

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

月経困難症治療剤 エストロール・ドロスピレノン錠 アリッサ [®] 配合錠 alyssa [®] combination tablets
--

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	実薬錠（24錠）及びプラセボ錠（4錠）を1シートに包装した製剤 実薬錠（ピンク色）：1錠中、エストロール水和物 15.0mg 及びドロスピレノン 3.0mg 含有 プラセボ錠（白色～微黄白色）：含有せず
一般名	和名：エストロール水和物（JAN）、ドロスピレノン（JAN） 洋名：Estetrol Hydrate（JAN）、Drospirenone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2024年12月3日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 くすり相談室 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fuji-pharma.jp/home

本 IF は、2025年12月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

略語・略号表	1	6. 代謝	60
I. 概要に関する項目	3	7. 排泄	62
1. 開発の経緯	3	8. トランスポーターに関する情報	62
2. 製品の治療学的特性	4	9. 透析等による除去率	62
3. 製品の製剤学的特性	4	10. 特定の背景を有する患者	63
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	11. その他	64
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	65
6. RMP の概要	5	1. 警告内容とその理由	65
II. 名称に関する項目	6	2. 禁忌内容とその理由	65
1. 販売名	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	67
2. 一般名	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	67
3. 構造式又は示性式	6	5. 重要な基本的注意とその理由	67
4. 分子式及び分子量	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69
5. 化学名（命名法）又は本質	7	7. 相互作用	72
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	8. 副作用	74
III. 有効成分に関する項目	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	79
1. 物理化学的性質	8	10. 過量投与	79
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	11. 適用上の注意	79
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9	12. その他の注意	80
IV. 製剤に関する項目	10	IX. 非臨床試験に関する項目	81
1. 剤形	10	1. 薬理試験	81
2. 製剤の組成	10	2. 毒性試験	82
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	X. 管理的事項に関する項目	89
4. 力価	11	1. 規制区分	89
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	2. 有効期間	89
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	3. 包装状態での貯法	89
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	4. 取扱い上の注意	89
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11	5. 患者向け資材	89
9. 溶出性	11	6. 同一成分・同効薬	89
10. 容器・包装	11	7. 国際誕生年月日	89
11. 別途提供される資材類	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	90
12. その他	12	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	90
V. 治療に関する項目	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	90
1. 効能又は効果	13	11. 再審査期間	90
2. 効能又は効果に関連する注意	13	12. 投薬期間制限に関する情報	90
3. 用法及び用量	13	13. 各種コード	90
4. 用法及び用量に関連する注意	14	14. 保険給付上の注意	90
5. 臨床成績	14	X I. 文献	91
①用量反応探索試験 [海外第Ⅱ相試験]	26	1. 引用文献	91
②用量反応探索試験 [海外第Ⅱ相試験]	30	2. その他の参考文献	92
国内第Ⅲ相試験（FSN-013P-03 試験）	34	X II. 参考資料	93
●月経困難症に伴う疼痛に関する項目	36	1. 主な外国での発売状況	93
●生理活性に関する項目	37	2. 海外における臨床支援情報	93
●婦人科的検査に関する項目	39	X III. 備考	96
●生活の質に関する項目	40	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	96
●治療の評価に関する項目	41	2. その他の関連資料	96
●安全性	43		
VI. 薬効薬理に関する項目	47		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	47		
2. 薬理作用	47		
VII. 薬物動態に関する項目	53		
1. 血中濃度の推移	53		
2. 薬物速度論的パラメータ	55		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	55		
4. 吸収	56		
5. 分布	58		

略語・略号表

略語・略号	英語	日本語
95%CI	95% confidence interval	95%信頼区間
A/G 比		アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	activated protein C	活性化プロテインC
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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 plasma concentration-time curve	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
BMI	body mass index	ボディマス指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
Cr	creatinine	クレアチニン
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DNG	dienogest	ジエノゲスト
DMBA	dimethylbenz[a]anthracene	ジメチルベンズ[a]アントラセン
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DRSP	drospirenone	ドロスピレノン
E ₂	estradiol	エストラジオール
E ₂ V	estradiol valerate	エストラジオール吉草酸エステル
E ₄	estetrol hydrate	エステトロール水和物
EC ₅₀	median effective concentration	50%有効濃度
ED ₅₀	median effective dose	50%有効量
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	推算糸球体ろ過量
ER α	estrogen receptor α	エストロゲン受容体 α
ER β	estrogen receptor β	エストロゲン受容体 β
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
FLS	follicle-like structure	卵胞様構造
GGT	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン

略語・略号	英語	日本語
HEK-293	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LNG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
LUF	luteinized unruptured follicle	黄体化未破裂卵胞
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MF	master file	原薬等登録原簿
NRS	numerical rating scale	数値的評価スケール
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PCV	packed cell volume	赤血球容積比
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
QTc	corrected QT	補正 QT
RH	relative humidity	相対湿度
SD ラット	-	Sprague-Dawley ラット
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SULT	sulfotransferase	硫酸転移酵素
TVUS	transvaginal ultrasonography	経膣超音波断層法
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログスケール

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アリッサ配合錠は、富士製薬工業株式会社が Estetra 社（旧：Mithra 社）より導入した低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）であり、1錠中にエストロール水和物（E₄）15mg 及びドロスピレノン（DRSP）3mg を含有する実薬錠 24 錠と主成分を含有しないプラセボ錠 4 錠から成る 28 錠を PTP シートに包装した月経困難症治療剤である。

月経困難症は月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状であり、下腹痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢及び憂うつ¹⁾の順に多くみられる¹⁾。月経困難症の発生には子宮内膜で産生されるプロスタグランジンの関与が大きいので、プロスタグランジン合成阻害薬である非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）及び LEP も有効であると示されている¹⁾。

本剤に使用されている E₄ は胎児の肝臓で生成される天然型エストロゲンで、エストロゲン受容体（ER） α に対して ER β の 4~5 倍の選択性がある。さらに、E₄ は核型 ER α に対してはアゴニストとして作用するが²⁾、膜型 ER α に対してアンタゴニストとして作用することが明らかとなっている^{3)、4)}。

器質性月経困難症の原疾患である子宮内膜症は、病態生理学的には ER β の過剰発現による局所的高エストロゲン状態と解され、子宮内膜症細胞の増殖、腫瘍壊死因子 α 依存性アポトーシス抑制、シクロオキシゲナーゼ 2 誘導によるプロスタグランジン産生亢進がある^{5)、6)、7)、8)}。また、ER β の過剰発現はプロゲステロン受容体 B の発現を抑制し、E₂ からエストロン（E₁）への代謝に関わる 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの産生抑制やアロマターゼの産生を増やすことにより、局所的高エストロゲン状態を更に悪化させる^{5)、7)、8)、9)、10)、11)}。また、E₄ はヒト子宮内膜症細胞株において、プロゲステロン受容体の蛋白量を増加させ、ヒト子宮内膜症間質細胞株において、プロゲステロンによるプロゲステロン応答性遺伝子発現を促進した¹²⁾。以上のことから、ER α に高い結合選択性を示す E₄ は子宮内膜症への悪影響が少ないことが期待できる。

本剤に使用されている DRSP は抗ミネラルコルチコイド作用及び抗アンドロゲン作用を併せ持つ合成プロゲスチンであり、月経困難症の効能効果を有する DRSP 含有ホルモン配合剤として国内で販売されている。

LEP の主要なリスクとして静脈血栓塞栓症（VTE）リスクが挙げられる。本邦で上市されている LEP は全てエチニルエストラジオール（EE）を含有しており、凝固線溶系の変化を来すと考えられている¹⁾。

本剤は初期開発段階において、外国人の健常者を対象とした種々の E₄ とプロゲスチンとの併用試験^{13)、14)} や、日本人子宮内膜症患者を対象とした試験¹⁵⁾ で、本剤の血液凝固線溶系関連パラメータへの影響が検討されている。

本剤は、Estetra 社（旧：Mithra 社）によって、経口避妊薬の適応として開発され、2021 年 3 月にカナダにおいて初めて承認された^{*}。富士製薬工業株式会社は本剤を月経困難症治療剤として開発し、2024 年 9 月に“月経困難症”の効能又は効果で〈アリッサ配合錠〉として承認された。

※本邦では「避妊」の適応を有していない。

2. 製品の治療学的特性

- アリッサ配合錠は月経困難症治療剤として、本邦で初めてエストロール (E₄) を含有する低用量エストロゲン・プロゲスチン (E₄/DRSP 15mg/3mg) 配合剤である。(「IV. 製剤」の項参照)
- アリッサ配合錠に含まれる天然型エストロゲンである E₄ は、下垂体に作用することで卵胞刺激ホルモン (FSH) 及び黄体形成ホルモン (LH) の分泌を抑制し、卵胞の発育を抑えることで排卵を抑制する。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- アリッサ配合錠に含まれるドロスピレノン (DRSP) は、プロゲステロン受容体 (PR) に結合して、FSH 及び LH の分泌を抑制し、排卵を抑制する。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、月経困難症スコアのベースラインから 4 周期目までの変化量は、本剤群では -2.3 ± 1.59 (投与前: 4.7 ± 0.89)、プラセボ群では -0.9 ± 1.26 (投与前: 4.7 ± 0.86) であり、アリッサ配合錠群のプラセボ群に対する優越性が検証された。(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照)
- 重大な副作用として、血栓症 (四肢、肺、心、脳、網膜等) (頻度不明) が報告されている。主な副作用 (5%以上) として、月経中間期出血 (74.8%)、重度月経出血 (16.8%)、希発月経、骨盤痛、乳房痛、悪心、頭痛が報告されている。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 24 日間実薬投与に続いて 4 日間休薬する、1 シートに実薬錠 24 錠とプラセボ錠 4 錠を含む製剤である。(「IV. 製剤」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	患者向け資料: 「アリッサ®配合錠 服用時に注意いただきたいこと」、「患者携帯カード」(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

(20212 年 12 月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 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。
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

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】
血栓症	<ul style="list-style-type: none"> ・乳癌 ・良性及び悪性の肝腫瘍 ・子宮頸癌 ・器質性疾患の増悪 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性等の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・患者向け資材の作成、提供（患者指導箋：アリッサ®配合錠 服用時に注意いただきたいこと、患者携帯カード）

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

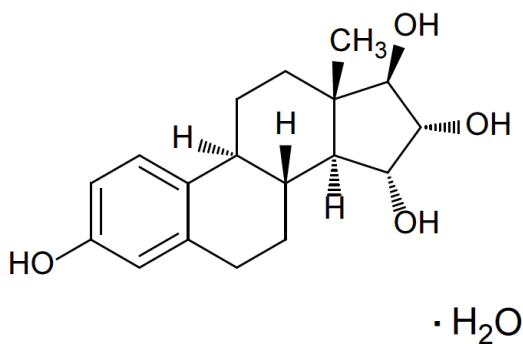
1. 販売名

- (1) 和名：アリッサ®配合錠
- (2) 洋名：alyssa®
- (3) 名称の由来：Alyssumの花を語源とし、花言葉の“美しさを超えた価値”“飛躍”に由来するほか、女性名をイメージした名称

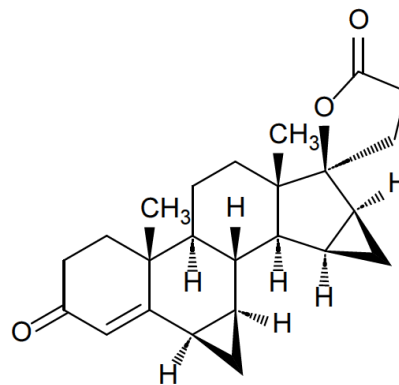
2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：エストロール水和物（JAN）
ドロスピレノン（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Estetrol Hydrate（JAN）
Drospirenone（JAN）
- (3) ステム（stem）：エストロール水和物：エストロゲン：-estr-
ドロスピレノン：アルドステロン拮抗薬、スピロラクトン誘導体：
-renone

3. 構造式又は示性式



エストロール水和物



ドロスピレノン

4. 分子式及び分子量

エストロール水和物
分子式： $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
分子量：322.40

ドロスピレノン
分子式： $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3$
分子量：366.49

5. 化学名（命名法）又は本質

エストロール水和物

estra-1,3,5(10)-triene-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol-monohydrate (JAN)

ドロスピレノン

3-oxo-6 β ,7 β :15 β ,16 β -dimethano-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：エストロール：E₄、ドロスピレノン：DRSP

治験番号：FSN-013

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

項目	エステトロール水和物	ドロスピレノン
(1) 外観・性状	白色～灰白色の粉末である。	白色の粉末である。
(2) 溶解性	エタノール、メタノール、プロパノールに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、アセトニトリル、エチルアセトンにやや溶けにくく、ジクロロメタン、水にほとんど溶けない。	【製造方法1】 [※] ジクロロメタンに極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。【製造方法2】 [※] ジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	わずかに吸湿性がある。	【製造方法1】 [※] 吸湿性は無い。 【製造方法2】 [※] わずかに吸湿性である。
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	融点：239～244℃	融点：198～203℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし	【製造方法2】 [※] LogP=3.08 (n-オクタノール/水)
(7) その他の主な示性値	比旋光度（20度、D線）：+122～+134°（1.0g、テトラヒドロフラン、100mL、100mm）	【製造方法1】 [※] 比旋光度（20度、D線）：-187～-193°（0.25g、メタノール、25mL、100mm） 【製造方法2】 [※] 比旋光度（20度、D線）：-187～-193°（乾燥後、0.1g、メタノール、10mL、100mm）

※：製造方法1と製造方法2はそれぞれ別のMF番号で登録された製造方法で製造されたドロスピレノン

2. 有効成分の各種条件下における安定性

成分	試験	保存条件	保存形態	結果
E ₄	長期保存試験	25℃±2℃/60%RH±5%RH、 24 ヶ月	二重のポリエチレン袋、紙製ファイバードラム	規格内
	加速試験	40℃±2℃/75%RH±5%RH、6 ヵ月		規格内
DRSP 【製造方法 1】※	長期保存試験	25℃±2℃/60%RH±5%RH、 24 ヶ月	二重のポリエチレン袋、紙箱	規格内
	加速試験	40℃±2℃/75%RH±5%RH、6 ヵ月		規格内
DRSP 【製造方法 2】※	長期保存試験	25℃±2℃/60%RH±5%RH、 60 ヶ月	低密度ポリエチレン袋、セルロース製ファイバードラム又は moplen® 容器（キャップ：低密度ポリエチレン製、ボディ：ポリプロピレン製）	規格内
	加速試験	40℃±2℃/75%RH±5%RH、6 ヵ月		規格内

試験項目：DRSP【製造方法 1】：性状、粒子径分布、乾燥減量、純度試験、微生物限度試験、定量法、確認試験（粉末 X 線回折）

DRSP【製造方法 2】：性状、純度試験、乾燥減量、定量法

E₄：性状、確認試験（粉末 X 線回折）、旋光度、水分、粒子径分布、微生物限度試験、定量法

※：製造方法 1 と製造方法 2 はそれぞれ別の MF 番号で登録された製造方法で製造されたドロスピレノン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

