数が増加し、スコアの上昇がみられた。

卵胞サイズ

両投与周期中、最大卵胞径の平均値は両投与群で経時的に安定していた。第 3 投与周期中の最大卵胞径の平均値は、E4/DRSP 群では EE/DRSP 群と比較して高かった。

投与前周期中、最大卵胞径は全て 13 mm 超から 30 mm 以下の間であった。第 1 及び第 3 投与周期中の最大卵胞径は、大半の被験者で 10 mm 以下に低下した。両投与群の最大卵胞径の平均値は第 1 投与周期及び第 3 投与周期の両方で投与前周期と比較して低下し、両投与群で第 3 投与周期の低下は顕著でなかった。第 3 投与周期では、最大卵胞径が 13 mm 超かつ 30 mm 未満であった被験者の割合は E4/DRSP 群の方が EE/DRSP 群より高かった。両投与群で、投与後周期中の最大卵胞径の平均値は投与前周期の値に近い値まで回復した。

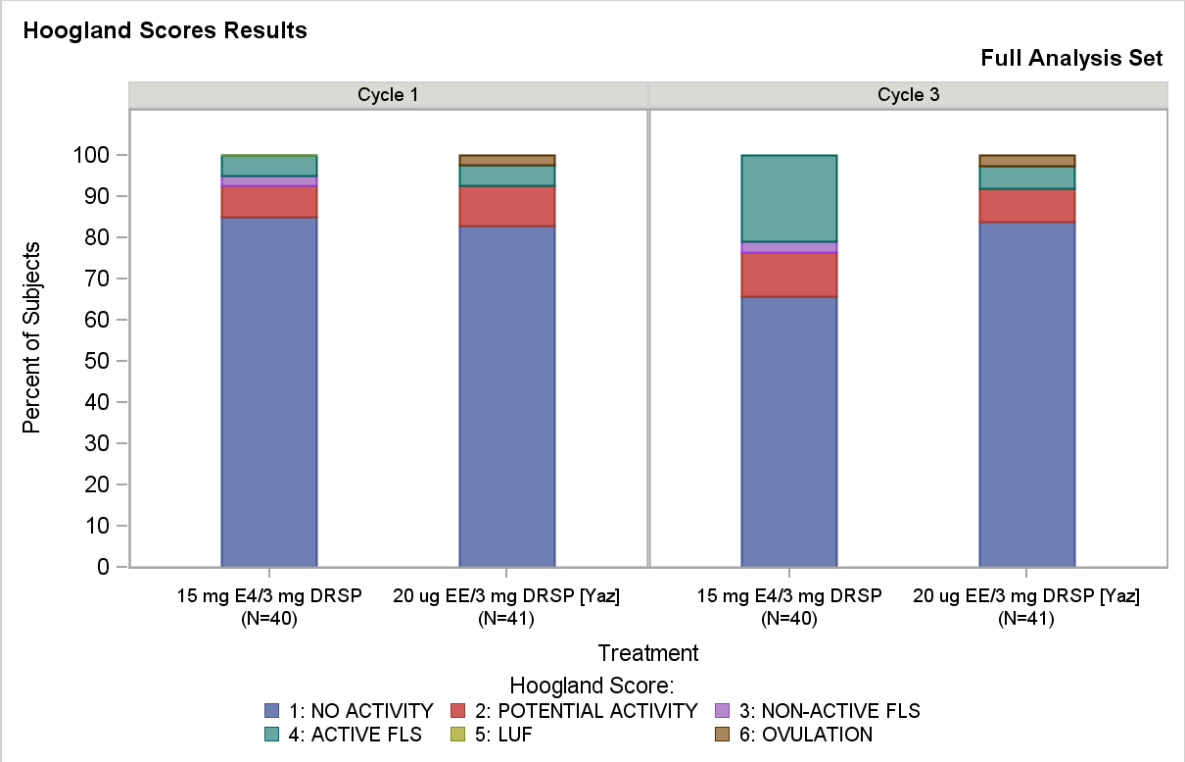


図 2.7.6-13 Hoogland スコア（FAS）

DRSP: drospirenone; E4: estetrol; EE: ethinylestradiol; FAS: Full Analysis Set; FLS: follicle like structure; LUF: luteinized unruptured follicle; N: number of subjects receiving treatment

引用元：MIT-Es0001-C202（資料番号 5.3.4.1-04）Figure S1 を引用

内分泌ホルモン値

E4/DRSP 群の平均 E2 値は第 1 投与周期の周期 24 日目まで低値を維持し、プラセボ投与期間中から第 2 投与周期の周期 3 日目まで上昇した。第 3 投与周期中の平均 E2 値は周期 3 日目から周期 24 日目まで安定して低下し、プラセボ投与期間中に再び上昇した。E2 中央値は、両投与期間中は低下し、プラセボ投与期間中は上昇を示した。第 1 及び第 3 投与周期中の E2 中央値は定量下限値（LLOQ；5 pg/mL）近くまで低下した。第 1 及び第 3 投与周期のいずれでも周期 9 日目から周期 24 日目まで E2 中央値は 10 pg/mL（LLOQ の 2 倍）未満を維持した。第 3 投与周期のばらつきは、第 1 投与周期のばらつきよりも大きかった。

EE/DRSP 群の平均 E2 値は第 1 投与周期の周期 24 日目まで低値を維持し、プラセボ投与期間中から第 2 投与周期の周期 3 日目まで上昇した。第 3 投与周期中の E2 値は周期 9 日目まで上昇した後に周期 24 日目まで安定して低下し、プラセボ投与期間中に再び上昇した。第 1 及び第 3 投与周期中の E2 中央値は、第 1 投与周期の周期 18 日目から周期 24 日目まで及び第 3 投与周期の周期 9 日目から周期 24 日目まで、LLOQ 未満に低下した。第 3 投与周期のばらつきは、第 1 投与周期のばらつきよりも大きかった。

両投与周期中の E2 中央値は EE/DRSP 群の方が E4/DRSP 群よりも低値であった。また、両投与周期中の E2 値のばらつきは EE/DRSP 群の方が E4/DRSP 群よりも大きかった。

平均 FSH 値は両投与群で同様のパターンを示し、第 1 及び第 3 投与周期中の周期 3 日目又は周期 6 日目から周期 21 日目又は周期 24 日目まで低下した後、プラセボ投与期間中に上昇した。全体として、平均 FSH 値の低下は EE/DRSP 群の方が E4/DRSP 群と比較してより顕著であった。

平均 LH 値は両投与群で同様のパターンを示し、周期 6 日目から周期 21 日目又は周期 24 日目まで低下した後、プラセボ投与期間中に上昇した。全体として、平均 LH 値の低下は EE/DRSP 群の方が E4/DRSP 群と比較してより顕著であった。

平均プロゲステロン値は第 1 及び第 3 投与周期中に両投与群で 2 nmol/L を十分に下回る同様の値を示した。EE/DRSP 群の排卵（疑い）を示した 2 例では、投与周期中のプロゲステロン値が 10 nmol/L を上回った。

子宮内膜厚

平均子宮内膜厚は投与前周期及び投与後周期中に増加し、周期終了までわずかに減少した。投与周期中の平均子宮内膜厚は両投与群で一定で、5 mm を下回った。

妊孕性の回復

大半の被験者で投与後周期終了（すなわち治験薬の最終服用後 36 日以内）までに排卵が認められた。EE/DRSP 群の 1 例で投与後周期 6 日目までに排卵が認められたが、本被験者では第 1 及び第 3 周期中にも排卵が認められていた。その他の EE/DRSP 群の被験者における最も早い排卵は投与後周期 12 日目であった。（1 例は投与後周期 12 日目より前に排卵していたが、正確な排卵日は確認できなかった）。E4/DRSP 群の最も早い排卵は投与後周期 9 日目であった。投与後周期 15 日目までの排卵の報告は E4/DRSP 群（38 例中 27 例）の方が EE/DRSP 群（37 例中 7 例）より多かった。E4/DRSP 群では錠剤の最終服用から排卵までの平均期間は 15.5 日で、EE/DRSP 群では 18.1 日であった。投与後周期中に大半の被験者で最大卵胞の安定した発育が認められた。最大卵胞径の平均値は E4/DRSP 群では周期 12 日目まで、EE/DRSP 群では周期 15 日目まで増大した。4 例（EE/DRSP 群 3 例及び E4/DRSP 群 1 例）で投与後周期中の排卵が確認できなかった。これらの被験者は排卵前に治験参加を中止した、又は TVUS 及びプロゲステロン値を用いて投与後周期終了前に排卵の確認ができなかった。

探索的評価

月経困難症

投与前期間中、月経困難症の平均スコア［0（症状なし）～10（最も痛い）］は両群で同様であった。平均スコアは最初の 6 日間で 4 から 0 に低下し、周期 26 日目までほぼ 0 を維持し、周期 27 及び 28 日目にわずかな上昇を示した。

E4/DRSP 投与を受けた被験者では、第 1 投与周期中の月経困難症の平均スコアは、周期 1 日目には 3.1 であったが、周期 6 日目から周期 25 日目までに平均値 0.0～0.4 まで低下した。周期 26 日目からは月経困難症の平均スコアは上昇し、周期 28 日目に最高 1.5 となった。第 2 投与周期中の月経困難症の平均スコアは、周期 1 日目には 1.0 であったが、周期 3 日目から周期 24 日目までに平均値 0.0～0.2 まで低下した。周期 25 日目からは月経困難症の平均スコアは上昇し、周期 27 日目に最高 1.7 となった。第 3 投与周期中の月経困難症の平均スコアは、周期 1 日目には 1.1 であったが、周期 4 日目から周期 25 日目までに平均値 0.0～0.2 まで低下した。周期 26 日目からは月経困難症の平均スコアは上昇し、周期 28 日目に最高 1.6 となった。

EE/DRSP 投与を受けた被験者では、第 1 投与周期中の月経困難症の平均スコアは、周期 1 日目には 3.6 であったが、周期 6 日目から周期 25 日目までに平均値 0.0～0.2 まで低下した。周期 26 日目からは月経困難症の平均スコアは上昇し、周期 28 日目に最高 1.3 となった。第 2 投与周期中の月経困難症の平均スコアは、周期 1 日目には 1.0 であったが、周期 3 日目から周期 25 日目までに平均値 0.0～0.3 まで低下した。周期 26 日目からは月経困難症の平均スコアは上昇し、周期 28 日目に最高 1.0 となった。第 3 投与周期中の月経困難症の平均スコアは、周期 1 日目には 0.8 であったが、周期 3 日目から周期 24 日目までに平均値 0.0～0.3 まで低下した。周期 25 日目からは月経困難症の平均スコアは上昇し、周期 28 日目に最高 1.4 となった。

両投与群で投与後周期 1 日目の月経困難症の平均スコアは第 3 投与周期に報告された平均スコアと同様であった。被験者は排卵が確認された後に試験を終了したため、投与後周期終了時に日誌に記入している被験者数は減少した。そのため他の周期との比較はできなかった。

乳房圧痛／乳房痛

投与前周期中、乳房圧痛／乳房痛の平均スコア［0（症状なし）～10（最も痛い）］は周期の最初の 6 日間に低下した。7 日目以降の乳房圧痛／乳房痛のスコアは低値を維持し、両群で約 0.0 であった。第 1、2 及び 3 投与周期中の乳房圧痛／乳房痛の平均スコアは、E4/DRSP 及び EE/DRSP の投与を受けた被験者で投与周期全体を通して安定していた。全ての投与周期中、スコアの中央値は両群で 0.0 を維持した。乳房圧痛／乳房痛の平均スコアは E4/DRSP 群の方がやや高かったが、ばらつきが非常に大きかった。投与後周期中の乳房圧痛／乳房痛の平均スコアは、第 3 投与周期と同様のパターンを示した。両投与群で平均スコアは投与前周期中に報告された平均スコアと同程度であった。

結論

<u>薬力学</u>

- 両投与群で十分な卵巣機能抑制作用を示した：
  - EE/DRSP 群では投与周期全体で排卵 3 回が 2 例で認められた。
  - E4/DRSP 群では投与周期全体で排卵は認められなかった。
  - 卵巣機能（Hoogland スコア、卵胞径、並びに E2、プロゲステロン、FSH 及び LH 値により評価）が両群で十分な抑制を示した。
  - 第 1 投与周期の Hoogland スコアは両群間で同様で、第 3 投与周期のスコアは E4/DRSP 群の方が EE/DRSP 群よりわずかに高かった：
    - 第 1 投与周期の卵胞径は両群間で同様で、第 3 投与周期の卵胞径は E4/DRSP 群の方が EE/DRSP 群よりわずかに大きかった。
    - E2 値は第 1 投与周期及び第 3 投与周期中に両群間で同様であった。第 1 投与周期では、プラセボ服用中の E2 値の上昇が EE/DRSP 群の方が E4/DRSP 群と比較してより顕著であった。
    - プロゲステロン値は、EE/DRSP 群では排卵が認められたため一部にピークがみられたが、それ以外は第 1 投与周期及び第 3 投与周期中に両群間で同様であった。
- FSH 及び LH 値は E4/DRSP 群の方が EE/DRSP 群よりわずかに高かった。
- 本試験全体で、子宮内膜厚について E4/DRSP 群と EE/DRSP 群の間で差が認められなかった。

- 妊孕性の回復は両群で認められ、E4/DRSP 投与後の方が EE/DRSP 投与後よりわずかに早かった。

安全性

E4/DRSP 及び EE/DRSP の投与は一般に安全かつ良好な忍容性であった。

- 治験薬と関連ありと判定された TEAE の報告頻度は E4/DRSP 群の方が EE/DRSP 群より高かった。
  - 大半の TEAE は両投与群で軽度と判定され、両投与の間で重症度に明らかな差はみられなかった。
  - 計 3 例が TEAE のため治験薬の投与を中止し、1 例は E4/DRSP 投与中、2 例は EE/DRSP 投与中であった。
- 最も報告頻度が高かった TEAE（10%以上で報告された TEAE と定義）として、乳房痛を報告した E4/DRSP 群の被験者数は EE/DRSP 群と比較して 2 倍であったが、それ以外は両投与群で同様であった。
- ざ瘡の発現率は低く、両投与群間で同様であった。
- E4/DRSP 又は EE/DRSP の投与について安全性上の懸念は生じなかった。

探索的評価

- 両投与群で月経困難症スコアについて臨床的に重要な差はみられなかった。両投与群で第 2 及び第 3 投与周期の月経困難症スコアは投与前周期及び第 1 投与周期のスコアより低かった。
- 乳房圧痛／乳房痛の平均スコアは E4/DRSP 群の方が EE/DRSP 群よりわずかに高かった。

2.7.6.24 ES-C01 試験：

健康女性被験者を対象として、実薬対照群を Yaz®とし、エステトロール水和物 5 又は 10 mg とドロスピレノン 3 mg 又はレボノルゲストレル 150 µg の併用、あるいはエステトロール水和物 20 mg とレボノルゲストレル 150 µg の併用の 1 日 1 回経口投与を、24 日間投与後に休薬期間を 4 日間設ける 1 周期を 3 周期にわたり実施した時の、避妊効果及び肝機能への影響を評価した用量設定試験

治験責任医師：
治験責任医師は Dr. [redacted] であった。

開発の相：第 II 相

治験期間及び日付：
被験者募集期間は 8 ヵ月間、治験期間は 13 ヵ月間であった（最初の被験者の初回来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、最後の被験者の最終来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。
治験薬の初回服用：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日；治験薬の最終服用：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

目的：
本試験の主要目的は以下を検討することであった：
- 排卵抑制
- 肝機能に対する薬力学的作用

本試験の副次目的は以下を検討することであった：
- HPO 機能
- 妊孕性の回復
- 腟出血パターン
- 子宮内膜厚に対する影響
- E4 の PK
- 尿中 E4 の安全性／忍容性

試験方法：
本試験は非盲検、並行群間用量設定試験で、被験者を 6 つの投与群のいずれかに割り付けた（詳細は下記の治験薬の項を参照）。投与前周期の排卵日に基づき層別化を実施した。

被験者数（合計及び各投与群）：
計画時：110 例
投与時：111 例を割り付け、109 例に投与した；6 つの投与群のそれぞれに 17～20 例を割り付けた。

主な選択基準：
被験者が以下の選択基準を全て満たす場合は本試験に組み入れた：
- 18 歳以上 35 歳以下の女性で、ウォッシュアウト期間、投与前周期、治験薬投与期間、及び追跡調査来院後最大 7 日間の投与後周期に、避妊法としてバリア法（例：コンドーム）を使用する意思がある者
- 投与前周期の月経開始後 9 日目（±1 日）から 24 日目（±1 日）の間に排卵し、その後のプロゲステロン濃度が 16 nmol/L 以上であり（排卵が TVUS で認められプロゲステロン値が 16 nmol/L に近い値であった場合は治験責任医師が被験者の組入れを判断する）、次回月経が排卵後 6 日（±1 日）以内に開始しなかった者
- BMI が 18 kg/m^2 以上かつ 30 kg/m^2 以下

- 病歴、身体検査（乳房検査を含む）、臨床検査及びバイタルサインに基づき、身体的及び精神的な健康状態が良好であると治験責任医師が判断した者
- 両側卵巣が TVUS で確認可能である
- 書面による同意を示す意思がある

また、主な除外基準は以下の通りであった：
- スクリーニング時に実施した通常の血液学的検査、血清生化学検査、尿検査や心電図検査で臨床的に重要な異常な結果がみられたと治験責任医師が判断した場合
- ウォッシュアウト周期が 42 日を超えた場合
- 妊娠又は授乳が既知である又は疑われる場合
- 過去にホルモン避妊法を正しく使用している期間に妊娠した場合
- 身体検査や超音波検査で子宮や卵巣の臨床的に重要な異常が検出された場合（非生理学な卵巣腫瘤又は重要な子宮疾患）
- 過去 6 ヵ月間にプロゲスチンデポ剤、注射剤、又は生分解性インプラントを使用した場合
- スクリーニング前 2 ヵ月以内に（ホルモン剤の）子宮内器具を使用した場合
- ステロイド避妊薬が禁忌の場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験の治験薬は経口投与とし、被験薬 E4 と DRSP 又は LNG の併用投与、並びに対照薬 Yaz（EE 20 µg/DRSP 3 mg）で構成された。6 つの投与群のそれぞれで使用した用量は以下のとおりであった。
投与群：
- 第 1 群：E4 5 mg E4 と DRSP 3 mg の併用投与
- 第 2 群：E4 10 mg と DRSP 3 mg の併用投与
- 第 3 群：EE 20 µg と DRSP 3 mg の併用投与（Yaz）
- 第 4 群：E4 5 mg と LNG 150 µg の併用投与
- 第 5 群：E4 10 mg と LNG 150 µg の併用投与
- 第 6 群：E4 20 mg と LNG 150 µg の併用投与

E4 投与群の被験者は、24 日間投与後 4 日間休薬を 1 投与周期として、連続して 3 投与周期にわたり治験薬の投与を受けた。Yaz 対照群の被験者は、28 日間投与（最後の 4 日間のプラセボ投与を含む）を 1 周期として連続して 3 投与周期にわたり治験薬の投与を受けた。
E4 は 5 又は 10 mg 錠としてブリスター包装されて供給された（5 mg 錠：ロット番号 H0831、10 mg 錠：ロット番号 H0830）。
DRSP は 3 mg 錠としてブリスター包装されて供給された（ロット番号 H0822）。
LNG は 150 µg 錠としてブリスター包装されて供給された（ロット番号 H0844）。
Yaz は錠剤として元のブリスターに包装されて供給された（ロット番号 WED25Z）。

対照治療：
本試験では上記の通り実薬対照として Yaz を投与した。

投与期間：
E4＋DRSP 又は LNG 投与群：被験者は 24 日間投与後 4 日間休薬を 1 投与周期として 3 投与周期にわたり投与を受けた。
実薬対照投与群：被験者は 28 日間連日投与（実薬 24 錠の投与後にプラセボ 4 錠の投与）を 1 周期として連続して 3 投与周期にわたり治験薬の投与を受けた。

評価基準：

本試験は探索的試験であり、その目的は E4 と EE の作用を比較して情報を収集し、今後の試験で使用すべき E4 の用量及びプロゲスチンの種類の決定に役立てることであった。これを目標にデータを収集し、以下の変数を評価した：

主要変数：

- 両側卵巣の卵胞発育を TVUS で評価し、平均径を求めた。
- 肝臓パラメータの解析：キャリア蛋白、脂質、止血、肝機能、骨、糖代謝、他の肝蛋白質のそれぞれについて、規定の評価日及び来院時に血液検体を採取して評価を実施した。

副次変数：

- HPO 軸の抑制について、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール、プロゲステロン、及びテストステロンのそれぞれを規定の評価日及び来院時に測定して評価した。
- 妊孕性の回復について、投与後周期の排卵が起こるまで TVUS を用いて卵胞の発育をモニタリングして評価した。
- 腟出血について、投与前周期 1 日目から追跡調査来院まで被験者が記入した日誌により評価した。
- 子宮内膜厚（2 層）について、卵胞発育の評価と同じ評価時点に TVUS で測定した。
- E4 の PK について、E4 投与群における治験薬服用後 24 時間の定常状態血漿検体の採取により評価した。
- 尿中 E4 の代謝及び排泄について、定常状態での 24 時間蓄尿により評価した。
- 安全性及び忍容性を、血液学的検査、生化学検査、尿検査、身体検査、婦人科検査、乳房検査、血圧、心拍数、体重、並びに客観的及び主観的副作用の記録により評価した。治験薬服用中の健康状態について被験者による質問票への記入を行った。

統計手法:

有効性解析：正式な統計検定は実施しなかった。

有効性について、卵胞発育、肝パラメータ（キャリア蛋白、脂質及びリポ蛋白、止血パラメータ、肝機能パラメータ、骨パラメータ、糖代謝パラメータ、及びその他の肝蛋白質）の測定、子宮内膜厚、腟出血、臨床検査値の評価（内分泌－ステロイドホルモン及び成長ホルモン）、E4 の PK 解析、並びに E4 排泄の解析により評価した。

安全性解析：

安全性について、血液学的検査、生化学検査、尿検査、身体検査、婦人科検査、乳房検査、血圧、心拍数、体重、並びに客観的及び主観的副作用について収集したデータの解析により評価した。

人口統計学的及びベースライン特性：

本試験は女性被験者のみを対象とした。平均体重及び BMI を除き、人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で全体的に同様であった。平均年齢は 22.9 歳（範囲 18～33 歳）で、被験者の大半が白人（111 例中 102 例；91.9%）であった。被験者の平均身長は 170.0 cm（範囲 152～188 cm）、平均体重は 65.84 kg（範囲 44.3～93.2 kg）、平均 BMI は 22.74 kg/m^2（範囲 18.2～30.0 kg/m^2）であった。ただし、平均体重は E4 5 mg＋LNG 群（61.85 kg）及び E4 10 mg＋LNG 群（63.50 kg）では他の投与群（範囲 66.10～68.08 kg）と比較して低かった。同様に、平均 BMI も E4 5 mg＋LNG 群（21.51 kg/m^2）及び E4 10 mg＋LNG 群（21.78 kg/m^2）では他の投与群（範囲 22.54～24.28 kg/m^2）と比較して低かった。

有効性の結果：

主要有効性解析

いずれの投与群でも排卵は認められず、E4 と DRSP 3 mg 又は LNG 150 µg の併用投与による排卵抑制の有効性が示された。

最大卵胞径の平均値は E4 の用量増大と共に低下した。卵胞発育及び排卵に対するエストロゲンの作用を考慮すると、この結果は予想通りと考えられる。第 1 及び第 3 投与周期の両方で EE 群及び E4 20 mg＋LNG 群の最大卵胞径の平均値が最小となった。E4 5 mg 及び 10 mg 群において 2 種のプロゲスチン間の差は認められなかった。

第 1 投与周期では、全ての投与群において被験者の大半（80.0%以上）が卵巣の活動性なし（Hoogland スコア 1）又は潜在的活動性（Hoogland スコア 2）と判定された。残りの被験者は非活動性の卵胞様構造（FLS）（Hoogland スコア 3）又は活動性 FLS（Hoogland スコア 4）と判定された。非活動性 FLS 又は活動性 FLS と判定された被験者数は非常に少なかったため、投与群間の差についての結論は得られなかった。E4 投与群で非活動性 FLS 又は活動性 FLS と判定された被験者数は第 3 投与周期の方が第 1 投与周期より多かった。しかし、第 3 投与周期では被験者の大半（50.0%～100%）が活動性なし（Hoogland スコア 1）又は潜在的活動性（Hoogland スコア 2）と判定された。非活動性 FLS 又は活動性 FLS と判定された被験者の割合は、EE＋DRSP 群（0%）及び E4 20 mg＋LNG 群（12.6%）では他の投与群（26.7%～50.0%）より低かったことから、これら 2 つの投与群は卵巣活動性の抑制に最も効果的であると考えられた。第 3 投与周期ではいずれの投与群でも黄体化未破裂卵胞（Hoogland スコア 5）又は排卵（Hoogland スコア 6）の報告はなかった。

肝機能パラメータのうち、EE＋DRSP 群では肝蛋白質である SHBG、CBG、APC 抵抗性、C 反応性蛋白及びアンジオテンシノーゲンの上昇が認められたが、E4＋DRSP の作用は非常に小さい又は認められず、E4＋LNG 群では一部の被験者でこれらのパラメータの低下も認められた。

