

審議結果報告書

令和 7 年 5 月 1 日
医薬局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 スリンダ錠28
〔一 般 名〕 ドロスピレノン
〔申 請 者 名〕 あすか製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和 6 年 6 月 24 日

〔審 議 結 果〕

令和 7 年 4 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年4月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] スリンダ錠 28
[一 般 名] ドロスピレノン
[申 請 者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年6月24日
[剤形・含量] 1錠中にドロスピレノン4mgを含有する錠剤（白色錠）24錠及びプラセボ錠（淡黄色錠）4錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（10の3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の避妊に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

避妊

[用法及び用量]

1日1錠を毎日一定の時刻に白色錠から開始し、指定された順番に従い28日間連続経口投与する。
以上28日間を投与1周期とし、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 2 月 28 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] スリンダ錠 28
[一 般 名] ドロスピレノン
[申 請 者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 6 月 24 日
[剤形・含量] 1 錠中にドロスピレノン 4 mg を含有する錠剤（白色錠）24 錠及びプラセボ錠（淡黄色錠）4 錠

[申請時の効能・効果]
避妊

[申請時の用法・用量]
1 日 1 錠を毎日一定の時刻に白色錠から開始し、指定された順番に従い 28 日間連続経口投与する。
以上 28 日間を投与 1 周期とし、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	19

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、合成黄体ホルモンである DRSP 4 mg を含有する実薬錠 24 錠、及び有効成分を含有しないプラセボ錠 4 錠から構成される経口避妊薬である。

現在、本邦では、経口避妊薬として卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの配合剤である COC のみが承認されているが、海外では COC に加えて合成黄体ホルモンのみを有効成分とした POP が承認されている。COC については、血栓症のリスクが知られており、血栓性素因のある女性、35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者等には使用できない。一方 POP については、WHO ガイドラインにおいて血栓症リスクが COC と比較して非常に低く、血栓症のリスクのある女性にも使用可能な避妊薬とされている。

以上の状況から、本邦における POP に対する医療ニーズを踏まえ、申請者は 2021 年より本邦における本剤の臨床開発を開始し、今般、国内の臨床試験成績等に基づき、「避妊」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。2025 年 1 月現在、本剤は避妊に係る効能・効果で米国、仏国、独国、豪州等 62 の国又は地域で承認されている。

なお、本邦では、DRSP を含有する製剤として、EE との配合剤及びエステロール水和物との配合剤が月経困難症等の効能・効果で承認されているが、DRSP のみを有効成分とする製剤は承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤は新規の DRSP 単味の製剤であることから、「品質に関する資料」が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本薬の避妊に関する作用について、公表論文に基づき以下のように説明している。*In vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、本薬は PR への結合親和性及び活性化作用、排卵抑制作用、子宮内膜増殖抑制作用等を有することが示されており (Contraception 2011; 84: 199-204, Steroids 2003; 68: 891-905 等)、本薬のプロゲステロン作用に基づく排卵抑制、子宮内膜の菲薄化等により避妊に対する効果が期待できると考える。

3.R 機構における審査の概略

機構は、本薬のプロゲステロン作用に基づく排卵抑制、子宮内膜の菲薄化等により避妊に対する効果が期待できるものと判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬を含有する既承認の LEP 配合剤の承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

食事の影響試験 (CF111/106 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (LF111/3-A 試験) では市販予定製剤が用いられた。

本薬の血漿中及び尿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 0.25 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験 (CF111/106 試験、CTD 5.3.1.1-2 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人女性 24 例を対象に、本薬 4 mg を空腹時又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日以上)。空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.29 [1.19, 1.41] 及び 1.08 [1.05, 1.11] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 酵素阻害 (CTD 4.2.2.4-1)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) の基質¹⁾を用いて、各 CYP 分子種に対する本薬 0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬は CYP2C19 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} は 0.459 $\mu\text{mol/L}$ であったが、時間依存的な阻害作用を示さなかった。本薬はその他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 30 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

6.2.1.2 酵素誘導 (CTD 4.2.2.4-2)

ヒト肝細胞 (3 例) に本薬 0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの本薬の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は、溶媒を添加した場合のそれぞれ 0.877~1.95 倍、0.737~1.39 倍、0.963~7.90 倍であり、陽性対照²⁾を添加した場合のそれぞれ -0.2%~1.0%、-2.5%~4.2% 及び -0.2%~34.3%³⁾ であった。

6.2.1.3 トランスポーターによる輸送 (CTD 4.2.2.6-1)

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及びそのコントロール細胞に本薬 1~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、コントロール細胞に対する OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞の細胞内における本薬濃度の比はそれぞれ 1.05~1.67 及び 1.06~1.74 であった。

1) 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: フェナセチン (30 $\mu\text{mol/L}$)、2B6: プロピオン (100 $\mu\text{mol/L}$)、2C8: パクリタキセル (10 $\mu\text{mol/L}$)、2C9: ジクロフェナク (5 $\mu\text{mol/L}$)、2C19: S-メフェニトイン (20 $\mu\text{mol/L}$)、2D6: プフラロール (10 $\mu\text{mol/L}$)、3A4: テストステロン (50 $\mu\text{mol/L}$) 及びミダゾラム (5 $\mu\text{mol/L}$)

2) 各 CYP 分子種の陽性対照として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: オメプラゾール (50 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2B6: フェノバルビタール (1000 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A4: リファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$)

3) 算出式は次のとおりである。(溶媒処理に対する本薬処理による誘導倍率-1) / (溶媒処理に対する陽性対照処理による誘導倍率-1) $\times 100$

6.2.1.4 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6-2)

Caco-2 細胞、及び OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、並びに各トランスポーターの基質⁴⁾を用いて、各トランスポーターに対する本薬 0.15 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬の各トランスポーター (BCRP を除く) に対する IC_{50} 値は、表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の各トランスポーターに対する IC_{50} 値

	P-gp	BCRP	OATP1B1	OATP1B3	OAT1	OAT3	OCT2	MATE1	MATE2-K
IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$)	1.21	算出せず ^a (50 $\mu\text{mol/L}$ で 61.8%阻害)	3.28	15.0	14.6	14.2	0.847	2.53	10.4

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 国内第 I / II 相試験 (LF111/1-A 試験、CTD 5.3.4.1-1、実施期間 2021 年 1 月 ~ 3 月)

日本人の閉経前健康成人女性に、本薬 4 mg を単回経口投与し、7 日間以上休薬した後、1 日 1 回 24 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本薬 4 mg を単回又は 24 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^a (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	$\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与	12	28.2128 ± 4.4199	4.0	285.68 ± 41.50	—	491.23 ± 129.94	27.22 ± 8.39
24 日間 反復投与	12	49.5253 ± 11.7808	3.0	—	600.85 ± 205.12	1077.07 ± 492.87	25.61 ± 8.51

a: 中央値、—: 算出せず

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CF111/103A 試験、CTD 5.3.1.1-1 (参考資料)、実施期間 20 年 月 ~ 月)