項目	エステルロール水和物	ドロスピレノン
<確認試験法>	(1) 赤外吸収スペクトル測定法 （臭化カリウム錠剤法） (2) 液体クロマトグラフィー (3) 粉末 X 線回折	(1) 旋光度 (2) 赤外吸収スペクトル 測定法 （臭化カリウム錠剤法）
<定量法>	液体クロマトグラフィー	液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アリッサ配合錠	
		実薬錠	プラセボ錠
錠数		24 錠	4 錠
色・剤形		ピンク色の円形フィルムコーティング錠	白色～微黄白色の円形フィルムコーティング錠
外形			
大きさ	直径	6.1mm	
	厚さ	2.8mm	
	質量	83mg	

(3) 識別コード

表示部位：PTP シート

表示内容：FJ88

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		アリッサ配合錠	
		実薬錠	プラセボ錠
有効成分 (1 錠中)	エストロール 水和物	15.0mg	含有せず
	ドロスピレノン	3.0mg	
添加剤		乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、硬化油、酸化チタン、三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、硬化油、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C±2°C、60%RH±5%RH 又は 30°C±2°C、75%RH±5%RH	PTP包装 (PVC、アルミ箔)、紙箱	60 ヶ月	規格内
加速試験	40°C±2°C、75%RH±5%RH	PTP包装 (PVC、アルミ箔)、紙箱	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	なりゆき温度、なりゆき湿度、765Wh/m ² 、7時間 ^{注)}	PTP包装 (PVC、アルミ箔)、紙箱	-	規格内
		PTP包装 (PVC、アルミ箔)	-	規格内
		未包装	-	規格内

試験項目：性状、水分含量、重量、純度試験、溶出性、定量法、微生物限度試験

注) ICH Q1B の 120 万 lux·hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200Wh/m² 以上に相当する。

7. 調製法及び溶解後の安定性
該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)
該当しない

9. 溶出性
日局溶出試験法のパドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

84錠 [28錠 (プラセボ錠4錠含む) (PTP) ×3]
336錠 [28錠 (プラセボ錠4錠含む) (PTP) ×12]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル (PVC)、アルミニウム箔
外箱：紙

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 月経困難症

2. 効能又は効果に関連する注意 設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（ピンク色錠から開始する）28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

経口避妊薬はその副効能として月経困難症治療薬として使用できるとのガイドライン¹⁾の記載から、日本人における月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（FSN-013P-03）は、本剤の避妊を適応とする海外の用法・用量を外挿し実施することは可能と判断した。FSN-013P-03を始めるにあたって、薬物動態の民族間類似性確認を目的とした臨床薬理試験¹⁶⁾、及び日本人の健康な閉経前成人女性を対象にした「卵胞成熟－排卵－黄体形成」の抑制に関する臨床薬理試験¹⁷⁾を実施した。その結果、本剤の日本人における薬物動態、薬力学的作用及び中間期出血頻度は外国人成績と類似することが確認され、また有害事象もエストロゲンとプロゲステンの配合剤（EP配合剤）でみられるものと同様であったことから、FSN-013P-03における用法・用量は、海外での避妊を効能・効果として承認された用法・用量である「15mg E₄/3mg DRSPを、28日間を1周期とし、本剤を1日1錠毎日一定の時刻に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」と設定した。

FSN-013P-03では、日本人月経困難症患者を対象に本剤を投与した際の有効性及び安全性についてプラセボを対照として実施した。

FSN-013P-03の結果、主要評価項目である月経困難症スコアの変化量で本剤群はプラセボ群に対して優越性が検証され、その他月経困難症に伴う幅広い効果が示され、また安全性についても既存のEP配合剤でよくみられる事象であり新たな安全性上の問題も認められなかったことから、用法・用量を「1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（ピンク色錠から開始する）28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 毎日一定の時刻に服用させること。</p> <p>7.2 服用開始日 本剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させること。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。</p> <p>7.3 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。</p> <p>7.4 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。</p>

(解説)

- 7.1 本剤は1日1回投与であり、国内臨床試験においても毎日一定の時刻に服用するように指示した。他のEP配合剤と同様、ほぼ一定の時刻に服用することがコンプライアンスを保つ上でも重要であることから設定した。
- 7.2 本剤は妊娠している患者には禁忌である。妊娠のリスクを確実に除外するためには、月経開始第1日目から服用させる必要があることから設定した。
- 7.3、7.4 不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れた際の注意喚起を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase	試験番号	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量
国内第II相	FSN-013P-02	多施設共同、無作為化割付け、非盲検試験	日本人の健康な閉経前女性	43例	・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 周期投与群 ・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 連続投与群
国内第II相	FSN-013P-05	多施設共同、無作為化割付け、非盲検試験	日本人の子宮内膜症患者	88例	・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 群 ・EE/DRSP 0.02mg/3mg 群
国内第III相	FSN-013P-03	多施設共同、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照並行群間試験	日本人の月経困難症患者	162例	・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 群 ・プラセボ群
国内第III相	FSN-013P-03	長期継続投与試験	日本人の月経困難症患者	162例	・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 群
国内第III相	FSN-013P-04	長期継続投与試験	日本人の子宮内膜症患者	162例	・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 群
安全性に関する統合解析			FSN-013P-03 FSN-013P-04		・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 群
海外第I相	Es0001-C101	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2クロスオーバー試験	健康な成人女性	28例	・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 配合錠 空腹時投与 ・E ₄ /DRSP 15mg/3mg 配合錠 食後投与

海外 第Ⅰ相	MIT- Es0001- C105	単施設、非無作為化、非盲検試験	妊娠の可能性のない健康女性	6例	・ [¹⁴ C]-E ₄ 15mg
海外 第Ⅰ相	MIT- Es0001- C106	単施設、無作為化割付け、二重盲検、実薬対照試験	健康な成人女性	64例	・ E ₄ /DRSP 15mg/3mg 群 ・ E ₄ /DRSP 75mg/15mg 群 ・ Moxifloxacin 400mg 群
海外 第Ⅰ相	MIT- Es0001- C109	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	健康な成人女性	96例 (日本人48例)	・ E ₄ 15mg 群 ・ E ₄ /DRSP 5mg/3mg 群 ・ E ₄ /DRSP 15mg/3mg 群 ・ E ₄ /DRSP 20mg/3mg 群 ・ プラセボ群
海外 第Ⅰ相	MIT- Es0001- C110	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2クロスオーバー試験	健康な閉経前女性	24例	・ E ₄ /DRSP 15mg/3mg ・ バルプロ酸 500mg
海外 第Ⅰ相	MIT- Do001- C102	多施設共同、非盲検試験	18～75歳の健康又は軽度～重度の肝障害を持つ女性	32例	・ E ₄ 20mg
海外 第Ⅰ相	MIT- Do001- C103	多施設共同、非盲検試験	18～75歳の健康又は軽度～重度の腎障害を持つ女性	34例	・ E ₄ 20mg
海外 第Ⅱ相	MIT- Es0001- C202	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	82例	・ E ₄ /DRSP 15mg/3mg 群 ・ EE/DRSP 0.02mg/3mg 群
海外 第Ⅱ相	ES-C01	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	111例	・ E ₄ /DRSP 5mg/3mg ・ E ₄ /DRSP 10mg/3mg ・ E ₄ /LNG 5mg/0.15mg ・ E ₄ /LNG 10mg/0.15mg ・ E ₄ /LNG 20mg/0.15mg ・ EE/DRSP 0.02mg/3mg
海外 第Ⅱ相	ES-C02	多施設共同、無作為化割付け、非盲検試験	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	396例	・ E ₄ /DRSP 15mg/3mg ・ E ₄ /DRSP 20mg/3mg ・ E ₄ /LNG 15mg/0.15mg ・ E ₄ /LNG 20mg/0.15mg ・ E ₂ V 1mg/2mg/3mg plus DNG 0mg/2mg/3mg
海外 第Ⅲ相	MIT- Es0001- C301	多施設共同、非盲検、単群試験	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	1577例	・ E ₄ /DRSP 15mg/3mg
海外 第Ⅲ相	MIT- Es0001- C302	多施設共同、非盲検、単群試験	妊娠の可能性のある健康な閉経前女性	2148例	・ E ₄ /DRSP 15mg/3mg
安全性及び有効性に関する統合解析			MIT-Es0001-C301、MIT-Es0001-C302、MIT-Es0001-C201、MIT-Es0001-C202、ES-C02		・ E ₄ /DRSP 15mg/3mg

参考資料

Phase	試験番号	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量
国内第 I 相	FSN-014P-101	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	日本人の健康な閉経後女性	40 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単回投与 <li style="padding-left: 20px;">E₄ 15mg <li style="padding-left: 20px;">E₄ 20mg <li style="padding-left: 20px;">E₄ 45mg <li style="padding-left: 20px;">プラセボ群 ・ 反復投与 <li style="padding-left: 20px;">E₄ 20mg 群 <li style="padding-left: 20px;">プラセボ群
海外第 I 相	0030CA001	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	健康な若年女性	12 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄/DRSP 15mg/3mg 配合錠 ・ E₄ 15mg 錠及び DRSP 3mg 錠併用
海外第 I 相	0031CA001	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	健康な若年女性	28 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄/LNG 20mg/150 μg 配合錠 ・ E₄ 20mg 錠及び LNG 150 μg 錠併用
海外第 I 相	0031CA002	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	健康な若年女性	28 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄/LNG 20mg/0.15mg 配合錠 空腹時投与 ・ E₄/LNG 20mg/0.15mg 配合錠 食後投与
海外第 I 相	MIT-Es001-C112	単施設、無作為化割付け、非盲検、2×2 クロスオーバー試験	健康な閉経前女性	28 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄/DRSP 15mg/3mg ・ EE/DRSP 0.02mg/3mg
海外第 I 相	MIT-Es001-C113	単施設、無作為化割付け、非盲検 2×2 クロスオーバー試験	健康な成人女性	30 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄/DRSP 15mg/3mg ・ EE/DRSP 0.03mg/3mg
海外第 I 相	PR3050	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	健康な閉経後女性	32 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄ 0.1mg 群 ・ E₄ 1mg 群 ・ E₄ 10mg 群 ・ E₄ 100mg 群 ・ プラセボ群
海外第 I 相	PR3054	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	健康な閉経後女性	49 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄ 2mg ・ E₄ 10mg ・ E₄ 20mg ・ E₄ 40mg ・ E₂V 2mg
海外第 I 相	PR3077	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	健康な成人男性	20 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄ 2mg 群 ・ E₄ 10mg 群 ・ プラセボ群
海外第 I 相	MIT-Es0001-C102	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	年齢 18～55 歳の健康女性	27 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単回投与 <li style="padding-left: 20px;">E₄ 5mg 群 <li style="padding-left: 20px;">E₄ 15mg 群 <li style="padding-left: 20px;">E₄ 45mg 群 ・ 反復投与 <li style="padding-left: 20px;">E₄ 15mg 群
海外第 I 相	MIT-Es0001-C103	単施設、無作為化割付け、二重盲検、プラセボ対照試験	健康な女性	55 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄/DRSP 15mg/3mg 群 ・ E₄/DRSP 30mg/6mg 群 ・ E₄/DRSP 60mg/12mg 群 ・ E₄/DRSP 75mg/15mg 群 ・ プラセボ群
海外第 II 相	PR3081	単施設、無作為化割付け、非盲検試験	妊娠の可能性のある健康な女性	52 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ E₄ 10mg 群 ・ E₄ 20mg 群 ・ E₄/DSG 20mg/150 μg 群 ・ E₄/プロゲステロン 20mg/200mg 群

海外 第Ⅱ相	MIT- Es0001- C201	単施設、無作為化割 付け、非盲検試験	健康成人女 性	101 例	<ul style="list-style-type: none"> • E₄/DRSP 15 mg/3mg 群 • EE/LNG 0.03mg/0.15mg 群 • EE/DRSP 0.02mg/3mg 群
-----------	-------------------------	-----------------------	------------	----------	--

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験 [海外第 I 相試験] ¹⁶⁾

日本人又は白人に E₄ 及び E₄/DRSP 配合錠を単回投与した際の薬物動態、安全性、忍容性を評価した。女性被験者 96 例（日本人 48 例及び白人 48 例）を①E₄ 5mg/DRSP 3mg 群 (n=10) 又はプラセボ群 (n=2) ②E₄ 15mg/DRSP 3mg 群 (n=10) 又はプラセボ群 (n=2) ③E₄ 20mg/DRSP 3mg 群 (n=10) 又はプラセボ群 (n=2) ④E₄ 15mg 群 (n=10) 又はプラセボ群 (n=2) に無作為に割り付けた。

結果

本試験中に死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象の発現はなかった。本試験中、34 件の有害事象が報告された。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 例が有害事象を 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%)。全ての有害事象は軽度で、試験終了時までには軽快又は回復と判定された。

最も報告頻度が高かった有害事象は頭痛で、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、乳房腫瘍、月経困難症、不正子宮出血、ざ瘡及び多汗症であった。

有害事象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。薬物動態の成績は、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照。

注) 本剤 1 錠当たりの有効成分含量は E₄ 15mg/DRSP 3mg である。

2) 反復投与試験 [国内第 II 相試験] ¹⁷⁾

日本人健康成人女性 42 例に対して、28 日間を 1 周期とし、周期投与群（本剤を 24 日間隔にわたり連日経口投与し直後に 4 日間のプラセボ服薬）又は連続投与群（本剤を 28 日間隔にわたり連日経口投与）に振り分け、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した。

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。

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。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。薬物動態の成績は、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照。

注) 本剤の用法及び用量は周期投与である。

3) 食事の影響 [海外第 I 相試験]¹⁸⁾

健康成人女性 28 例に対して、2 期 2 群クロスオーバー試験にて E₄ 15mg/DRSP 3mg 配合錠 1 錠をバイオアベイラビリティに対する食事の影響及び全般的な安全性を検討した。有害事象を発現した被験者の割合は空腹時投与群と食後投与群で同様であった [空腹時投与群 10 例 (37%)、食後投与群 9 例 (36%)]。治験中止に至った嘔吐の 1 例及び血管攣縮の 1 例はいずれも治療との関連なしと判定された。重度な有害事象の報告はなかった。E₄ 15mg/DRSP 3mg 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。薬物動態の成績は、「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」参照。

4) 肝機能障害患者における薬物動態 [海外第 I 相試験]¹⁹⁾

様々な重症度の肝障害がある被験者及び肝機能正常者 32 例に E₄ 20mg を単回経口投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。最も一般的であった有害事象は下痢 (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。本試験中の全ての有害事象は、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。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII. 10. (1) 肝機能障害患者における薬物動態」参照。