副次有効性解析

E4＋DRSP 又は LNG の投与を受けた被験者において、平均 LH 又は FSH 値の用量に関連する一貫性のある明らかな傾向はみられなかった。ただし、平均 LH 又は FSH 値は E4 20 mg＋LNG 群及び EE 20 µg＋DRSP 群では他の投与群と比較して顕著に低かった。投与期間全体での平均 LH 又は FSH 値は、E4＋DRSP 群の被験者と比較して EE＋DRSP 群の被験者では最も低い値を示した。平均 LH 又は FSH 値において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。E2 値は被験者が E4＋DRSP 又は E4＋LNG のいずれの投与を受けたかにかかわらず、E4 の用量増加と共に低下が認められた。この用量依存性の傾向は 3 投与周期全てで認められた。投与期間全体で平均 E2 値は EE＋DRSP 群の被験者の方が E4＋DRSP 群の被験者と比較して低かった。平均 E2 値は投与周期の間でばらつきがみられたが、3 投与周期全体で EE 群の方が最も低い値となる傾向を示した。投与期間全体及び投与周期全体における平均 E2 値は LNG の投与を受けた被験者の方が DRSP の投与を受けた被験者と比較してわずかに低かった。プロゲステロン及びテストステロン値は全ての被験者において投与期間全体で全般に同程度であり、E4 の用量増加に伴う用量に関連する傾向は認められず、E4＋DRSP 又は LNG の投与を受けた被験者と EE＋DRSP の投与を受けた被験者の間で差は認められなかった。さらに、平均プロゲステロン及びテストステロン値において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。テストステロン値の大半は定量限界を下回ったため、投与群間の真の直接比較は不可能であることから、テストステロンの結果は、慎重に解釈すべきである。

全般に、成長ホルモンパラメータは投与周期全体で一定を維持した。ただし、インスリン様成長因子（IGF）1 は EE＋DRSP 群の被験者で低下したが、E4＋DRSP 又は LNG 群の被験者では比較的安定な値を維持した。インスリン様成長因子結合蛋白（IGFBP）1 及び成長因子値は全ての投与群において投与周期全体でベースラインと比較して上昇した。ただし、IGFBP1 値は E4 5 mg＋LNG 群では上昇しなかった。ステロイドホルモンパラメータであるエストロン（E1）及び硫酸エストロン（E1S）は、EE＋DRSP 投与群、E4 10 mg＋DRSP 群及び全ての E4＋LNG 投与群において第 3 投与周期の 24 日目にベースラインから低下した。E1 及び E1S のいずれにおいてもベースラインからの

変化について E4 の用量との関連性は裏付けられなかった。
E4＋DRSP 群の被験者は、最終投与後約 17 日が初回排卵日となり、E4 5 mg と 10 mg との明確な差はみられなかった。初回排卵までの平均日数は E4＋LNG 群の被験者で大幅に長かった（約 21 日）が、このレジメンにおける E4 の用量増加に伴う差は認められなかった。
投与周期間で、子宮内膜厚について E4 の用量増加に伴う用量反応性の傾向は認められなかった。
E4＋DRSP 群の被験者と EE＋DRSP 群の被験者との間、及び E4＋DRSP 群の被験者と E4＋LNG 群の被験者との間で、子宮内膜厚の顕著な差は記録されなかった。卵胞が 13 mm を超えた際の頸管粘液の有無は投与群間でばらつきがあり、明確な強い傾向はみられなかった。
腟出血パターンは投与周期間でばらつきがみられたが、投与群間の明確な傾向はみられなかった。
血漿中 E4 トラフ値は用量依存性の傾向を示し、E4 20 mg 用量レベルでは最も高い平均値が報告された。E4 5 mg 及び 10 mg 投与群の平均血漿中 E4 トラフ値は、E4＋LNG 群の被験者の方が E4＋DRSP 群の被験者より低かった。
E4 は E4 グルクロニドとして主に尿中に排泄され、E4 硫酸塩としての排泄は少量のみであった。非抱合型 E4 の尿中排泄率は低かった。

安全性の結果：
TE-AE の全体的な要約を下表に示す：

Type of TE-AE	Number (%) of subjects					
	5 mg E4/ DRSP N=17	10 mg E4/ DRSP N=19	20 µg EE/ DRSP N=20	5 mg E4/ LNG N=18	10 mg E4/ LNG N=17	20 mg E4/ LNG N=18
Subjects with:						
At least 1 TE-AE	17 (100)	17 (89.5)	17 (85.0)	17 (94.4)	16 (94.1)	18 (100)
At least 1 SAE	0	0	0	0	0	0
SAEs outcome death	0	0	0	0	0	0
Drug related TE-AEs	13 (76.5)	11 (57.9)	12 (60.0)	14 (77.8)	14 (82.4)	9 (50.0)
TE-AEs of known severe intensity	3 (17.6)	6 (31.6)	4 (20.0)	3 (16.7)	0	2 (11.1)
TE-AEs as primary reason for discontinuation	2 (11.8)	1 (5.3)	0	0	2 (11.8)	0
In-treatment pregnancy	0.	0	0	0	0	0

SAE = serious adverse event; TE-AE = treatment-emergent adverse event
引用元：ES-C01（資料番号 5.3.4.1-05）STUDY SYNOPSIS の表を引用

各投与群の被験者の 85%超が TE-AE を 1 件以上発現した。最も報告頻度が高かった事象は器官別大分類別に、感染症及び寄生虫症、胃腸障害、生殖系及び乳房障害、並びに神経系障害で、生殖系及び乳房障害の発現率は E4＋DRSP の投与を受けた被験者の方が E4＋LNG の投与を受けた被験者より高く、一方で皮膚及び皮下組織障害の発現率は E4＋LNG の投与を受けた被験者の方が E4＋DRSP の投与を受けた被験者より高かった。月経困難症及び乳房腫大を報告した被験者の割合は E4＋DRSP 群の方が E4＋LNG 群と比較して高かった。ざ瘡及び下痢の報告頻度は E4＋LNG 群の被験者の方が E4＋DRSP 群の被験者より高かった。
重度の TE-AE を報告した被験者は 0%～31.6%の範囲で、いずれかの投与群において被験者 2 例以上で報告された重度の TE-AE は嘔吐、インフルエンザ及び頭痛のみであった。治験薬と関連ありと判定された TE-AE は各投与群の被験者 50%以上で報告された。最も報告頻度が高かった治験薬と関連ありと判定された TE-AE は、下腹部痛、悪心、頭痛、月経困難症、乳房腫大、及びざ瘡であった。治験薬と関連ありと判定された頭痛の発現率は E4 の投与を受けた被験者の方が EE と比較してわずかに高く、治験薬と関連ありと判定されたざ瘡の発現率は E4＋LNG の投与を受けた被験者の

方が E4＋DRSP 又は EE と比較して高かった。
投与中止に至った TE-AE は全体で 5 例の被験者で報告された（E4 5 mg＋DRSP 群及び E4 10 mg＋LNG 群各 2 例、E4 10 mg＋DRSP 群 1 例）。これらの事象には疲労、気管支炎、感情不安定、頭痛、気分動揺、及びリビドー減退が含まれた。これらの事象のうち、頭痛のみが被験者 2 例以上で投与中止に至った。本試験中、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。血液学的検査、生化学検査又は尿検査の結果から、あるいはバイタルサイン又は身体検査の所見について、安全性上の懸念は生じなかった。

結論：
結論として、E4 5、10 又は 20 mg と DRSP 又は LNG のいずれかの併用投与は、検討した全ての投与周期で排卵抑制を生じ、HPO 軸及び卵巣の卵胞発育の抑制に非常に効果的であった。また、Hoogland スコアの結果から、E4 20 mg＋LNG 併用時に最大の効果を示すと考えられた。
肝機能に対する E4 の PD 作用の解析から、特に凝固線溶系パラメータ及び肝蛋白質（SHBG、CBG、APC 抵抗性、C 反応性蛋白及びアンジオテンシノーゲン）に対する影響は EE と比較して非常に小さいことが示された。
E4 は非常に良好な忍容性を示し、安全性上の懸念を示すエビデンスはなかった。

最終報告日：20■年 ■月 ■日

2.7.6.25 ES-C02 試験：

エステトロール水和物 15 mg 又は 20 mg とレボノルゲストレル 150 µg 又はドロスピレノン 3 mg の併用投与の周期コントロールをエストラジオール吉草酸エステル及びジエノゲストを含有する複合経口避妊薬と比較して評価した、無作為化、非盲検、多施設共同、用量設定試験

治験責任医師及び治験実施施設： 治験調整医師は治験責任医師である[redacted]（[redacted]、フィンランド）であった。治験実施施設はフィンランドの 10 施設であった。
開発の相：第 IIb 相
治験期間及び日付： 募集期間は約 6.5 ヵ月間（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）、治験期間は 12 ヵ月間（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）であった（最初の被験者の初回来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～最後の被験者の最終来院：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）。
目的： 本試験の主要目的は、E4 15 mg 及び 20 mg と LNG 150 µg 又は DRSP 3 mg の併用投与を 24：4 投与レジメンで実施した場合の膣出血パターン（周期コントロール）を評価することであった。 本試験の副次目的は以下の評価であった： - 排卵抑制 - SHBG に対する影響（改訂第 1 版で追加） - 妊娠率 - 健康、満足度、月経困難症、ざ瘡、及び体重 - E4-LNG 又は E4-DRSP と COC の併用投与後の月経再開 - 全般的な安全性及び受容性
試験方法： 本試験は無作為化、非盲検、多施設共同、用量設定試験であり、被験者を 5 つの投与群のいずれかに割り付けた。治験参加前のホルモン避妊薬の使用（新規開始又は他薬からの切り替え）及び治験実施施設に基づき層別化を実施した。被験者は連続した 6 投与周期にわたり治験薬の投与を受けた。
被験者数（合計及び各投与群）： 計画時：425 例、各投与群 85 例 合計投与例数：389 例（無作為化 396 例、うち 7 例は治験薬投与を開始しなかった） - Qlaira®投与群 78 例［エストラジオール吉草酸エステル（E2V） 1/2/3 mg 及びジエノゲスト（DNG）］0/2/3 mg） - E4 20 mg/LNG 150 µg 投与群 77 例 - E4 20 mg/DRSP 3 mg 投与群 75 例 - E4 15 mg/LNG 150 µg 投与群 80 例（改訂第 1 版後に追加） - E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与群 79 例（改訂第 1 版後に追加）

診断基準及び主な選択基準：

以下の選択基準を全て満たした被験者を本試験の対象とした：

(1) スクリーニング時に 18 歳以上 35 歳以下で連続 6 周期にわたり COC を使用する意思がある女性

(2) 病歴、身体検査、臨床検査、及びバイタルサインに基づき、身体的及び精神的な健康状態が良好であると治験責任医師が判断した者

(3) スクリーニング前の月経周期が規則的（24～35 日）である

(4) BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下である

(5) 書面による同意を示す意思がある

また、主な除外基準は以下の通りであった（詳細な除外基準は報告書の本文を参照）：

(1) 無作為化前の過去 3 ヵ月間のホルモン避妊法の使用（本除外基準はスクリーニング時点でホルモン避妊薬を使用していなかった女性のみに適用）

(2) 過去 3 ヵ月間のプロゲスチンのみの避妊法（例：ミニピル、インプラント又は子宮内器具）の使用、あるいは過去 6 ヵ月間のプロゲスチンデポ製剤又はホルモン注射による避妊法（例：[redacted]）の使用

(3) フィトエストロゲンの使用

(4) 分娩又は妊娠中絶後に自然月経が開始しなかった

(5) スクリーニング前 2 ヵ月以内に分娩後又は妊娠中絶後の状況である

(6) 過去にホルモン避妊法を正しく使用している期間に妊娠した

(7) 治験開始前 1 年以内に腟細胞診で異常が認められた場合

(8) 未治療のクラミジア感染

(9) 乳癌が認められる又は疑われる、あるいは乳癌の既往歴がある場合

(10) スクリーニング時の病歴、臨床検査結果、身体検査及び婦人科検査のレビューで臨床的に関連する異常があると治験責任医師が判断した場合

(11) ステロイド避妊薬が禁忌である場合

(12) 以下の薬剤のいずれか又は複数の使用：

- 降圧薬
- 現在又は治験薬開始前 2 ヵ月以内の以下の薬剤の使用：フェニトイン、バルビツール酸系、プリミドン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、トピラマート、フェルバメート、リファンピシン、ネルフィナビル、リトナビル、グリセオフルビン、ケトコナゾール、性ステロイド薬（投与前及び投与後の避妊法を除く）、及びセイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）を含有する生薬

(13) スクリーニング前 2 ヵ月以内に他の被験薬の投与を受けた場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は E4 15 mg 又は 20 mg と LNG 150 µg 又は DRSP 3 mg の併用投与で、錠剤として供給され、各 1 錠、計 2 錠として経口投与した。

投与群：

- E4 20 mg と LNG 150 µg の併用投与
- E4 20 mg と DRSP 3 mg の併用投与
- E4 15 mg と LNG 150 µg の併用投与（改訂第 1 版で追加）
- E4 15 mg と DRSP 3 mg の併用投与（改訂第 1 版で追加）

1 投与周期（28 日間）は以下の構成とした：

- 1～24 日目：1 日に E4 1 錠及び LNG 又は DRSP 1 錠を投与
- 25～28 日目：1 日にプラセボ 2 錠を投与

被験薬は実薬錠剤 24 錠及びプラセボ錠剤 4 錠のブリスター包装で供給された。使用したロット番号は E4 20 mg 錠が H0962A、E4 15 mg 錠が H0998、それぞれ外観が一致するプラセボが H0821 及び H0997、また DRSP 錠が H0961A、LNG 錠が H0844、DRSP 及び LNG の外観が一致するプラセボが H0821 及び H0997 であった。

対照治療：

対照治療は Qlaira（E2V 1/2/3 mg 及び DNG 0/2/3 mg；錠剤の組成は周期全体で変動）で、市販包装の錠剤として供給され、経口投与した。

1 投与周期（28 日間）は以下の構成とした：

- 1～26 日目：1 日当たり Qlaira 1 錠
- 27～28 日目：1 日当たりプラセボ 1 錠

対照薬は実薬錠剤 26 錠及びプラセボ錠剤 2 錠のブリスター包装で供給された。ロット番号は WED8DP であった。

投与期間：

1 投与周期を 28 日間として 6 投与周期（被験薬は 24：4 投与レジメン、対照治療は 26：2 投与レジメン）

評価基準：

主要パラメータ：

- 周期コントロールについて、被験者が治験日誌を用いて毎日記録した腟出血パターン及び錠剤の服用状況に基づき評価した。

副次パラメータ：

- 排卵抑制について、最初の 4 投与周期中に週 1 回（周期 7、14、21 及び 28 日目）採取した早朝尿中のプレグナンジオールグルクロニドの測定により評価した。
- SHBG に対する影響について、スクリーニング時（ベースライン、Visit 1）、投与中（Visit 6）、及び投与終了時（Visit 7）に採取した血液検体中の SHBG の測定により評価した（改訂第 1 版で追加）。
- 妊娠率について投与中の妊娠発現率から評価した。
- 被験者の満足度及び健康関連の影響について、患者報告式アウトカム質問票（自己報告式質問票）により評価した。
- 皮膚検査（ざ瘡）をスクリーニング時（ベースライン、Visit 1）、無作為割付時（Visit 2）、投与中（Visit 6）、及び第 6 投与周期終了時（Visit 7）又は早期中止時に 4 段階スケール（なし、軽度、中等度、重度）で実施した。

- 体重を各治験来院時に測定した。
- 治験薬投与後の月経再開について、追跡調査連絡時に確認した（被験者が妊娠希望などにより治験薬投与終了時に新規のホルモン避妊法を継続していなかった場合のみ）。
- 受容性について、治験薬の投与中止率及び中止理由の解析により評価した。
- 安全性データを、通常の臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び腟細胞診の確認、身体検査、婦人科検査及び乳房検査の実施、並びに有害事象のモニタリングにより取得した。

統計手法：

有効性解析：本試験は探索的であり、その目的は最終段階である第 III 相開発で選択すべき用法用量の決定に役立つと考えられる情報の収集であった。本試験は記述的であり、比較解析は実施しなかったが、全ての主要評価項目及び出血に関する副次評価項目について、各投与群及び各投与周期の両側 95% CI を算出した（2 項法）。これらの比較は Qlaira 投与群を対照群として用いて 4 つの併用投与群の全てについて各評価項目の発現率の間で実施した。探索的試験であったため、主要解析は PP 解析対象集団で実施した。対応する解析を intent-to-treat（ITT）解析対象集団でも実施した。全ての副次解析は modified PP（mPP）又は modified ITT（mITT）解析対象集団を用いて実施した。

安全性解析：安全性解析は all-subjects-treated 解析対象集団で実施した。安全性データの解析では集計及び頻度のみを提示した。基準範囲外の値は個々のデータ一覧でフラグを表示した。安全性臨床検査データ及びバイタルサインは記述統計を用いて要約した。また、ベースラインからの絶対的及び相対的変化について計算を実施した。

人口統計学的及びベースライン特性：

本試験の被験者は全て女性であった。 all-subjects-treated 解析対象集団の平均年齢は 24.1 歳（範囲：18～35 歳）であった。2 例以外は全て白人であった。被験者は平均身長 166.4 cm（範囲：151～188 cm）、平均体重 62.9 kg（範囲：44.0～95.0 kg）、及び平均 BMI 22.7 kg/m^2（範囲：17.6～30.8 kg/m^2）であった。喫煙習慣を除き、人口統計学的及びベースライン特性は全般的に投与群間で釣り合っていた。喫煙者の割合は E4 20 mg/DRSP 群の 10.7%から E4 20 mg/LNG 群の 24.7%まで差があった。

有効性の結果：

本治験実施計画書の目的は、消退出血が認められなかった被験者が 20%以下となる被験者や、周期内の月経中間期出血がみられた被験者が 20%以下となる投与法を見出すことであった。第 6 投与周期でこれらの両基準を満たした投与群は E4 15 mg/DRSP 群及び E4 20 mg/LNG 群の 2 群のみであった：

- 消退出血がみられなかった被験者の割合は、本試験全体を通して全ての E4 投与群で 20%未満であり、PP 解析対象集団において Qlaira 群（第 6 投与周期では被験者の 27.1%）と比較して大幅に低い割合であった。消退出血が認められなかった被験者の割合は、主要解析の対象とした周期（第 2、3 及び 6）において E4/DRSP 群では非常に低く、本試験全体でいずれの投与周期でも消退出血がみられなかった被験者は 2 例以下（4%未満）であった。これとは対照的に、第 6 投与周期において消退出血がみられなかったと報告された被験者の割合は、E4/LNG 群では 14.0～18.5%、Qlaira 群では 27.1%であった。
- 周期内の月経中間期出血がみられた被験者の割合は、PP 解析対象集団において Qlaira 群及び E4 15 mg/LNG 群で最も高く、E4/DRSP 群で全般的に最も低かった。第 6 投与周期に月経中間期出血が報告された被験者の割合が 20%未満であった投与群は E4 20 mg/LNG 群（18.9%）及び E4 15 mg/DRSP 群（16.9%）であった。1 つの例外（第 4 投与周期の E4 20

mg/DRSP 群）を除いた、その他全ての投与周期中の全ての投与群で、月経中間期出血が報告された被験者の割合は 20%を上回った。

- 月経中間期出血／点状出血が認められた被験者の割合は、PP 解析対象集団において主要解析の対象周期全体で E4/DRSP 群の方が他の投与群と比較して全般的に低かった。第 6 投与周期までに、E4 15 mg/DRSP 群における発現率は全ての投与群のうち最も低く（33.8%であったのに対し Qlaira 群では 47.8%）、Qlaira 群で月経中間期出血／点状出血がみられた被験者の割合との差は 13.9%低い結果となった（95% CI：30.51、2.68）。PP 解析対象集団において第 6 投与周期の月経中間期出血／点状出血の発現率は E4 20 mg/LNG 群が 41.5%、E4 15 mg/LNG 群が 48.3%であった。

  投与別の月経中間期出血／点状出血の最大の程度は、Qlaira 群では経時的に増大し（すなわち出血量が多い女性の割合が上昇）、E4 20 mg/LNG 群及び E4 20 mg/DRSP 群では経時的に低下し（すなわち出血量が少ない女性の割合が上昇）、E4 15 mg/LNG 群及び E4 15 mg/DRSP 群では軽微な変動を示し全般的に不変であった。

  投与周期中の周期日別の月経中間期出血の発現率は、第 1 投与周期後の全ての周期で Qlaira 群及び E4 15 mg/LNG 群が最も高く（第 6 投与周期で連日の月経中間期出血が認められた被験者の割合が最大 16%）、E4 15 mg/DRSP 群が最も低かった（第 6 投与周期で連日の月経中間期出血が認められた被験者の割合が最大 3%）。第 2～6 投与周期の周期日別にみた月経中間期出血が認められた被験者の割合は、特に Qlaira 群及び E4 15 mg/LNG 群で、月経中間期出血が認められた期間のうち後半（15～24 日目）の方が高かった。第 6 投与周期の 12～24 日目に 2 日以上の月経中間期出血が報告された被験者の割合は、Qlaira 群が 15%以下、E4 15 mg/LNG 群が 14%以下、E4 20 mg/DRSP 群が 11%以下、E4 20 mg/LNG 群が 9%以下、及び E4 15 mg/DRSP 群が 3%以下であった。
- 層別化による解析では、周期日別の月経中間期出血の発現率は、最初の 5 投与周期では全ての投与群で COC を新規に開始した被験者の方が COC を切り替えた被験者と比較して高かったが、第 6 投与周期までには COC を切り替えた被験者と同様の値に低下した。全般的に、周期日別の月経中間期出血の発現率は全ての投与周期で低かった。
- 周期日別の月経中間期出血／点状出血の発現率についても、全ての周期で両方の E4/DRSP 群で最も低かった。PP 解析対象集団において E4/DRSP 群では被験者の 12～34%、他の投与群の被験者では 16～46%で第 1 投与周期中に月経中間期出血又は点状出血がみられ、その後は第 2 投与周期までに著しく低下し、E4/DRSP 群及び E4 20 mg/LNG 群ではその後の周期も低値を維持した。第 5 及び 6 投与周期まで、周期日別の月経中間期出血／点状出血の発現率は E4 15 mg/DRSP 群で最も低かった（第 6 投与周期の大半の周期日の発現率が 3～8%であったのに対し、他の E4 投与群では 9～19%、Qlaira 群では 10～27%であった）。
- 全体として、主要解析の対象周期に月経中間期出血／点状出血がみられた被験者の割合は、いずれの E4 投与群でも Qlaira 群との比較 12 件中 8 件で Qlaira 群より低く、DRSP 投与群では E4 は Qlaira との比較 6 件中 5 件で低値、LNG 投与群では E4 は Qlaira との比較 6 件中 3 件で低値であった。
- 本試験期間中に月経中間期出血／点状出血がみられた平均日数は全ての E4 投与群で低下したが、Qlaira 群では比較的一定のままであった。第 1 投与周期の PP 解析対象集団にお

ける月経中間期出血／点状出血がみられた平均日数は、Qlaira 群の 6.5 日から E4 20 mg/DRSP 群の 7.4 日の範囲であった。しかし、第 6 投与周期までには、月経中間期出血／点状出血がみられた平均日数は E4 15 mg/DRSP 群では 3.7 日に減少し、他の E4 投与群では 4.4～5.4 日の間で、Qlaira 群では最も多かった（6.0 日）。

- E4 投与を受けた全ての被験者計 389 例で排卵がみられず（最初の 4 投与周期中に採取した尿検体中のプレグナンジオールグルクロニドの測定により判定された）、かつ妊娠がみられなかったことから、全ての E4 投与群における排卵抑制作用が示された。
- データが得られた COC を新規に開始した被験者において、mPP 解析対象集団の平均 SHBG 値は、LNG 投与群でスクリーニング後に低下し（スクリーニング時は 58.2～62.7 nmol/L であったのに対し第 6 投与周期／調査終了時では 31.6～34.7 nmol/L）、他の全ての投与群では上昇した（スクリーニング時は 54.0～64.9 nmol/L であったのに対し第 6 投与周期／調査終了時では 83.4～92.0 nmol/L）。
- 全ての被験者における投与中の平均 SHBG 値は、第 4 投与周期及び第 6 投与周期／調査終了時の両方で mPP 解析対象集団について E4/LNG 群が最も低く（平均値 28.9～36.9 nmol/L）、Qlaira 群及び E4/DRSP 群では高かった（平均値 87.5 ～106.4 nmol/L）。
- 本治験終了後に新規の COC を開始しなかった被験者のうち、E4 を服用していた被験者に月経再開の妨げはみられなかった。E4/LNG、E4/DRSP 又は Qlaira の使用中止後、4 例を除く全ての被験者で最初の 2 ヵ月以内に自然月経が再開し、2 例（E4 15 mg/LNG 群）では 2～4 か月以内に自然月経が再開し、2 例（E4 15 mg/LNG 群）では治験薬投与後の初回周期内に妊娠が認められた（妊孕性の回復が確認された）。

- 最初の 3 周期の間、満足度又は健康関連の生活の質が低下し、続く 4～6 周期でも更なる改善が認められたことにより、全ての治療群で来院間の変化は認められなかった。一般に、Qlaira 及び DRSP を含む群では、LNG を含む群よりも、以前の来院時（第 4 投与周期）と比較して第 6 投与周期で改善した（良くなった又はかなり良くなった）と報告した被験者の割合が高かった。
  - 質問 1（一般的な感情）、2a（気分）、2b（性生活）、及び 2d（全体的な効果）については、どの治療群の被験者の大多数（被験者の 70%以上）も、以前の来院時から第 6 投与周期までで変化がないと報告した。第 6 投与周期で気分が良くなった、又はかなり良くなったと回答した被験者の割合は、LNG を含む群（1～14%）よりも Qlaira 及び DRSP を含む群（10～19%）で高かった。この結果と一致して、これらの質問に対して悪化したと答えた被験者の割合は、LNG を含む群（8～16%）では他の群）（4～10%）と比較して高かった。
  - 月経前の不調に対する治験薬の影響についての質問（質問 2c）で、全体で被験者の 59.6%が第 6 投与周期に前回来院と比較して変化なしと報告し、全ての投与群でかなりの割合の被験者が良くなった又はかなり良くなったと報告し（全体で 30.7%）、その割合は E4 20 mg/DRSP 群（32.9%）で最も高く、E4 15 mg/LNG 群（27.0%）で最も低かった。E4 15 mg/LNG 群で良くなった又はかなり良くなったと報告した被験者の割合が少なかった理由として、月経前の不調が悪くなった又はかなり悪くなったと報告した被験者の割合（20.3%）が他の投与群（2.7～11.1%）と比較して大幅に高かった点が挙げられる。
  - 治験薬に対する満足度についての質問（質問 3）で、いずれの投与群でも被験者の 50%超が満足している又は非常に満足していると第 6 投与周期に報告し、E4 15 mg/DRSP 群（73.1%）ではその割合が最も高かった。満足していない又は非常に満足

していないと報告した被験者の割合は、Qlaira 群及び DRSP 投与群（12～14%）の方が LNG 投与群（18～23%）より低かった。
- 質問の時点での投与周期中に使用していた治験薬の使用を検討したいかについての質問（質問 4）で、はいと回答した被験者の割合は Qlaira 群及び DRSP 投与群（36～42%）の方が LNG 投与群（21%）より低かった。

安全性の結果：

TE-AE の発現率は、下表に示す通り、Qlaira 群、2 つの E4/LNG 群、及び E4 20 mg/DRSP 群では同様であり（71.8%～80.0%）、E4 15 mg/DRSP 群ではわずかに低かった（64.6%）。
投与群全体のうち被験者の 23.1%～45.5%で治験薬と関連ありと判定された TE-AE が報告され、被験者の大半は軽度又は中等度の TE-AE の報告であった。死亡の報告はなく、SAE は 1 件のみ報告され、治験薬と関連なしと判定された（Qlaira 群）。本試験中に投与期間中の妊娠の報告はなかった。

Type of TE-AE	Number (%) of subjects (AST population)				
	Qlaira N=78	20 mg E4/ 150 µg LNG N=77	20 mg E4/ 3 mg DRSP N=75	15 mg E4/ 150 µg LNG N=80	15 mg E4/ 3 mg DRSP N=79
TE-AEs	56 (71.8)	57 (74.0)	60 (80.0)	60 (75.0)	51 (64.6)
Deaths	0	0	0	0	0
SAE	1 (1.3)	0	0	0	0
TE-AEs leading to withdrawal [a]	4 (5.1)	12 (15.6)	8 (10.7)	10 (12.5)	5 (6.3)
TE-AEs of known severe intensity	3 (3.9)	2 (2.6)	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (3.8)
Drug-related TE-AEs	18 (23.1)	35 (45.5)	31 (41.3)	28 (35.0)	20 (25.3)
Pregnancy	0	0	0	0	0

AST = all-subjects-treated; DRSP = drospirenone; E4 = estetrol; LNG = levonorgestrel; N = number of subjects in the AST population; SAE = serious adverse event; TE-AE = treatment-emergent adverse event.