外国人の閉経前健康成人女性に、本薬 4 mg 又は本薬 3 mg/EE 0.02 mg を単回経口投与し、2 日間休薬した後、1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 本薬 4 mg 又は本薬 3 mg/EE 0.02 mg を単回又は 12 日間反復経口投与したときの
本薬の PK パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^a (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	$\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本薬 4 mg 群	単回投与	24	28.67 ± 9.67	3.5	307.91 ± 90.13	—	564.33 ± 164.82
	12 日間 反復投与	24	42.34 ± 11.15	3.0	—	586.20 ± 146.58	1106.15 ± 318.03
本薬 3 mg /EE 0.02 mg 群	単回投与	24	38.50 ± 8.66	2.0	272.20 ± 66.47	—	452.36 ± 100.10
	12 日間 反復投与	24	63.51 ± 16.84	1.0	—	753.61 ± 182.71	1442.84 ± 389.97

a: 中央値、—: 算出せず

4) 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp: ジゴキシンの ^3H -標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP: エストロン 3-硫酸の ^3H -標識体 (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1、OATP1B3: エストラジオール-17 β -D-グルクロン酸抱合体の ^3H -標識体 (0.05 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1: p-アミノ馬尿酸の ^3H -標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3: エストロン 3-硫酸の ^3H -標識体 (0.05 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2・MATE1・MATE2-K: メトホルミンの ^{14}C -標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$)

6.2.3 薬力学試験

6.2.3.1 日本人における性ホルモン制御系に及ぼす本薬の影響 (LF111/1-A 試験、CTD 5.3.4.1-1、実施期間 2021 年 1 月～3 月)

日本人の閉経前健康成人女性 (12 例) を対象に、本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したときの血清中の各性ホルモン濃度は表 4 のとおりであった。

表 4 本薬 4 mg を 24 日間反復経口投与したときの血清中の性ホルモン濃度

測定物質	測定時点		
	Day 3	Day 15	Day 24
プロゲステロン (ng/mL)	0.45±0.05	0.68±0.13	0.60±0.12
E2 (pg/mL)	47.8±26.3	70.9±133.3	35.9±11.9
LH (mIU/mL)	6.875±3.285	5.275±2.528	4.318±2.053
FSH (mIU/mL)	5.691±1.075	5.518±1.956	5.445±2.058

平均値±標準偏差

6.2.3.2 外国人における性ホルモン制御系に及ぼす本薬の影響① (CF111/202 試験、CTD 5.3.4.1-2 (参考資料)、実施期間 20 年 月～月)

外国人の閉経前健康成人女性 (27 例) を対象に、本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したときの血清中の各性ホルモン濃度は表 5 のとおりであった。

表 5 本薬 4 mg を 24 日間反復経口投与したときの血清中の性ホルモン濃度

測定物質	測定時点		
	Day 3	Day 15	Day 24
プロゲステロン (ng/mL)	0.86±0.22	0.97±0.31	0.94±0.25
E2 (pg/mL)	40.1±15.1	51.9±36.1	55.4±42.5
LH (mIU/mL)	6.50±2.21	6.03±2.76	6.12±3.02
FSH (mIU/mL)	6.44±1.73	5.91±1.82	5.77±2.08

平均値±標準偏差

6.2.3.3 外国人における性ホルモン制御系に及ぼす本薬の影響② (CF111/203 試験、CTD 5.3.4.1-3 (参考資料)、実施期間 20 年 月～20 年 月)

外国人の閉経前健康成人女性 (25 例) を対象に、本薬 2.8 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与する、又は本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与後にプラセボを 1 日 1 回 4 日間反復投与する用法・用量を 2 周期繰り返したときの 1 周期目の血清中の各性ホルモン濃度は表 6 のとおりであり、1 周期目及び 2 周期目の Hoogland スコア (Contraception 1993; 47: 583-90)、並びに最大卵胞径及び最大子宮内膜厚は表 7 並びに表 8 のとおりであった。

表 6 本薬 2.8 又は 4 mg を反復経口投与したときの血清中の性ホルモン濃度

測定物質	本薬 2.8 mg 群			本薬 4 mg 群		
	測定時点			測定時点		
	Day 3	Day 15	Day 24	Day 3	Day 15	Day 24
プロゲステロン (ng/mL)	0.94±0.32	0.92±0.27	0.93±0.29	0.97±0.37	0.97±0.27	1.05±0.34
E2 (pg/mL)	45.8±29.2	111.9±151.1	75.2±71.9	44.3±20.6	48.5±39.4	65.0±60.7
LH (mIU/mL)	6.53±2.15	7.02±4.18	6.00±5.26	6.30±1.78	5.64±1.91	4.67±2.27
FSH (mIU/mL)	6.71±2.43	5.66±2.43	4.84±2.59	6.52±1.97	5.60±1.61	5.09±1.73

平均値±標準偏差

表 7 本薬 2.8 又は 4 mg を反復経口投与したときの Hoogland スコア

	月経 周期	例数	Hoogland スコア					
			1 不活性	2 潜在活性	3 不活性 FLS	4 活性化 FLS	5 黄体化未破 裂卵胞	6 排卵
本薬 2.8 mg 群	1	25	12.0 (3)	20.0 (5)	0 (0)	64.0 (16)	4.0 (1)	0 (0)
	2	25	12.0 (3)	16.0 (4)	0 (0)	72.0 (18)	0 (0)	0 (0)
本薬 4 mg 群	1	25	16.0 (4)	24.0 (6)	0 (0)	56.0 (14)	0 (0)	4.0 (1)
	2	25	16.0 (4)	28.0 (7)	0 (0)	52.0 (13)	0 (0)	4.0 (1)

%(例数)

表 8 本薬 2.8 又は 4 mg を反復経口投与したときの最大卵胞径及び最大子宮内膜厚

投与群	月経周期	例数	最大卵胞径 (mm)	最大子宮内膜厚 (mm)
本薬 2.8 mg 群	1	25	17.81±6.19	6.50±1.44
	2	25	19.03±6.57	6.57±1.70
本薬 4 mg 群	1	25	14.89±4.45	6.33±1.23
	2	25	16.66±6.64	6.60±1.38

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験 (LF111/3-A 試験) における本薬の用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量について、以下のように説明した。外国人の閉経前健康成人女性を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CF111/203試験) において、本薬 2.8 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与する用法・用量 (本薬 2.8 mg 群)、又は本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間反復経口投与する用法・用量 (本薬 4 mg 群) を 2 周期繰り返した結果、本薬 4 mg 群の方が Hoogland スコアが 3 以下の被験者の割合が高く、最大卵胞径が小さく、排卵抑制作用が強いことが示唆された (6.2.3.3 項参照)。避妊を目的とする薬剤では確実な効果が望まれるため、上記の検討結果に基づき海外第Ⅲ相試験 (CF111/301試験、CF111/302試験及び CF111/303試験) の用法・用量は「本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間反復経口投与する」とされ、これらの試験において本剤の避妊に対する有効性が示されたことから (7.R.1 項参照)、海外では当該用法・用量が承認された。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (LF111/1-A試験) において、海外の承認用量である本薬 4 mg を単回及び反復投与したときの C_{max} 、 AUC_{0-24h} 等の PK パラメータは海外第Ⅰ相試験 (CF111/103A試験) の結果と類似しており (6.2.2 項参照)、本薬 4 mg を 24 日間反復経口投与したときの血清中性ホルモン濃度の推移は、海外第Ⅱ相試験 (CF111/202試験、CF111/203試験) の結果と同様であった (6.2.3 項参照)。以上より、国内第Ⅲ相試験の用法・用量は、海外の承認用法・用量と同一の「本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間反復経口投与する」とした。