5) 腎機能障害患者における薬物動態 [海外第 I 相試験]²⁰⁾

様々な重症度の腎障害がある被験者及び腎機能正常者 34 例に E₄ 20mg を単回経口投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。最も一般的であった有害事象はそれぞれ 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。本試験中の全ての有害事象は、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。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII. 10. (2) 腎機能障害患者における薬物動態」参照。

6) 他剤との相互作用 [海外第 I 相試験]²¹⁾

健康成人女性 24 例に対して、2 群クロスオーバー試験にて E₄ 15mg/DRSP 3mg 配合錠 1 錠の単回経口投与の PK に対するバルプロ酸 (VAL) 500mg の 1 日 2 回反復経口投与の影響及び全般的な安全性を検討した。重度な有害事象の報告はなかった。VAL に関連する有害事象のため嘔吐 2 例及び好中球数減少 1 例で治験を中止した。中等度の有害事象が 5 例で報告され、大半の有害事象は軽度であった。いずれの有害事象も治験終了時までに回復した。薬物動態については、E₄ 15mg/DRSP 3mg の経口投与と比較して、VAL との併用投与では E₄ の曝露量が統計的に有意に増大し、幾何平均 C_{max} は 1.36 倍、AUC_{0-t1dc} は 1.25 倍、AUC_{0-inf} は 1.13 倍増大した。DRSP の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は VAL 併用の有無にかかわらず同様であった。「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」参照)

7) QTc 試験 [海外第 I 相試験]²²⁾

健康成人女性 64 例に対して、E₄ を治療用量 (E₄ 15mg/DRSP 3mg) 及び治療用量を超える用量 (E₄ 75mg/DRSP 15mg) で DRSP と併用した場合の心拍数、QTc に対する影響を、治療用量 10 日間投与後の Day 10 及び E₄ 75mg/DRSP 15mg の 10 日間投与後の Day 20 に評価した。検討した用量の E₄/DRSP 投与により、心拍数、心臓伝導 (すなわち PR 間隔及び QRS 間隔) 及び 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。

注) 本剤 1 錠当たりの有効成分含量は E₄ 15mg/DRSP 3mg である。

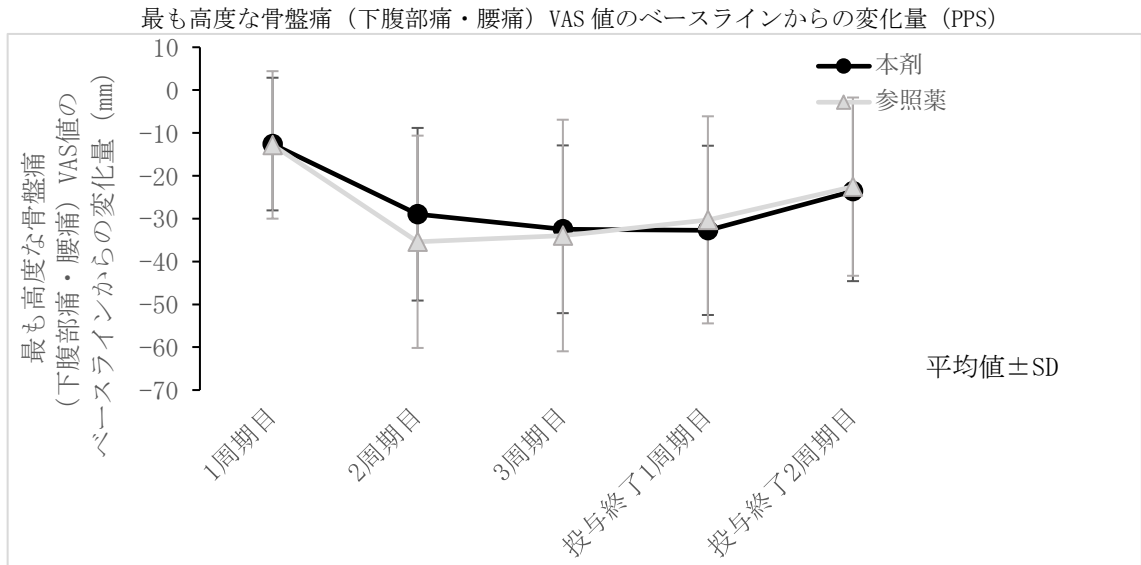
8) 臨床薬理試験 [国内第Ⅱ相試験] (FSN-013P-05 試験)¹⁵⁾

子宮内膜症患者を対象に本剤を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

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験
目的	日本人の子宮内膜症患者を対象に、本剤を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、EE/DRSP配合錠を参照薬として、疼痛改善効果を探索的に検討するとともに、血液凝固線溶系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。
対象	86例(本剤45例、参照薬41例) 解析時: PPS: 85例(本剤45例、参照薬40例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上50歳未満でBMIが30kg/m²未満の子宮内膜症と診断された日本人患者 ・月経周期が25~38日の患者 ・骨盤痛(下腹部痛・腰痛)のVASの最高値が40mm以上であった患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢40歳以上で卵巣チョコレートのお胞の長径が10cmを超える患者 ・卵巣チョコレートのお胞中に充実性像が認められる患者 ・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テロンを含むホルモン治療が無効であった患者 ・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 ・EE/DRSP錠が禁忌であるもの(EEベータデクス0.020mg/DRSP3mg配合錠添付文書による) ・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
試験方法	<p>被験者を本剤群とEE0.02mg/DRSP3mg参照薬群[*]に振り分け、1日1回、24日間経口投与後4日間休薬を1周期として、連続して3周期にわたり治験薬の投与を受けた。</p> <p>※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。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ●最も高度な骨盤痛(下腹部痛・腰痛)VAS ・子宮内膜症に伴う疼痛スコア ・月経困難症スコア ・婦人科検査項目 ・TVUSによるチョコレートのお胞の大きさ ・臨床的全般改善度、臨床的全般満足度 ●血液凝固線溶系関連パラメータ(プロテインS、TFPI抗原量、アンチトロンビン活性、APC感受性比、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) ●内分泌系関連パラメータ(E₂、プロゲステロン、LH、FSH) ●安全性
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> ・最も高度な骨盤痛(下腹部痛・腰痛)VAS <p>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(ベースライン値はVisit1来院日~Visit3来院日前日までの最大値)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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液凝固線溶系関連パラメータ <p>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。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(本剤-参照薬)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(本剤-参照薬)及び両側95%信頼区間を、評価時点別に算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内分泌系関連パラメータ <p>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。</p>

結果

・最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量
 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の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）は本剤群が-32.48±19.575mm、参照薬投与群が-33.93±27.024mm であった。



・子宮内膜症に伴う疼痛スコアの変化量（PPS）
 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、本剤群、参照薬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。

	月経時または消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腹痛）スコアの変化量 （「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：10」）		
	第1周期	第2周期	第3周期
本剤	-0.8±1.77 (n=42)	-2.8±2.16 (n=42)	-2.9±2.07 (n=43)
参照薬	-1.1±1.73 (n=38)	-4.4±3.32 (n=37)	-4.7±2.85 (n=36)

平均値±標準偏差

	月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腹痛）スコアの変化量 （「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：10」）		
	第1周期	第2周期	第3周期
本剤	-0.7±2.31 (n=42)	-1.8±2.45 (n=42)	-1.7±2.52 (n=43)
参照薬	-0.6±2.28 (n=38)	-1.0±2.53 (n=37)	-1.3±3.26 (n=36)

平均値±標準偏差

	性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腹痛）スコアの変化量 （「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：10」）		
	第1周期	第2周期	第3周期
本剤	-1.0±2.07 (n=42)	-2.6±2.64 (n=42)	-2.4±2.37 (n=43)
参照薬	-0.5±2.93 (n=38)	-2.7±2.78 (n=37)	-3.1±3.16 (n=36)

平均値±標準偏差

	常に感じられ、長期間継続する骨盤痛（下腹部痛・腹痛）スコアの変化量 （「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：10」）		
	第1周期	第2周期	第3周期
本剤	-0.3±2.24 (n=42)	-1.3±2.38 (n=42)	-1.2±2.61 (n=43)
参照薬	-0.3±3.13 (n=38)	-1.5±3.11 (n=37)	-1.7±3.29 (n=36)

平均値±標準偏差

	急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腹痛）スコアの変化量 （「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：10」）		
	第1周期	第2周期	第3周期
本剤	-0.5±2.63 (n=42)	-2.3±2.86 (n=42)	-2.3±2.87 (n=43)
参照薬	0.1±2.69 (n=38)	-1.9±3.40 (n=37)	-2.1±3.60 (n=36)

平均値±標準偏差

	性交痛スコアの変化量 （「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：10」）		
	第1周期	第2周期	第3周期
本剤	-0.9±1.04 (n=11)	-0.7±1.72 (n=15)	-0.6±1.26 (n=16)
参照薬	-1.2±2.22 (n=9)	-2.2±3.06 (n=6)	-1.8±2.15 (n=10)

平均値±標準偏差

	排便痛スコアの変化量 （「痛みがない：0」～「想像できる最大の痛み：10」）		
	第1周期	第2周期	第3周期
本剤	-1.2±2.35 (n=44)	-1.7±2.37 (n=44)	-1.9±2.07 (n=44)
参照薬	-1.4±1.55 (n=40)	-1.8±2.30 (n=38)	-1.9±2.52 (n=38)

平均値±標準偏差

・月経困難症スコアの変化量 (PPS)

	第1周期	第2周期	第3周期
本剤	-0.3±1.63 (n=42)	-1.2±1.66 (n=42)	-1.1±1.56 (n=44)
参照薬	-0.2±1.06 (n=38)	-2.1±2.07 (n=37)	-2.2±2.11 (n=37)

平均値±標準偏差

・婦人科検査項目 (PPS)

ダグラス窩硬結、子宮可動性制限、骨盤圧痛の程度は本剤群、参照薬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。

・TVUSによるチョコレートのお胞の大きさ (PPS)

	チョコレートのお胞の数	
	ベースライン	3周期目/中止時
本剤	1.2±0.61 (n=45)	1.1±0.58 (n=44)
参照薬	1.5±0.81 (n=40)	1.4±0.83 (n=37)

平均値±標準偏差

	チョコレートのお胞の大きさ(長径: mm)	
	ベースライン	3周期目/中止時
本剤	28.06±17.130 (n=45)	23.57±17.268 (n=44)
参照薬	26.27±8.955 (n=40)	21.76±10.387 (n=37)

平均値±標準偏差

チョコレートのお胞の大きさ(体積: cm ³)		
	ベースライン	3 周期目/中止時
本剤	17.233±38.45000 (n=45)	13.853±6.387 (n=44)
参照薬	8.246±9.7277 (n=40)	6.387±8.9970 (n=37)

平均値±標準偏差

・臨床的全般改善度 (PPS)

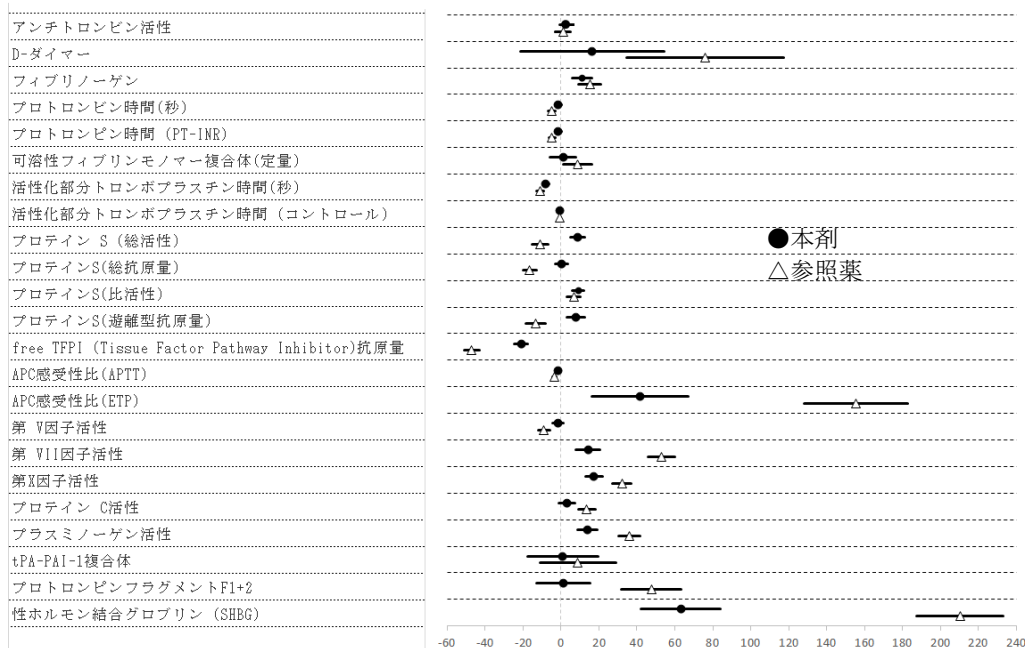
	投与 3 周期目 (中止時)						
	著明な改善	改善	やや改善	変化なし	やや悪化	悪化	著明な悪化
本剤 (n=45)	1 (2.2%)	12 (26.7%)	24 (53.3%)	7 (15.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
参照薬 (n=40)	2 (5.0%)	14 (35.0%)	13 (32.5%)	6 (15.0%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)

・臨床的全般満足度 (PPS)

	投与 3 周期目 (中止時)						
	著しく満足	大変満足	やや満足	変化なし	やや不満	大変不満	著しく不満
本剤 (n=45)	1 (2.2%)	10 (22.2%)	23 (51.1%)	10 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
参照薬 (n=40)	1 (2.5%)	12 (30.0%)	13 (32.5%)	7 (17.5%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)

・血液凝固線溶系関連パラメータ

3 周期目/中止時の Forest plot 及び血液凝固線溶系関連パラメータの結果は以下のとおりであった。
血液凝固線溶系関連パラメータの Forest plot (PPS)