[a] In addition to these 39 subjects who had a TE-AE leading to withdrawal, 2 further subjects were reported as discontinuing the study due to a pre-treatment event.

引用元：ES-C02（資料番号 5.3.4.1-06）Table 12.5.8.0 を引用

最も報告頻度が高かった SOC は感染症及び寄生虫症、並びに皮膚及び皮下組織障害であった。最も報告頻度が高かった TE-AE かつ治験薬と関連ありと判定された TE-AE は頭痛及びざ瘡の 2 種類で、いずれも用量関連性の発現率の上昇がみられた。

TE-AE として報告された頭痛（全体及び治験薬と関連あり）の発現率は、E4 20 mg の両投与群（全体：E4 20 mg/LNG 群 16.9%、E4 20 mg/DRSP 群 25.3%）の方が E4 15 mg の両投与群（全体：E4 15 mg/LNG 群 10.0%、E4 15 mg/DRSP 群 7.6%）より高く、頭痛の全体の発現率は E4 15 mg/DRSP 群で最も低かった。TE-AE として報告された頭痛の全体の発現率は Qlaira 群（16.7%）では E4 20 mg 投与群と同様であった。
TE-AE として報告されたざ瘡（全体及び治験薬と関連あり）の発現率は、LNG 投与群（全体：E4 20 mg/LNG 群 26.0%、E4 15 mg/LNG 群 15.0%）の方が同一用量の E4 の DRSP 投与群（全体：E4 20 mg/DRSP 群 14.7%、E4 15 mg/DRSP 群 7.6%）と比較して高く、E4 15 mg/LNG 群では E4 20 mg/DRSP 群と同程度であった。E4 15 mg/DRSP 投与群では TE-AE として報告されたざ瘡の件数が最も少なく、治験薬と関連ありと判定された TE-AE として報告されたざ瘡の発現率は E4 15 mg/DRSP 投与群で最も低く（被験者の 5.1%）、E4 20 mg/LNG 群では最も高く（被験者の 23.4%）、Qlaira 群では 9.0%であった。
投与群間で顕著な差が認められたその他の TE-AE は乳房圧痛で、E4 20 mg/DRSP 群では 6 例（8.0%）で治験薬と関連ありと判定された TE-AE として報告されたのに対し、他の全ての投与群では報告なし又は 1 例のみの報告であった。
重度の TE-AE はいずれの投与群でも被験者の 1.3%～3.9%で報告された。重度の TE-AE は 1 種類を除き全て、いずれの投与群でも 1 例のみの報告であり、月経困難症は E4 20 mg/LNG 群で 2 例において重度と報告された。
血液学的検査、生化学検査又は尿検査の評価、身体検査又はバイタルサイン、あるいは乳房超

音波検査及び経腟超音波検査のいずれにおいても、明らかな用量関連性又は薬剤関連性の変化の傾向はみられなかった。
平均子宮内膜厚は全ての投与群で 6 投与周期の治験薬投与後に同様の程度まで減少した。全体として、全ての投与群間の平均値はベースライン（Visit 1）の 4.32 mm から第 6 投与周期／調査終了時（Visit 7）の 3.12 mm まで減少した。
Qlaira 群及び E4 15 mg/DRSP 群では全ての投与群のうち治験薬の投与を中止した被験者の割合が最も低く（Qlaira 群 10.3%、E4 15 mg/DRSP 群 8.9%）、受容性が最も高かった。これに対し E4 20 mg/LNG 群では 29.9%、E4 15 mg/LNG 群では 25.0%、E4 20 mg/DRSP 群では 20.0%であった。また、Qlaira 群又は E4 15 mg/DRSP 群のいずれでも腟出血のため治験薬の投与を中止した被験者の報告はなかった。新規に COC を開始した被験者と COC を切り替えた被験者を対象に、有害事象による投与中止の発現率に基づき受容性についてサブグループ解析した結果、受容性は新規に COC を開始した被験者の全ての投与群間で同様であったのに対し、COC を切り替えた被験者では Qlaira 群及び E4 15 mg/DRSP 群で最も高い受容性が示された。
皮膚検査でのざ瘡の評価では、軽度又は中等度のざ瘡を発現した被験者の割合は、E4 15 mg/DRSP 群で最も低かった。本試験終了時に重度のざ瘡を報告した被験者はいなかった。ざ瘡の重症度の悪化（なしから軽度又は中等度、あるいは軽度から中等度）が報告された被験者数は LNG 投与群の方が他の投与群より著明に多く（E4 15 mg/LNG 群 14 例、17.9%及び E4 20 mg/LNG 群 20 例、26.0%）、E4 15 mg/DRSP 群では最も少なく（4 例、5.1%）、Qlaira 群では 11 例（14.5%）であった。ざ瘡の最も大幅な改善（軽度又は中等度からなし、あるいは中等度から軽度）が認められたのは E4/DRSP 投与群で、E4 20 mg/DRSP 群で 11 例（14.7%）、E4 15 mg/DRSP 群で 11 例（13.9%）であったのに対し、E4 15 mg/LNG 群では 3 例（3.8%）、E4 20 mg/LNG 群では 6 例（7.8%）、Qlaira では 5 例（6.6%）であった。

結論：

E4 15 mg/DRSP 3 mg 投与法は E4 投与群のうち最適なベネフィット／リスク比を示すと考えられる。E4 15 mg/DRSP 投与法は、本試験で目的とした、消退出血がみられなかった被験者の割合が 20%以下であることや、周期内の月経中間期出血がみられた被験者の割合が 20%以下であることを満たしていた。E4 15 mg/DRSP 投与群では第 6 投与周期における周期内の月経中間期出血の発現率が最も低く（被験者の 16.9%）、消退出血がみられなかった被験者の割合が 4%未満で（第 6 投与周期で 3.5%）、SHBG 値の変化が小さく、TE-AE として報告されたざ瘡の件数が最も少なかった。また、PP 解析対象集団で出血がみられた被験者に対する点状出血がみられた被験者の割合は、大半の投与群で経時的に極めて一定で（被験者の 10%の範囲内での変動）、月経中間期出血がみられた被験者の割合と比較して、不定期の点状出血がみられた被験者の割合及び月経中間期出血がみられた被験者の割合は、E4 15 mg/DRSP 群では第 6 投与周期までに 10%超低下した。

したがって、本試験では E4 と DRSP 又は LNG の併用投与が有効性及び安全性に関してどのように作用するかに関する確固たる情報が得られた。E4/DRSP 及び E4/LNG 併用投与ではいずれも周期コントロールに関して Qlaira より良好な結果が得られた。E4
15 mg/DRSP 3 mg 投与法は最も好ましい特性を示し、今後の第 III 相臨床開発における使用が好ましい併用投与であると考えられる。

最終報告日：20■年 ■月 ■日

2.7.6.26 FSN-013P-05 試験

治験の標題

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）

治験責任医師名

[redacted]、他 17 名

治験実施施設

[redacted]、他 17 施設

公表文献

該当なし

治験期間

1 年 6 箇月

最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

最終の被験者の観察（検査）が完了した日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発のフェーズ

第 II 相、臨床薬理試験

目的

日本人の子宮内膜症患者を対象に、FSN-013（E4/DRSP 配合錠）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]配合錠（EE ベータデクス／DRSP 配合錠）を参照薬として、疼痛改善効果を探索的に検討するとともに、血液凝固線溶系及び内分泌系に対する薬力学的作用、薬物動態並びに安全性を検討する。

治験方法

治験デザイン：多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間

投与期間：84 日間（28 日／周期、3 周期）

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：無作為化された被験者数として 1 群 40 例、計 80 例

解析時：

安全性解析対象集団（SAS）86 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 41 例）

最大の解析対象集団（FAS）86 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 41 例）

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）

85 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 40 例）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

薬物動態解析対象集団（SAS）86 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 41 例）

被験者の組入れ基準

選択基準

（1） 以下のいずれかにより子宮内膜症と診断された日本人患者

1） 開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）により子宮内膜症と診断されている患者

2） 画像診断［TVUS 又は核磁気共鳴画像法（MRI)］により卵巣チョコレート嚢胞が認められた患者

（2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上 50 歳未満の患者

（3） Visit 1 直前及び以降、Visit 3 までの無作為割付け前の 2 回の月経周期中に、以下が確認された患者

1） 骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の視覚的アナログスケール（VAS）の最高値が 40 mm 以上であった患者

2） 月経周期が 25～38 日の患者

（4） Body mass index（BMI）が 30 未満の患者

（5） 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者

除外基準

（1） スクリーニング前 6 箇月以内に診断の確定していない異常性器出血を認めた患者

（2） 年齢 40 歳以上で卵巣チョコレート嚢胞の長径が 10 cm を超える患者

（3） 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められる患者

（4） スクリーニング前 2 箇月以内に、嚢胞穿刺（経腟アルコール固定等)、開腹、又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）による子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者

（5） 子宮内膜症症状（中等度、高度の痛み）の治療で経口避妊配合剤やプロゲスチンを含むホルモン治療が無効であった患者

（6） 治験責任医師等により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断された患者

（7） 悪性腫瘍（例、子宮頸部上皮内腫瘍、子宮頸癌、乳癌）の既往又は合併がある患者。ただし、非メラノーマ性皮膚癌は可とする。

（8） 深部静脈血栓症、血栓性静脈炎（表在性を除く)、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患等の既往、又は合併がある患者

（9） 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者

（10）前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者

（11）肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往がある心臓弁膜症の患者

（12）血管病変を伴う糖尿病（例、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）の患者

（13）血栓性素因のある患者（例、アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症等）

（14）抗リン脂質抗体症候群の患者（例、抗リン脂質抗体陽性又は不明の全身性エリテマトーデス等）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

（15）同意取得後 4 週以内に手術を予定している患者又は同意取得前 2 週以内に手術を受けた患者、あるいは同意取得時に長期安静状態の患者
（16）重篤な肝障害（例、急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変等）の合併がある患者
（17）肝腫瘍のある患者
（18）腎障害（糸球体濾過量< 60 mL/min/1.73 m^2）又は急性腎不全の患者
（19）心疾患（例、合併のない心臓弁膜症等）の既往又は合併がある患者
（20）高血圧症患者（収縮期血圧 140 mmHg 又は拡張期血圧 90 mmHg 以上）
（21）耳硬化症の患者
（22）妊娠中に黄疸、持続性瘙痒症、又は妊娠ヘルペスの既往がある患者
（23）妊婦又は妊娠している可能性のある女性
（24）登録前 6 週以内に出産又は妊娠中期に流産した患者
（25）母乳による育児を行っている女性
（26）被験薬の成分に対し過敏性素因のある患者
（27） EE/DRSP※ 配合錠に対して禁忌の患者
（28）性ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用又は過敏症の既往がある患者
（29）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者
（30）スクリーニング前 1 箇月以内に以下のいずれかの薬剤を投与された患者
- 性ステロイドホルモン（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、低用量経口避妊薬、黄体／卵胞ホルモン配合剤）
- 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト・アンタゴニスト、テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗薬、アロマターゼ阻害薬
- 月経困難症、子宮内膜炎、月経痛の適応を有する漢方薬
- 抗血液凝固薬
- 高コレステロール血症薬、抗糖尿病薬（インスリン含む）、血清カリウム濃度に影響を与える薬剤［アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、カリウム保持性利尿薬、アルドステロンアンタゴニスト］
- マイナートランキライザー、鎮痙薬

（31）以下のいずれかの薬剤、サプリメント、又は食品を継続使用又は登録前 1 箇月以内に継続使用していた患者
- CYP3A4 誘導薬（例、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート等）
- CYP3A4 阻害薬（例、コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、グレープフルーツジュース等）
- HIV プロテアーゼ阻害薬、HCV プロテアーゼ阻害薬、又は非核酸系逆転写酵素阻害薬

（32）本治験期間中に子宮内膜症に伴う疼痛の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者

※新薬承認情報提供時に置き換えた

（33）スクリーニング前 1 箇月以内に他の治験に参加した患者、又はスクリーニング前 3 箇月以内に他の治験薬を投与された患者。なお、国内で既承認の有効成分を含む他の経口避妊薬の治験に参加し、スクリーニング前 2 箇月以内にその治験を完了した患者

（34）治験期間中、妊娠を希望する患者若しくは、性交の禁止又は避妊(※)を実施することに同意しない患者

（※）日本で承認又は認証されているバリア型避妊器具（男性用ラテックスコンドーム又は避妊ペッサリー）の使用

（35）その他、治験責任医師等が不適格と判断した患者

治験薬、用量及び投与方法、製造番号

被験薬：

FSN-013（E4 15 mg/DRSP 3 mg 配合錠）

用量及び投与方法：

28 日間を 1 周期とし、月経開始初日より 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 24 日間連日経口投与した後、4 日間プラセボを 1 日 1 錠毎日一定の時刻に経口投与する。

参照薬：

[redacted]配合錠（EE ベータデクス 0.020 mg/DRSP 3 mg 配合錠）

用量及び投与方法：

28 日間を 1 周期とし、月経開始初日より 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に経口投与する。24 日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25 日目以降に 3 日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、4 日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。また、投与 3 周期目の 25 日目～28 日目の 4 日間は休薬する。

製造番号：

FSN-013 群：WFL003、WFL006

EE/DRSP※　　配合錠群：WFL004、WFL005

治療期間：

24 週間（前観察期 4 週間、投薬期 12 週間、後観察期 8 週間）

評価項目及び評価基準

薬力学的作用：

最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

（1） 子宮内膜症に伴う疼痛スコア

（2） 月経困難症スコア

（3） 婦人科検査項目

（4） TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさ

（5） 臨床的全般改善度

（6） 臨床的全般満足度

（7） 血液凝固線溶系関連パラメータ：

プロテインS（総活性、総抗原量、比活性、遊離型抗原量）、TFPI抗原量、アンチトロンビン活性、APC感受性比（APTT、ETP）、D-ダイマー、フィブリノーゲン、第V因子活性、第VII因子活性、第X因子活性、プロトロンビン時間、プロテインC活性、プラスミノーゲン活性、tPA-PAI-1複合体、プロトロンビンフラグメントF1＋2、可溶性フィブリンモノマー複合体（定量）、APTT、SHBG

（8） 内分泌系関連パラメータ：

E2、プロゲステロン、LH、FSH

薬物動態：

E4、EE、DRSPの各血漿中未変化体濃度

安全性：

有害事象、臨床検査、身長、体重、バイタルサイン［体温（腋下）、血圧（収縮期血圧／拡張期血圧）、脈拍］、心電図、子宮内膜厚、性器出血

統計手法

薬力学的作用の解析：

PPSを対象に、以下の集計、解析を行った。最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS、血液凝固線溶系関連パラメータではFASによる解析も補完的に行った。

（1） 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

【解析対象】PPS、FAS

治験薬投与期の3周期投与における測定値及びベースラインからの変化量について、要約統計量を投与群別、評価時点別に算出するとともに、投与群毎に、評価時点別の推移図（平均値±標準偏差）を作成した。また、サブグループ（割付因子、以下同）ごとに同様な解析を行った。さらに、ベースラインからの変化量について、割付因子［最も高度な骨盤痛のVAS（下腹部痛・腰痛）（60 mm未満・60 mm以上）、合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）］を固定効果として、投与群別、評価時点別の調整済み平均値及び両側95%信頼区間を推定した。

（2） 子宮内膜症に伴う疼痛スコア

【解析対象】PPS

治験薬投与期の3周期投与における測定値及びベースラインからの変化量について、要約統計量を投与群別、評価時点別に算出するとともに、投与群毎に、評価時点別の推移図（平均値±標準偏差）を作成した。また、サブグループごとに同様な解析を行った。

（3） 月経困難症スコア

【解析対象】PPS

治験薬投与期の3周期投与における月経困難症スコア合計値及び各ドメイン（月経困難症の程度、鎮痛薬の使用）スコア値及びベースラインからの変化量について、要約統計量を投与群別、評価時点別に算出するとともに、投与群毎に、評価時点別の推移図

（平均値±標準偏差）を作成した。また、サブグループごとに同様な解析を行った。

(4) 婦人科検査項目

【解析対象】PPS

ダグラス窩硬結、子宮可動性制限、骨盤圧痛の各検査項目について、投与前後のシフトテーブル（高度、中等度、軽度、なし）を投与群別に作成した。また、サブグループごとに同様な解析を行った。

(5) TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさ

【解析対象】PPS

チョコレート嚢胞の数、大きさ（長径・体積）について、投与群別、評価時点別に要約統計量を算出した。

(6) 臨床的全般改善度

【解析対象】PPS

臨床的全般改善度について、投与群別、評価時点別の頻度表を作成するとともに、評価時点間（Visit 4-Visit 5、Visit 5-Visit 6／中止時、Visit 6／中止時-Visit 7）のシフトテーブルを作成した。

(7) 臨床的全般満足度

【解析対象】PPS

臨床的全般満足度について、投与群別、評価時点別の頻度表を作成するとともに、評価時点間（Visit 4-Visit 5、Visit 5-Visit 6／中止時、Visit 6／中止時-Visit 7）のシフトテーブルを作成した。

(8) 血液凝固線溶系関連パラメータ

【解析対象】PPS、FAS

各血液凝固線溶系関連パラメータの測定値、ベースラインからの変化量及び変化率について、要約統計量を投与群別、評価時点別に算出するとともに、投与群毎に、評価時点別の推移図（平均値±標準偏差）を作成した。可溶性フィブリンモノマー複合体について 3.0 μg/mL 未満、3.0 μg/mL 以上の時点別頻度集計を行った。さらに、各血液凝固線溶系関連パラメータ測定値のベースラインからの変化率を目的変数、投与群を固定効果とする分散分析モデルを適用し、投与群間差の調整済み平均値（FSN-013 群－EE/DRSP※ 配合錠群）及び両側 95%信頼区間を、評価時点別に算出するとともに、評価時点別における各測定値の変化率について、投与群毎に Forest plot を作成した。また、投与群及び評価時点を固定効果、投与群評価時点を交互作用項とする分散分析モデルを適用し、投与群間差の調整済み平均値（FSN-013 群－ EE/DRSP※ 配合錠群）及び両側 95%信頼区間を、評価時点別に算出した。

(9) 内分泌系関連パラメータ

【解析対象】PPS

治験薬投与期の 3 周期投与における血清ホルモン濃度（E2、プロゲステロン、LH、FSH）、ベースラインからの変化量及び変化率について、要約統計量を投与群別、評価時点別に算出するとともに、投与群毎に、評価時点別の推移図（平均値±標準偏差）を作成した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

薬物動態の解析：

SAS を対象に、投与群別、解析用時点（投与前、投与～投与後 2 時間、投与後 2～6 時間、投与後 6～24 時間）別の E4、EE、DRSP 濃度の要約統計量を算出した。また、被験者毎に算出した投与後実経過時間と薬物濃度との散布図を作成した。さらに、母集団薬物動態解析法により、E4 及び DRSP の薬物動態に及ぼす被験者固有の変動要因について検討した。

安全性の解析：

SAS を対象に、以下の集計、解析を行った。

有害事象は最新版の医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA ver.24.0）を使用して読み替えを行い、治験期間中に発現した有害事象の投与群別の発現例数及び発現率を算出した。また、有害事象の重篤度、重症度別に発現頻度を集計した。副作用についても同様の解析を行った。また、臨床検査値、身長、体重、バイタルサイン［体温（腋下）、血圧（収縮期血圧／拡張期血圧）、脈拍］、心電図、子宮内膜厚について、要約統計量を投与群別・評価時点毎に算出した。性器出血について、投与群別、治験薬投与開始からの日数別に、性器出血（bleeding 又は spotting、bleeding のみ、spotting のみ）の例数と割合（%）を集計した。また、投与群別に治験薬投与期間中における bleeding 又は spotting、spotting のみの出血パターンに対して、出血のあった日数、出血事象の回数・平均期間・最長期間・期間の範囲の要約統計量を算出した。

結果の要約

薬力学的作用の結果：

最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS は、PPS 及び FAS において、FSN-013 群、EE/DRSP※ 配合錠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 FSN-013 群が-32.48±19.575 mm、EE/DRSP※ 配合錠群が-33.93±27.024 mm であった。

子宮内膜症に伴う各種疼痛の疼痛スコアは項目により多少の差異はあるものの、FSN-013 群、EE/DRSP※ 配合錠群ともおおむね投与期間を通じて減少が認められ、その疼痛の程度は両群間で有意差はなく同程度であった。

月経困難症の程度と鎮痛薬の使用との各ドメインからなる月経困難症スコアは、FSN-013 群、EE/DRSP※ 配合錠群とも 2 周期投与後、3 周期投与後／中止時に減少が認められたが、その程度は EE/DRSP※ 配合錠群の方が大きかった。また、月経困難症の程度及び鎮痛剤の使用についても月経困難症スコアと同様の結果が得られた。

鎮痛薬の使用は月経困難症スコアとほぼ同様に推移し、FSN-013 群、EE/DRSP※ 配合錠群とも Visit 5、Visit 6／中止時に減少が認められたが、その程度は EE/DRSP※ 配合錠群の方が大きかった。

婦人科検査項目（ダグラス窩硬結、子宮可動性制限、骨盤圧痛）の程度、チョコレート嚢胞の数、大きさは FSN-013 群、EE/DRSP※ 配合錠群とも投与前後の比較で改善傾向が認められた。

3 周期投与後／中止時の臨床的全般改善度については、「改善」以上が FSN-013 群で 28.9%（13/45 例）、EE/DRSP※ 配合錠群で 40%（16/40 例）であり、「やや改善」以上が FSN-013

※新薬承認情報提供時に置き換えた

群で 82.2%（37/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群で 72.5%（29/40 例）であった。3 周期投与後／中止時の臨床的全般満足度については、「大変満足」以上が FSN-013 群で 24.4%（11/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群で 32.5%（13/40 例）であり、「やや満足」以上が FSN-013 群で 75.5%（34/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群で 65.0%（26/40 例）であった。臨床的全般改善度及び臨床的全般満足度は各項目の割合に多少の差異はあるものの、おおむね両群で同程度であった。

血液凝固線溶系関連パラメータについて、PPS 及び FAS において、Visit6／中止時の Forest plot 及び血液凝固線溶系関連パラメータ分析（分散分析）では、FSN-013 群では EE/DRSP※ 配合錠群と比べ、ほぼ全ての項目で変化量が少なかった。また、変化率 0%の参照線付近に位置するほど各薬剤が該当のパラメータへ与える影響は少ないことを意味するが、その参照線から信頼区間が外れて有意差が認められた全ての項目で、FSN-013 群は EE/DRSP※ 配合錠群よりも変化率 0%の参照線付近に位置した。以下に EE/DRSP※ 配合錠群のみで有意差が認められるほど変化が大きく FSN-013 群では変化率に有意差が認められなかった項目、両群共に変化率に有意差が認められた項目及び両群の群間差で有意差が認められた項目をそれぞれ示す。 なお、両群の群間差で有意差が認められた項目については、いずれも FSN-013 群よりも EE/DRSP※ 配合錠群の変化が大きかったため有意差が認められたものである。