機構は、日本人と外国人における本薬投与時の PK 及び PD の類似性に基づき、国内第Ⅲ相試験における用法・用量として、海外の承認用法・用量と同一の「本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間反復経口投与する」と設定したことは妥当と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す 2 試験が提出された。

表9 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	LF-111/1-A	I / II	閉経前 健康成人女性	12	本薬 4 mg を単回経口投与し、7 日間以上休薬した後、1 日 1 回 24 日間反復経口投与する。	PK PD 安全性
		LF-111/3-A	III	閉経前 健康成人女性	286	本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与した後、プラセボ錠を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与する用法・用量を 13 周期 (52 週間) 繰り返す。	有効性 安全性 PD

7.1 第 I / II 相試験

7.1.1 国内第 I / II 試験 (LF111/1-A 試験、CTD5.3.4.1-1、実施期間 2021 年 1 月～3 月)

日本人の閉経前健康成人女性を対象に、本薬を単回及び反復投与したときの安全性、PK 及び PD を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された (目標被験者数: 12 例)。

主な選択基準は、月経周期が 25～38 日の 20 歳以上 35 歳以下の健康な女性とされた。

本試験は、単回投与期 (単回投与から 4 日目まで)、休薬期及び反復投与期 (反復投与開始から投与終了後 7 日目まで) から構成され、単回投与期では本薬 4 mg を単回経口投与、反復投与期では、月経 1～5 日目から本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与することとされた。また、単回投与から反復投与開始まで 7 日間以上休薬することとされた。

登録された 12 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有害事象の発現割合は、単回投与期 0% (0/12 例)、反復投与期 91.7% (11/12 例) であり、2 例以上認められた有害事象は、性器出血 6 例、下痢及びびびり各 4 例、頭痛、そう痒症及び発疹各 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。このうち、発疹及びそう痒症が認められた 1 例は 2 日間投与中断となったものの、重症度は軽度で転帰は回復であった。試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相試験 (LF111/3-A 試験、CTD5.3.5.2-2、実施期間 2022 年 1 月～2022 年 12 月)

避妊を希望する日本人の閉経前健康成人女性を対象に、本薬 4 mg の有効性、安全性及び PD を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された (目標被験者数: 260 例⁵⁾)。

主な選択基準は、20 歳以上の妊娠可能な日本人閉経前女性とされ、COC で禁忌に設定されている血栓性素因のある女性、35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者等も組入れ可能とされた。

本試験の 1 周期は 28 日間と定義され、52 週間の投与期 (治験薬投与開始から 13 周期) 及び 6 週間の後観察期で構成された。投与期には、月経 1 日目から本薬 4 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間反復経口投与する用法・用量を繰り返すこととされた。また、投与期を終了した 50 例以上について、投与期の後に 44 週間の継続投与期 (治験薬投与開始 14 周期目から 24 周期目までの 11 周期) に移行することとされ、当該被験者の後観察期は継続投与期の後に設定された。

5) 海外第 III 相試験の成績を参考に、主要評価項目である全般 PI の期待値を 0.7258 と仮定した。全般 PI の両側 95%CI の上限値が閾値 4 を下回ることを検出力 80%で示すために必要な周期数及び被験者数は、Benda らの方法 (Biom J 2004; 46: 141-50) に基づくと、曝露時間 13 周期/例の場合、2080 周期及び 160 例であった。「経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(昭和 62 年 4 月 21 日付け薬審 1 第 10 号)において臨床評価に必要な総延周期数が 2400 周期以上とされていることを踏まえ、必要な周期数及び被験者数を 2400 周期及び 185 例とした。中止例を考慮して目標被験者数は 260 例と設定した。

登録された 286 例のうち治験薬が投与された 276 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。投与期及び投与期の後観察期における中止例は 39 例であり、中止理由の内訳は、同意撤回 25 例、有害事象 5 例、妊娠 2 例、追跡不能 1 例、その他 6 例であった。投与期を完了した 241 例のうち、52 例が継続投与期に移行した。継続投与期及び継続投与期の後観察期における中止例は 6 例であり、中止理由の内訳は、同意撤回 1 例、追跡不能 1 例、その他 4 例であった。

VTE リスク因子⁶⁾を 1 つ以上有する被験者の割合は 31.9% (88/276 例) であり、その内訳は表 10 のとおりであった。合併症又は既往歴の内訳は、フィブリン D ダイマー増加、高コレステロール血症、高血圧、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、2a 型高脂血症、脂質異常症及び高脂血症であった。

表 10 VTE リスク因子の内訳 (安全性解析対象集団)

	合計 (88 例)
代謝性疾患、血管性疾患の合併症又は血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患の既往歴	38.6 (34)
年齢が 35 歳を超える (喫煙者) 又は年齢が 40 歳を超える (非喫煙者)	39.8 (35)
BMI が 25.0 kg/m ² を超える	40.9 (36)

% (例数)

1) 投与期 (治験薬投与開始から 13 周期)

有効性について、曝露周期⁷⁾ (3319 周期) に 1 例が妊娠した。主要評価項目とされた全般 PI⁸⁾ (13 周期までの曝露周期における PI) [両側 95%CI⁹⁾、以下同様] は 0.3917 [0.0099, 2.1823] であり、事前に設定された達成基準 (全般 PI の両側 95%CI の上限値が 4 未満) を満たした。なお、妊娠した被験者については、11 周期の 6~12 日目に治験薬の服薬を忘れ、12 周期の 3 日目に妊娠 (4 週 4 日) が確認されたため、治験責任医師により受胎推定日は未服薬期間の翌日 (11 周期の 13 日目) であると判断された。

副次評価項目とされた評価可能周期¹⁰⁾ (3001 周期) における PI、完全な周期¹¹⁾ (2989 周期) における PI はそれぞれ 0.4332 [0.0110, 2.4136] 及び 0.0000 [-, 1.6044]¹²⁾ であり、全般妊娠率 (13 周期までに妊娠した被験者の割合) は 0.36% (1/276 例) であった。

なお、上記の妊娠例に加えて後観察期に 1 例が妊娠し、治験責任医師により受胎推定日は本薬の投与終了後 27 日目頃であると判断された。

安全性について、治験薬投与開始から 13 周期終了までにおける有害事象の発現割合は 98.9% (273/276 例) であり、5%以上発現した有害事象は表 11 のとおりであった。