変化量 (%)、両側 95%信頼区間

	本剤群変化率 (%) (95%CI) (n=44)	参照薬群変化率 (%) (95%CI) (n=37)	投与群間差の調 整済み平均値 (本剤-参照薬) (95%CI)
アンチトロンビン活性	2.86 (-0.83, 6.54)	1.16 (-2.86, 5.18)	1.7 (-3.8, 7.1)
D-ダイマー*	16.46 (-21.37, 54.29)	75.93 (34.67, 117.18)	-59.470 (-115.442, -3.498)
フィブリノーゲン	11.17 (5.91, 16.43)	15.17 (9.43, 20.91)	-4.0 (-11.8, 3.8)
プロトロンビン時間(秒)*	-1.59 (-3.24, 0.05)	-4.91 (-6.71, -3.12)	3.32 (0.88, 5.76)
プロトロンピン時間(PT-INR)*	-1.56 (-3.18, 0.05)	-4.78 (-6.54, -3.02)	3.217 (0.828, 5.607)
可溶性フィブリンモノマー複合体 (定量)	1.06 (-5.84, 7.97)	8.84 (1.31, 16.37)	-7.78 (-18.00, 2.43)
活性化部分トロンボプラスチン時間 (秒)*	-8.00 (-9.75, -6.25)	-11.21 (-13.12, -9.30)	3.21 (0.62, 5.79)
活性化部分トロンボプラスチン時間 (コントロール)	-0.63 (-0.78, -0.49)	-0.73 (-0.89, -0.56)	0.09 (-0.13, 0.31)
プロテイン S(総活性)*	8.71 (4.85, 12.56)	-10.99 (-15.20, -6.79)	19.699 (13.995, 25.402)
プロテイン S(総抗原量)*	0.16 (-3.10, 3.42)	-16.55 (-20.11, -13.00)	16.717 (11.892, 21.543)
プロテイン S(比活性)	8.99 (5.81, 12.16)	6.73 (3.26, 10.19)	2.259 (-2.441, 6.960)
プロテイン S(遊離型抗原量)*	7.76 (3.00, 12.52)	-13.56 (-18.76, -8.37)	21.3 (14.3, 28.4)
free TFPI(Tissue Factor Pathway Inhibitor)抗原量*	-21.07 (-24.75, -17.40)	-47.19 (-51.20, -43.18)	26.1 (20.7, 31.6)
APC 感受性比(APTT)*	-1.65 (-2.59, -0.71)	-3.46 (-4.49, -2.43)	1.812 (0.417, 3.207)
APC 感受性比(ETP)*	41.54 (16.27, 66.82)	155.62 (128.37, 182.88)	-114.081 (-151.250, -76.911)
第 V 因子活性*	-1.69 (-4.63, 1.25)	-8.92 (-12.13, -5.72)	7.2 (2.9, 11.6)
第 VII 因子活性*	14.18 (7.63, 20.73)	53.02 (45.88, 60.16)	-38.8 (-48.5, -29.2)
第 X 因子活性*	17.40 (12.98, 21.82)	32.08 (27.25, 36.90)	-14.7 (-21.2, -8.1)
プロテイン C 活性*	3.01 (-1.17, 7.20)	13.67 (9.11, 18.24)	-10.7 (-16.8, -4.5)
プラスミノーゲン活性*	14.08 (8.94, 19.21)	36.03 (30.43, 41.63)	-22.0 (-29.6, -14.4)
tPA-PAI-1 複合体	0.86 (-17.62, 19.33)	8.93 (-11.22, 29.08)	-8.1 (-35.4, 19.3)
プロトロンピンフラグメント F1+2*	1.25 (-13.05, 15.55)	47.55 (31.96, 63.15)	-46.3 (-67.5, -25.1)
性ホルモン結合グロブリン (SHBG)*	63.12 (42.18, 84.05)	210.40 (187.57, 233.23)	-147.28 (-178.26, -116.31)

*:投与群間差の調整済み平均値の95%信頼区間が0を跨がなかった項目

・内分泌系関連パラメータ

内分泌系関連パラメータは本剤群と参照薬投与群で同程度であった。

		ベースライン	1 周期目	3 周期目/中止時	中止後 1 周期目
血清エストロジオール (pg/mL)	本剤	127.2±85.85 (n=45)	15.5±5.99 (n=44)	28.5±78.99 (n=45)	142.6±113.88 (n=45)
	参照薬	159.6±109.16 (n=40)	26.4±63.93 (n=40)	19.5±22.58 (n=39)	222.4±187.74 (n=40)

平均値±標準偏差

		ベースライン	1 周期目	3 周期目/中止時	中止後 1 周期目
血清プロゲステロン (ng/mL)	本剤	0.44±1.147 (n=45)	0.73±0.292 (n=44)	0.74±0.243 (n=45)	0.46±1.103 (n=45)
	参照薬	0.47±1.164 (n=40)	1.28±3.013 (n=40)	0.74±0.302 (n=39)	1.32±4.927 (n=40)

平均値±標準偏差

		ベースライン	1 周期目	3 周期目/中止時	中止後 1 周期目
血清 LH (mIU/mL)	本剤	8.834±11.618 (n=45)	2.549±1.314 (n=44)	2.268±1.394 (n=45)	6.908±7.026 (n=45)
	参照薬	8.343±10.911 (n=40)	1.830±1.663 (n=39)	2.229±3.012 (n=39)	6.490±5.676 (n=40)

平均値±標準偏差

		ベースライン	1 周期目	3 周期目/中止時	中止後 1 周期目
血清 FSH (mIU/mL)	本剤	7.181±6.115 (n=45)	3.949±1.650 (n=44)	3.822±1.669 (n=45)	7.536±11.170 (n=45)
	参照薬	7.904±16.052 (n=40)	3.582±2.026 (n=39)	3.762±2.798 (n=39)	6.958±8.825 (n=40)

平均値±標準偏差

安全性

安全性解析対象集団を対象とした有害事象の発現率は本剤群が 88.9% (40/45 例)、参照薬群が 92.7%

(38/41 例) であり、副作用の発現率は本剤群が 77.8% (35/45 例)、参照薬群が 90.2% (37/41 例) であった。重篤な副作用の発現は本剤群では認められず、参照薬群で 1 例に 1 件 (深部静脈血栓症) 認められた。投与中止に至った有害事象及び副作用の発現は本剤群では認められず、参照薬投与群で 1 例 (倦怠感 1 件、食欲不振 1 件) であった。死亡に至った有害事象は両群ともなかった。

本剤群において発現頻度の高い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、参照薬群においては「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」が各 7.3% (3/41 例) であった。

本剤群において発現頻度の高い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) であり、参照薬群においては「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。

実薬 (プラセボ除く) 服薬期間中の性器出血 (spotting 割合、bleeding 割合) は本剤群と参照薬群で同様の発生頻度であった。

実薬 (プラセボ除く) 服薬期間中の性器出血

	時点	なし	spotting	bleeding
本剤	1 周期	47.7% (513/1076 日)	23.3% (251/1076 日)	29.0% (312/1076 日)
	2 周期	76.9% (812/1056 日)	15.1% (159/1056 日)	8.0% (85/1056 日)
	3 周期	79.5% (840/1056 日)	10.4% (110/1056 日)	10.0% (106/1056 日)

注) 本剤の効能又は効果は月経困難症である。

(3) 用量反応探索試験

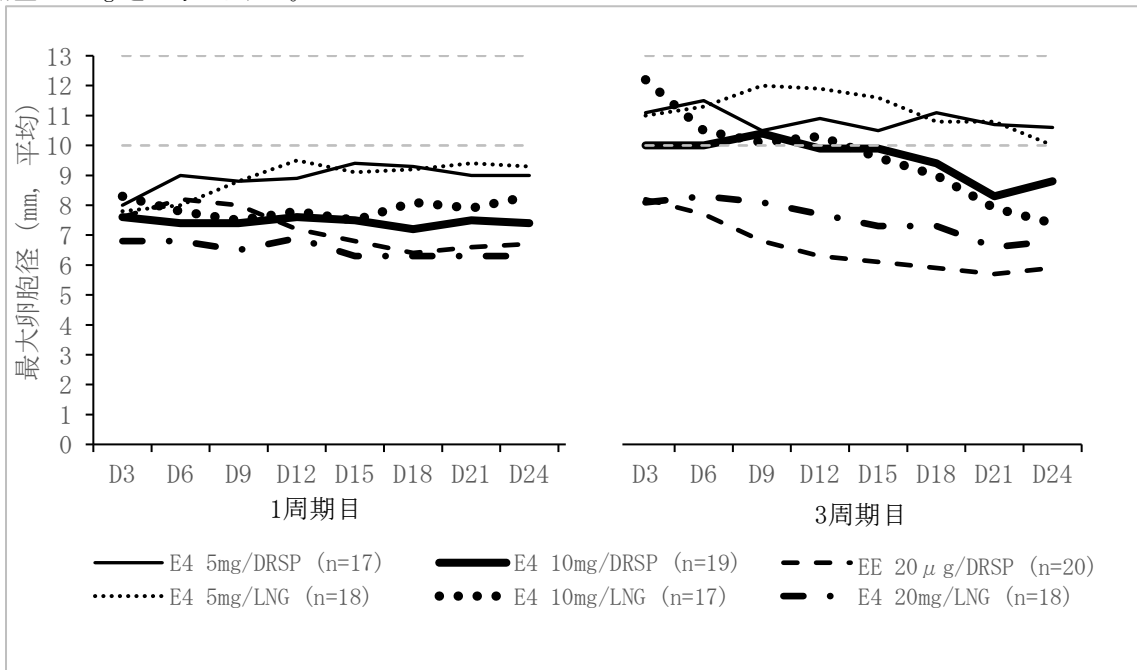
①用量反応探索試験 [海外第Ⅱ相試験] ^{13)、23)}

試験デザイン	単施設、無作為化割付け、非盲検、並行群間用量設定試験
目的	本試験の主要目的は排卵抑制及び肝機能への影響を検討することであった。本試験の副次目的は視床下部-下垂体-卵巣機能、妊孕性の回復、腔出血パターン、子宮内膜厚に対する影響、E ₄ のPK、尿中E ₄ の代謝及び排泄、安全性/忍容性を検討することであった。E ₄ 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るべきE ₄ の用量及びプロゲステロンの種類の決定に役立てること。
対象	健康な女性 109 例 (各投与群 17~20 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 35 歳以下で BMI が 18kg/m² 以上かつ 30kg/m² 以下の女性 ・ 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 16nmol/L 以上であり、次回月経が排卵後 6 日 (±1 日) 以内に開始しなかった者 ・ 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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 (非生理学な卵巣腫瘍又は重要な子宮疾患) ・ 過去 6 ヶ月間にプロゲステンデポ剤、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 ヶ月以内に (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
試験方法	被験者を①E ₄ 5mg/DRSP 3mg 群、②E ₄ 10mg/DRSP 3mg 群、③EE 20 µg/DRSP 3mg (実薬対照) 群 [*] 、④E ₄ 5mg/LNG 150 µg 群、⑤E ₄ 10mg/LNG 150 µg 群、⑥E ₄ 20mg/LNG 150 µg 群の 6 つの投与群に振り分け、1 日 1 回、24 日間経口投与後 4 日間休薬を 1 周期として、連続して 3 周期にわたり治験薬の投与を受けた。 ※実薬対照群は 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 投与周期にわたり投与を受けた。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排卵抑制作用 (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。)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 視床下部-下垂体-卵巣機能 (黄体形成ホルモン (LH) 濃度、卵胞刺激ホルモン (FSH) 濃度、エストラジオール (E₂) 濃度、プロゲステロン濃度) ・ 投与後周期の排卵再開までの期間 ・ 腔出血 ・ 子宮内膜厚 ・ E₄ 血中濃度推移 ・ 尿中 E₄ の代謝及び排泄 ・ 安全性及び忍容性
解析方法	正式な統計検定は実施しなかった。

結果

主要有効性解析
・排卵抑制作用

いずれの投与群でも排卵は認められず、E₄とDRSP 3mg又はLNG 150μg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。確実に周期を制御するために必要なE₄の用量は10mg超と考えられた。



・肝機能パラメータ

3周期投与後のベースラインからの変化量 (%)

パラメータ	①E ₄ 5mg /DRSP 3mg (n=17)	②E ₄ 10mg /DRSP 3mg (n=19)	③EE 20μg /DRSP 3mg (n=20)	④E ₄ 5mg /LNG 150μg (n=18)	⑤E ₄ 10mg /LNG 150μg (n=17)	⑥E ₄ 20mg /LNG 150μg (n=18)
SHBG	7.9±26.2	44.5±34.1	306.3±117.7	-69.0±11.8	-64.8±11.9	-44.2±18.0
コルチコステロイド結合タンパク	17.1±16.6	28.1±19.6	170.3±75.6	-6.9±17.2	5.9±13.3	25.2±25.0
セロプラスミン	8.2±12.2	16.1±11.1	69.0±22.9	-5.4±14.6	0.7±9.9	16.2±6.1
HDL-コレステロール	8.1±14.0	5.6±11.5	15.2±11.3	-16.9±20.7	-11.9±14.1	-19.0±10.9
LDL-コレステロール	6.7±20.7	6.3±18.3	-9.2±22.1	-5.9±16.1	-13.8±20.2	8.9±17.9
全コレステロール	5.2±9.8	5.0±9.6	4.9±10.3	-12.8±9.1	-15.5±14.4	-7.6±9.1
トリグリセリド	6.4 ±36.7	10.0±48.5	61.2±51.2	-24.6±33.7	-29.7±26.5	-27.4±16.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	-4.0±11.9	2.0±22.1	-9.6±25.6	-11.6±24.9	-12.4±21.9	-13.3±18.6
ALP	-11.3±6.6	-17.6±8.6	-20.6±11.8	-7.5±12.5	-5.8±14.9	-4.7±12.5
γ-グルタミン酸トランスフェラーゼ	-4.8±18.5	-8.2±14.6	-11.0±20.9	-0.6±19.8	3.6±16.0	2.7±17.7
C-テロペプチド	-8.6±16.8	-13.4±20.2	-34.9±17.8	-6.4±22.5	-12.4±23.0	-22.4±18.8
オステオカルシン	-10.4±11.1	-16.3±11.9	-22.3±11.7	-4.1±16.6	0.8±19.7	-13.0±16.1
インスリン様成長因子(IGF)-I	-5.9±10.8	-11.5±17.7	-41.9±14.0	1.4±7.4	3.4±20.0	-8.8±12.0
IGF-II	-0.7±8.4	-2.3±13.1	4.7±7.7	-0.7±9.4	4.8±18.6	-2.2±6.9
IGF結合タンパク-1	21.1±52.3	0.0±30.6	190.9±245.0	-7.5±46.7	56.5±251.5	41.9±83.8
IGF結合タンパク-3	7.4±8.0	1.4±11.0	3.9±12.6	1.3±12.4	2.0±12.9	16.3±11.0
成長ホルモン	100.0±191.6	314.1±722.4	238.4±508.4	173.9±755.1	357.5±750.3	467.7±1191.3