【 EE/DRSP※ 配合錠群のみで有意差が認められるほど変化が大きく FSN-013 群では変化率の有意差が認められなかった項目】

- D-ダイマー（FSN-013 群：16.457%、 EE/DRSP※ 配合錠群：75.927%）
- プロトロンビン時間（秒）（FSN-013 群：-1.59%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-4.91%）
- プロトロンビン時間（PT-INR）（FSN-013 群：-1.561%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-4.779%）
- 可溶性フィブリンモノマー（定量）（FSN-013 群：1.06%、 EE/DRSP※ 配合錠群：8.84%）
- プロテイン S（総抗原量）（FSN-013 群：0.163%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-16.554%）
- 第 V 因子活性（FSN-013 群：-1.7%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-8.9%）
- プロテイン C（FSN-013 群：3.0%、 EE/DRSP※ 配合錠群：13.7%）
- プロトロンビンフラグメント F1＋F2（FSN-013 群：1.3%、 EE/DRSP※ 配合錠群：47.6%）

【両群共に変化率に有意差が認められた項目】

- フィブリノーゲン（FSN-013 群：11.2%、 EE/DRSP※ 配合錠群：15.2%）
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）（FSN-013 群：-8.00%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-11.21%）
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（コントロール）（FSN-013 群：-0.63%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-0.73%）
- プロテイン S（総活性）（FSN-013 群：8.707%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-10.992%）
- プロテイン S（比活性）（FSN-013 群：8.987%、 EE/DRSP※ 配合錠群：6.728%）
- プロテイン S（遊離型抗原量）（FSN-013 群：7.8%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-13.6%）
- free TFPI 抗原量（FSN-013 群：-21.1%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-47.2%）
- APC 感受性比（APTT-based）（FSN-013 群：-1.650%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-3.462%）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

- APC 感受性比（ETP-based）（FSN-013 群：41.544%、 EE/DRSP※ 配合錠群：155.624%）
- 第 VII 因子活性（FSN-013 群：14.2%、 EE/DRSP※ 配合錠群：53.0%）
- 第 X 因子活性（FSN-013 群：17.4%、 EE/DRSP※ 配合錠群：32.1%）
- プラスミノーゲン活性（FSN-013 群：14.1%、 EE/DRSP※ 配合錠群：36.0%）
- SHBG（FSN-013 群：63.12%、 EE/DRSP※ 配合錠群：210.40%）

【両群の群間差で有意差が認められた項目】

- D-ダイマー （群間差：-59.470、信頼区間：-115.442,-3.498）
- プロトロンビン時間（秒）（群間差：3.32、信頼区間：0.88,5.76）
- プロトロンビン時間（PT-INR）（群間差：3.217、信頼区間：0.828,5.607）
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）（群間差：3.21、信頼区間：0.62, 5.79）
- プロテイン S（総活性）（群間差：19.699、信頼区間：13.995, 25.402）
- プロテイン S（総抗原量）（群間差：16.717、信頼区間：11.892, 21.543）
- プロテイン S（遊離型抗原量）（群間差：21.3、信頼区間：14.3, 28.4）
- free TFPI 抗原量（群間差：26.1、信頼区間：20.7, 31.6）
- APC 感受性比（APTT-based）（群間差：1.812、信頼区間：0.417, 3.207）
- APC 感受性比（ETP-based）（群間差：-114.081、信頼区間：-151.250,-76.911）
- 第 V 因子活性（群間差：7.2、信頼区間：2.9,11.6）
- 第 VII 因子活性（群間差：-38.8、信頼区間：-48.5,-29.2）
- 第 X 因子活性（群間差：-14.7、信頼区間：-21.2,-8.1）
- プロテイン C 活性（群間差：-10.7、信頼区間：-16.8,-4.5）
- プラスミノーゲン活性（群間差：-22.0、信頼区間：-29.6,-14.4）
- プロトロンビンフラグメント F1＋F2（群間差：-46.3、信頼区間：-67.5,-25.1）
- SHBG（群間差：-147.28、信頼区間：-178.26,-116.31）

内分泌系関連パラメータの変動は FSN-013 群と EE/DRSP※ 配合錠群は同程度であった。

薬物動態の結果：

被験者毎に算出した投与後実経過時間と薬物濃度の散布図から、E4（FSN-013 群）、EE（EE/DRSP※ 配合錠群）、DRSP（FSN-013 群及び EE/DRSP※ 配合錠群）ではいずれも投与前～投与後 2 時間に高い濃度がみられ、以降、漸減する推移が示された。また、E4 又は DRSP の母集団薬物動態解析では、観察された E4 及び DRSP 血漿中濃度は、それぞれ first order dual absorption and linear elimination two compartment model、及び first order absorption and linear elimination two compartment model を基本モデルとした。相関解析から E4 の全身クリアランス（CL）は BMI などの体格差との関連性が示唆されたが、DRSP も含め薬物動態に対する被験者固有の変動要因はみられなかった。

安全性の結果：

有害事象は FSN-013 群で 88.9%（40/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群で 92.7%（38/41 例）、副作用は FSN-013 群で 77.8%（35/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群で 90.2%（37/41 例）に発現した。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び副作用は FSN-013 群で

※新薬承認情報提供時に置き換えた

は認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群で 1 例に 1 件（深部静脈血栓症）認められた。重度の有害事象は FSN-013 群ではなく、 EE/DRSP※ 群で 1 例に 1 件（血栓性痔核）発現したが、重度の副作用は両群ともなかった。中止に至った有害事象及び副作用は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群では 1 例に 2 件（倦怠感、食欲減退）認められた。

FSN-013 群において発現頻度の高い基本語別の有害事象は発現率の高い順に、「月経中間期出血」が 68.9%（31/45 例）、「頭痛」が 17.8%（8/45 例）、「腹部不快感」、「悪心」、「重度月経出血」が各 6.7%（3/45 例）であり、発現頻度の高い基本語別の副作用は発現率の高い順に、「月経中間期出血」が 68.9%（31/45 例）、「頭痛」、「重度月経出血」が各 6.7%（3/45 例）であった。

EE/DRSP※ 配合錠群において発現頻度の高い基本語別の有害事象は「月経中間期出血」が 73.2%（30/41 例）、「頭痛」が 26.8%（11/41 例）、「悪心」が 22.0%（9/41 例）、「重度月経出血」が 12.2%（5/41 例）、「倦怠感」、「浮腫」、「上咽頭炎」が 7.3%（3/41 例）であり、発現頻度の高い基本語別の副作用は発現率の高い順に、「月経中間期出血」が 73.2%（30/41 例）、「悪心」が 22.0%（9/41 例）、「頭痛」、「重度月経出血」が各 9.8%（4/41 例）、浮腫が 7.3%（3/41 例）であった。

3 周期投与後の子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は FSN-013 群が 4.35±2.340 mm、 EE/DRSP※ 配合錠群が 3.73±1.666 mm であり、両群で同様の菲薄化が認められた。

性器出血パターン（bleeding 又は spotting）について、出血のあった日数は FSN-013 群が 30.4±14.58 日、 EE/DRSP※ 配合錠群が 27.4±14.29 日であり、出血事象の回数は FSN-013 群が 4.5±1.19 回、 EE/DRSP※ 配合錠群が 3.4±1.39 回であり、出血事象の平均期間は FSN-013 群が 7.32±4.750 日、 EE/DRSP※ 配合錠群が 8.65±5.137 日であり、FSN-013 群とEE/DRSP※ 配合錠群で同様の結果であった。また、実薬（プラセボ除く）服薬期間中の性器出血について、spotting 割合で、FSN-013 群は投与期の周期 1 が 23.3%（251/1076 日）、周期 2 が 15.1%（159/1056 日）、周期 3 が 10.4%（110/1056 日）であり、 EE/DRSP※ 配合錠群は投与期の周期 1 が 22.9%（255/1113 日）、周期 2 が 10.6%（105/991 日）、周期 3 が 8.8%（74/840 日）、bleeding 割合で、FSN-013 群は投与期の周期 1 が 29.0%（312/1076 日）、周期 2 が 8.0%（85/1056 日）、周期 3 が 10.0%（106/1056 日）であり、 EE/DRSP※ 配合錠群は投与期の周期 1 が 27.9%（310/1113 日）、周期 2 が 7.6%（75/991 日）、周期 3 が 4.5%（38/840 日）であったことから、両群で同様の発生頻度であった。なお、休薬・プラセボ期間中の性器出血については、EE/DRSP※ 配合錠群の観測数が少なく spotting 割合が高かった。

血液学的検査値、生化学検査値、尿検査値、CA125 には、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも、治験期間を通じて特記すべき変動は認められなかった。

バイタルサイン、身長・体重・BMI には、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも、治験期間を通じて特記すべき変動は認められなかった。

Visit2 以降の心電図検査では、FSN-013 群では異常は認められなかったが、 EE/DRSP※ 配合錠群では 2 例に 3 件（心電図異常、右脚ブロック、第一度房室ブロック）の異常が認められ、1 例は合併症として第一度房室ブロック、治験薬投与前に右脚ブロックが有害事象として発現した症例であり、もう 1 例は合併症として心電図異常を有する症例であった。治験薬投与後の有害事象は認められなかった。QTcB については、FSN-013 群で Visit2（ベースライン）が 417.4±21.90、Visit6／中止時が 409.7±42.29 であり、 EE/DRSP※ 配合錠群で Visit2（ベースライン）が 420.6±24.56、Visit6／中止時が 419.3±21.99 であり、QTcF については、FSN-013 群で

※新薬承認情報提供時に置き換えた

Visit2（ベースライン）が 415.2±18.01、Visit6／中止時が 406.6±42.92 であり、 EE/DRSP※ 配合錠群で Visit2（ベースライン）が 417.6±23.07、Visit6／中止時が 415.0±20.04 であった。両群ともに QTc 間隔の変動は認められなかった。

結論

日本人の子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を、24 日間の連日経口投与と直後の 4 日間のプラセボ服薬期間を設けた 28 日間を 1 周期とする周期投与を 3 周期投与したとき、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS をはじめとする疼痛関連は、ほぼ全ての評価項目で FSN-013 群及び参照薬の EE/DRSP※ 配合錠群とも治験期間を通じて減少が認められ、その疼痛の程度は両群間で有意差はなく同程度であり、FSN-013（本剤）は EE/DRSP※ 配合錠と同等の有効性が示された。月経困難症の程度と鎮痛薬の使用との各ドメインからなる経困難症スコアは、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも 2 周期投与後、3 周期投与後／中止時に減少が認められたが、その程度は EE/DRSP※ 配合錠群の方が大きかった。血液凝固線溶系関連パラメータは FSN-013 群ではほぼ変動が認められなかったのに対し、 EE/DRSP※ 配合錠群では変動が大きかった。血液凝固線溶系関連パラメータについて、Visit6／中止時の Forest plot 及び血液凝固線溶系関連パラメータ分析（分散分析）では、FSN-013 群では EE/DRSP※ 配合錠群と比べ、ほぼ全ての項目で変化量が少なかった。また、変化率 0%の参照線付近に位置するほど各薬剤が該当のパラメータへ与える影響は少ないことを意味するが、その参照線から信頼区間が外れて有意差が認められた全ての項目で、FSN-013 群は EE/DRSP※ 配合錠群よりも変化率 0%の参照線付近に位置したことから、 FSN-013 群の血液凝固線溶系関連パラメータへの影響の少なさが示唆された。 EE/DRSP※ 配合錠群のみで有意差が認められるほど変化が大きく FSN-013 群では変化率に有意差が認められなかった項目は D-ダイマー、プロトロンビン時間（秒）、プロトロンビン時間（PT-INR）、可溶性フィブリンモノマー（定量）、プロテイン S（総抗原量）、第 V 因子活性、プロテイン C、プロトロンビンフラグメント F1＋F2 であり、両群共に変化率に有意差が認められた項目はフィブリノーゲン、活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）、活性化部分トロンボプラスチン時間（コントロール）、プロテイン S（総活性）、プロテイン S（比活性）、プロテイン S（遊離型抗原量）、free TFPI 抗原量、APC 感受性比（APTT-based）、APC 感受性比（ETP-based）、第 VII 因子活性、第 X 因子活性、プラスミノーゲン活性、SHBG であった。両群の群間差で有意差が認められた項目は D-ダイマー、プロトロンビン時間（秒）、プロトロンビン時間（PT-INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）、プロテイン S（総活性）、プロテイン S（総抗原量）、プロテイン S（遊離型抗原量）、free TFPI 抗原量、APC 感受性比（APTT-based）、APC 感受性比（ETP-based）、第 V 因子活性、第 VII 因子活性、第 X 因子活性、プロテイン C 活性、プラスミノーゲン活性、プロトロンビンフラグメント F1＋F2、SHBG であり、その有意差はいずれも FSN-013 群よりも EE/DRSP※ 配合錠群の変化が大きいため認められたものである。

婦人科検査項目及び内分泌系関連パラメータは FSN-013 群と EE/DRSP※ 配合錠群で同程度であった。

安全性に関しては、FSN-013 群において発現頻度の高い基本語別の有害事象は発現率の高い順に、「月経中間期出血」が 68.9%（31/45 例）、「頭痛」が 17.8%（8/45 例）、「腹部不快感」、「悪心」、「重度月経出血」が各 6.7%（3/45 例）であり、発現頻度の高い基本語別の副作用は発現率

※新薬承認情報提供時に置き換えた

の高い順に、「月経中間期出血」が 68.9%（31/45 例）、「頭痛」、「重度月経出血」が各 6.7%（3/45 例）であった。 EE/DRSP※ 配合錠群において発現頻度の高い基本語別の有害事象は「月経中間期出血」が 73.2%（30/41 例）、「頭痛」が 26.8%（11/41 例）、「悪心」が 22.0%（9/41 例）、「重度月経出血」が 12.2%（5/41 例）、「倦怠感」、「浮腫」、「上咽頭炎」が 7.3%（3/41 例）であり、発現頻度の高い基本語別の副作用は発現率の高い順に、「月経中間期出血」が 73.2%（30/41 例）、「悪心」が 22.0%（9/41 例）、「頭痛」、「重度月経出血」が各 9.8%（4/41 例）、浮腫が 7.3%（3/41 例）であった。また、黄体／卵胞ホルモン配合剤のクラスエフェクトである出血事象について、出血のあった日数、実薬（プラセボ除く）服薬期間中の性器出血（spotting 割合、bleeding 割合）は FSN-013 群と EE/DRSP※ 配合錠群で同様の発生頻度であった。

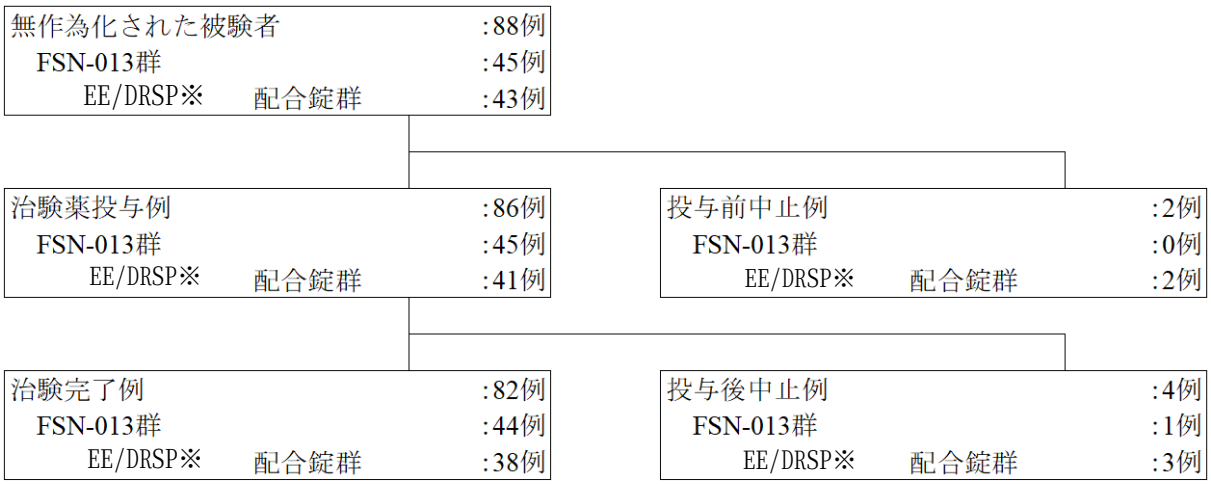
E4 又は DRSP の母集団薬物動態解析では、E4 及び DRSP 血漿中濃度に影響を与えるような被験者固有の変動要因は認められなかった。

以上より、FSN-013 は、本治験での評価項目である最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS をはじめとする疼痛関連、婦人科検査項目、血液凝固線溶系関連パラメータ、内分泌系関連パラメータ、安全性、薬物動態いずれも良好な結果が得られた。

2.7.6.26.1 治験対象被験者

2.7.6.26.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-14 に示した。88 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 43 例）が無作為化され、そのうち 86 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 41 例）に治験薬が投与され、2 例（ EE/DRSP※ 配合錠群 2 例）は投与前中止となった。治験途中で 4 例（FSN-013 群 1 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 3 例）が投与を中止し、治験を完了したのは 82 例（FSN-013 群 44 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 38 例）であった。



治験完了例：有害事象追跡中の症例を含む

図 2.7.6-14 被験者の内訳（無作為化された被験者）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 10.1-1 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

中止理由の内訳を表 2.7.6-44 に示した。中止例の中止理由は、「被験者からの中止の申し出」が 1 例（FSN-013 群）、「有害事象の発現」が 1 例（ EE/DRSP※ 配合錠群）、「その他」が 4 例（ EE/DRSP※ 配合錠群）であった。

表 2.7.6-44 中止理由の内訳（無作為化された被験者）

	全体 N=88 例数 (%)	FSN-013群 N=45 例数 (%)	EE/DRSP※ 配合錠群 N=43 例数 (%)
中止例	6 (6.8)	1 (2.2)	5 (11.6)
被験者から中止の申し出があった	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0.0)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断された	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.3)
選択基準から逸脱、または除外基準に抵触することが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者が来院しなかった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者により試験が中止された	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠が発覚した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験責任医師等が不適当と判断した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (9.3)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 10.1-1 を引用

2.7.6.26.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書の逸脱を表 2.7.6-45 に示した。無作為化された被験者のうち、逸脱は 29 例（FSN-013 群 12 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 17 例）で認められ、内訳は「中止基準に該当しているが中止されていない被験者」が 1 例（ EE/DRSP※ 配合錠群）、「治療方法や用量が不適切である被験者」が 14 例（FSN-013 群 3 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 11 例）、「治験実施計画書で規定された検査項目の不遵守」が 15 例（FSN-013 群 7 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 8 例）、「その他」が 5 例（FSN-013 群 3 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 2 例）であった。

いずれの治験実施計画書の逸脱についても症例検討会にてデータの取扱いを個別に決定した。なお、 EE/DRSP※ 配合錠群で「治療方法や用量が不適切である被験者」が 11 例と多く認められたが、フレックス投与という複雑な投与方法が起因しており、実臨床での発生頻度も考慮し取扱いを決定した。

医療機関ごとの治験実施計画書からの逸脱の内訳については、12 施設で逸脱が認められた。各施設 1～3 例がほとんどだったが、[redacted] では 7 例と多くの逸脱が認められた。

表 2.7.6-45 治験実施計画書からの逸脱の内訳（無作為化された被験者）

治験実施計画書からの逸脱内容	全体 N=88 例数 (%)	FSN-013群 N=45 例数 (%)	EE/DRSP※ 配合錠群 N=43 例数 (%)
治験計画書からの逸脱が認められた例数	29 (33.0)	12 (26.7)	17 (39.5)
中止基準に該当しているが中止されていない被験者	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.3)
選択基準/除外基準を満たしていない被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療方法や用量が不適切である被験者	14 (15.9)	3 (6.7)	11 (25.6)
治験実施計画書で規定された検査項目の不遵守	15 (17.0)	7 (15.6)	8 (18.6)
禁止されている併用禁止薬・併用療法を受けた被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	5 (5.7)	3 (6.7)	2 (4.7)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 10.2-1 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.26.2 有効性の評価

2.7.6.26.2.1 解析対象集団

解析したデータセットを表 2.7.6-46 に示した。症例及び症例データの取扱いは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定した。

無作為化された被験者 88 例のうち、2 例が投与前で中止となったため、SAS は 86 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 41 例）となった。SAS 86 例は、薬力学的作用に関する評価項目の治験薬投与前後での評価データ（投与後は 1 時点以上）を有し、全例が FAS として採用された。「その他逸脱・違反」の 1 例（ EE/DRSP※ 配合錠群）が PPS から除外され、PPS は 85 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 40 例）となった。

表 2.7.6-46 解析したデータセット（無作為化された被験者）

解析対象集団	全体 N=88 例数 (%)	FSN-013群 N=45 例数 (%)	EE/DRSP※ 配合錠群 N=43 例数 (%)
SAS	86 (97.7)	45 (100.0)	41 (95.3)
SAS除外例	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.7)
治験薬が1回も投与されていない	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.7)
FAS	86 (97.7)	45 (100.0)	41 (95.3)
FAS除外例	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.7)
治験薬が1回も投与されていない	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.7)
PPS	85 (96.6)	45 (100.0)	40 (93.0)
PPS除外例	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (7.0)
治験薬が1回も投与されていない	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.7)
その他違反・逸脱	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.3)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.1-1 を引用

2.7.6.26.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6-47 及び表 2.7.6-48 に示した。

PPS において、FSN-013 群では、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 34.4±7.15 歳、身長は 161.49±4.763 cm、体重は 54.19±5.892 kg、BMI は 20.72±1.921 kg/m^2、月経期の日数は 28.58±2.350 日、eGFR は 96.66±17.112 mL/min/1.73 m^2、クレアチニンクリアランス（Ccr）は 118.828±26.9830 mL/min、最も高度な骨盤痛の VAS は 69.61±14.039 mm であった。 EE/DRSP※ 配合錠群では、年齢は 35.2±8.21 歳、身長は 160.49±4.863 cm、体重は 53.42±7.800 kg、BMI は 20.68±2.851 kg/m^2、月経期の日数は 28.44±2.577 日、eGFR は 93.75±17.934 mL/min/1.73 m^2、Ccr は 112.408±23.1275 mL/min、最も高度な骨盤痛の VAS は 73.86±14.856 mm であった。FSN-013 群と EE/DRSP※ 配合錠群に大きな差はなかった。

合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）、喫煙状況、飲酒状況、月経困難症の有無、卵巣チョコレート嚢胞の有無、子宮内膜症診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、乳房検査に関しても両群で同様であった。

FAS 及び SAS の人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、PPS と大きく異なる項目は認められなかった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-47 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（PPS）

検査項目 (単位)		全体 N=85	FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
年齢 (歳)	被験者数	85	45	40
	平均値 (標準偏差)	34.8 (7.63)	34.4 (7.15)	35.2 (8.21)
	CV	21.9	20.7	23.3
	中央値	36.0	35.0	37.0
	Q1 - Q3	28.0 - 41.0	28.0 - 39.0	27.0 - 42.5
	最小値 - 最大値	20 - 49	22 - 49	20 - 48
身長 (cm)	被験者数	85	45	40
	平均値 (標準偏差)	161.02 (4.808)	161.49 (4.763)	160.49 (4.863)
	CV	3.0	2.9	3.0
	中央値	160.30	162.30	160.00
	Q1 - Q3	157.20 - 164.50	158.00 - 164.80	156.80 - 164.35
	最小値 - 最大値	151.5 - 173.0	152.8 - 173.0	151.5 - 169.5
体重 (kg)	被験者数	85	45	40
	平均値 (標準偏差)	53.83 (6.825)	54.19 (5.892)	53.42 (7.800)
	CV	12.7	10.9	14.6
	中央値	54.30	54.40	52.80
	Q1 - Q3	49.30 - 57.30	49.70 - 57.30	47.80 - 57.60
	最小値 - 最大値	40.2 - 71.0	42.6 - 71.0	40.2 - 70.8
BMI (kg/m^2)	被験者数	85	45	40
	平均値 (標準偏差)	20.70 (2.389)	20.72 (1.921)	20.68 (2.851)
	CV	11.5	9.3	13.8
	中央値	20.70	20.90	20.60
	Q1 - Q3	19.20 - 22.00	19.50 - 22.00	18.85 - 22.05
	最小値 - 最大値	16.2 - 28.9	17.5 - 26.0	16.2 - 28.9
月経期の日数[a)]	被験者数	85	45	40
	平均値 (標準偏差)	28.51 (2.446)	28.58 (2.350)	28.44 (2.577)
	CV	8.6	8.2	9.1
	中央値	28.00	28.00	28.00
	Q1 - Q3	26.50 - 30.00	27.00 - 30.00	26.50 - 29.50
	最小値 - 最大値	25.0 - 35.0	25.5 - 35.0	25.0 - 35.0
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	被験者数	85	45	40
	平均値 (標準偏差)	95.29 (17.460)	96.66 (17.112)	93.75 (17.934)
	CV	18.3	17.7	19.1
	中央値	92.30	93.40	91.55
	Q1 - Q3	82.10 - 103.20	82.10 - 108.10	82.10 - 102.40
	最小値 - 最大値	61.1 - 156.8	74.2 - 146.1	61.1 - 156.8
Ccr (mL/min)[b)]	被験者数	85	45	40
	平均値 (標準偏差)	115.807 (25.3002)	118.828 (26.9830)	112.408 (23.1275)
	CV	21.8	22.7	20.6
	中央値	110.479	113.588	107.353
	Q1 - Q3	100.300 - 124.916	101.128 - 129.170	99.523 - 120.784
	最小値 - 最大値	68.05 - 201.57	85.59 - 201.57	68.05 - 175.58
最も高度な骨盤痛のVAS (mm)	被験者数	85	45	40
	平均値 (標準偏差)	71.61 (14.500)	69.61 (14.039)	73.86 (14.856)
	CV	20.2	20.2	20.1
	中央値	71.00	68.50	76.25
	Q1 - Q3	61.50 - 83.00	61.50 - 79.00	62.25 - 84.75
	最小値 - 最大値	41.5 - 100.0	41.5 - 96.5	43.5 - 100.0

a) Visit2前の直近2回分の平均値を集計する。
b) 0.85×(140-年齢)×体重/(72×血清クレアチニン値)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.2-1 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-48 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（PPS）