6) 以下のように定義した。

- ・代謝性疾患、血管性疾患の合併症又は血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患の既往歴
- ・年齢が 35 歳を超える (喫煙者) 又は年齢が 40 歳を超える (非喫煙者)
- ・BMI が 25.0 kg/m² を超える

7) 少なくとも 1 回の服薬が確認された 28 日間の周期。ただし、28 日未満でも妊娠が確認された周期は含む。

8) 全般 PI = (受胎推定日が曝露周期にある妊娠の合計 × 1300) / (曝露周期の合計)

9) 両側 95%CI は Poisson 近似に基づき算出された。

10) 追加の避妊方法を使用せずに性行為を行う曝露周期。ただし、「追加の避妊方法があり」及び/又は「性行為がなし」でも妊娠が確認された周期は含む。

11) 以下の周期を除く評価可能周期。

- ・周期間 (最終実薬服薬から初回実薬服薬) が 6 日を超えた場合
- ・周期中 (1~24 日) に実薬の未服薬が 4 日以上及び/又は 2 日連続の場合
- ・評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱があった場合

12) - : 算出せず

表 11 治験薬投与開始から 13 周期終了までに 5%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	合計 (276 例)
月経中間期出血	89.5 (247)
上咽頭炎	31.9 (88)
COVID-19	29.0 (80)
頭痛	23.2 (64)
腹痛	16.3 (45)
下痢	14.9 (41)
発熱	14.5 (40)
下腹部痛	14.1 (39)
重度月経出血	11.6 (32)
悪心	10.1 (28)
膀胱炎	8.0 (22)
ざ瘡	7.2 (20)
外陰部膣カンジダ症	7.2 (20)
嘔吐	6.9 (19)
上腹部痛	6.2 (17)
背部痛	5.8 (16)
倦怠感	5.4 (15)
口腔咽頭痛	5.1 (14)

% (例数)

治験薬投与開始から 13 周期終了までに死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（浸潤性乳管癌、アナフィラキシー反応、自殺企図及び腸炎各 1 例）に認められ、浸潤性乳管癌は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（うつ病、自殺企図、血管浮腫、多形紅斑及び月経中間期出血各 1 例）に認められ、血管浮腫、多形紅斑及び月経中間期出血は治験薬との因果関係は否定されなかった。

2) 継続投与期（治験薬投与開始 14 周期目から 24 周期目まで）

有効性について、継続投与期に妊娠は認められなかった。

安全性について、継続投与期に移行した被験者の治験薬投与開始から 24 周期終了までにおける有害事象の発現割合は、100% (52/52 例) であり、5%以上発現した有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 継続投与期に移行した被験者の治験薬投与開始から 24 周期終了までに
5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	合計 (52 例)
月経中間期出血	94.2 (49)
上咽頭炎	50.0 (26)
COVID-19	38.5 (20)
頭痛	36.5 (19)
下痢	26.9 (14)
外陰部腔カンジダ症	17.3 (9)
嘔吐	17.3 (9)
発熱	17.3 (9)
膀胱炎	15.4 (8)
インフルエンザ	15.4 (8)
腹痛	15.4 (8)
下腹部痛	13.5 (7)
重度月経出血	13.5 (7)
口腔咽頭痛	11.5 (6)
ざ瘡	11.5 (6)
乳房不快感	11.5 (6)
胃腸炎	9.6 (5)
上腹部痛	9.6 (5)
齦歯	9.6 (5)
子宮頸部上皮異形成	9.6 (5)
咽頭炎	7.7 (4)
子宮平滑筋腫	7.7 (4)
背部痛	7.7 (4)
コロナウイルス感染	5.8 (3)
クラミジア性子宮頸管炎	5.8 (3)
口腔ヘルペス	5.8 (3)
浮動性めまい	5.8 (3)
便秘	5.8 (3)
悪心	5.8 (3)
口内炎	5.8 (3)
卵巣嚢胞	5.8 (3)
性交出血	5.8 (3)
倦怠感	5.8 (3)
体重減少	5.8 (3)
免疫反応	5.8 (3)

% (例数)

継続投与期に移行した被験者において、治験薬投与開始から 24 周期終了までに、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（大腸炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。本剤は COC が使用できない女性も使用可能な経口避妊薬として開発されており、COC の適応とならない女性に対し使用可能な経口避妊薬は本邦で承認されていないこと、及び倫理的な観点からプラセボ群を設定することは許容されないと考えることから、国内第Ⅲ相試験を非対照試験として実施することとした。国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目

として、13 周期までの曝露周期⁷⁾を対象に評価する全般 PI⁸⁾を主要評価項目に設定し、全般 PI の両側 95%CI の上限値が 4 未満であることを試験の達成基準とした。PI は、避妊の効果を示す一般的な指標であり、経口避妊薬について、理想的に使用した場合の PI は 0.3、飲み忘れるリスク等も加味した一般的な使用下の PI は 9 とされていること（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2023）、及び臨床試験では飲み忘れのリスク等が一般的な使用と比較して管理されることを踏まえると、当該達成基準に基づき本薬の有効性を評価することは適切であると考えた。

国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である全般 PI は 0.3917 [0.0099, 2.1823] であり、事前に設定された達成基準を満たした。また、継続投与期に妊娠は認められなかった（7.2.1 項参照）。

なお、本剤の海外第Ⅲ相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）における全般 PI は表 13 のとおりであり、CF111/301 試験及び CF111/302 試験の結果は国内第Ⅲ相試験の結果と同様であった。CF111/303 試験では他の試験と比較して全般 PI が高い傾向が認められているが、いずれかの周期において 2 錠以上実薬の服薬を忘れた被験者の割合が著しく高かったこと¹³⁾等が影響したと考えられた。

表 13 海外第Ⅲ相試験における全般 PI の結果（FAS 又は MFAS）

	CF111/301 試験 (713 例)	CF111/302 試験 本剤群 (858 例)	CF111/303 試験 (993 例)
投与周期数	13	9	13
曝露周期数	7638	6691	6566
妊娠数（全般妊娠率（%））	3 (0.4) ^a	5 (0.6) ^a	12 (1.2) ^b
全般 PI [両側 95%CI]	0.5106 [0.1053, 1.4922]	0.9715 [0.3154, 2.2671]	2.4 [1.2, 4.2]

a：いずれも Method Failure（受胎日付近に被験者が治験薬の服薬を遵守しており、受胎推定日が投与期の 2 日後までの妊娠）

b：7 例が Method Failure（治験薬を適切に服薬した被験者における投与開始から投与終了後 7 日目までの妊娠）、5 例が User Failure

以上の結果より、本剤の有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、全般 PI に基づき有効性を評価したことは妥当であり、COC の適応とならない被験者も対象とされたことを踏まえると、本試験を非対照試験として実施したことはやむを得ないとする。また、主要評価項目である全般 PI の達成基準については、診療ガイドラインにおける経口避妊薬の PI に係る記載及び海外第Ⅲ相試験における全般 PI の結果（表 13）を踏まえ、妥当と判断する。