平均値±標準偏差

副次有効性解析

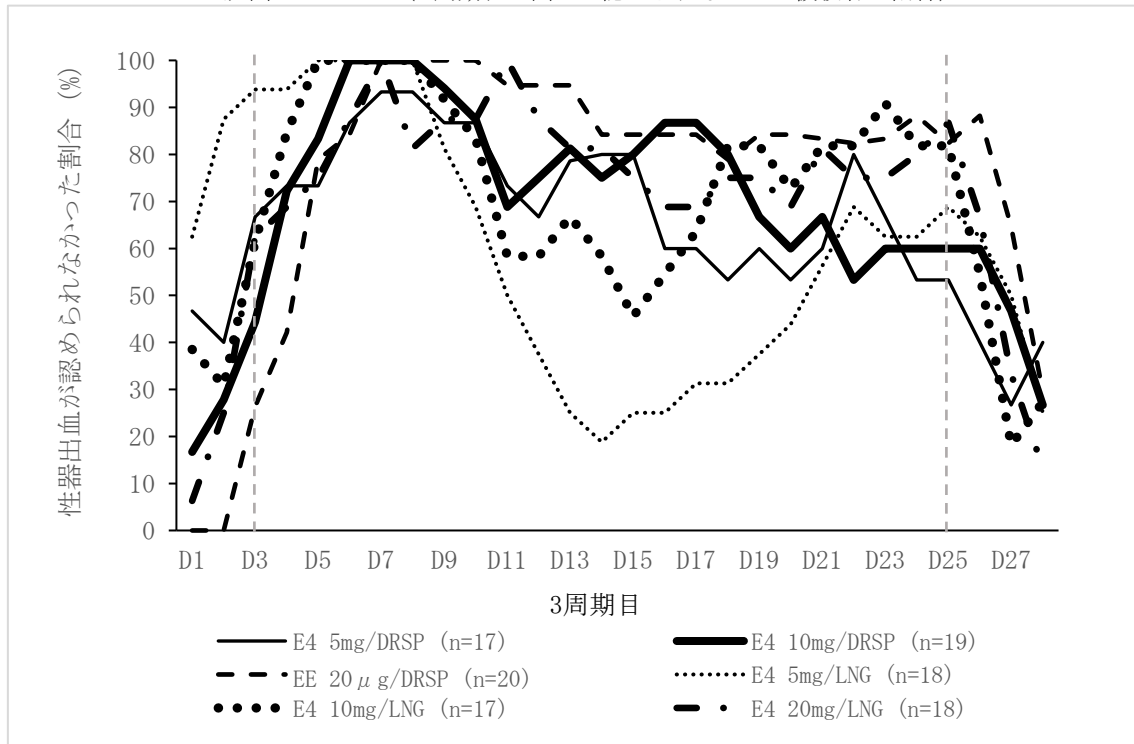
- ・投与期間中の平均 LH 濃度、FSH 濃度、E₂ 濃度、プロゲステロン濃度
 プロゲステロン濃度はいずれの群でも同様に抑制された。(3 周期投与時)

パラメータ	平均値±標準偏差					
	①E ₄ 5mg/DRSP 3mg (n=17)	②E ₄ 10mg/DRSP 3mg (n=19)	③EE 20μg/DRSP 3mg (n=20)	④E ₄ 5mg/LNG 150μg (n=18)	⑤E ₄ 10mg/LNG 150μg (n=17)	⑥E ₄ 20mg/LNG 150μg (n=18)
LH (IU/L)	5.69±3.25	6.77±3.77	2.77±2.31	5.71±2.27	5.89±2.06	4.13±1.76
FSH (IU/L)	6.59±1.59	6.63±1.52	3.14±2.01	5.75±1.77	5.97±1.71	4.60±1.63
E ₂ (pmol/L)	120±120	110±150	40±10	120 ±10	70±40	50±10
プロゲステロン (nmol/L)	1.33±0.3	1.15±0.39	1.23±0.48	1.28±0.34	1.04±0.35	1.41±0.54

・投与後周期の排卵再開までの期間
 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 5mg と 10mg 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。

・腔出血
 腔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。3 周期目の予期された非出血期間で出血のない状態が維持される割合は、⑥E₄ 20mg/LNG 150 μg 及び③EE 20 μg/DRSP 3mg 群で最も高く、②E₄ 10mg/DRSP 3mg 及び①E₄ 5mg/DRSP 3mg 群で次いで高く、E₄ 5mg/LNG 150 μg 及び E₄ 10mg/LNG 150 μg 群では最も低かった。同じ量の E₄ を投与した際、出血コントロールの観点から E₄ と DRSP の併用の方が E₄ と LNG の併用よりもわずかに優れていると考えられた。

腔出血パターン (3 周期目に出血が認められなかった被験者の割合)



・子宮内膜厚

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 血中濃度推移

血漿中 E₄ トラフ値（治験薬投与 24 時間後）は用量依存性の傾向を示し、E₄ 20mg 用量レベルでは最も高い平均値が報告された。

血漿中 E₄ トラフ値 (pg/mL)

	①E ₄ 5mg /DRSP 3mg (n=17)	②E ₄ 10mg /DRSP 3mg (n=19)	④E ₄ 5mg /LNG 150 μg (n=18)	⑤E ₄ 10mg /LNG 150 μg (n=17)	⑥E ₄ 20mg /LNG 150 μg (n=18)
1 周期 (24 日目)	638±445	1361±455	510±216	1006±395	2268±851
3 周期 (24 日目)	568±331	1366±387	527±239	880±354	2005±793

平均値±標準偏差

・尿中 E₄ の代謝及び排泄

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。

・安全性及び忍容性

死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

重篤な有害事象は①E₄ 5mg/DRSP 3mg 群で 3 例（二日酔い 1 件、頭痛 1 件、前兆を伴わない片頭痛 1 件）、②E₄ 10mg/DRSP 3mg 群で 6 例（嘔吐 2 件、発熱 1 件、胃腸炎 1 件、上咽頭炎 1 件、頭痛 2 件）、③EE 20μg/DRSP 3mg 群で 4 例（下腹部痛 1 件、悪心 1 件、嘔吐 1 件、熱傷 1 件、頭痛 1 件）、④E₄ 5mg/LNG 150 μg 群で 3 例（インフルエンザ 2 件、失神 1 件）、⑤E₄ 10mg/LNG 150 μg 群では認められず、⑥E₄ 20mg/LNG 150 μg で 2 例（胃腸炎 1 件、上咽頭炎 1 件）あった。

投与中止に至った有害事象は全体で 5 例の被験者で報告された（E₄ 5mg+DRSP 群及び E₄ 10mg+LNG 群各 2 例、E₄ 10mg+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、及びリビド一減退が含まれた。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。

いずれかの投与群で 2 例以上の患者に発現した副作用

	①E ₄ 5mg /DRSP 3mg (n=17)	②E ₄ 10mg /DRSP 3mg (n=19)	③EE 20 μg /DRSP 3mg (n=20)	④E ₄ 5mg /LNG 150 μg (n=18)	⑤E ₄ 10mg /LNG 150 μg (n=17)	⑥E ₄ 20mg /LNG 150 μg (n=18)
合計	13 例 (76.5%)	11 例 (57.9%)	12 例 (60.0%)	14 例 (77.8%)	14 例 (82.4%)	9 例 (50.0%)
下腹部痛	4 例 (23.5%)	1 例 (5.3%)	2 例 (10%)	1 例 (5.6%)	1 例 (5.9%)	0
悪心	2 例 (11.8%)	2 例 (10.5%)	3 例 (15%)	1 例 (5.6%)	1 例 (5.9%)	2 例 (11.1%)
易怒性	0	0	2 例 (10%)	0	0	1 例 (5.6%)
頭痛	4 例 (23.5%)	6 例 (31.6%)	2 例 (10%)	4 例 (22.2%)	4 例 (23.5%)	4 例 (22.2%)
眠気	0	0	2 例 (10%)	0	0	1 例 (5.6%)
不安感	1 例 (5.9%)	0	2 例 (10%)	1 例 (5.6%)	0	0
リビド一減退	0	0	1 例 (5.0%)	2 例 (11.1%)	1 例 (5.9%)	0
月経困難症	6 例 (35.3%)	3 例 (15.8%)	2 例 (10%)	1 例 (5.6%)	2 例 (11.8%)	2 例 (11.1%)
乳房腫大	3 例 (17.6%)	2 例 (10.5%)	0	0	0	1 例 (5.6%)
乳房圧痛	2 例 (11.8%)	3 例 (15.8%)	3 例 (15%)	0%	1 例 (5.9%)	2 例 (11.1%)
ざ瘡	0	1 例 (5.3%)	0	3 例 (16.7%)	4 例 (23.5%)	3 例 (16.7%)
脂漏症	0	0	0	1 例 (5.6%)	2 例 (11.8%)	0
ホットフラッシュ	2 例 (11.8%)	0	0	0	0	0

MedDRA version 12.1

注) 本剤 1 錠当たりの有効成分含量は E₄ 15mg/DRSP 3mg である。

②用量反応探索試験 [海外第Ⅱ相試験] ^{24)、25)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間用量設定試験
目的	本試験の主要目的はE ₄ 15mg 及び20mg と LNG 150 μg 又は DRSP 3mg 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排卵抑制、SHBG に対する影響、妊娠率、健康、満足度、月経困難症、ざ瘡、及び体重、E ₄ /LNG 又は E ₄ /DRSP と E ₂ V/DNG の投与後の月経再開、全般的な安全性及び受容性を検討することであった。本試験の目的は、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。
対象	健康な女性 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。）各投与群 75 ~80 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 35 歳以下で BMI が 18kg/m² 以上かつ 30kg/m² 以下の女性 ・スクリーニング前の月経周期が規則的（24~35 日）である ・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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・無作為化前の過去 3 ヶ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適用） ・過去 3 ヶ月間のプロゲステンのみの避妊法（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 ヶ月間のプロゲステンデポ製剤又はホルモン注射による避妊法の使用 ・分娩又は妊娠中絶後に自然月経が開始しなかった ・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
試験方法	<p>被験者を①E₂V 1/2/3mg/DNG 0/2/3mg（実薬対照）群[※]、②E₄ 20mg/LNG 150 μg 群、③E₄ 20mg/DRSP 3mg、④E₄ 15mg/LNG 150 μg 群、⑤E₄ 15mg/DRSP 3mg 群の 5 つの投与群に振り分け、1 日 1 回、24 日間経口投与後 4 日間休薬を 1 周期として、連続して 6 周期にわたり治験薬の投与を受けた。</p> <p>※実薬対照群は 28 日間投与（最後の 2 日間のプラセボ投与を含む）を 1 周期として連続して 6 投与周期にわたり投与を受けた。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・膣出血パターン及び錠剤の服用状況
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・排卵抑制作用（尿中プレグナンジオールグルクロニド測定による）、妊娠率 ・SHBG 値 ・治験薬投与後の月経再開までの期間 ・満足度、ざ瘡、体重 ・安全性及び忍容性
解析方法	正式な統計検定は実施しなかった。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）

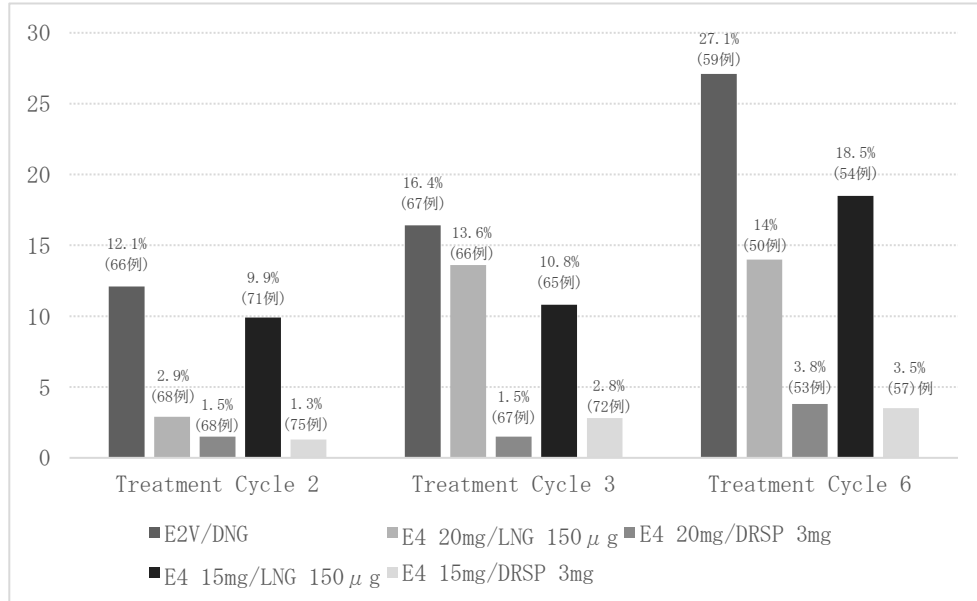
結果

主要有効性解析

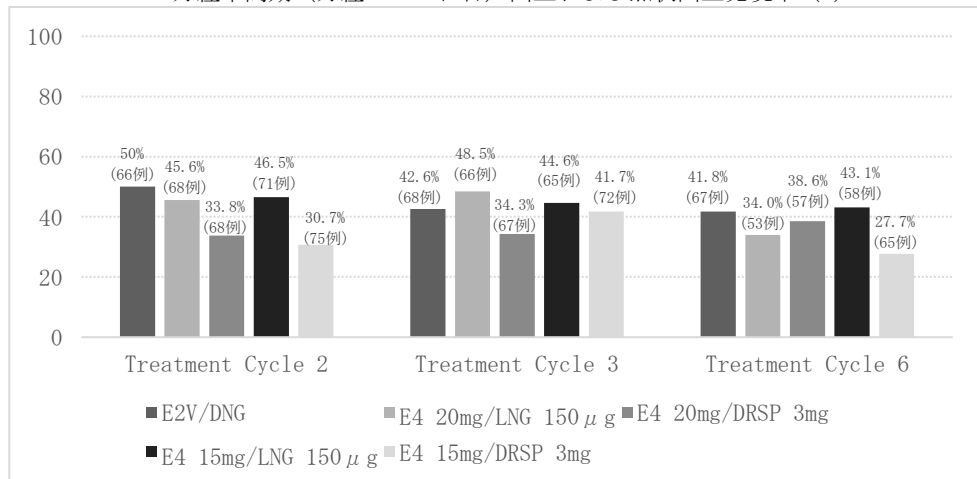
消退出血がみられなかった被験者の割合は、本試験全体を通して全ての E₄ 投与群で 20%未満であった。消退出血が認められなかった被験者の割合は、主要解析の対象とした周期（第 2、3 及び 6 周期）において E₄/DRSP 群では非常に低く、本試験全体でいずれの投与周期でも消退出血がみられなかった被験者は 2 例以下（4%未満）であった。

第 6 投与周期までに、⑤E₄ 15mg/DRSP 3mg 群における月経中間期出血および点状出血発現率は全ての投与群のうち最も低く 33.8%だった。

予期された出血期間（月経 25 日目から次周期の最初の 4 日目までを含めた 7 日間）に出血を経験しなかった被験者の割合（n）



月経中間期（月経 5～24 日目）出血および点状出血発現率（n）



副次有効性解析

・排卵抑制作用（尿中プレグナンジオールグルクロニド測定による）、妊娠率

E₄ 投与を受けた全ての被験者計 389 例で排卵がみられず、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。

・SHBG 値(nmol/L)

	①E ₂ V/DNG	②E ₄ 20mg /LNG	③E ₄ 20mg /DRSP	④E ₄ 15mg /LNG	⑤E ₄ 15mg /DRSP
ベースライン	76.52± 43.43 (n=35)	94.55± 52.01 (n=34)	85.21± 41.34 (n=36)	88.25± 44.56 (n=45)	91.82± 46.00 (n=35)
6周期/中止時	106.36± 34.76 (n=69)	36.92± 21.55 (n=71)	104.61± 39.99 (n=62)	34.91± 29.74 (n=73)	98.17± 30.49 (n=62)