		全体 N=85 例数 (%)	FSN-013群 N=45 例数 (%)	EE/DRSP※ 配合錠群 N=40 例数 (%)
年齢 (歳)	20歳以上30歳未満	27 (31.8)	14 (31.1)	13 (32.5)
	30歳以上40歳未満	33 (38.8)	20 (44.4)	13 (32.5)
	40歳以上50歳未満	25 (29.4)	11 (24.4)	14 (35.0)
BMI (kg/m^2)	18.5未満	16 (18.8)	7 (15.6)	9 (22.5)
	18.5以上25未満	65 (76.5)	36 (80.0)	29 (72.5)
	25以上	4 (4.7)	2 (4.4)	2 (5.0)
合併症	あり	77 (90.6)	41 (91.1)	36 (90.0)
	なし	8 (9.4)	4 (8.9)	4 (10.0)
喫煙状況	これまでに摂取したことがない	64 (75.3)	31 (68.9)	33 (82.5)
	過去に摂取していた	13 (15.3)	8 (17.8)	5 (12.5)
	現在も摂取している	8 (9.4)	6 (13.3)	2 (5.0)
飲酒状況	これまでに摂取したことがない	9 (10.6)	3 (6.7)	6 (15.0)
	過去に摂取していた	20 (23.5)	10 (22.2)	10 (25.0)
	現在も摂取している	56 (65.9)	32 (71.1)	24 (60.0)
月経困難症の有無	あり	85 (100.0)	45 (100.0)	40 (100.0)
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣チョコレート嚢胞の有無	あり	84 (98.8)	44 (97.8)	40 (100.0)
	なし	1 (1.2)	1 (2.2)	0 (0.0)
子宮内膜症診断	実施	8 (9.4)	3 (6.7)	5 (12.5)
	子宮内膜症あり[a)]	8 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)
	子宮内膜症なし[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未実施	77 (90.6)	42 (93.3)	35 (87.5)
子宮頸部細胞診	異常あり	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (2.5)
	異常なし	84 (98.8)	45 (100.0)	39 (97.5)
子宮内膜細胞診	実施	2 (2.4)	1 (2.2)	1 (2.5)
	異常あり[b)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常なし[b)]	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
	未実施	83 (97.6)	44 (97.8)	39 (97.5)
乳房検査	異常あり	7 (8.2)	3 (6.7)	4 (10.0)
	異常なし	78 (91.8)	42 (93.3)	36 (90.0)
最も高度な骨盤痛のVAS	60mm未満	16 (18.8)	8 (17.8)	8 (20.0)
	60mm以上	69 (81.2)	37 (82.2)	32 (80.0)
合併症の有無 (子宮筋腫、子宮腺筋症)	子宮筋腫：あり 子宮腺筋症：あり	6 (7.1)	3 (6.7)	3 (7.5)
	子宮筋腫：あり 子宮腺筋症：なし	15 (17.6)	9 (20.0)	6 (15.0)
	子宮筋腫：なし 子宮腺筋症：あり	24 (28.2)	12 (26.7)	12 (30.0)
	子宮筋腫：なし 子宮腺筋症：なし	40 (47.1)	21 (46.7)	19 (47.5)

a) 子宮内膜症診断実施例数を分母として割合を算出
b) 子宮内膜細胞診実施例数を分母として割合を算出

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.2-2 を引用

2.7.6.26.2.3 投与の遵守状況の測定

PPS における服薬錠数による治験薬服薬率を表 2.7.6-49 に示す。PPS における服薬率は FSN-013 群と EE/DRSP※ 配合錠群ともほぼ 100%であり、服薬状況は良好であった。

FAS 及び SAS でも同様の結果であった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-49 治験薬服薬率（PPS）

評価期間			FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
全体	服薬率 (%)	被験者数	45	40
		平均値 (標準偏差)	99.86 (0.843)	99.93 (0.465)
		CV	0.8	0.5
		中央値	100.00	100.00
		Q1 - Q3	100.00 - 100.00	100.00 - 100.00
		最小値 - 最大値	95.0 - 101.2	97.1 - 100.0

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.3-1 を引用

2.7.6.26.2.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

2.7.6.26.2.4.1 薬力学的作用の解析

2.7.6.26.2.4.1.1 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

PPS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS について、測定値及び変化量の推移図を図 2.7.6-15 及び図 2.7.6-16 に示した。

最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS（「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：100 mm」の視覚的疼痛評価スケール）には FSN-013 群、EE/DRSP※ 配合錠群とも投与期間を通じて同様の減少が認められた。ベースラインからの変化量は両群とも Visit 5 以降、おおむねプラトーに推移し、Visit 6 の変化量（平均±標準偏差）は FSN-013 群が-32.48±19.575 mm、EE/DRSP※ 配合錠群が-33.93±27.024 mm であった。

FAS における結果も同様であった。

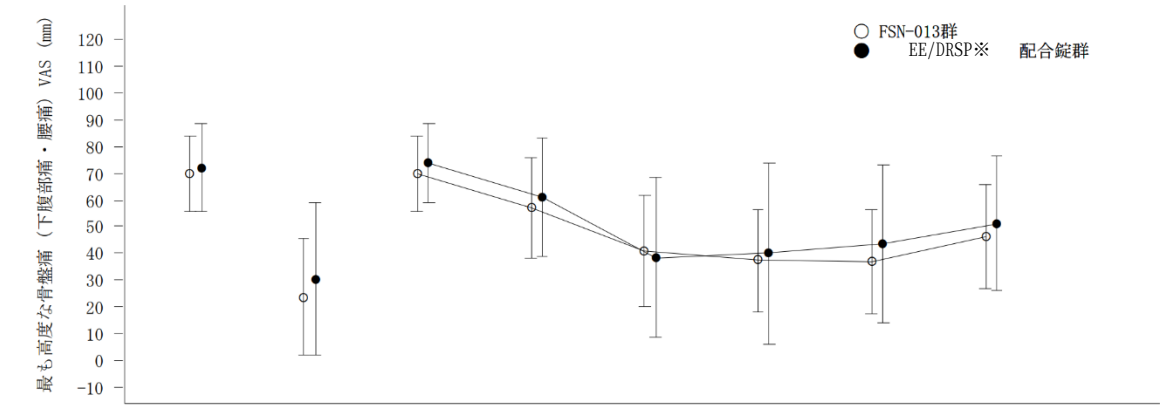


図 2.7.6-15 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS の推移図（測定値）（PPS）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-1 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

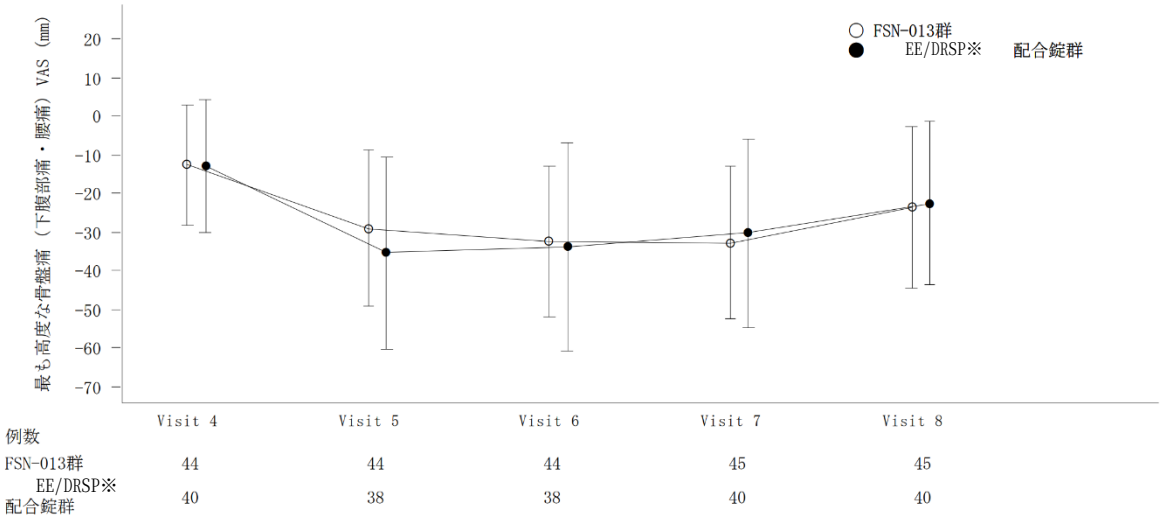


図 2.7.6-16 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS の推移図（変化量）（PPS）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-2 を引用

PPS におけるベースラインからの変化量について、割付因子［最も高度な骨盤痛の VAS（下腹部痛・腰痛）（60 mm 未満・60 mm 以上）、合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）］を固定効果として、ベースライン値を共変量とする共分散分析により算出した投与群別、評価時点別の調整済み平均値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6-50 に示す。

Visit 6 におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値（両側 95%信頼区間）は FSN-013 群が-33.29（-43.17～-23.42）mm、 EE/DRSP※ 配合錠群で-32.57（-41.69～-23.44）mm であり、両群間で明らかな差はなかった。

FAS における結果も同様であった。

表 2.7.6-50 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS（共分散分析）（PPS）

評価期間		ベースラインからの変化量	
		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
Visit 4	被験者数	44	40
	調整済み平均値 (95% CI)	-11.66 (-18.80, -4.52)	-11.19 (-17.82, -4.56)
Visit 5	被験者数	44	38
	調整済み平均値 (95% CI)	-30.43 (-40.20, -20.67)	-35.05 (-44.08, -26.03)
Visit 6	被験者数	44	38
	調整済み平均値 (95% CI)	-33.29 (-43.17, -23.42)	-32.57 (-41.69, -23.44)
Visit 7	被験者数	45	40
	調整済み平均値 (95% CI)	-33.74 (-43.19, -24.30)	-29.37 (-38.11, -20.62)
Visit 8	被験者数	45	40
	調整済み平均値 (95% CI)	-22.57 (-31.52, -13.61)	-20.11 (-28.40, -11.82)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-1 を引用

サブグループ解析

※新薬承認情報提供時に置き換えた

（1） 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

PPS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS が 60 mm 未満と 60 mm 以上のサブグループの最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS について、60 mm 以上のサブグループでは FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも投与期間を通じて減少が認められ、その程度は両群で同程度であった。60 mm 未満のサブグループでは EE/DRSP※ 配合錠群の方が減少は大きかったが、被験者数が少ない（FSN-013 群 8 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 8 例）ための変動と思われた。

FAS における結果も同様であった。

（2） 合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）

PPS における合併症の有無によるサブグループでの最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS について、「子宮筋腫あり、子宮腺筋症あり」のサブグループでは EE/DRSP※ 配合錠群の方が減少は大きかったが被験者数が少ない（FSN-013 群 3 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 3 例）ための変動と思われ、その他のサブグループでは特段の差異は認められなかった。

FAS における結果も同様であった。

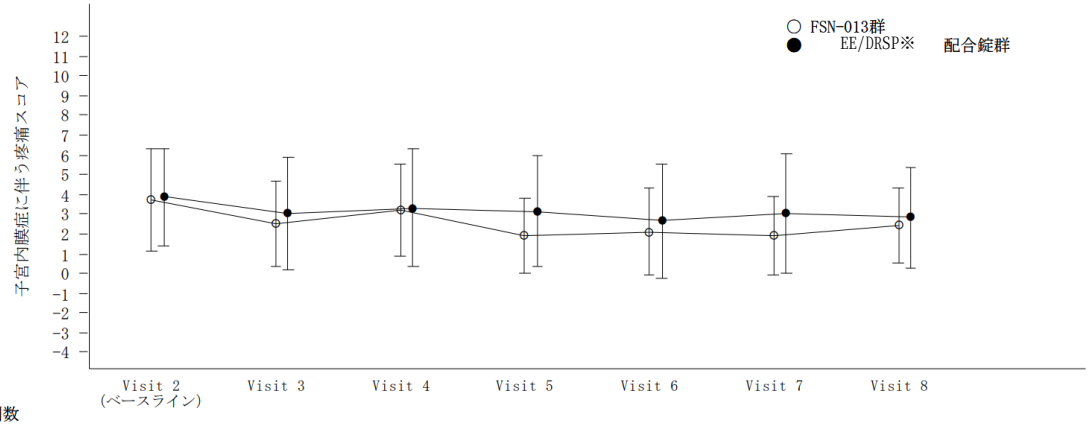
2.7.6.26.2.4.1.2 子宮内膜症に伴う疼痛スコア

PPS における子宮内膜症に伴う疼痛スコアについて、測定値及び変化量の推移図を図 2.7.6-17 及び図 2.7.6-18 に示した。

子宮内膜症に伴う各種疼痛の疼痛スコア（「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：10」）は項目により多少の差異はあるものの、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群ともおおむね投与期間を通じて減少が認められ、その程度は両群で同程度であった。ベースラインからの変化量は両群とも Visit 5 以降、おおむねプラトーに推移し、Visit 6 の変化量（平均±標準偏差）は、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）で FSN-013 群が-2.9±2.07、 EE/DRSP※ 配合錠群が-4.7±2.85 であった。月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）で FSN-013 群が-1.7±2.52、 EE/DRSP※ 配合錠群が-1.3±3.26 であった。性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）で FSN-013 群が-2.4±2.37、 EE/DRSP※ 配合錠群が-3.1±3.16 であった。常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）で FSN-013 群が-1.2±2.61、 EE/DRSP※ 配合錠群が-1.7±3.29 であった。急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）で FSN-013 群が-2.3±2.87、 EE/DRSP※ 配合錠群が-2.1±3.60 であった。性交痛で FSN-013 群が-0.6±1.26、 EE/DRSP※ 配合錠群が-1.8±2.15 であった。排便痛で FSN-013 群が-1.9±2.07、 EE/DRSP※ 配合錠群が-1.9±2.52 であった。

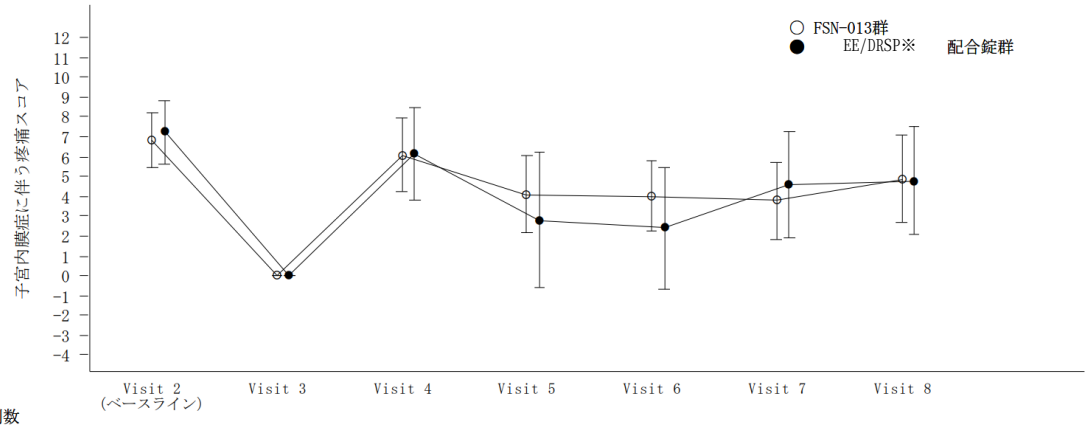
※新薬承認情報提供時に置き換えた

月経時以外および消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）



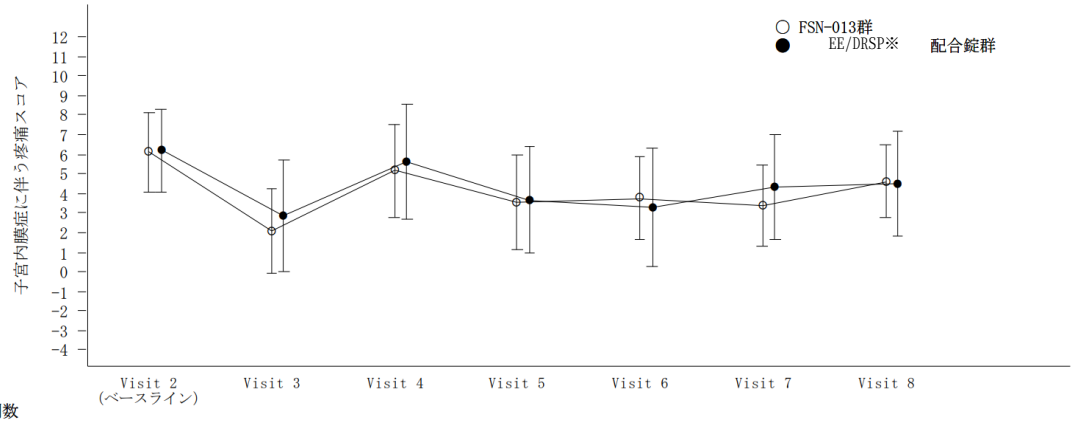
例数	Visit 2 (ベースライン)	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	45	45	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	40	40	38	37	36	39	39

月経時または消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）



例数	Visit 2 (ベースライン)	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	45	45	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	40	40	38	37	36	39	39

性交痛および排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

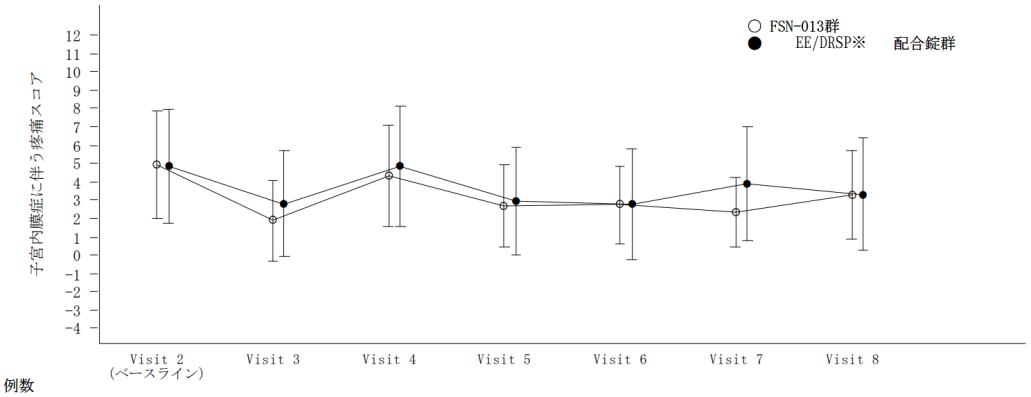


例数	Visit 2 (ベースライン)	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	45	45	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	40	40	38	37	36	39	39

図 2.7.6-17 子宮内膜症に伴う疼痛スコアの推移図（測定値）（PPS）

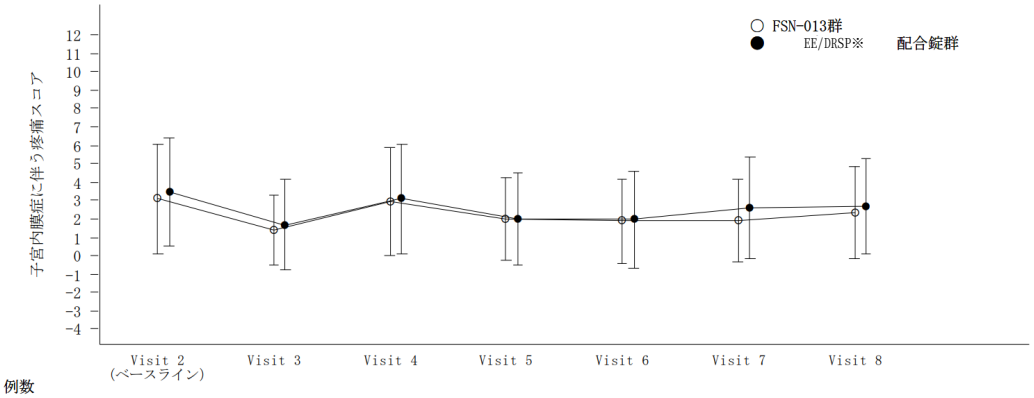
※新薬承認情報提供時に置き換えた

急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）



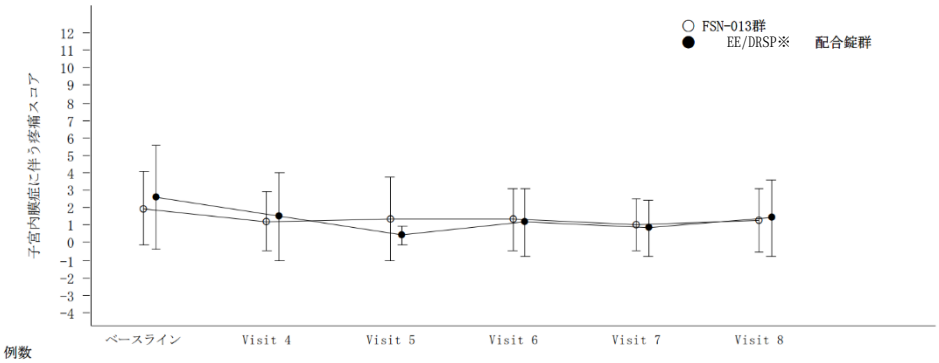
例数							
FSN-013群	45	45	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	40	40	38	37	36	39	39

常に感じられ、長期間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）



例数							
FSN-013群	45	45	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	40	40	38	37	36	39	39

性交痛

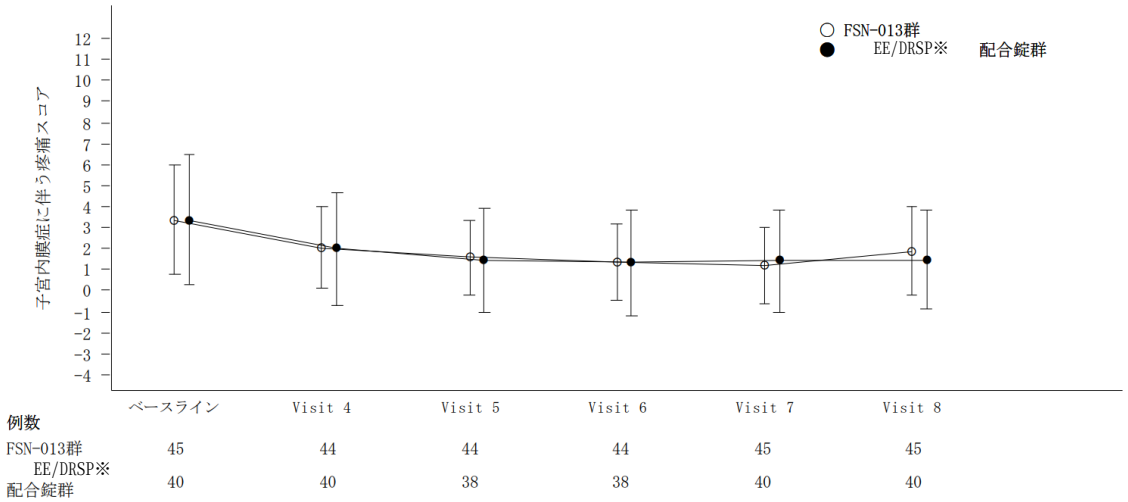


例数						
FSN-013群	20	13	16	19	12	16
EE/DRSP※配合錠群	13	10	7	12	6	12

図 2.7.6-17 子宮内膜症に伴う疼痛スコアの推移図（測定値）（PPS）（続き）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

排便痛



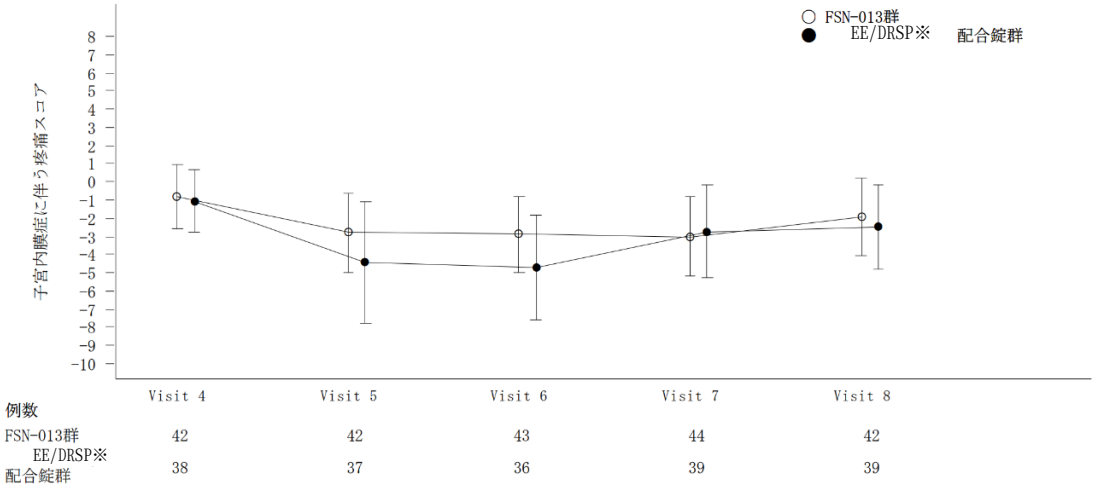
例数	ベースライン	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	45	44	44	44	45	45
EE/DRSP※配合錠群	40	40	38	38	40	40