国内第Ⅲ相試験の結果、全般 PI が事前に設定された達成基準を満たし、継続投与期においても避妊効果の減弱は認められていないことを踏まえると、本剤の避妊に対する有効性は示されたと判断する。また、投与期の妊娠（1 例）について、受胎推定日が未服薬期間の翌日であると治験責任医師に判断されていることを踏まえると、本剤の有効性の欠如を示唆するものではないと考える。

13) 国内第Ⅲ相試験：投与期において連続して 2 錠以上の実薬の服薬を忘れた被験者の割合：5.4%（15/276 例）
CF111/301 試験：連続の有無を問わず 2 錠以上の実薬の服薬を忘れた被験者の割合：12.5%（89/711 例）
CF111/302 試験：連続の有無を問わず 2 錠以上の実薬の服薬を忘れた被験者の割合：13.8%（118/858 例）
CF111/303 試験：実薬の服薬間隔が 48 時間超又は各周期の最終服薬時から連続する次の周期の初回服薬時まで 144 時間超の被験者の割合：87.2%（732/839 例）

7.R.2 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況及び以下の検討結果から、本剤の有効性を踏まえると（7.R.1 項参照）、本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1 性器出血について

本剤投与時の性器出血の発現状況について、申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験の投与期に有害事象として報告された重度月経出血の発現割合は 11.6% (32/276 例) であり、その内訳は、過長月経 26 例及び月経延長 6 例であった。いずれの事象も非重篤で重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

国内第Ⅲ相試験の投与期に有害事象として報告された月経中間期出血の発現割合は 89.5% (247/276 例) であり、いずれの事象も非重篤で、重症度は中等度 (4 例) 及び軽度 (243 例) であった。このうち、中等度の 1 例で治験薬の投与中止に至ったが、転帰は回復であった。また、投与期に同意撤回により治験を中止した 25 例のうち、11 例では同意撤回の理由に月経中間期出血が関連していることが示唆されたが、当該被験者で有害事象として報告された月経中間期出血はいずれも軽度であり、治験担当医師により治験継続可能と判断されていた。

国内第Ⅲ相試験の投与期に被験者日誌に基づく性器出血が認められた被験者の割合及びその日数は表 14 のとおりであった。

表 14 治験薬投与開始から 13 周期終了までの被験者日誌に基づく性器出血の発現割合
(安全性解析対象集団)

周期	例数	予定された出血 ^a		予定外の出血 ^b		全出血			
		発現割合 ^c	日数 ^d	発現割合 ^c	日数 ^d	発現割合 ^c	日数 ^d	9 日超 ^c	14 日超 ^c
合計	274	80.3 (220)	16.8±13.2	91.6 (251)	47.1±46.8	96.4 (264)	58.8±49.5	57.3 (157)	29.9 (82)
1 周期目	274	36.1 (99)	2.3±1.2	45.3 (124)	8.8±5.6	69.3 (190)	6.9±5.6	19.7 (54)	8.8 (24)
2 周期目	270	50.0 (135)	3.1±2.0	60.7 (164)	8.8±5.5	83.7 (226)	8.3±5.7	26.3 (71)	10.4 (28)
4 周期目	266	41.7 (111)	3.1±1.8	53.4 (142)	7.5±5.3	75.6 (201)	7.0±5.2	15.4 (41)	4.9 (13)
13 周期目	241	24.9 (60)	3.5±2.0	37.8 (91)	7.7±5.2	52.7 (127)	7.2±5.4	12.0 (29)	4.6 (11)

a: 各周期の 25～28 日目±1 日に発生し、最大 8 日間連続した出血

b: 各周期の 2～23 日目に発生した出血

c: % (例数)

d: 平均値±標準偏差

OC・LEP ガイドライン 2020 年版において、経口避妊薬服用者の 20%が異常子宮出血を経験する旨記載されていることを踏まえると、本剤投与時の月経中間期出血／予定外の出血の発現割合は既承認の COC より高い傾向がある。しかしながら、以下の点等を踏まえると、本剤投与時の性器出血プロファイルは臨床的に許容可能と考える。

- ・ 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、性器出血に関連する重篤な有害事象は認められていないこと
- ・ 国内第Ⅲ相試験の投与期に有害事象として報告された月経中間期出血の発現割合 (89.5%) は、ディナゲスト錠 1 mg の子宮腺筋症患者を対象とした国内長期投与試験における不正子宮出血の有害事象の発現割合 (96.9%) (「ディナゲスト錠 1 mg、同 OD 錠 1 mg」審査報告書 (平成 28 年 10 月 11 日付け)) と同程度であること

- ・ 国内第Ⅲ相試験の投与期における被験者日誌に基づく性器出血の発現割合及び発現日数の推移（表 14）は、ディナゲスト錠 0.5 mg の月経困難症患者を対象とした国内長期投与試験における性器出血の経時的な推移（「ディナゲスト錠 0.5 mg」医薬品インタビューフォーム（2022 年 9 月改訂 第 3 版））と類似していること
- ・ 本剤の海外における累積使用量は 1,704,402 人・年と推定されているが、これまでに輸血が必要となるような重大な貧血を伴う性器出血は認められていないこと

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において大部分の被験者が性器出血を認め、特に月経中間期出血の発現割合は周期を重ねても大きく減少しなかった。COC 投与時の異常子宮出血が投与継続とともに次第に減少することが多いとされていること（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版）を踏まえると、本剤投与時の性器出血プロファイルは、既承認の COC 投与時とは異なる傾向を示すと考える。しかしながら、以下の点を踏まえると、本剤投与時の性器出血は得られるベネフィットを考慮すると臨床的に許容可能であると判断する。

- ・ 本剤の作用機序、並びに国内第Ⅲ相試験で認められた性器出血の発現状況及び発現日数の推移は同じプロゲステロン単剤であるジェノゲスト含有製剤と類似しており、投与対象は本剤と異なるものの、ジェノゲスト含有製剤の出血プロファイルは臨床的に受け入れられていること
- ・ 国内外の臨床試験及び海外における製造販売後に安全性上の懸念となる性器出血は報告されていないこと
- ・ 本剤は、COC が使用できない女性にも使用可能な経口避妊薬として、有効性が示されていること（7.R.1 及び 7.R.3 項参照）

ただし、上述のとおり本剤投与時の性器出血プロファイルは既承認の COC とは異なる傾向を示すこと、及び国内第Ⅲ相試験において、同意撤回により治験を中止した 25 例のうち、11 例では同意撤回と月経中間期出血との関連性が示唆されていることを踏まえると、避妊を希望する女性が薬剤の選択に際し、本剤投与時の性器出血プロファイルに係る情報についても考慮できるよう、当該情報については、資材等により医療現場に適切に提供することが重要と判断する。

7.R.2.2 骨密度減少について

申請者は本剤の投与が骨密度に与える影響について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験の投与期及び後観察期における血清中の E2 濃度の推移は、表 15 のとおりであった。

表 15 国内第Ⅲ相試験における血清中の E2 濃度の推移（FAS）

	期間	周期	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
E2 (pg/mL)	投与期	ベースライン	276	135.6	89.0	5	499
		3 周期目	266	55.9	56.2	5	440
		6 周期目	256	52.9	42.1	5	266
		13 周期目	239	46.4	36.9	5	275
	後観察期	服薬終了後 3 週	188	114.2	86.5	5	505
		服薬終了後 6 週	185	119.3	99.9	5	636