平均値±標準偏差

・ 治験薬投与後の月経再開までの期間

本治験終了後に新規のOC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(92.9%が2ヵ月以内に月経再開、4ヵ月以内に全例再開)。

・安全性及び忍容性

死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。重篤な有害事象は①E₂V/DNG群で3例(甲状腺腫瘍1件、甲状腺機能低下症1件、膣感染症1件、頭痛1件、感覚異常1件)、②E₄ 20mg/LNG群で2例(月経困難症2件)、③E₄ 20mg/DRSP群で2例(乳房圧痛1件、顔面手術1件)、④E₄ 15mg/LNG群で1例(歯感染症1件、筋骨格系の痛み1件)、⑤E₄ 15mg/DRSP群で2例(血小板減少症1件、リビドー減退1件)であった。

投与中止に至った有害事象は全体で73例の被験者(①E₂V/DNG群8例、②E₄ 20mg/LNG群23例、③E₄ 20mg/DRSP群15例、④E₄ 15mg/LNG群20例、⑤E₄ 15mg/DRSP群7例)で報告され、E₄ 15mg/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

(8.9%)、受容性が最も高かった。これらの事象には腹部不快感、腹部膨満感、腹痛、下腹部痛、機能的腸障害、浮腫、臨床検査値異常、体重増加、筋骨格硬直、乳腺繊維腺腫、頭痛、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、知覚異常、不安感、抑うつ、リビドー減退、気分変動、乳房圧痛、月経困難症、不正子宮出血、月経前症候群、ざ瘡、脱毛症、多汗症が含まれた。

いずれかの投与群で2%以上の患者に発現した副作用

	①E ₂ V/DNG (n=78)	②E ₄ 20mg /LNG (n=77)	③E ₄ 20mg /DRSP (n=75)	④E ₄ 15mg /LNG (n=80)	⑤E ₄ 15mg /DRSP (n=79)
合計	18例(23.1%)	35例(45.5%)	31例(41.3%)	28例(35.0%)	20例(25.3%)
発現率2%以上の副作用					
腹部膨満感	0	0	1例(1.3%)	2例(2.5%)	1例(1.3%)
上腹部痛	1例(1.3%)	0	0	1例(1.3%)	3例(3.8%)
外陰部真菌症	1例(1.3%)	0	2例(2.7%)	0	0
体重増加	0	2例(2.6%)	1例(1.3%)	3例(3.8%)	0
頭痛	5例(6.4%)	6例(7.8%)	6例(8.0%)	2例(2.5%)	2例(2.5%)
リビドー減退	0	1例(1.3%)	1例(1.3%)	2例(2.5%)	1例(1.3%)
リビドー消失	0	2例(2.6%)	0	0	1例(1.3%)
大うつ病	0	2例(2.6%)	0	0	0
気分変動	0	1例(1.3%)	0	2例(2.5%)	1例(1.3%)
乳房痛	1例(1.3%)	0	2例(2.7%)	0	1例(1.3%)
乳房圧痛	1例(1.3%)	1例(1.3%)	6例(8.0%)	0	1例(1.3%)
月経困難症	2例(2.6%)	5例(6.5%)	3例(4.0%)	2例(2.5%)	2例(2.5%)
月経前症候群	0	1例(1.3%)	2例(2.7%)	0	0
ざ瘡	7例(9.0%)	18例(23.4%)	11例(14.7%)	11例(13.8%)	4例(5.1%)
多汗症	0	1例(1.3%)	0	2例(2.5%)	0
ホットフラッシュ	0	2例(2.6%)	0	0	0

注) 本剤1錠当たりの有効成分含量はE₄ 15mg/DRSP 3mgである。

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

月経困難症患者（本剤群：20～49歳、平均34.6歳、プラセボ群：20～49歳、平均32.6歳）を対象とした無作為化プラセボ対照比較試験において、月経困難症スコア合計値^{注1)}の投与前^{注2)}から4周期^{注3)}投与後までの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群では -2.3 ± 1.59 （70例、投与前： 4.7 ± 0.89 （81例））、プラセボ群では -0.9 ± 1.26 （74例、投与前： 4.7 ± 0.86 （79例））であった。両群間の差（本剤群－プラセボ群）の最小二乗平均値は -1.4 （両側95%信頼区間： $-1.8 \sim -1.0$ ）であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された [$p < 0.001$ 、投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症スコア合計値を共変量とする共分散分析、LOCF]。投与前から4周期^{注3)}投与後までにおける本剤群の副作用は79%（64/81例）に認められ、主な副作用（10%以上）は月経中間期出血60.5%（49例）、重度月経出血14.8%（12例）であった²⁶⁾。投与前から13周期^{注3)}投与後における本剤群の副作用は93.8%（76/81例）に認められ、主な副作用（10%以上）は月経中間期出血79.0%（64例）、重度月経出血23.5%（19例）であった²⁹⁾。

注1) 月経困難症スコア（月経困難症の程度＋鎮痛薬の使用）^{27)、28)}

	程度	内容	月経困難症スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

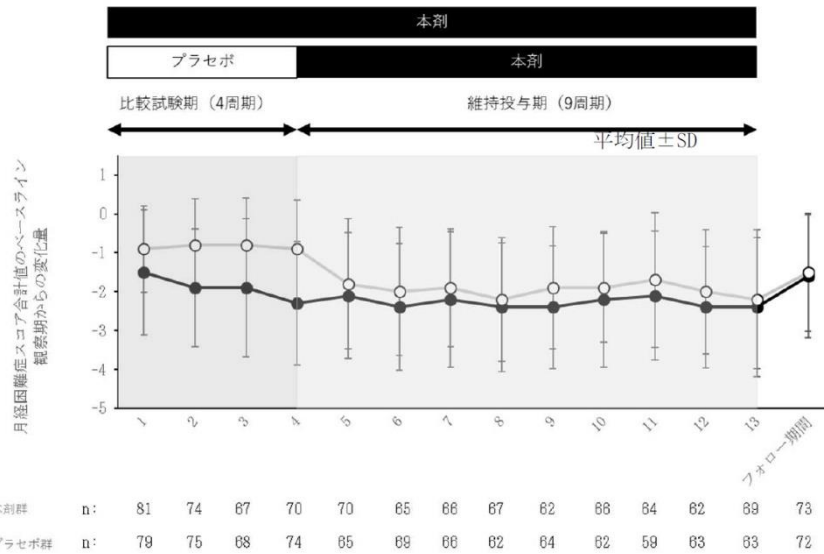
注2) 無作為化の直前2回の月経周期における月経困難症スコア合計値の高い方

注3) 28日間を1周期とした

① [国内第Ⅲ相試験] (FSN-013P-03 試験、評価資料) ²⁶⁾

試験デザイン	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
目的	日本人の月経困難症患者を対象に、本剤を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期 (16 週間) 投与した際の月経困難症に対する有効性について、プラセボに対する優越性を検証する。また、13 周期 (52 週間) 投与した際の長期安全性を検討する。
対象	日本人の月経困難症患者 162 例 (本剤群 82 例、プラセボ群 80 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された日本人患者 ・同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 ・無作為割付前、直前 2 回の月経時において月経困難症スコアの合計がいずれも 3 点以上の患者 ・無作為割付前、直前 2 回の月経周期が 25~38 日の患者 ・BMI が 30kg/m²未満の患者 ・本試験の内容を十分理解し、試験への参加を文書にて同意した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前 6 ヶ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 ・年齢 40 歳以上で卵巣チョコレート嚢胞の長径が 10cm を超える患者 ・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 ・本試験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者 ・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 ・同意取得時に 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者 ・その他、試験責任医師又は試験分担医師が不適格と判断した患者
試験方法	<p>月経困難症の診断別カテゴリー (機能性、器質性) を層別因子とし、本剤群、プラセボ群のいずれかに無作為に均等に割り付ける。</p> <p>割付直後の月経開始日以降、試験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。</p> <p>【本剤群】 本剤を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、4 周期 (比較試験期) と 9 周期 (継続投与期) の計 13 周期投与とする。</p> <p>【プラセボ群】 プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、4 周期 (比較試験期) 投与する。その後、本剤の 24 日間投与直後に、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、9 周期 (継続投与期) 投与する。投与期間は計 13 周期とする。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン観察期から比較試験期 (4 周期、16 週間) までの月経困難症スコア合計値の変化量。 なお、ベースライン観察期は、無作為化の直前 2 回の月経周期における月経困難症スコア合計値の高い方とする。
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ●月経困難症に伴う疼痛に関する項目 ●生理活性に関する項目 ●婦人科的検査に関する項目 ●生活の質に関する項目 ●治療の評価に関する項目

安全性評価項目	安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査、体重、12誘導心電図、乳房検査、月経/性器出血
解析方法	<p>主解析 最大の解析対象集団（FAS;無作為化され、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者）を対象として、本剤及びプラセボ群の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値）及び平均値の両側95%信頼区間を算出した。また、ベースライン観察期から比較期（4周期、16週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量を従属変数、投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症スコアを共変量とする共分散分析に基づいて、両群間の差（本剤群－プラセボ群）の最小二乗平均値及び標準誤差を算出し、有意水準を2.5%（片側）として比較した。治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には last observation carried forward (LOCF) 法を適用した。</p> <p>副解析 FASを対象に、多重代入（MI）法により欠測値を補完した場合の感度分析を実施した。また、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象に、主解析と同様な解析を行い、結果の安定性を確認した。</p> <p>安全性 有害事象及び副作用の発現例数（発現率）、件数を求める。</p>
結果	<p>(1)比較試験期 162例（本剤群82例/プラセボ群80例）が無作為化され、治験薬投与前において「被験者から中止の申し出」1例（本剤群）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」1例（プラセボ群）で離脱し、160例（本剤群81例/プラセボ群79例）に治験薬が投与された。比較試験期の途中で8例（本剤群3例/プラセボ群5例）が投与を中止し、比較試験期を完了したのは152例（本剤群78例/プラセボ群74例）であった。本試験の中止例における中止理由は「被験者からの中止の申し出」4例（本剤群1例/プラセボ群3例）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」2例（本剤群1例/プラセボ群1例）及び「有害事象」2例（本剤群1例/プラセボ群1例）であった。</p> <p>①主要評価項目：ベースライン観察期（治験薬投与開始前2回の月経周期）から比較試験期（4周期、16週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量 投与4周期目（来院8/中止時）までの月経困難症スコア合計値の変化量（平均値±標準偏差 [95%信頼区間]）は、本剤群で-2.3 ± 1.59 [-2.6~-1.9]、プラセボ群で-0.9 ± 1.26 [-1.1~-0.6]であった。 本剤群とプラセボ群のベースラインから投与4周期目（来院/中止時）までの変化量に関する群間差（本剤－プラセボ）の最小二乗平均値 [両側95%信頼区間] は、-1.4 [-1.8~-1.0]であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された ($p < 0.001$)。</p> <p>②副次評価項目 (2)継続投与期 投与5周期目開始時、プラセボ群は本剤投与に切り替えられた。継続投与期の途中で14例（本剤群7例/プラセボ群7例）が投与を中止し、52週の投与を完了したのは138例（本剤群71例/プラセボ群67例）であった。本試験の中止例における中止理由は「被験者からの中止の申し出」6例（本剤群3例/プラセボ群3例）、「有害事象」3例（プラセボ群3例）、「フォローアップ検査の未実施」1例（本剤群1例）及び「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」4例（本剤群3例/プラセボ群1例）であった。</p> <p>本剤群での月経困難症スコア合計値の変化量は、投与13周期目（来院17/中止時）で-2.4 ± 1.79 [-2.8~-2.0]であった。 投与5周期目に本剤投与の継続投与期に移行したプラセボ群での月経困難症スコア合計値の変化量は、投与13周期目（来院17/中止時）で-2.2 ± 1.79 [-2.7~-1.8]であり、投与4周期目（来院8/中止時）でみられた変化量（-0.9 ± 1.26 [-1.1~-0.6]）に比べて有意に改善した。</p>



月経困難症スコア合計値のベースライン観察期からの変化量

	比較試験期				継続投与期		
	1 周期目	2 周期目	3 周期目	4 周期目 / 中止時	5 周期目	6 周期目 / 中止時	7 周期目
本剤	-1.5 ± 1.61 (n=81)	-1.9 ± 1.51 (n=74)	-1.9 ± 1.78 (n=67)	-2.3 ± 1.59 (n=70)	-2.1 ± 1.62 (n=70)	-2.4 ± 1.63 (n=65)	-2.2 ± 1.74 (n=66)
プラセボ	-0.9 ± 1.11 (n=79)	-0.8 ± 1.19 (n=75)	-0.8 ± 1.21 (n=68)	-0.9 ± 1.26 (n=74)	-1.8 ± 1.68 (n=65)	-2.0 ± 1.65 (n=69)	-1.9 ± 1.51 (n=66)
	継続投与期						フォロー期間
	8 周期目	9 周期目	10 周期目	11 周期目	12 周期目	13 周期目 / 中止時	
本剤	-2.4 ± 1.66 (n=67)	-2.4 ± 1.58 (n=62)	-2.2 ± 1.74 (n=66)	-2.1 ± 1.65 (n=64)	-2.4 ± 1.57 (n=62)	-2.4 ± 1.79 (n=69)	-1.6 ± 1.58 (n=73)
プラセボ	-2.2 ± 1.59 (n=62)	-1.9 ± 1.57 (n=64)	-1.9 ± 1.40 (n=62)	-1.7 ± 1.73 (n=59)	-2.0 ± 1.60 (n=63)	-2.2 ± 1.79 (n=63)	-1.5 ± 1.52 (n=72)

(平均値 ± 標準偏差)

●月経困難症に伴う疼痛に関する項目

月経困難症に伴う疼痛に関する各評価項目の結果は下表の通りであった。

1) 月経困難症症状に対する VAS 値のベースライン観察期からの変化量(mm)

	比較試験期				継続投与期		
	1 周期目	2 周期目	3 周期目	4 周期目 / 中止時	5 周期目	6 周期目 / 中止時	13 周期目 / 中止時
本剤	-28.1 ± 26.66 (n=81)	-38.8 ± 24.19 (n=74)	-37.5 ± 26.16 (n=67)	-42.3 ± 26.24 (n=70)	-38.2 ± 26.57 (n=70)	-42.1 ± 27.95 (n=65)	-47.0 ± 27.92 (n=69)
プラセボ	-13.9 ± 19.49 (n=79)	-13.3 ± 22.39 (n=75)	-16.8 ± 22.66 (n=68)	-16.3 ± 22.47 (n=74)	-30.5 ± 28.67 (n=65)	-38.3 ± 27.50 (n=69)	-41.2 ± 28.27 (n=63)

(平均値 ± 標準偏差)