図 2.7.6-17 子宮内膜症に伴う疼痛スコアの推移図（測定値）（PPS）（続き）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-3 を引用

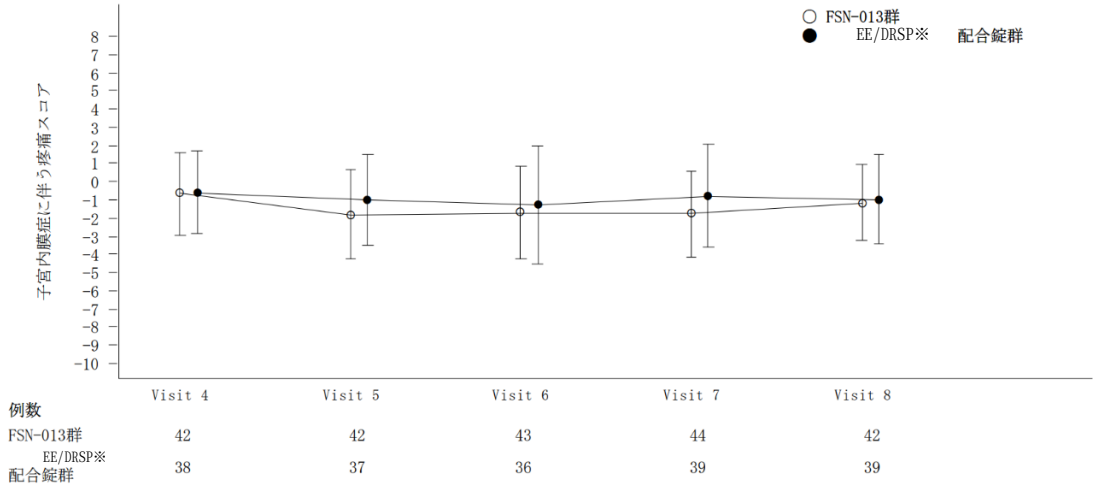
※新薬承認情報提供時に置き換えた

月経時または消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）



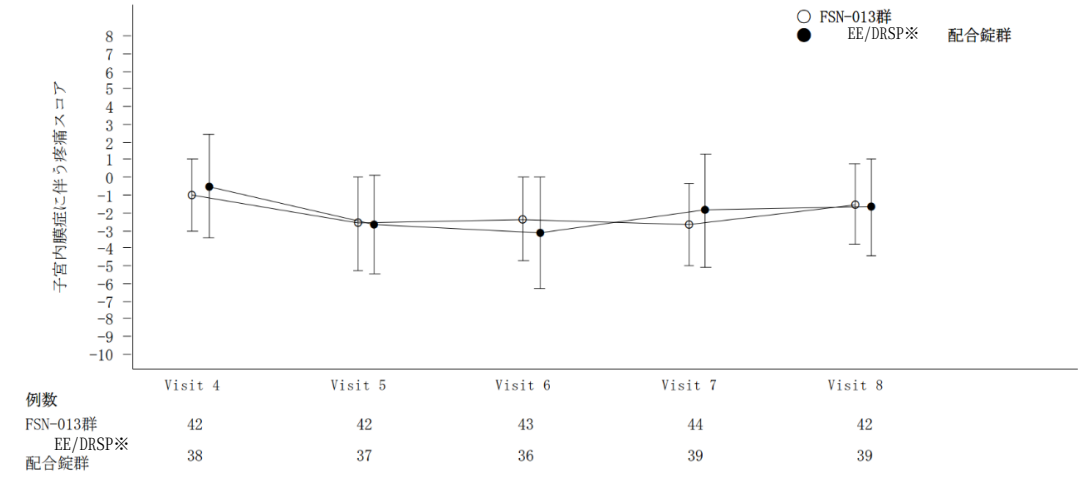
例数	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	38	37	36	39	39

月経時以外および消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）



例数	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	38	37	36	39	39

性交痛および排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

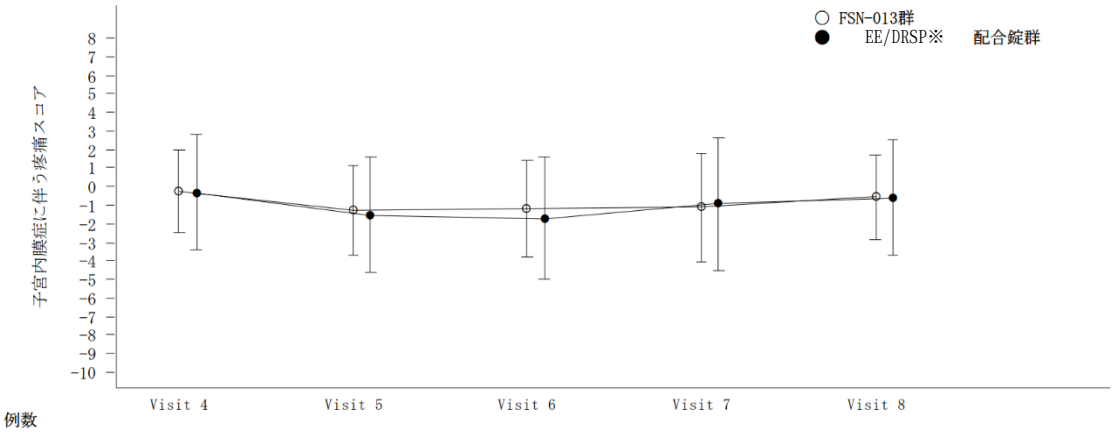


例数	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	38	37	36	39	39

図 2.7.6-18 子宮内膜症に伴う疼痛スコアの推移図（変化量）（PPS）

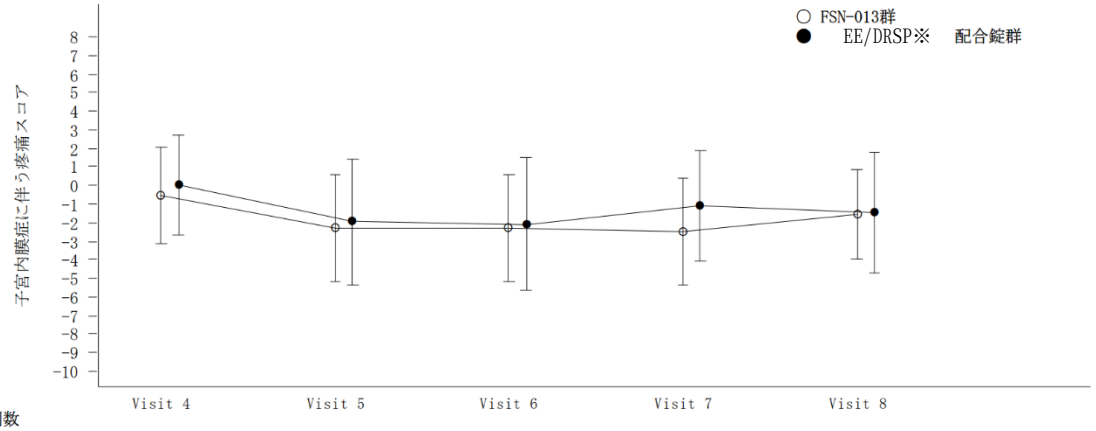
※新薬承認情報提供時に置き換えた

常に感じられ、長期間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）



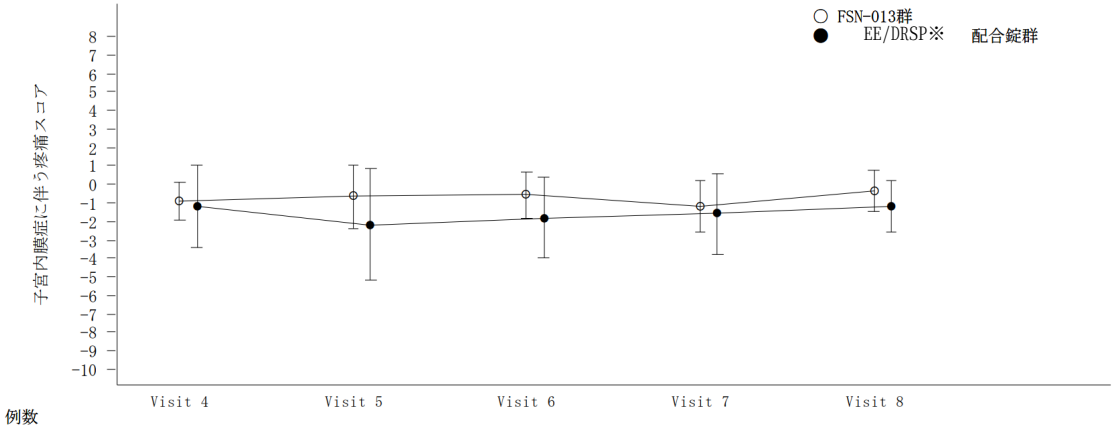
例数	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	38	37	36	39	39

急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）



例数	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	42	42	43	44	42
EE/DRSP※配合錠群	38	37	36	39	39

性交痛

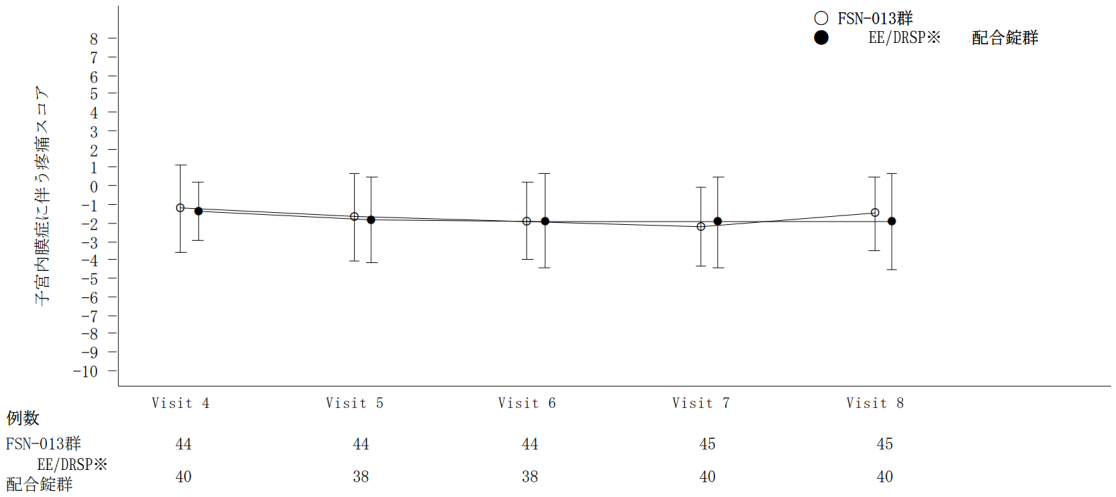


例数	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	11	15	16	11	13
EE/DRSP※配合錠群	9	6	10	5	11

図 2.7.6-18 子宮内膜症に伴う疼痛スコアの推移図（変化量）（PPS）（続き）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

排便痛



例数	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	44	44	44	45	45
EE/DRSP※配合錠群	40	38	38	40	40

図 2.7.6-18 子宮内膜症に伴う疼痛スコアの推移図（変化量）（PPS）（続き）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-4 を引用

サブグループ解析

（1） 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

PPS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS が 60 mm 未満と 60 mm 以上のサブグループでの子宮内膜症に伴う疼痛スコアについて、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS の結果と同様、60 mm 未満のサブグループでは両群で多少の差異が認められた項目もあったが被験者数が少ないための変動と考えられ、60 mm 以上のサブグループでは FSN-013 群、 EE/DRSP※

配合錠群ともおおむね投与期間を通じて減少が認められ、その程度は両群で同程度であった。

（2） 合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）

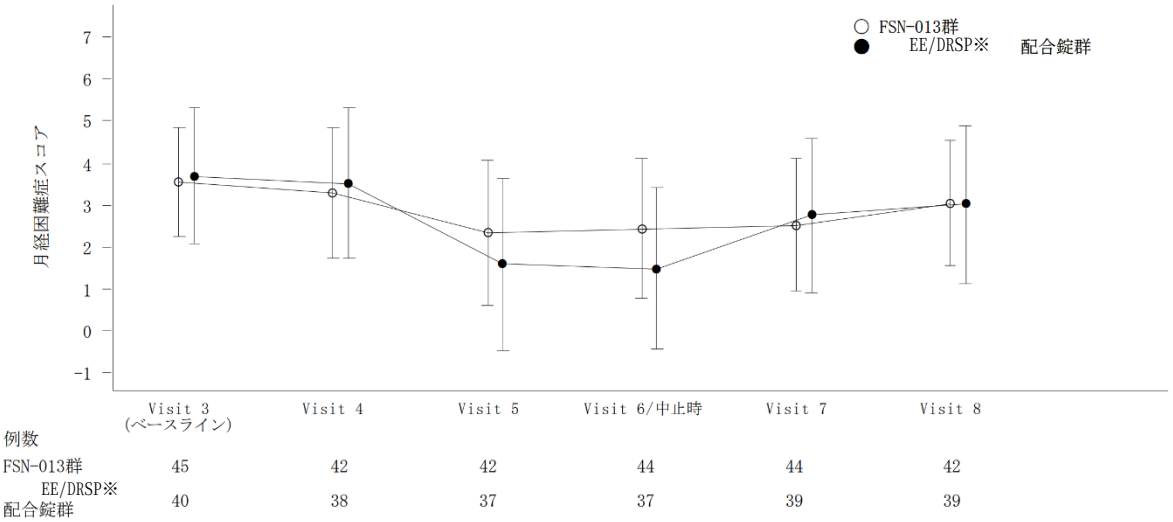
PPS における合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）によるサブグループでの子宮内膜症に伴う疼痛スコアについて、「子宮筋腫あり、子宮腺筋症あり」のサブグループでは、両群に差異が見られた項目が認められたものの、被験者数が少ない（FSN-013 群 3 例、 EE/DRSP※ 配錠群 3 例）ための変動と考えられた。その他のサブグループでは特段の差異は認められなかった。

2.7.6.26.2.4.1.3 月経困難症スコア

PPS における月経困難症スコアについて、測定値及び変化量の推移図を図 2.7.6-19 及び図 2.7.6-20 に示した。

月経困難症スコアは、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも Visit 5、Visit 6／中止時に減少が認められたが、その程度は EE/DRSP※ 配合錠群の方が大きかった。

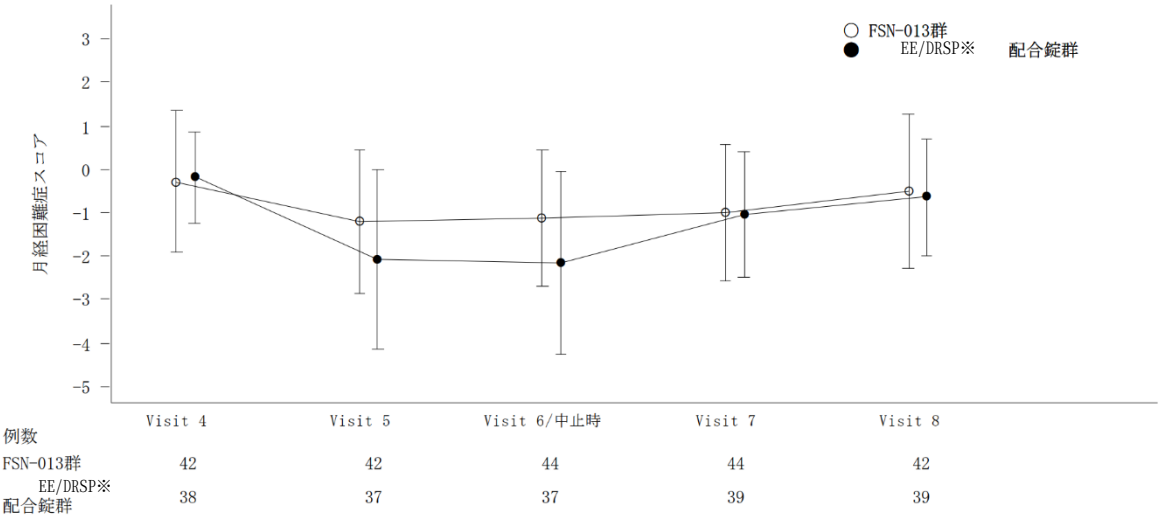
※新薬承認情報提供時に置き換えた



例数						
FSN-013群	45	42	42	44	44	42
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	37	39	39

図 2.7.6-19 月経困難症スコアの推移図（測定値）（PPS）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-5 を引用



例数					
FSN-013群	42	42	44	44	42
EE/DRSP※配合錠群	38	37	37	39	39

図 2.7.6-20 月経困難症スコアの推移図（変化量）（PPS）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-6 を引用

サブグループ解析

（1） 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

PPS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS が 60 mm 未満と 60 mm 以上のサブグループでの月経困難症スコアについて、サブグループ間に特段の差異は認められなかった。

（2） 合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）

PPS における合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）によるサブグループでの月経困難症スコアについて、「子宮筋腫あり、子宮腺筋症なし」のサブグループでは FSN-013 群の方が減少の程

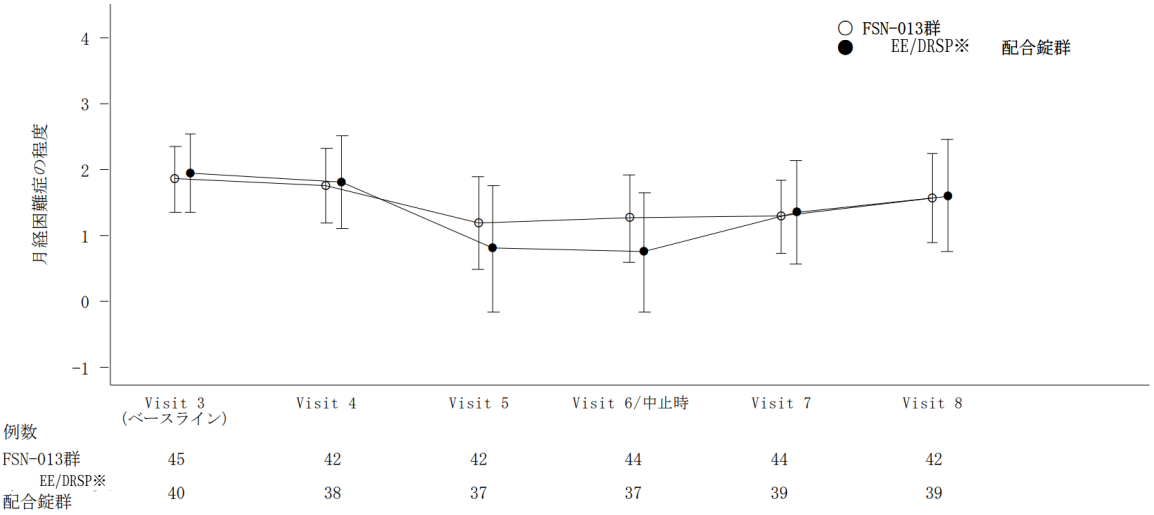
※新薬承認情報提供時に置き換えた

度はやや大きかったが、被験者数が少ない（FSN-013 群 9 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 6 例）ための変動と考えられた。その他のサブグループでは特段の差異は認められなかった。

2.7.6.26.2.4.1.4 月経困難症の程度

PPS における月経困難症の程度について、測定値及び変化量の推移図を図 2.7.6-21 及び図 2.7.6-22 に示した。

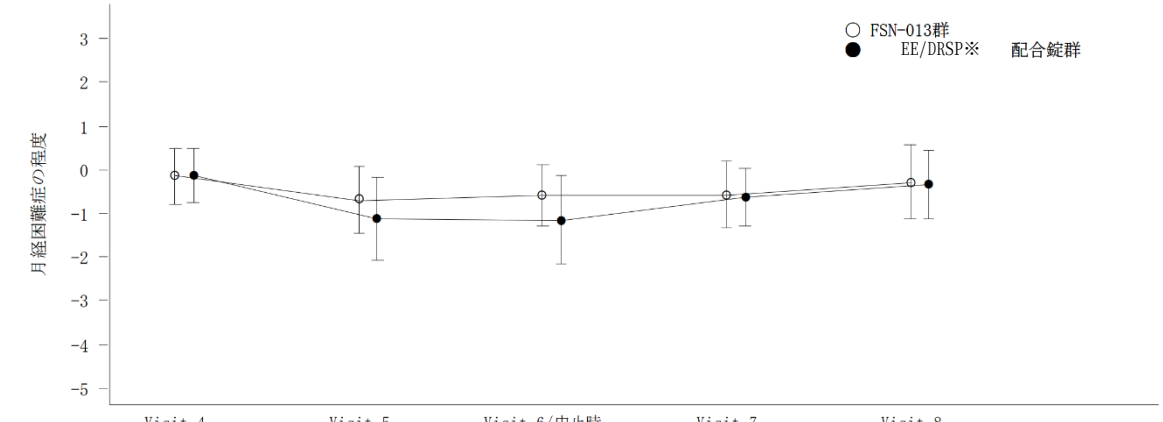
月経困難症の程度は月経困難症スコアとほぼ同様に推移し、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも Visit 5、Visit 6／中止時に減少が認められたが、その程度は EE/DRSP※ 配合錠群の方が大きかった。



例数	Visit 3 (ベースライン)	Visit 4	Visit 5	Visit 6/中止時	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	45	42	42	44	44	42
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	37	39	39

図 2.7.6-21 月経困難症の程度の推移図（測定値）（PPS）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-7 を引用



例数	Visit 4	Visit 5	Visit 6/中止時	Visit 7	Visit 8
FSN-013群	42	42	44	44	42
EE/DRSP※配合錠群	38	37	37	39	39

図 2.7.6-22 月経困難症の程度の推移図（変化量）（PPS）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-8 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

サブグループ解析

（1） 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

PPS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS が 60 mm 未満と 60 mm 以上のサブグループでの月経困難症の程度について、サブグループ間に特段の差異は認められなかった。

（2） 合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）

PPS における合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）によるサブグループでの月経困難症の程度について、「子宮筋腫あり、子宮腺筋症なし」のサブグループでは FSN-013 群の方が減少の程度はやや大きかったが、被験者数が少ないための変動と考えられた。その他のサブグループでは特段の差異は認められなかった。

2.7.6.26.2.4.1.5 鎮痛薬の使用

PPS における鎮痛薬の使用について、測定値及び変化量の推移図を図 2.7.6-23 及び図 2.7.6-24 に示した。

鎮痛薬の使用は月経困難症スコアとほぼ同様に推移し、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも Visit 5、Visit 6／中止時に減少が認められたが、その程度は EE/DRSP※ 配合錠群の方が大きかった。

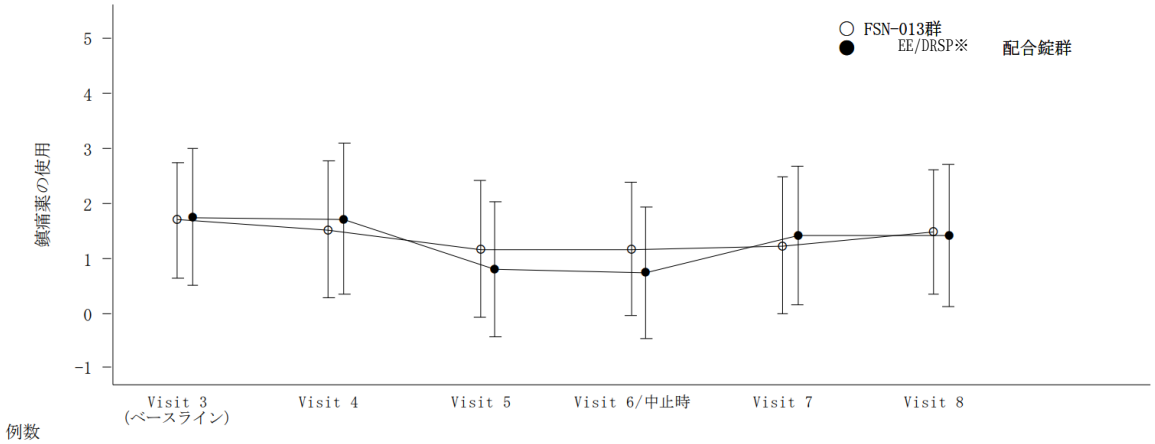


図 2.7.6-23 鎮痛薬の使用の推移図（測定値）（PPS）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-9 を引用

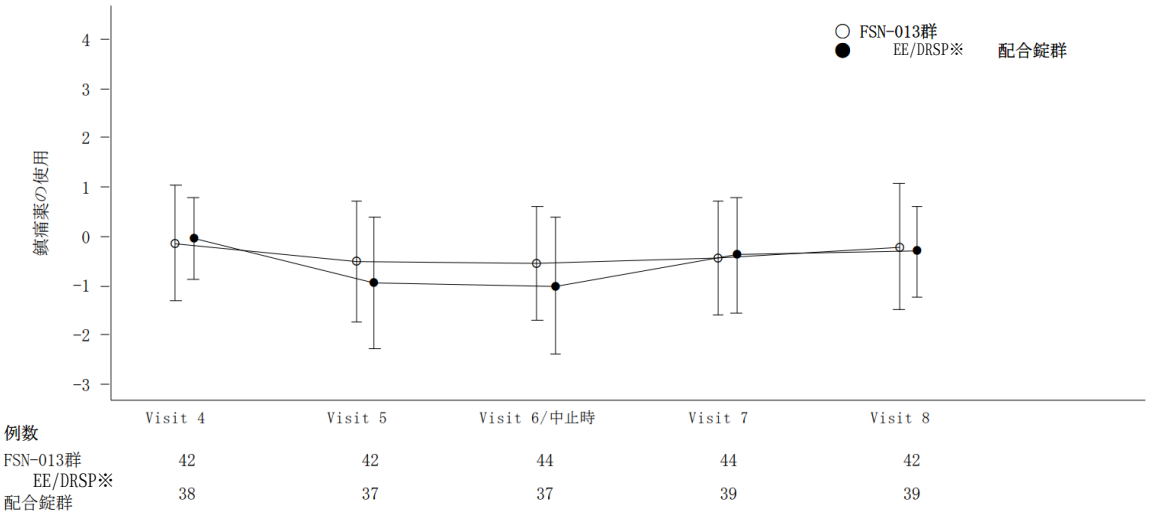


図 2.7.6-24 鎮痛薬の使用の推移図（変化量）（PPS）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-10 を引用