また、国内第Ⅲ相試験の投与期において、骨折又は骨密度減少に関連する有害事象として肋骨骨折が 1 例認められたが、非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

海外第Ⅲ相試験(CF111/302 試験)の一部の被験者では骨リモデリングマーカー(骨型ALP及び β CTX)の濃度を測定しており、表16のとおり骨型ALPの減少及び β CTXの増加が認められたが、避妊薬を服用していない閉経前女性の基準値¹⁴⁾の範囲内であった。

表16 海外第Ⅲ相試験(CF111/302 試験)における骨リモデリングマーカーの濃度
(安全性解析対象集団)

		例数	本剤群
骨型ALP (nkat/L)	ベースライン	39	415.7 $\pm$ 153.51
	9周期目	36	325.4 $\pm$ 117.74
β CTX (ng/L)	ベースライン	39	354.5 $\pm$ 207.51
	9周期目	36	366.9 $\pm$ 161.50

平均値 $\pm$ 標準偏差

また、海外第Ⅲ相試験(CF111/301 試験 713 例、CF111/302 試験 858 例及びCF111/303 試験 1004 例)において、骨折又は骨密度減少に関連する有害事象は9例(足関節部骨折、手骨折及び手首関節骨折各2例、下肢骨折、頭蓋底骨折及び脊椎骨折各1例)に認められ、そのうち下肢骨折、手首関節骨折、頭蓋底骨折及び脊椎骨折は重篤であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

上記に加え、WHO ガイドライン及びFSRH のPOP ガイドラインにおいてPOP が骨密度に影響を与えないことが記載されていること、POP 使用後のE2濃度が30~50 pg/mL 以上となる場合は骨量減少の促進は認められないとされていること(Osteoporos Int 2019; 30: 2391-400)を踏まえると、骨成長が終了している女性の骨密度に対して、本剤が臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

一方で、上記の臨床試験はいずれも18歳以上の女性を対象としており、14歳~17歳の思春期女性に本剤を6周期~13周期投与した海外臨床試験において、骨密度減少及び骨折に関連する副作用は認められなかったとの報告(Contraception 2020; 101: 412-9)はあるものの、骨成長が終了していない可能性がある女性に本剤を投与した際の骨密度への影響に関する情報は十分ではないと考える。また、類薬であるジェノゲストでは、12歳~17歳の子宮内膜症患者を対象とした海外臨床試験において骨密度の減少が示唆されていること(J Pediatr Adolesc Gynecol 2017; 30: 560-7)も踏まえると、骨成長が終了していない可能性がある女性に本薬を投与した場合に、骨密度が減少する可能性があることについて、注意喚起することが適切であると考え。

なお、避妊を希望する14~45歳の女性を対象に、本薬の骨密度への影響を検討することを目的とした海外製造販売後臨床試験(LF111/401 試験)¹⁵⁾が米国等で現在実施中であり、2020年12月31日までに登録された868例(本薬群¹⁶⁾435例、非ホルモン避妊法群¹⁷⁾433例)において、10例の重篤な有害事象(本薬群5例(自然流産3例、橈骨骨折及び尺骨骨折各1例)、非ホルモン避妊法群5例(腹痛、下痢、足の変形、気管支炎及びインフルエンザ各1例))及び19例の非重篤な骨折又は骨密度減少に関連する有害事象(本薬群14例(骨密度低下12例、骨量減少及び手指骨折各1例)、非ホルモン避妊法群5例(骨密度低下4例、リスフラン骨折1例))が認められている。本薬群の橈骨骨折及び尺骨骨折は本薬

14) 骨型ALP: 193~493 nkat/L、 β CTX: 25~573 ng/L (中央臨床検査測定機関の基準値)

15) FDAとの協議を踏まえ、海外提携先企業(Exeltis USA Inc.)が計画

16) 本剤及び本薬3.5 mg チュアブル錠を使用した女性の併合群

17) バリア法、二重バリア法、殺精子剤、非ホルモン性IUD(銅IUD等)、外科的女性不妊手術、精管切除術のパートナー、禁欲

投与開始前の事象であったが、非重篤な骨折又は骨密度減少に関連する有害事象については、手指骨折を除き、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において E2 濃度の低下が認められたものの、その濃度は骨量減少を促進させないとされている 30～50 pg/mL (Osteoporos Int 2019; 30: 2391-400) を上回っていること、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において骨折又は骨密度減少に関連する副作用は報告されていないことを踏まえると、本剤の投与は、骨成長が終了している女性の骨密度に対して大きな影響は及ぼさないものと判断する。また、骨成長が終了していない可能性がある女性の骨密度に対する本剤の影響に関する情報が不足していることを踏まえると、類薬を参考に当該女性に対する投与について注意喚起を行うことは妥当と考える。ただし、本薬の骨密度への影響の評価を主目的として実施中の海外製造販売後臨床試験の本薬群において、非ホルモン避妊法群と比較して骨密度減少に係る有害事象が多い傾向が認められていることから、本剤の骨密度減少への影響については引き続き情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.3 その他の安全性について

申請者は、性器出血及び骨密度減少以外の本剤の安全性について、以下のように説明した。

1) 臨床試験における有害事象の発現状況について

国内第Ⅲ相試験の投与期（治験薬投与開始から 13 周期投与終了まで）に認められた主な有害事象は表 11 のとおりであり、周期を重ねる毎に増加する有害事象はなかった（7.2.1 項参照）。重篤な有害事象である浸潤性乳管癌は本剤との因果関係が否定されなかったが、当該被験者は本剤投与開始約 1 年前まで複数年にわたり LEP を使用していたことから、本剤投与開始時に既に乳癌を発現するリスクを有していたと考える。一方、乳癌を罹患中の患者に対する POP の使用は、WHO ガイドライン等においてカテゴリー 4（容認できないリスクがある）とされていることから、乳癌又はその疑いのある患者を禁忌に設定する。