2) 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期からの変化量（mm）

	比較試験期				継続投与期		
	1 周期目	2 周期目	3 周期目	4 周期目/ 中止時	5 周期目	6 周期目/ 中止時	13 周期目/ 中止時
本剤	-32.0± 26.88 (n=81)	-39.8± 25.32 (n=74)	-40.4± 28.10 (n=67)	-44.2± 25.94 (n=70)	-41.9± 27.81 (n=70)	-42.9± 28.39 (n=65)	-48.4± 28.09 (n=69)
プラセボ	-13.9± 19.69 (n=79)	-14.1± 23.81 (n=75)	-19.2± 25.23 (n=68)	-16.9± 26.36 (n=74)	-30.2± 30.14 (n=65)	-41.6± 28.41 (n=69)	-43.2± 29.55 (n=63)

(平均値±標準偏差)

3) 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースライン観察期からの変化量（月経困難症スコアの合計値：0～6）

	比較試験期				継続投与期		
	1 周期目	2 周期目	3 周期目	4 周期目/ 中止時	5 周期目	6 周期目/ 中止時	13 周期目/ 中止時
本剤	-0.5± 1.16 (n=80)	-0.6± 1.52 (n=79)	-0.7± 1.40 (n=78)	-0.5± 1.73 (n=81)	-0.5± 1.63 (n=77)	-0.7± 1.51 (n=77)	-0.9± 1.48 (n=77)
プラセボ	-0.4± 1.06 (n=79)	-0.4± 1.18 (n=77)	-0.5± 1.24 (n=74)	-0.4± 1.30 (n=78)	-0.2± 1.33 (n=74)	-0.4± 1.50 (n=74)	-0.6± 1.48 (n=73)

(平均値±標準偏差)

4) 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期からの変化量（mm）

	比較試験期				継続投与期		
	1 周期目	2 周期目	3 周期目	4 周期目/ 中止時	5 周期目	6 周期目/ 中止時	13 周期目/ 中止時
本剤	-11.0± 23.55 (n=80)	-12.3± 22.06 (n=79)	-15.6± 24.07 (n=78)	-12.6± 25.29 (n=81)	-12.1± 24.41 (n=77)	-13.6± 23.24 (n=77)	-15.9± 24.66 (n=77)
プラセボ	-11.9± 22.61 (n=79)	-10.2± 19.78 (n=77)	-9.4± 24.35 (n=74)	-8.5± 24.22 (n=79)	-10.7± 22.51 (n=74)	-14.0± 21.98 (n=74)	-14.6± 23.25 (n=73)

(平均値±標準偏差)

●生理活性に関する項目

5) 血清エストラジオール濃度 (pg/mL)

	ベースライン観察期		比較試験期		継続投与期	フォロー期間
	(来院 1)	(来院 3)	1 周期目	4 周期目/ 中止時	8 周期目	
本剤	152.2± 117.71 (n=81)	142.3± 127.36 (n=81)	29.3± 62.16 (n=80)	23.5± 38.77 (n=81)	22.6± 36.80 (n=75)	147.0± 125.89 (n=79)
E ₂ ≥27.2 pg/mL* ¹	100% (81/81)	91.4% (74/81)	11.3% (9/80)	18.5% (15/81)	13.3% (10/75)	93.7% (74/79)
プラセボ	124.9± 97.42 (n=79)	146.5± 129.46 (n=79)	143.9± 77.94 (n=78)	128.1± 90.72 (n=79)	28.8± 56.30 (n=71)	116.8± 101.30 (n=75)
E ₂ ≥27.2 pg/mL* ¹	92.4% (73/79)	93.7% (74/79)	96.2% (75/78)	87.3% (69/79)	21.1% (15/71)	96.0% (72/75)

※1 血清エストラジオール濃度 27.2pg/mL：卵胞成熟の閾値

(平均値±標準偏差)

6) 血清プロゲステロン濃度 (ng/mL)

	ベースライン観察期		比較試験期		継続投与期	フォロー期間
	(来院 1)	(来院 4)	1 周期目	4 周期目 / 中止時	8 周期目	
本剤	4.82± 6.170 (n=81)	9.66± 7.244 (n=81)	0.90± 1.467 (n=80)	0.98± 0.366 (n=81)	1.08± 1.798 (n=75)	0.77± 1.658 (n=79)
プロゲステロン ≧ 1.57ng/mL ^{※2}	45.7% (37/81)	81.5% (66/81)	1.3% (1/80)	4.9% (4/81)	4.0% (3/75)	16.5% (13/79)
プラセボ	4.11± 5.549 (n=79)	9.62± 6.927 (n=79)	8.89± 6.769 (n=78)	7.05± 8.580 (n=79)	0.80± 0.208 (n=71)	1.02± 2.380 (n=75)
プロゲステロン ≧ 1.57ng/mL ^{※2}	43.0% (34/79)	77.2% (61/79)	75.6% (59/78)	53.2% (42/79)	0% (0/71)	13.3% (10/75)

※2 血清プロゲステロン濃度 1.57ng/mL : 排卵の閾値 (平均値±標準偏差)

7) 血清 FSH 濃度 (mIU/mL)

	ベースライン観察期		比較試験期		継続投与期	フォロー期間
	(来院 1)	(来院 3)	1 周期目	4 周期目 / 中止時	8 周期目	
本剤	5.634± 3.4253 (n=81)	6.911± 6.5872 (n=81)	3.709± 1.7954 (n=80)	3.649± 2.1005 (n=81)	3.877± 2.5584 (n=75)	8.074± 8.4510 (n=79)
プラセボ	6.865± 12.2208 (n=79)	6.712± 13.3102 (n=79)	5.080± 11.1984 (n=78)	5.859± 14.6572 (n=79)	3.640± 2.0256 (n=71)	8.805± 13.8847 (n=75)

(平均値±標準偏差)

8) 血清 LH 濃度 (mIU/mL)

	ベースライン観察期		比較試験期		継続投与期	フォロー期間
	ベースライン (来院 1)	ベースライン (来院 4)	1 周期目	4 周期目 / 中止時	8 周期目	
本剤	7.837± 10.0166 (n=81)	5.340± 7.4953 (n=81)	2.554± 1.7167 (n=80)	2.122± 2.3167 (n=81)	1.924± 1.5888 (n=75)	6.848± 5.6482 (n=79)
プラセボ	7.800± 9.8018 (n=79)	6.968± 9.3963 (n=79)	8.004± 14.3097 (n=78)	5.236± 6.4227 (n=79)	2.155± 1.5535 (n=71)	6.963± 7.5616 (n=75)

(平均値±標準偏差)

9) TVUS による子宮内膜厚

	ベースライン観察期		比較試験期	継続投与期
	(来院 1)	(来院 4)	4 周期目 / 中止時	13 周期目 / 中止時
本剤 (mm)	8.24±3.640 (n=81)	9.79±3.336 (n=81)	4.88±2.245 (n=81)	3.94±2.169 (n=77)
プラセボ (mm)	8.08±3.444 (n=79)	9.57±3.784 (n=79)	8.17±4.422 (n=79)	3.99±1.773 (n=74)

(平均値±標準偏差)

●婦人科的検査に関する項目

双合診評価（なし、軽度、中等度、高度）が投与前から投与4周期目までに1段階以上変化した場合を改善又は悪化、変化しなかった場合を不変と定義し、各定義における被験者の割合を求めた。

10) ダグラス窩の硬結

比較試験期

ベースライン観察期（来院4）から投与4周期目（来院8/中止時）までに、ダグラス窩の硬結が改善した被験者の割合は、本剤群では15.4%（8/52例）、プラセボ群では10.2%（5/49例）であった。悪化した被験者数は、本剤群では3.8%（2/52例）、プラセボ群では2.0%（1/49例）であった。

継続投与期

投与13周期目（来院17/中止時）までに、ダグラス窩の硬結が改善した被験者の割合は、本剤群では20.9%（10/48例）、プラセボ群（投与5周期目に本剤群に移行）では10.4%（5/48例）であった。悪化した被験者は、本剤群では4.2%（2/48例）、プラセボ群では4.2%（2/48例）であった。

11) 子宮可動性の制限

比較試験期

ベースライン観察期（来院4）から投与4周期目（来院8/中止時）までに、子宮可動性の制限が改善した被験者の割合は、本剤群では23.1%（12/52例）、プラセボ群では6.1%（3/49例）であった。悪化した被験者数は、本剤群では1.9%（1/52例）、プラセボ群では4.0%（2/49例）であった。

継続投与期

投与13周期目（来院17/中止時）までに、子宮可動性の制限が改善した被験者の割合は、本剤群では29.2%（14/48例）、プラセボ群（投与5周期目に本剤群に移行）では6.3%（3/48例）であった。悪化した被験者は、本剤群では8.3%（4/48例）、プラセボ群では4.2%（2/48例）であった。

12) 骨盤の圧痛

比較試験期

ベースライン観察期（来院4）から投与4周期目（来院8/中止時）までに、骨盤の圧痛が改善した被験者の割合は、本剤群では26.9%（14/52例）、プラセボ群では10.2%（5/49例）であった。悪化した被験者数は、本剤群では3.8%（2/52例）、プラセボ群では4.1%（2/49例）であった。

継続投与期

投与13周期目（来院17/中止時）までに、骨盤の圧痛が改善した被験者の割合は、本剤群では43.8%（21/48例）、プラセボ群（投与5周期目に本剤群に移行）では16.7%（8/48例）であった。悪化した被験者は、本剤群では6.3%（3/48例）、プラセボ群ではみられなかった。

13) TVUSによるチョコレートのお胞の数・大きさ

ベースライン観察期（来院4）時点でチョコレートのお胞を有する被験者は、本剤群で7例、プラセボ群で8例であり、当該評価項目の対象例数が極めて少ないことから、チョコレートのお胞の数及び大きさを十分に評価できなかった。

14) TVUSによる子宮の大きさ

長径及び短径のいずれも、本剤群のベースライン観察期（来院4）からの変化量はプラセボ群と同程度であると考えられた。本剤群で子宮の明らかな増大は認められなかった。

	子宮の交差する長径の変化量 (平均値±標準偏差) (mm)		子宮の交差する短径の変化量 (平均値±標準偏差) (mm)	
	比較試験期 4 周期目	継続投与期 13 周期目	比較試験期 4 周期目	継続投与期 13 周期目
本剤	-1.38±7.638 (n=81)	-2.36±8.261 (n=77)	-1.00±6.338 (n=81)	-1.92±6.673 (n=77)
プラセボ	-1.29±7.846 (n=79)	-1.03±8.887 (n=74)	0.35±4.992 (n=79)	0.11±6.980 (n=74)

(平均値±標準偏差)

15) 鎮痛薬の使用（月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数（日））

本剤群では投与4周期まで減少が認められ、以降、おおむねプラトーに推移した。またプラセボ群では、本剤投与に移行した継続投与期の投与5周期目において減少し、以降ほぼ一定に推移した。

	ベースライン観察期		比較試験期			継続投与期	
	来院1~2	来院2~3	1 周期目	2 周期目	4 周期目 /中止時	6 周期目	13 周期目 /中止時
本剤	4.36± 3.282 (n=81)	3.49± 2.926 (n=81)	4.20± 3.756 (n=81)	2.45± 3.955 (n=80)	1.92± 2.864 (n=78)	1.95± 3.158 (n=77)	1.58± 2.617 (n=71)
プラセボ	4.55± 3.789 (n=79)	3.30± 3.275 (n=79)	3.19± 2.604 (n=79)	2.81± 2.460 (n=78)	2.61± 2.420 (n=74)	2.21± 3.524 (n=73)	1.72± 2.901 (n=67)

(平均値±標準偏差)

●生活の質に関する項目

生活の質に関連する項目について下表に示す。

16) 日常活動に対する障害

ベースライン観察期（来院2）					
	極端に妨げられた	かなり妨げられた	妨げられた	あまり妨げられなかった	全く妨げられなかった
本剤 (n=81)	4 (4.9%)	26 (32.1%)	39 (48.1%)	11 (13.6%)	1 (1.2%)
プラセボ (n=79)	4 (5.1%)	40 (50.6%)	23 (29.1%)	9 (11.4%)	3 (3.8%)
ベースライン観察期（来院3）					
本剤 (n=81)	9 (11.1%)	31 (38.3%)	34 (42.0%)	6 (7.4%)	1 (1.2%)
プラセボ (n=79)	8 (10.1%)	40 (46.8%)	23 (31.6%)	8 (10.1%)	1 (1.3%)
比較試験期 投与4周期目（来院8/中止時）					
本剤 (n=81)	0 (0.0%)	7 (8.6%)	30 (37.0%)	30 (37.0%)	14 (17.3%)
プラセボ (n=79)	5 (6.3%)	19 (24.1%)	32 (40.5%)	17 (21.5%)	6 (7.6%)
継続投与期 投与13周期目（来院17/中止時）					
本剤 (n=77)	1 (1.3%)	5 (6.5%)	20 (26.0%)	31 (40.3%)	20 (26.0%)
プラセボ (n=74)	2 (2.7%)	9 (12.2%)	27 (36.5%)	23 (31.1%)	13 (17.6%)

17) 睡眠に対する障害

ベースライン観察期 (来院 2)					
	極端に妨げられた	かなり妨げられた	妨げられた	あまり妨げられなかった	全く妨げられなかった
本剤 (n=81)	1 (1.2%)	12 (23.5%)	25 (30.9%)	30 (37.0%)	6 (7.4%)
プラセボ (n=79)	4 (5.1%)	19 (24.1%)	27 (34.2%)	17 (21.5%)	12 (15.2%)
ベースライン観察期 (来院 3)					
本剤 (n=81)	6 (7.4%)	15 (18.5%)	33 (40.7%)	19 (23.5%)	8 (9.9%)
プラセボ (n=79)	5 (6.3%)	20 (25.3%)	27 (34.2%)	16 (20.3%)	11 (13.9%)
比較試験期 投与 4 周期目 (来院 8/中止時)					
本剤 (n=81)	0 (0.0%)	4 (4.9%)	10 (12.3%)	31 (38.3%)	36 (44.4%)
プラセボ (n=79)	4 (5.1%)	12 (15.2%)	20 (25.3%)	34 (43.0%)	9 (11.4%)
継続投与期 投与 13 周期目 (来院 17/中止時)					
本剤 (n=77)	1 (1.3%)	2 (2.6%)	3 (3.9%)	38 (49.4%)	33 (42.9%)
プラセボ (n=74)	1 (1.4%)	5 (6.8%)	14 (18.9%)	31 (41.9%)	23 (31.1%)

18) 労働生産性に対する障害

「過去 7 日間の就業効率への影響 (0~10 段階評価)」

	ベースライン観察期 (来院 3)	比較試験期 投与 4 周期目 (来院 8/中止時)	継続投与期 投与 14 周期目 (来院 17/中止時)
本剤	4.1±2.73 (n=68)	1.7±2.59 (n=72)	1.6±2.19 (n=61)
プラセボ	4.3±3.11 (n=59)	2.2±2.60 (n=60)	1.5±2.00 (n=60)

(平均値±標準偏差)

●治療の評価に関する項目

19) 治療が有効であった被験者の割合 (計算項目)