サブグループ解析

（1） 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

PPS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS が 60 mm 未満と 60 mm 以上のサブグループでの鎮痛薬の使用について、サブグループ間に特段の差異は認められなかった。

（2） 合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）

PPS における合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）によるサブグループでの鎮痛薬の使用について、「子宮筋腫あり、子宮腺筋症なし」のサブグループでは FSN-013 群の方が減少の程度はやや大きかったが、被験者数が少ない（FSN-013 群 9 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 6 例）ための変動と考えられた。その他のサブグループでは特段の差異は認められなかった。

追加解析

鎮痛薬使用理由を子宮内膜症に伴う疼痛（月経困難症を含む）とする被験者を対象に、治験薬投与開始後 28 日間ごと（周期ごと）の鎮痛薬使用回数を、治験薬投与期全体で集計し、表 2.7.6-51 に示した。

両群ともに周期 1 と比べて周期 2 及び周期 3 では鎮痛薬用回数は減少していた。また、FSN-013 群の方が EE/DRSP※ 配合錠群と比べ、使用回数が減少していた。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-51 鎮痛剤使用状況（SAS）

項目	期間		FSN-013群 (N = 44)	EE/DRSP※ (N = 38)	全体 (N = 82)
鎮痛剤の使用 (回)	周期1	例数	44	38	82
		平均値	6.2	6.2	6.2
		標準偏差	12.85	8.48	10.98
		最小値	0	0	0
		中央値	3.0	3.5	3.0
		最大値	82	40	82
	周期2	例数	44	38	82
		平均値	4.0	5.4	4.6
		標準偏差	11.75	10.39	11.09
		最小値	0	0	0
		中央値	0.5	0.0	0.0
		最大値	76	43	76
	周期3	例数	44	38	82
		平均値	4.0	6.1	5.0
		標準偏差	11.83	10.52	11.22
		最小値	0	0	0
		中央値	1.0	2.0	1.0
		最大値	78	44	78

中止した症例は例数に含まない。

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-2 を引用

2.7.6.26.2.4.1.6 婦人科検査項目

PPS における治験薬投与前後の婦人科検査項目のシフトテーブルを表 2.7.6-52 に示した。

ダグラス窩硬結、子宮可動性制限、骨盤圧痛の程度は FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも大多数では不変又は改善が認められ、悪化を示す被験者は少なかった。

表 2.7.6-52 婦人科検査項目（PPS）

			FSN-013群 N=45				EE/DRSP※ 配合錠群 N=40			
			投与前				投与前			
検査項目	評価期間		高度	中等度	軽度	なし	高度	中等度	軽度	なし
ダグラス窩硬結	Visit 6/中止時	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.2)	9 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	8 (20.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	5 (11.1)	15 (33.3)	1 (2.2)	0 (0.0)	10 (25.0)	9 (22.5)	0 (0.0)
		なし	0 (0.0)	1 (2.2)	5 (11.1)	7 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	3 (7.5)
子宮可動性制限	Visit 6/中止時	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	10 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	4 (8.9)	14 (31.1)	1 (2.2)	0 (0.0)	8 (20.0)	10 (25.0)	0 (0.0)
		なし	0 (0.0)	1 (2.2)	5 (11.1)	9 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.5)	4 (10.0)
骨盤圧痛	Visit 6/中止時	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.2)	10 (22.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (27.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	6 (13.3)	7 (15.6)	1 (2.2)	0 (0.0)	6 (15.0)	8 (20.0)	0 (0.0)
		なし	0 (0.0)	3 (6.7)	7 (15.6)	8 (17.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (20.0)	4 (10.0)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-3 を引用

サブグループ解析

（1） 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS

PPS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS が 60 mm 未満と 60 mm 以上のサブグループでの婦人科検査項目について、サブグループ間に特段の差異は認められなかった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

（2） 合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）

PPS における合併症の有無（子宮筋腫・子宮腺筋症）によるサブグループでの婦人科検査項目について、サブグループ間に特段の差異は認められなかった。

2.7.6.26.2.4.1.7 TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさ

PPS における TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさを表 2.7.6-53 に示した。

TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさ（平均値±標準偏差）は、Visit6／中止時で、FSN-013 群では長径が 23.57±17.268 mm、体積が 13.853±32.6244 cm^3、 EE/DRSP※ 配合錠群では長径が 21.76±10.387 mm、体積が 6.387±8.9970 cm^3 であった。

Visit 3 と Visit 6／中止時の比較では、チョコレート嚢胞の数、大きさ（長径）、大きさ（体積）はいずれも、FSN-013 群で改善傾向であり、 EE/DRSP※ 配合錠群でも同様の傾向であった。

表 2.7.6-53 TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさ（PPS）

検査項目 (単位)	評価期間		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
チョコレート嚢胞の数	Visit 3	被験者数	45	40
		平均値 (標準偏差)	1.2 (0.61)	1.5 (0.81)
		CV	52.1	56.2
		中央値	1.0	1.0
		Q1 - Q3	1.0 - 1.0	1.0 - 2.0
		最小値 - 最大値	0 - 4	1 - 4
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		平均値 (標準偏差)	1.1 (0.58)	1.4 (0.83)
		CV	52.0	58.3
		中央値	1.0	1.0
		Q1 - Q3	1.0 - 1.0	1.0 - 2.0
		最小値 - 最大値	0 - 3	0 - 4
チョコレート嚢胞の大きさ（長径） (mm)	Visit 3	被験者数	45	40
		平均値 (標準偏差)	28.06 (17.130)	26.27 (8.955)
		CV	61.1	34.1
		中央値	22.80	24.95
		Q1 - Q3	18.30 - 35.00	19.10 - 29.10
		最小値 - 最大値	0.0 - 93.9	14.7 - 56.7
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		平均値 (標準偏差)	23.57 (17.268)	21.76 (10.387)
		CV	73.3	47.7
		中央値	18.40	19.10
		Q1 - Q3	13.75 - 33.50	16.00 - 28.00
		最小値 - 最大値	0.0 - 83.9	0.0 - 53.2
チョコレート嚢胞の大きさ（体積） (cm^3)	Visit 3	被験者数	45	40
		平均値 (標準偏差)	17.233 (38.4500)	8.246 (9.7277)
		CV	223.1	118.0
		中央値	3.623	4.798
		Q1 - Q3	2.350 - 15.777	2.774 - 8.891
		最小値 - 最大値	0.00 - 210.09	0.98 - 51.25
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		平均値 (標準偏差)	13.853 (32.6244)	6.387 (8.9970)
		CV	235.5	140.9
		中央値	2.341	2.796
		Q1 - Q3	1.125 - 13.551	1.372 - 6.203
		最小値 - 最大値	0.00 - 157.91	0.00 - 43.76

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-4 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.26.2.4.1.8 臨床的全般改善度

PPS における臨床的全般改善度について、各評価結果の頻度集計を表 2.7.6-54 に示した。

臨床的全般改善度は、FSN-013 群では Visit4 は著明な改善は見られなかった（0 例）が、改善が 2.2%（1/45 例）、やや改善が 22.2%（10/45 例）、やや悪化が 4.4%（2/45 例）、悪化が 2.2%（1/45 例）で、Visit6／中止時では著明な改善が 2.2%（1/45 例）、改善が 26.7%（12/45 例）、やや改善が 53.3%（24/45 例）見られ、やや悪化より悪い変化は見られなかった。 EE/DRSP※配合錠群では Visit4 は著明な改善が 2.5%（1/40 例）、改善が 5.0%（2/40 例）、やや改善が 22.5%（9/40 例）、やや悪化が 2.5%（1/40 例）で、Visit6／中止時では著明な改善が 5.0%（2/40 例）、改善が 35.0%（14/40 例）、やや改善が 32.5%（13/40 例）、やや悪化が 2.5%（1/40 例）、悪化が 2.5%（1/40 例）見られた。Visit4 と Visit6／中止時の比較では、両群とも改善傾向が見られた。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-54 臨床的全般改善度（PPS）

評価期間		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※配合錠群 N=40
		例数 (%)	例数 (%)
Visit 4	著明な改善	0 (0.0)	1 (2.5)
	改善	1 (2.2)	2 (5.0)
	やや改善	10 (22.2)	9 (22.5)
	変化なし	28 (62.2)	25 (62.5)
	やや悪化	2 (4.4)	1 (2.5)
	悪化	1 (2.2)	0 (0.0)
	著明な悪化	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 5	著明な改善	1 (2.2)	3 (7.5)
	改善	16 (35.6)	9 (22.5)
	やや改善	19 (42.2)	12 (30.0)
	変化なし	6 (13.3)	12 (30.0)
	やや悪化	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪化	0 (0.0)	1 (2.5)
	著明な悪化	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 6/中止時	著明な改善	1 (2.2)	2 (5.0)
	改善	12 (26.7)	14 (35.0)
	やや改善	24 (53.3)	13 (32.5)
	変化なし	7 (15.6)	6 (15.0)
	やや悪化	0 (0.0)	1 (2.5)
	悪化	0 (0.0)	1 (2.5)
	著明な悪化	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 7	著明な改善	0 (0.0)	3 (7.5)
	改善	18 (40.0)	11 (27.5)
	やや改善	17 (37.8)	13 (32.5)
	変化なし	7 (15.6)	9 (22.5)
	やや悪化	2 (4.4)	2 (5.0)
	悪化	0 (0.0)	1 (2.5)
	著明な悪化	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-5 を引用

2.7.6.26.2.4.1.9 臨床的全般満足度

PPS における臨床的全般満足度について、各評価結果の頻度集計を表 2.7.6-55 に示した。

臨床的全般満足度は、FSN-013 群では Visit4 は著しく満足は見られなかった（0 例）が、大変満足が 4.4%（2/45 例）、やや満足が 20.0%（9/45 例）、やや不満が 11.1%（5/45 例）、大変不満が 2.2%（1/45 例）で、Visit6／中止時では著しく満足が 2.2%（1/45 例）、大変満足が 22.2%（10/45 例）、やや満足が 51.1%（23/45 例）見られ、やや不満より悪い評価は見られなかった。EE/DRSP※配合錠群では Visit4 は著しく満足が 2.5%（1/40 例）、大変満足が 5.0%（2/40 例）、やや満足が 15.0%（6/40 例）、やや不満が 7.5%（3/40 例）、大変不満が 2.5%（1/40 例）で、Visit6／中

※新薬承認情報提供時に置き換えた

止時では著しく満足が 2.5%（1/40 例）、大変満足が 30.0%（12/40 例）、やや満足が 32.5%（13/40 例）、やや不満が 5.0%（2/40 例）、大変不満が 2.5%（1/40 例）、著しく不満が 2.5%（1/40 例）見られた。Visit4 と Visit6／中止時の比較では、両群とも改善傾向が見られた。

表 2.7.6-55 臨床的全般満足度（PPS）

評価期間		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
		例数 (%)	例数 (%)
Visit 4	著しく満足	0 (0.0)	1 (2.5)
	大変満足	2 (4.4)	2 (5.0)
	やや満足	9 (20.0)	6 (15.0)
	満足でも不満でもない	25 (55.6)	25 (62.5)
	やや不満	5 (11.1)	3 (7.5)
	大変不満	1 (2.2)	1 (2.5)
	著しく不満	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 5	著しく満足	2 (4.4)	3 (7.5)
	大変満足	10 (22.2)	6 (15.0)
	やや満足	19 (42.2)	10 (25.0)
	満足でも不満でもない	11 (24.4)	13 (32.5)
	やや不満	0 (0.0)	4 (10.0)
	大変不満	0 (0.0)	1 (2.5)
	著しく不満	0 (0.0)	0 (0.0)
Visit 6/中止時	著しく満足	1 (2.2)	1 (2.5)
	大変満足	10 (22.2)	12 (30.0)
	やや満足	23 (51.1)	13 (32.5)
	満足でも不満でもない	10 (22.2)	7 (17.5)
	やや不満	0 (0.0)	2 (5.0)
	大変不満	0 (0.0)	1 (2.5)
	著しく不満	0 (0.0)	1 (2.5)
Visit 7	著しく満足	1 (2.2)	2 (5.0)
	大変満足	14 (31.1)	10 (25.0)
	やや満足	19 (42.2)	13 (32.5)
	満足でも不満でもない	6 (13.3)	10 (25.0)
	やや不満	4 (8.9)	2 (5.0)
	大変不満	0 (0.0)	1 (2.5)
	著しく不満	0 (0.0)	1 (2.5)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-6 を引用

2.7.6.26.2.4.1.10 血液凝固線溶系関連パラメータ

PPS における各血液凝固線溶系関連パラメータの測定値の推移図を図 2.7.6-25 に示した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

各血液凝固線溶系関連パラメータ測定値の評価時点別における各測定値の変化率について作成した Forest plot を図 2.7.6-26 に示した。また、各血液凝固線溶系関連パラメータ測定値のベースラインからの変化率を目的変数、投与群を固定効果とする分散分析モデル（分散分析 1）を適用して算出した投与群間差の調整済み平均値（FSN-013 群－ EE/DRSP※ 配合錠群）及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6-56 に示した。

Visit6／中止時の Forest plot 及び血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）では、FSN-013 群では EE/DRSP※ 配合錠群と比べ、ほぼ全ての項目で変化量が少なかった。

血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）の表より、 EE/DRSP※ 配合錠群のみで有意差が認められるほど変化が大きく FSN-013 群では変化率に有意差が認められなかった項目、両群共に変化率に有意差が認められた項目及び両群の群間差で有意差が認められた項目をそれぞれ示す。 なお、両群の群間差で有意差が認められた項目については、いずれも FSN-013 群よりも EE/DRSP※ 配合錠群の変化が大きかったため有意差が認められたものである。

【 EE/DRSP※ 配合錠群のみで有意差が認められるほど変化が大きく FSN-013 群では変化率の有意差が認められなかった項目】

- D-ダイマー（FSN-013 群：16.457%、 EE/DRSP※ 配合錠群：75.927%）
- プロトロンビン時間（秒）（FSN-013 群：-1.59%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-4.91%）
- プロトロンビン時間（PT-INR）（FSN-013 群：-1.561%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-4.779%）
- 可溶性フィブリンモノマー（定量）（FSN-013 群：1.06%、 EE/DRSP※ 配合錠群：8.84%）
- プロテイン S（総抗原量）（FSN-013 群：0.163%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-16.554%）
- 第 V 因子活性（FSN-013 群：-1.7%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-8.9%）
- プロテイン C（FSN-013 群：3.0%、 EE/DRSP※ 配合錠群：13.7%）
- プロトロンビンフラグメント F1＋F2（FSN-013 群：1.3%、 EE/DRSP※ 配合錠群：47.6%）

【両群共に変化率に有意差が認められた項目】

- フィブリノーゲン（FSN-013 群：11.2%、 EE/DRSP※ 配合錠群：15.2%）
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）（FSN-013 群：-8.00%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-11.21%）
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（コントロール）（FSN-013 群：-0.63%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-0.73%）
- プロテイン S（総活性）（FSN-013 群：8.707%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-10.992%）
- プロテイン S（比活性）（FSN-013 群：8.987%、 EE/DRSP※ 配合錠群：6.728%）
- プロテイン S（遊離型抗原量）（FSN-013 群：7.8%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-13.6%）
- free TFPI 抗原量（FSN-013 群：-21.1%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-47.2%）
- APC 感受性比（APTT-based）（FSN-013 群：-1.650%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-3.462%）
- APC 感受性比（ETP-based）（FSN-013 群：41.544%、 EE/DRSP※ 配合錠群：155.624%）
- 第 VII 因子活性（FSN-013 群：14.2%、 EE/DRSP※ 配合錠群：53.0%）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

- 第 X 因子活性（FSN-013 群：17.4%、 EE/DRSP※ 配合錠群：32.1%）
- プラスミノーゲン活性（FSN-013 群：14.1%、 EE/DRSP※ 配合錠群：36.0%）
- SHBG（FSN-013 群：63.12%、 EE/DRSP※ 配合錠群：210.40%）

【両群の群間差で有意差が認められた項目】

- D-ダイマー （群間差：-59.470、信頼区間：-115.442,-3.498）
- プロトロンビン時間（秒）（群間差：3.32、信頼区間：0.88,5.76）
- プロトロンビン時間（PT-INR）（群間差：3.217、信頼区間：0.828,5.607）
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）（群間差：3.21、信頼区間：0.62, 5.79）
- プロテイン S（総活性）（群間差：19.699、信頼区間：13.995, 25.402）
- プロテイン S（総抗原量）（群間差：16.717、信頼区間：11.892, 21.543）
- プロテイン S（遊離型抗原量）（群間差：21.3、信頼区間：14.3, 28.4）
- free TFPI 抗原量（群間差：26.1、信頼区間：20.7, 31.6）
- APC 感受性比（APTT-based）（群間差：1.812、信頼区間：0.417, 3.207）
- APC 感受性比（ETP-based）（群間差：-114.081、信頼区間：-151.250,-76.911）
- 第 V 因子活性（群間差：7.2、信頼区間：2.9,11.6）
- 第 VII 因子活性（群間差：-38.8、信頼区間：-48.5,-29.2）
- 第 X 因子活性（群間差：-14.7、信頼区間：-21.2,-8.1）
- プロテイン C 活性（群間差：-10.7、信頼区間：-16.8,-4.5）
- プラスミノーゲン活性（群間差：-22.0、信頼区間：-29.6,-14.4）
- プロトロンビンフラグメント F1＋F2（群間差：-46.3、信頼区間：-67.5,-25.1）
- SHBG（群間差：-147.28、信頼区間：-178.26,-116.31）

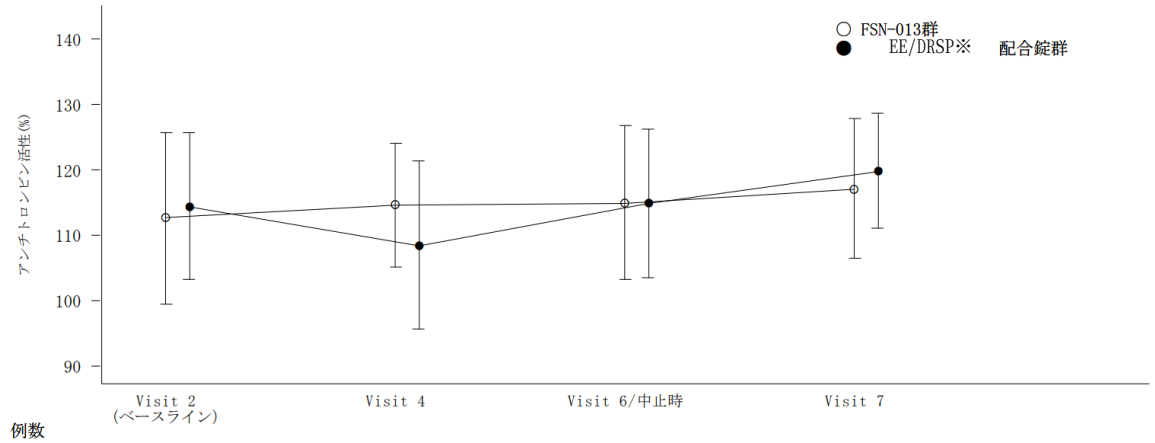
また、Visit 6／中止時においてベースラインからの平均変化率が FSN-013 群で±20%を超えた検査項目は、free TFPI 抗原量（FSN-013 群：-21.1%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-47.2%）、APC 感受性比（ETP-based）（FSN-013 群：41.544%、 EE/DRSP※ 配合錠群：155.624%）、SHBG（FSN-013 群：63.12%、 EE/DRSP※ 配合錠群：210.40%）であったが、いずれの項目も FSN-013 群における変動は EE/DRSP※ 配合錠群に比べ小さかった。

一方、ベースラインからの平均変化率が EE/DRSP※ 配合錠群で±20%を超えた検査項目は、D-ダイマー（FSN-013 群：16.457%、 EE/DRSP※ 配合錠群：75.927%）、free TFPI 抗原量（FSN-013 群：-21.1%、 EE/DRSP※ 配合錠群：-47.2%）、APC 感受性比（ETP-based）（FSN-013 群：41.544%、 EE/DRSP※ 配合錠群：155.624%）、第 VII 因子活性（FSN-013 群：14.2%、 EE/DRSP※ 配合錠群：53.0%）、第 X 因子活性（FSN-013 群：17.4%、 EE/DRSP※ 配合錠群：32.1%）、プラスミノーゲン活性（FSN-013 群：14.1%、 EE/DRSP※ 配合錠群：36.0%）、プロトロンビンフラグメント F1＋2（FSN-013 群：1.3%、 EE/DRSP※ 配合錠群：47.6%）、SHBG（FSN-013 群：63.12%、 EE/DRSP※ 配合錠群：210.40%）であり、FSN-013 群に比し EE/DRSP※ 配合錠群における変動が大きかった。

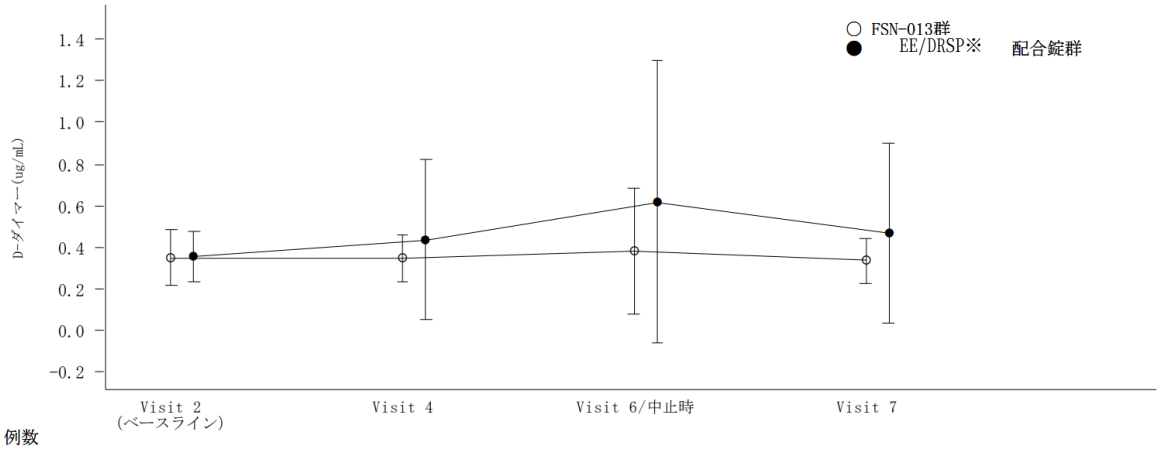
その他の検査項目はいずれの群も変化率は 20%未満であった。

FAS における結果も PPS と同様であった。

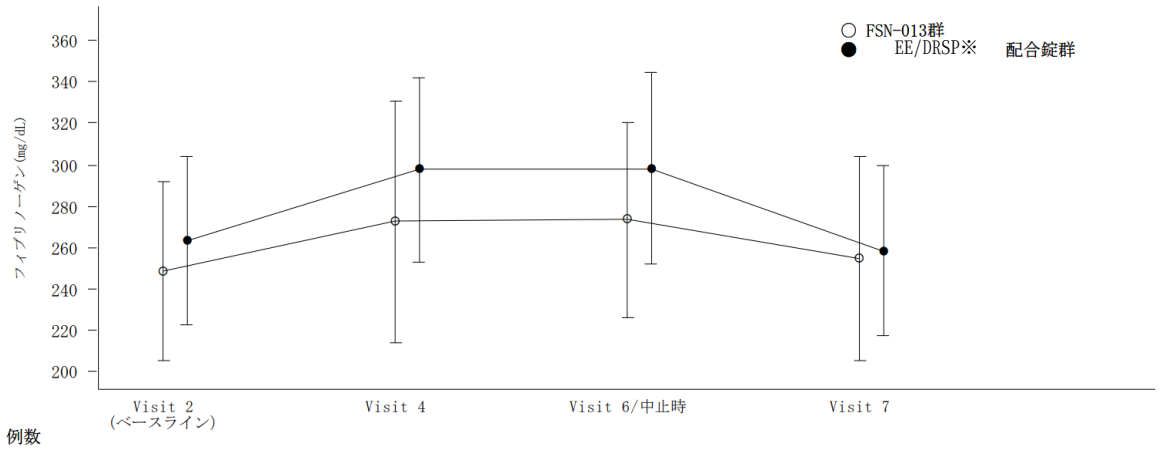
※新薬承認情報提供時に置き換えた



例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



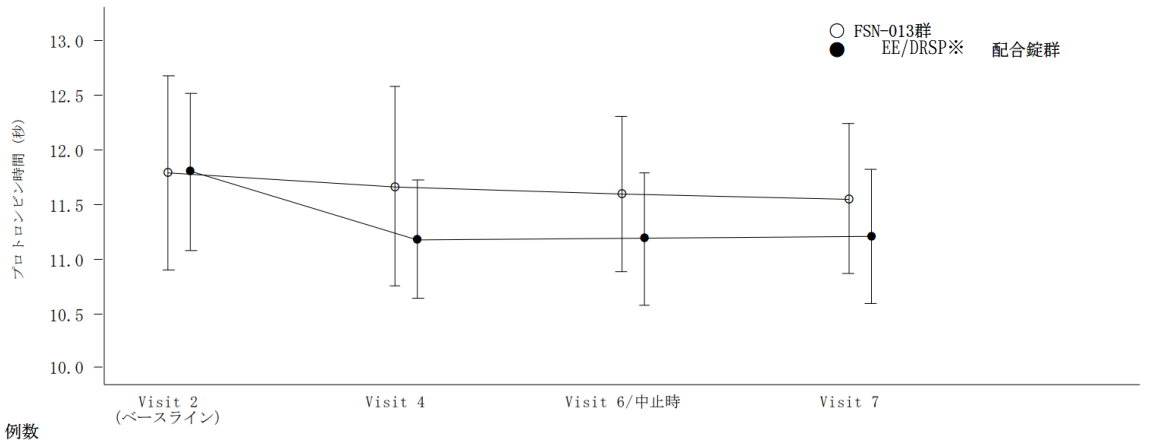
例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