海外第Ⅲ相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）の本剤群における有害事象の発現割合はそれぞれ 48.8%（348/713 例）、38.7%（332/858 例）及び 61.0%（614/1006 例）であり、3%以上発現した有害事象は、CF111/301 試験ではざ瘡 6.3%（45/713 例）、頭痛 4.5%（32/713 例）及び鼻咽頭炎 3.1%（22/713 例）、CF111/302 試験では頭痛 4.4%（38/858 例）、腔出血 3.7%（32/858 例）、鼻咽頭炎 3.4%（29/858 例）、ざ瘡 3.1%（27/858 例）及び子宮頸部上皮異形成 3.0%（26/858 例）、CF111/303 試験では鼻咽頭炎 7.7%（77/1006 例）、頭痛 6.4%（64/1006 例）、悪心 6.3%（63/1006 例）、月経困難症 5.8%（58/1006 例）、不正子宮出血 5.3%（53/1006 例）、乳房痛 5.1%（51/1006 例）、上気道感染 3.6%（36/1006 例）、ざ瘡 3.5%（35/1006 例）、尿路感染及び体重増加各 3.4%（34/1006 例）並びに乳房圧痛 3.3%（33/1006 例）であった。いずれの試験においても死亡は認められず、重篤な有害事象は CF111/301 試験では 10 例（人工乳房移植 2 例、腹痛、胆石症、腎盂腎炎、卵管卵巣炎、関節損傷、下肢骨折、椎間関節症候群及び気胸各 1 例）、CF111/302 試験では 15 例（虫垂炎及び乳腺線維腺腫各 2 例、虫垂炎・子宮頸部上皮異形成、子宮頸部上皮異形成、脳振盪、血中カリウム増加、肝腺腫、高カリウム血症、過敏症、腎結石症、処置による疼痛、緊張性頭痛及び手首関節骨折各 1 例）、CF111/303 試験では 15 例（高カリウム血症 4 例、過量投与、多発性外傷・脾破裂・動脈破裂・腎虚血・膝損傷・外傷性肝損傷・腹膜出血・脾炎、上腹部痛・嘔吐、胆道仙痛・胆石症、急性胆嚢炎、虫垂炎、蜂巣炎、自然流産、異所性妊

娠、頭蓋内動脈瘤、薬物乱用各 1 例)に認められ、CF111/302 試験の肝腺腫 (1 例) 及び CF111/303 試験の高カリウム血症 (3 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

海外第Ⅲ相試験と比較して、国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現割合が高かったことについて、国内第Ⅲ相試験における有害事象は被験者日誌に記載された毎日の健康状態の変化、問診、電話連絡等の調査により収集された一方、海外第Ⅲ相試験では主に来院時の被験者からの申告に基づき収集されたことによるものと考え。特に、国内第Ⅲ相試験の有害事象の多くを占める月経中間期出血 (不正子宮出血) の発現割合は海外第Ⅲ相試験より大幅に高いが (国内第Ⅲ相試験の投与期 89.5% (247/276 例)、CF111/301 試験 2.7% (19/713 例)、CF111/302 試験 0.3% (3/858 例)、CF111/303 試験 5.3% (53/1006 例))、この点については上記の有害事象の収集方法の差異に加え、海外第Ⅲ相試験では追加の処置を必要とした、治験中止に至った、又は重篤な腔出血のみを性器出血に係る有害事象として取り扱ったことも影響したと考える。なお、被験者日誌に基づく 1 周期目の予定外の出血の発現割合は国内第Ⅲ相試験の投与期 45.3% (124/274 例)、CF111/301 試験 72.0% (507/704 例)、CF111/302 試験 49.0% (375/765 例)、CF111/303 試験 56.0% (376/671 例) であり、国内外で大きな差異は認められなかった。

以上より、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の有害事象の発現割合の差異は有害事象の収集方法の差異に起因するものであり、外国人女性と比較して日本人女性で特に留意すべき安全性上の懸念はないと考える。

2) うつ症状について

国内第Ⅲ相試験の投与期に、本剤との因果関係が否定できないうつ病が 1 例、抑うつ症状が 2 例に認められた。うつ病の 1 例の転帰は未回復であったが、いずれも非重篤であり、治験薬の投与は継続された。

国内第Ⅲ相試験における治験薬投与 13 周期目の血中 E2 値の平均値 (46.4 pg/mL、表 15) が閉経期レベルの低下には至っていないことを踏まえると、本剤投与による低エストロゲン状態に起因するうつ症状が発現する可能性は低いと考えるが、うつ病の再発率が約 60% であり、発症回数が多いほど再発率が高くなること (厚生労働省 地域におけるうつ病対策検討会「うつ対応マニュアルー保険医療従事者のためにー」(平成 16 年 1 月))、並びに米国添付文書において本剤投与後のうつ病の再発に関する注意喚起がされていることを踏まえ、添付文書においてうつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者に対する注意喚起を行う。

3) 長期投与時の安全性について

国内第Ⅲ相試験の継続投与期に移行した被験者において、治験薬投与開始から 24 周期終了までに認められた主な有害事象は表 12 のとおりであり、周期を重ねる毎に増加する有害事象はなかった。したがって、本剤を避妊の目的で長期間使用した場合に、臨床使用において大きな問題となる懸念はないと考える。

4) 卵巣機能への影響について

国内第Ⅲ相試験の治験薬投与終了後から 56 日以内に月経再開した被験者の割合は投与期終了時で 96.6% (196/203 例)、継続投与期終了時で 98.0% (49/50 例) であった。したがって、本剤の投与終了後速やかに卵巣機能が回復し、妊娠可能な状態に戻ると考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、乳癌又はその疑いのある患者、うつ病又はうつ状態の患者並びにその既往歴のある患者に対する注意喚起を行うことは妥当と判断する。また、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況を踏まえると、性器出血（7.R.2.1 項参照）及び骨密度減少（7.R.2.2 項参照）以外の本剤投与時の安全性について、特段の懸念は示唆されていないと判断する。

7.R.3 臨床的位置付け及び投与対象について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明した。

現在、本邦で承認されている経口避妊薬はエストロゲンを含む COC のみであるが、COC には血栓症のリスクが知られていることから、血栓性素因のある女性、35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者等は禁忌とされ、40 歳以上の女性では使用に際し注意が必要とされている。本剤はエストロゲンを含まない POP であり、WHO ガイドライン等において血栓症リスクを有する女性にも使用可能とされており、20 歳以上の妊娠可能な閉経前女性を対象に実施された国内第Ⅲ相試験の結果、本剤の避妊に対する有効性が示され（7.R.1 項参照）、安全性は許容可能であった（7.R.2 項参照）。また、以下の点を踏まえると、血栓症リスクを有する女性における安全性は許容可能であると考ええる。

- ・ 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において血栓症に関連する有害事象は認められていないこと
- ・ VTE リスク因子⁶⁾の保有状況の違いによる血液凝固系検査値の推移及び有害事象の発現への影響は認められなかったこと
- ・ 本剤の海外の製造販売後の投与例数に基づく VTE の発生率は 10 万人・年あたり 3.5 であり、スウェーデン及び米国における DVT の発生率が 10 万人・年あたり 50 人という報告 (Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25: 1-5) と比較して高い傾向は認められないこと

以上より、本剤を血栓症リスクを有する女性も使用可能な新たな経口避妊薬の選択肢の一つとなると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、既承認の COC の投与対象とならない VTE リスク因子を有する女性も組み入れられ、安全性に大きな問題は認められなかったこと、WHO ガイドラインにおける POP の推奨状況及び海外の製造販売後の VTE に関連する副作用の発現状況を踏まえると、現時点では、本剤投与時の血栓症リスク、及び本剤を血栓症リスクを有する女性に使用することに大きな懸念はないと判断する。また、国内第Ⅲ相試験の結果、本剤の避妊効果が示され（7.R.1 項参照）、安全性は許容可能であったこと（7.R.2 項参照）、及び本邦で承認されている経口避妊薬が COC のみであることを踏まえると、血栓症リスクを有する女性も使用可能な新たな経口避妊薬の選択肢の一つとして本剤を医療現場に提供することに臨床的意義は認められると判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、避妊を希望する閉経前健康成人女性を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の臨床的有用性が示されたことから、本剤の効能・効果を、申請どおり「避妊」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験の結果、本剤の臨床的有用性が示されたことから、当該試験の用法・用量に基づき、以下のとおり用法・用量を設定した。