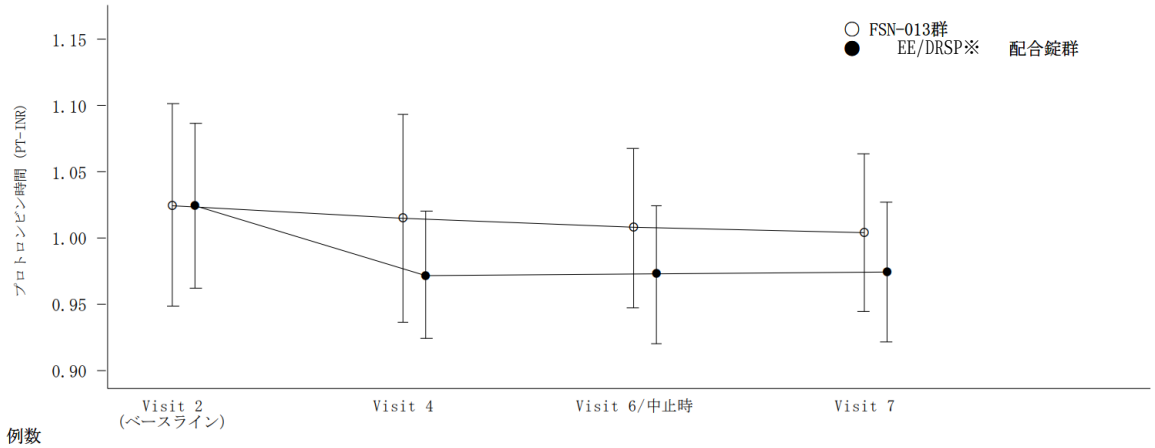
例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39

図 2.7.6-25 血液凝固線溶系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）

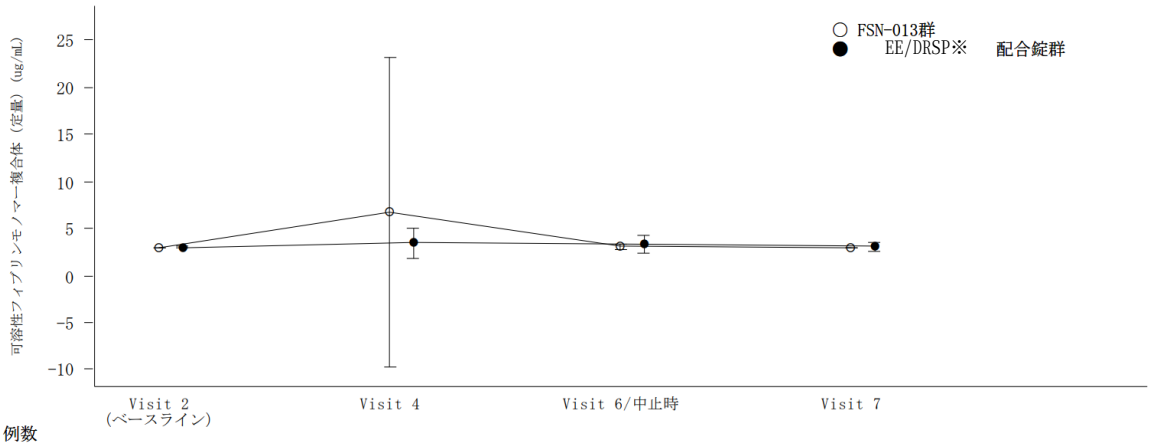
※新薬承認情報提供時に置き換えた



例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



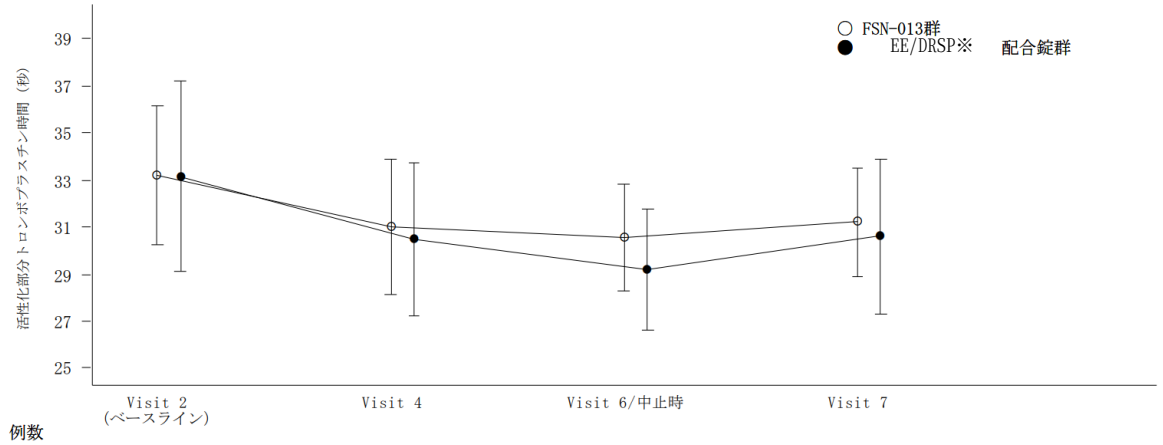
例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39

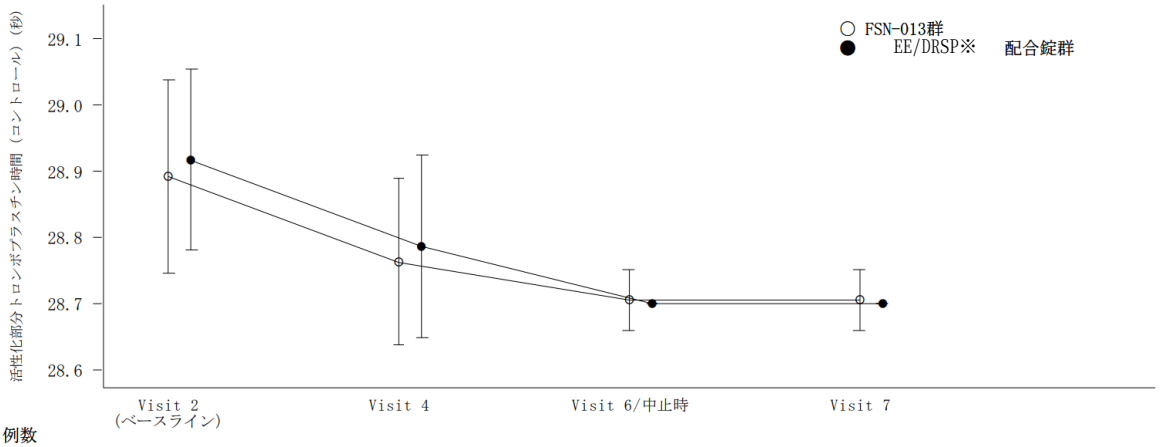
図 2.7.6-25 血液凝固線溶系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）（続き）

※新薬承認情報提供時に置き換えた



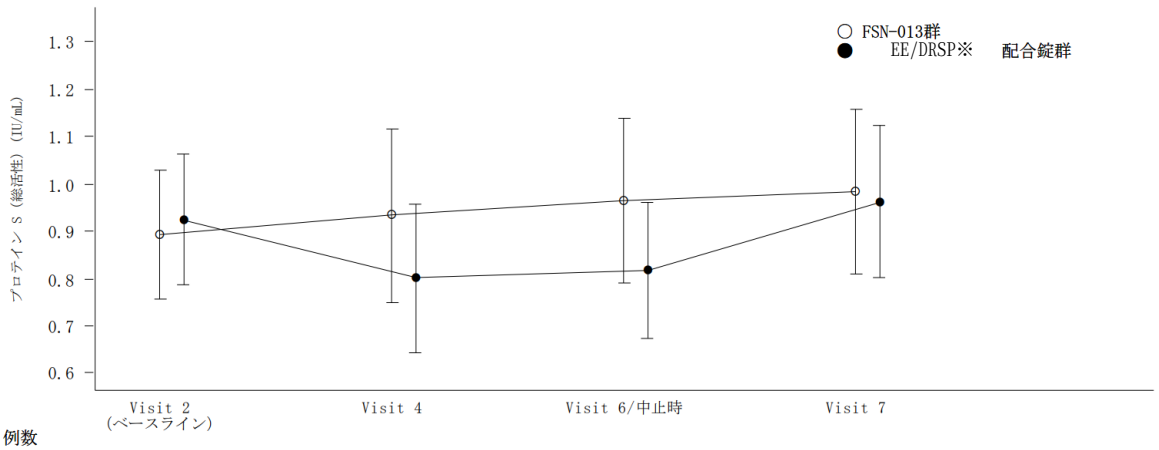
例数

FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



例数

FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39

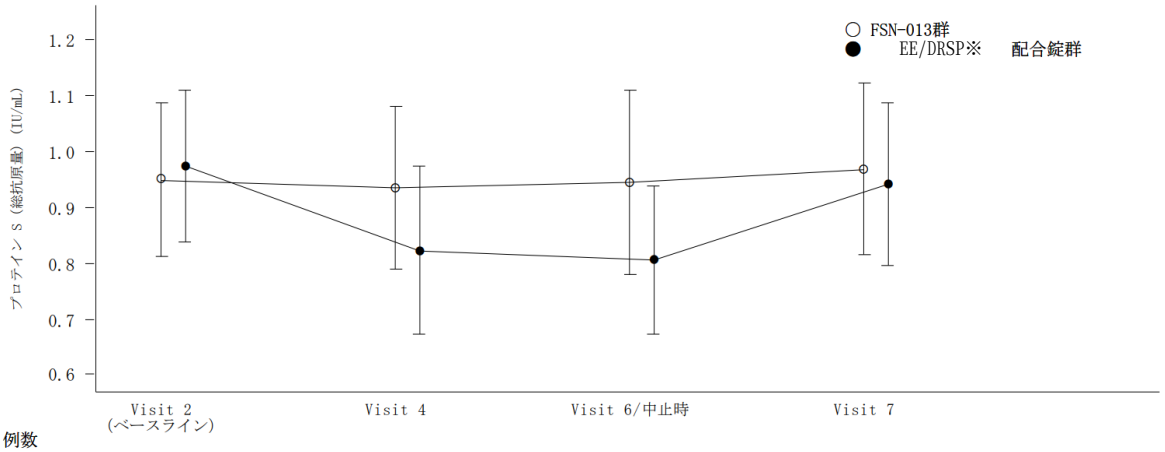


例数

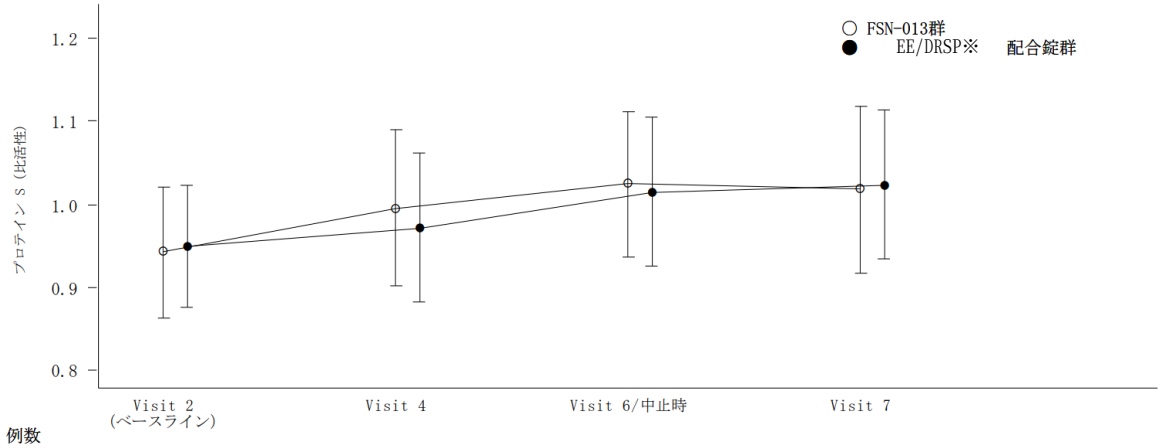
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39

図 2.7.6-25 血液凝固線溶系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）（続き）

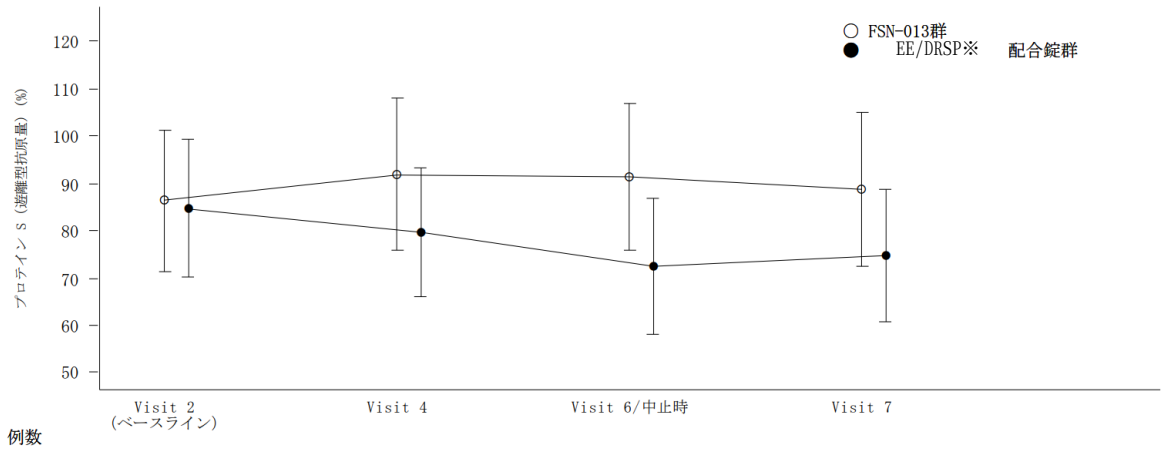
※新薬承認情報提供時に置き換えた



例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



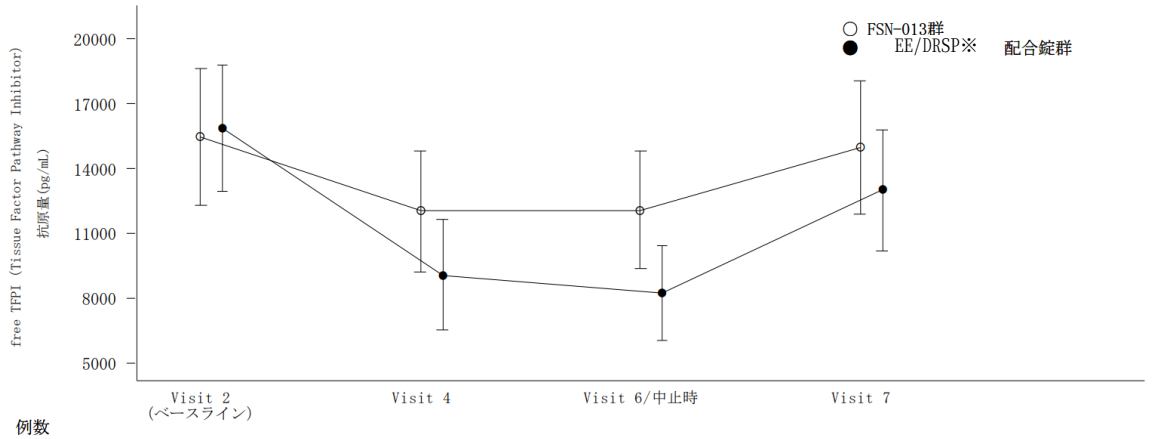
例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



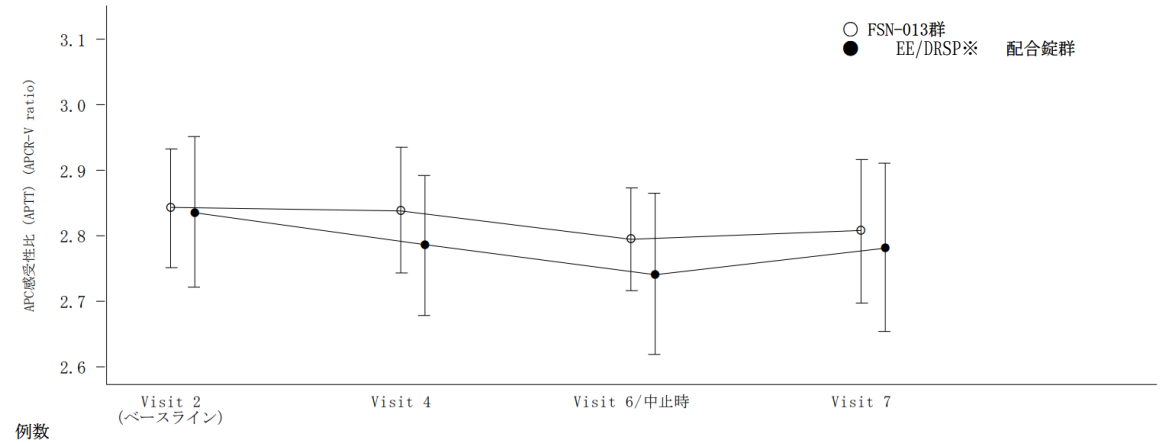
例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39

図 2.7.6-25 血液凝固線溶系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）（続き）

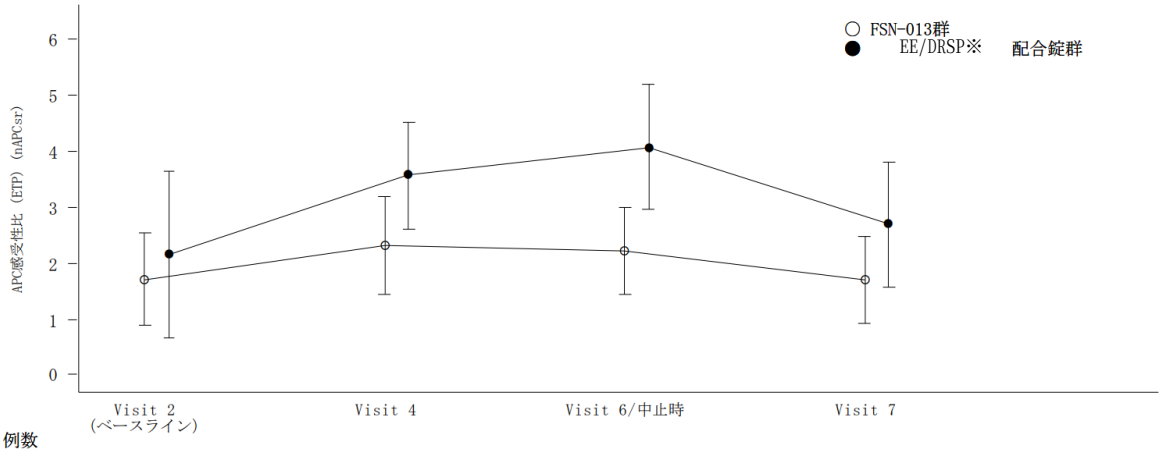
※新薬承認情報提供時に置き換えた



例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※ 配合錠群	40	38	37	39



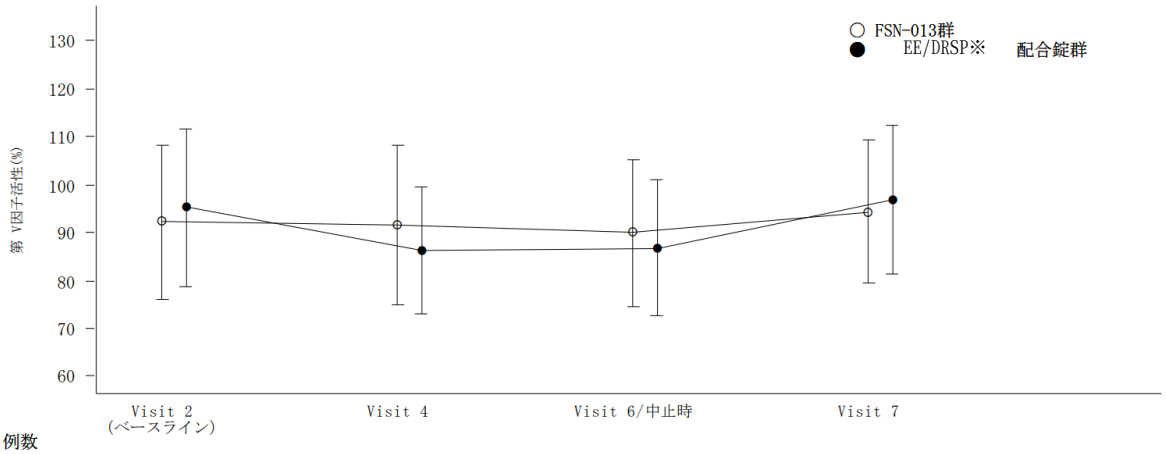
例数				
FSN-013群	45	41	44	44
EE/DRSP※ 配合錠群	40	38	37	39



例数				
FSN-013群	45	41	44	44
EE/DRSP※ 配合錠群	40	38	37	39

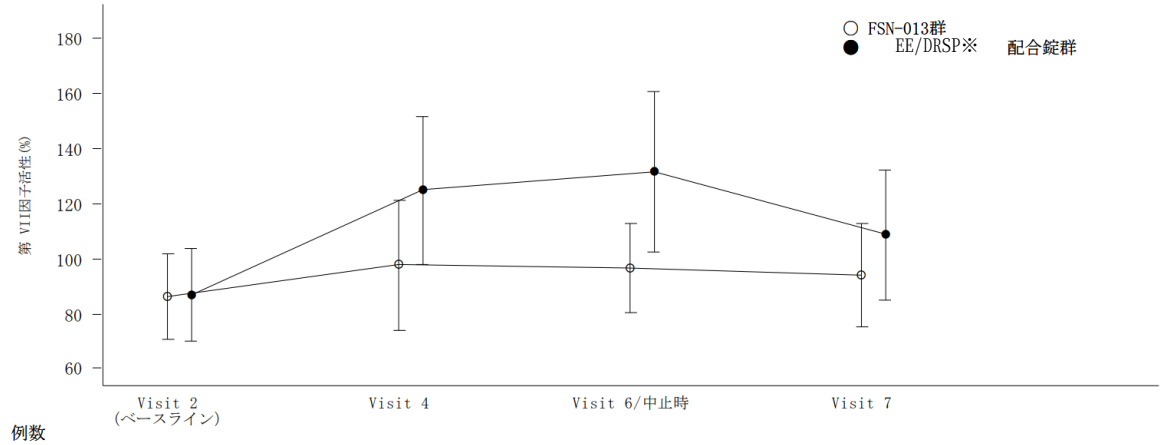
図 2.7.6-25 血液凝固線溶系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）（続き）

※新薬承認情報提供時に置き換えた



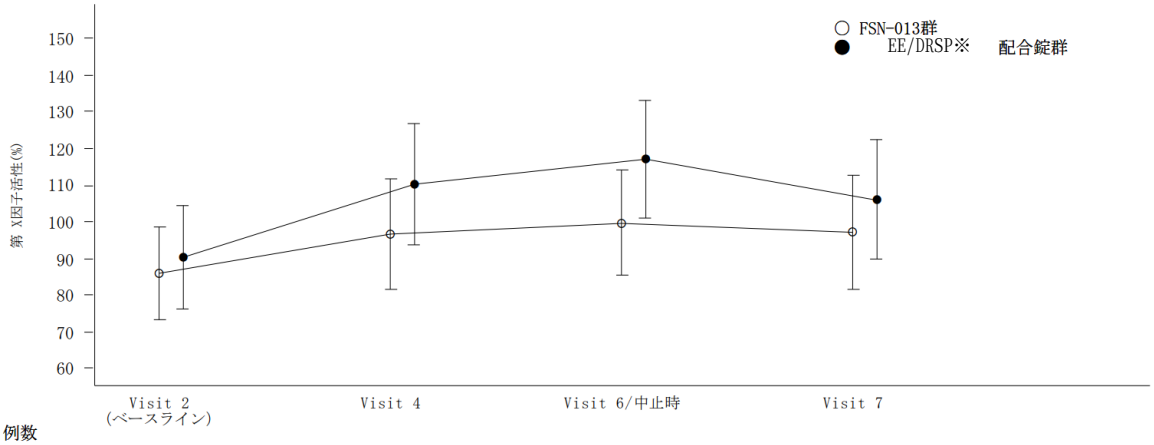
例数

FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※ 配合錠群	40	38	37	39



例数

FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※ 配合錠群	40	38	37	39



例数

FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※ 配合錠群	40	38	37	39

図 2.7.6-25 血液凝固線溶系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）（続き）

※新薬承認情報提供時に置き換えた