[用法・用量]

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に白色錠から開始し、指定された順番に従い 28 日間連続経口投与する。
以上 28 日間を投与 1 周期とし、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

なお、服用を忘れた場合の規定について、既承認の COC の用法・用量に関連する注意では 2 日以上連続して飲み忘れがあった場合に服用を中止し、次の月経を待ち投与を再開する旨記載されているが、閉経前健康成人女性を対象とした本剤の海外第Ⅱ相試験 (CF111/204 試験) において、28 日周期の day 3、6、11 及び 22 に 24 時間の本剤の服薬遅延を行った結果、排卵率 [両側 95%CI] 0.8% [0.000, 4.387] は海外で市販されている POP 及び COC で報告されている排卵率 (Contraception 2005; 71: 8-13、J Fam Plann Reprod Health Care 2008; 34: 237-46) と同程度であった。この結果に基づき、2 日連続の飲み忘れ (服薬間隔 48 時間) は許容可能と判断したことから、本剤の用法・用量に関連する注意では以下のように注意喚起することが適切であると考ええる。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。万一飲み忘れがあり (淡黄色錠を除く)、翌日までに気づいたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。

2 日連続して飲み忘れた場合は、気づいた時点で直ちに飲み忘れた錠剤を 1 錠服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。

3 日以上連続して飲み忘れた場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。

なお、2 日以上連続した飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項における飲み忘れに関する記載について、申請どおり設定することは妥当と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。骨密度減少に関しては、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において骨折又は骨密度減少に関連する副作用は認められていないが、エストロゲン値の低下傾向が認められており (7.R.2.2 項参照)、エストロゲンの低下が骨密度減少を引き起こす可能性が否定できないことから、骨密度減少を安全性検討事項として設定する。しかしながら、海外において本剤の製造販売後、2024 年 9 月 30 日までに報告された骨密度減少及び骨折に関連する副作用は 1 例 (骨量減少) と極めて少ないこと、及び本剤が主に処方される診療科 (婦人科等) における骨密度測定の実施率が低いことを踏まえると、使用成績調査やデータベース調査において本剤が骨折や骨密度に及ぼす影響を検討することは困難と考える。また、実施中の海外製造販売後臨床試験 (LF111/401 試験、7.R.2.2 項参照) の試験結果は 2027 年までに得られる予定であり、当該試験結果を骨密度への影響評価に利用することは可能と考える。

以上より、骨密度減少への影響を確認することを目的として製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、海外製造販売後臨床試験（LF111/401 試験）の結果、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動で収集された情報を踏まえ、骨密度減少及び関連する事象の情報収集を実施し、必要に応じて追加のリスク最小化活動の要否を検討することが適切であると考ええる。

機構は、以下の点を踏まえると、現時点では追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等を実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性について情報収集し、必要に応じて追加のリスク最小化活動の要否を検討するとの申請者の方針は妥当と判断する。

- ・ 本薬は既承認の LEP 配合剤の有効成分の 1 つであり（1 項参照）、有効成分として日本人において十分な投与実績があることに加え、反復投与時の曝露量は既承認の LEP 配合剤を下回ること（6.2.2.2 項、表 3 参照）
- ・ 国内第Ⅲ相試験の有害事象の発現状況等を踏まえると、本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断できること（7.R.2.1 及び 7.R.2.3 項参照）
- ・ 実施中の海外製造販売後臨床試験（LF111/401 試験）において、本剤の骨密度への影響に関する情報が得られる予定であること
- ・ 海外の製造販売実績において、骨密度減少及び骨折に関連する副作用の発現割合は極めて低いこと等を踏まえると、本邦での製造販売後調査に基づく検討には限界があること

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の避妊に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本剤は COC の投与対象外とされていた女性を含め新たな避妊の選択肢を提供するものであり、医療現場に提供する意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和7年4月8日

申請品目

[販 売 名] スリンダ錠 28
[一 般 名] ドロスピレノン
[申 請 者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年6月24日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け及び投与対象、効能・効果、用法・用量、並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表17に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表17 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	・骨密度減少 ・乳癌 ・血栓症	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表18 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前				修正後			
11	表 13		CF111/301 試験 (713 例)	CF111/302 試験 本剤群 (858 例)	CF111/303 試験 (993 例)		CF111/301 試験 (713 例)	CF111/302 試験 本剤群 (858 例)	CF111/303 試験 (993 例)
		妊 娠 数 (全 般 妊 娠 率 (%))	3 (0.4)	5 (0.6)	12 (1.2)	妊 娠 数 (全 般 妊 娠 率 (%))	3 (0.4) ^a	5 (0.6) ^a	12 (1.2) ^b
		脚注なし				<u>a : いずれも Method Failure (受胎日付近に被験者が治験薬の服薬を遵守しており、受胎推定日が投与期の 2 日後までの妊娠)</u> <u>b : 7 例が Method Failure (治験薬を適切に服薬した被験者における投与開始から投与終了後 7 日目までの妊娠)、5 例が User Failure</u>			

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

避妊

[用法・用量]

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に白色錠から開始し、指定された順番に従い 28 日間連続経口投与する。
以上 28 日間を投与 1 周期とし、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte	濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	—	投与間隔における AUC
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から投与 24 時間後までの AUC
AUC _{0-72h}	—	投与 0 時間後から投与 72 時間後までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
CI	CI	Confidence interval
C _{max}	Maximum concentration of analyte	最高濃度
COC	Combined Oral Contraceptives	混合型経口避妊薬
CTX	Cross-Linked C-Terminal Telopeptides	I型コラーゲン架橋C末端テロペプチド
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
E2	Estradiol	エストラジオール
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
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
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FSRH	the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare	英国王立産婦人科医協会
FSRH の POP ガイドライン	FSRH Guideline Progestogen-only Pills, The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, July 2023.	—
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IUD	Intrauterine Device	子宮内避妊器具
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LEP	Low dose estrogen-progestin	低用量エストロゲン・プロゲスチン
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MFAS	Modified Full Analysis Set	修正された最大の解析対象集団
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC・LEP ガイドライン 2020 年版	—	OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会/一般社団法人 日本女性医学学会; 2020.
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PI	Pearl Index	パール指数

PK	Pharmacokinetics	薬物動態
POP	Progestogen-only pills	プロゲスチン単剤の経口避妊薬
PR	Progesterone receptor	プロゲスチン受容体
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
t_{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHO ガイドライン	Progestogen-only contraceptives, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth edition (World Health Organization, 2015)	—
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	スリンダ錠 28
本薬	Drospirenone	ドロスピレノン