ベースライン観察期 (治験薬投与開始前 2 回の月経周期の最大値) から投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を有効例と定義し、当該被験者割合を算出した。

	比較試験期	継続投与期
本剤	64.3% (45/70 例)	64.8% (46/71 例)
プラセボ	28.4% (21/74 例)	64.6% (42/65 例)

20) 臨床的全般改善度

治験薬服薬前と比較し、「著明な改善、改善、やや改善、変化なし、やや悪化、悪化、著明な悪化」の7段階で、治験責任医師又は治験分担医師が評価した。

比較試験期							
投与4周期目 (来院8/中止時)							
	著明な改善	改善	やや改善	変化なし	やや悪化	悪化	著明な悪化
本剤 (n=81)	8 (9.9%)	28 (34.6%)	27 (33.3%)	18 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
プラセボ (n=79)	3 (3.8%)	8 (10.1%)	12 (15.2%)	50 (63.3%)	5 (6.3%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
継続投与期							
投与13周期目 (来院17/中止時)							
本剤 (n=77)	23 (29.9%)	31 (40.3%)	22 (28.6%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
プラセボ (n=74)	17 (23.0%)	24 (32.4%)	22 (29.7%)	10 (13.5%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

21) 臨床的全般満足度

治験薬服薬前と比較し、「著しく満足、大変満足、やや満足、満足でも不満でもない、やや不満、大変不満、著しく不満」の7段階で被験者自身が評価した。

比較試験期							
投与4周期目 (来院8/中止時)							
	著しく満足	大変満足	やや満足	満足でも不満でもない	やや不満	大変不満	著しく不満
本剤 (n=81)	9 (11.1%)	31 (38.3%)	23 (28.4%)	11 (13.6%)	5 (6.2%)	2 (2.5%)	0 (0.0%)
プラセボ (n=79)	0 (0.0%)	8 (10.1%)	17 (21.5%)	36 (45.6%)	8 (10.1%)	9 (11.4%)	1 (1.3%)
継続投与期							
投与13周期目 (来院17/中止時)							
本剤 (n=77)	15 (19.5%)	32 (41.6%)	23 (29.9%)	4 (5.2%)	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
プラセボ (n=74)	7 (9.5%)	34 (45.9%)	17 (23.0%)	6 (8.1%)	5 (6.8%)	4 (5.4%)	1 (1.4%)

③安全性

比較試験期

安全性解析対象集団を対象とした有害事象は、本剤群で92.6% (75/81例)、プラセボ群で78.5% (62/79例)に発現し、副作用は本剤群で79.0% (64/81例)、プラセボ群で35.4% (28/79例)に発現した。

重篤な有害事象として治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が1例に1件認められた。

治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象は本剤群で1例(片頭痛1件)、プラセボ群で2例(片頭痛1件、倦怠感1件)であった。

副作用一覧 (4周期)

	本剤群 (n=81)	プラセボ群 (n=79)
副作用	79.0% (64例)	35.4% (28例)
血液およびリンパ系障害		
鉄欠乏性貧血	1.2% (1例)	0
耳および迷路障害	2.5% (2例)	0
耳痛	1.2% (1例)	0
回転性めまい	1.2% (1例)	0
胃腸障害	12.3% (10例)	2.5% (2例)
悪心	9.9% (8例)	0
腹部不快感	1.2% (1例)	1 (1.3%)
便秘	1.2% (1例)	0
下痢	1.2% (1例)	0
上腹部痛	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4.9% (4例)	5.1% (4例)
倦怠感	2.5% (2例)	1 (1.3%)
胸部不快感	1.2% (1例)	0
浮腫	1.2% (1例)	1 (1.3%)
末梢性浮腫	0	1 (1.3%)
発熱	0	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症	1.2% (1例)	0
膀胱炎	1.2% (1例)	0
臨床検査	3.7% (3例)	1 (1.3%)
CA125 上昇	1.2% (1例)	0
心電図QT延長	1.2% (1例)	0
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	1.2% (1例)	1 (1.3%)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1.2% (1例)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	1.2% (1例)	0
食欲亢進	1.2% (1例)	0
神経系障害	9.9% (8例)	11.4% (9例)
頭痛	3.7% (3例)	8.9% (7例)
浮動性めまい	2.5% (2例)	0
傾眠	2.5% (2例)	0
片頭痛	1.2% (1例)	2.5% (2例)
精神障害	3.7% (3例)	0
感情不安定	1.2% (1例)	0
閉所恐怖症	1.2% (1例)	0
抑うつ気分	1.2% (1例)	0
生殖系および乳房障害	71.6% (58例)	21.5% (17例)
月経中間期出血	60.5% (49例)	16.5% (13例)
重度月経出血	14.8% (12例)	0

乳房痛	7.4% (6例)	1.3% (1例)
骨盤痛	4.9% (4例)	2.5% (2例)
異常子宮出血	2.5% (2例)	0
子宮頸管ポリープ	1.2% (1例)	0
乳頭痛	1.2% (1例)	0
卵巣のう胞	1.2% (1例)	0
希発月経	0	1.3% (1例)
皮膚および皮下組織障害	3.7% (3例)	3.8% (3例)
ざ瘡	3.7% (3例)	1.3% (1例)
湿疹	0	1.3% (1例)
蕁麻疹	0	1.3% (1例)

発現症例率 (例数)、重複例を含む。MedDRA version 24.0

継続投与期

投与13周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした有害事象は、本剤群で100.0% (81/81例)、プラセボ群*で95.9% (71/74例)に発現し、副作用は本剤群で93.8% (76/81例)、プラセボ群*で90.5% (67/74例)に発現した。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象として本剤群で統合失調感情障害が1例に1件、物質使用障害が1例に1件、プラセボ群*でトリプルネガティブ乳癌が1例に1件認められた。また、本剤群で治験終了後に子宮平滑筋肉腫が1例に1件認められた。

治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象はプラセボ群*で、5例 (貧血1件、フィブリンDダイマー増加1件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加1件、前兆を伴う片頭痛1件、月経中間期出血1件)に認められた。

2%以上の患者に発現した副作用一覧 (13周期)

	本剤群 (n=81)	プラセボ群 (n=74)
副作用	93.8% (76例)	90.5% (67例)
血液およびリンパ系障害	1.2% (1例)	2.7% (2例)
貧血	0	2 (2.7%)
耳および迷路障害	3.7% (3例)	1 (1.4%)
回転性めまい	2.5% (2例)	1 (1.4%)
胃腸障害	18.5% (15例)	16.2% (12例)
悪心	9.9% (8例)	10.8% (8例)
下痢	3.7% (3例)	0
便秘	2.5% (2例)	1 (1.4%)
腹部膨満	1.2% (1例)	2.7% (2例)
一般・全身障害および投与部位の状態	7.4% (6例)	6.8% (5例)
倦怠感	2.5% (2例)	5.4% (4例)
臨床検査	9.9% (8例)	5.4% (4例)
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	3.7% (3例)	1 (1.4%)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	3.7% (3例)	0
フィブリンDダイマー増加	2.5% (2例)	5.4% (4例)
神経系障害	12.3% (10例)	18.9% (14例)
頭痛	6.2% (5例)	12.2% (9例)
傾眠	3.7% (3例)	4.1% (3例)
浮動性めまい	2.5% (2例)	1 (1.4%)
生殖系および乳房障害	90.1% (73例)	82.4% (61例)
月経中間期出血	79.0% (64例)	70.3% (52例)
重度月経出血	23.5% (19例)	9.5% (7例)
異常子宮出血	4.9% (4例)	1.4% (1例)
乳房痛	7.4% (6例)	9.5% (7例)

骨盤痛	6.2% (5例)	4.1% (3例)
過少月経	3.7% (3例)	2.7% (2例)
子宮頸管ポリープ	2.5% (2例)	0
頻発月経	2.5% (2例)	1.4% (1例)
希発月経	1.2% (1例)	10.8% (8例)
乳房不快感	0	2.7% (2例)
皮膚および皮下組織障害	6.2% (5例)	9.5% (7例)
ざ瘡	4.9% (4例)	1.4% (1例)
湿疹	1.2% (1例)	4.1% (3例)

発現症例率 (例数)、重複例を含む。MedDRA version 24.0

・性器出血

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、本剤群で投与1周期目に39.5% (そのうち点状出血は19.8%) に認められたが、以降漸減し、投与2周期～投与13周期目では19.5～30.6% (そのうち点状出血は7.8～17.3%) であった。プラセボ群*の発現割合は、本剤の投与1周期目 (5周期目) に46.0% (そのうち点状出血は8.1%)、本剤の投与2～9周期目 (6～13周期目) に23.9～39.7% (そのうち点状出血は6.8～19.2%) であった。月経中間期出血又は月経中間期点状出血を経験した日数 (平均値±標準偏差) は、本剤群で投与1周期目に1.7±3.18日認められたが、以降漸減し、投与2周期～投与13周期目では0.3±1.41～1.0±2.47日であった。プラセボ群*の発現割合は本剤の投与1周期目 (第5周期目) に1.0±2.48日、本剤の投与2～9周期目 (第6～13周期目) に0.3±1.20～0.9±2.45日であった。

消退出血が認められなかった被験者の割合は、本剤群で、投与1～13周期目で1.3～8.0%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。また、本剤群での消退出血の日数 (平均値±標準偏差) は投与1周期目では9.8±7.42日であったが、以降漸減し、投与2～13周期目では5.6±3.31～6.9±5.16日であった。プラセボ群*の消退出血が認められなかった被験者の割合は、本剤投与1～9周期目 (5～13周期目) で0.0～4.5%、消退出血の日数 (平均値±標準偏差) は、本剤の投与1周期目で10.5±8.56日、本剤の投与2～9周期目では5.8±3.64～10.3±24.16日であった。

・再来月経までの日数

再来月経までの日数 (平均±標準偏差) は、本剤群で28.7±5.31日 (15～48日) 及びプラセボ群で28.9±4.87日 (16～45日) であった。

性器出血の発現期間に関する定義

区分	定義
出血又は点状出血の発現期間	前後に2日以上出血がない期間がある、1日以上出血 (出血の程度2～4) 又は点状出血 (出血の程度1) がある期間
点状出血の発現期間	前後に2日以上出血がない期間がある、1日以上点状出血がある期間
消退出血	休薬期間 (各投与周期の25～28日目) 及び次周期の1日目～3日目に発現した出血または点状出血 ※1周期目の1日目～7日目の出血は出血なしとみなす。
月経中間期出血又は月経中間期点状出血	投与期間中の消退出血の定義に当てはまらない出血又は点状出血 (出血の程度1～4)
月経中間期出血	投与期間中の消退出血の定義に当てはまらない出血 (出血の程度2～4)
月経中間期点状出血	投与期間中の消退出血の定義に当てはまらない点状出血 (出血の程度1)

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

※：本剤投与に切り替えた36週間のデータのみを集計

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
市販直後調査(実施予定)
製造販売後の使用実態下での本剤の安全性を検討するため、製造販売後6ヵ月間実施予定である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

卵胞ホルモン製剤（エチニルエストラジオール、エストラジオール、エストリオールなど）

黄体ホルモン製剤（ノルエチステロン、レボノルゲストレル、デソゲストレルなど）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

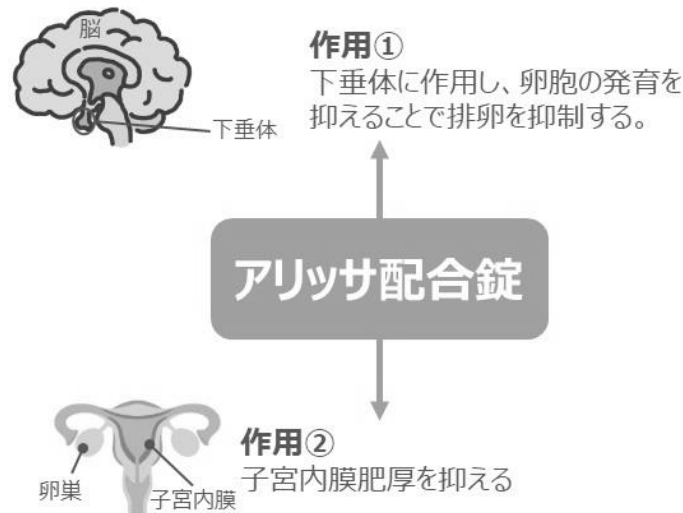
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、月経困難症に対して有効性を示すと考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 ステロイドホルモン受容体に対する作用

In vitro 受容体結合試験において、エストロールは、ヒトエストロゲン受容体 α 及び β に対して選択的な結合親和性を示した³⁰⁾。ドロスピレノンは、ヒトプロゲステロン受容体に対してと黄体ホルモンとほぼ同程度の結合親和性を³¹⁾、また鉱質コルチコイド受容体に対しても結合親和性を示した³²⁾。

(解説)

① ヒトエストロゲン受容体への結合親和性 (*in vitro*)

組換えヒトERを用いた結合アッセイで、 E_2 を基準物質として用い、 E_4 のER α 及びER β に対する相対結合親和性(RBA)を算出した。

ER α 結合アッセイで、 E_2 の IC_{50} は1.1nM、 E_4 の IC_{50} は66nMであった。ER β 結合アッセイで、 E_2 の IC_{50} は7nM、 E_4 の IC_{50} は420nMであった。 E_4 の相対結合親和性は E_2 の1.7%であった³³⁾。

② エストロゲン活性 (*in vitro*)

ヒトER α 又はER β 及びエストロゲン応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に発現させたヒト骨肉腫細胞株に各溶液を曝露し、細胞溶解液のルシフェラーゼ活性を測定した。 E_2 と比較した場合の EC_{50} 値及び効力を以下に要約する³⁴⁾。

ER α 及び ER β トランス活性化アッセイにおける EC₅₀ 値

エストロゲン	EC ₅₀ (M)		相対力価	
	ER α	ER β	ER α	ER β
E ₄	6.2 $\times 10^{-10}$	1.2 $\times 10^{-8}$	0.0037	0.0044
E ₂	2.3 $\times 10^{-12}$	5.3 $\times 10^{-11}$	1	1
EE	8.7 $\times 10^{-13}$	2.5 $\times 10^{-10}$	2.6	0.21

③エストロゲン活性 (*in vivo*)

[子宮肥大作用]

卵巣摘出した C57Bl/6J マウスを用いて、E₄ 及び E₂ の子宮肥大作用を評価した。マウス (n=4~6/群) に、E₄ (200 又は 1000 μ g/kg) 又は E₂ (8 μ g/kg) を単独又は併用して単回皮下注射した。対照には溶媒 (ヒマシ油) を投与した。投与 24 時間後にマウスを屠殺し、子宮腔上皮の高さ及び間質の高さを顕微鏡で観察した。

子宮腔上皮の高さ及び間質の高さは E₄ (1000 μ g/kg) 及び E₂ (8 μ g/kg) によって同程度に増加し、上皮増殖の誘導は最大であった。低用量の E₄ (200 μ g/kg) は、これらのパラメータに対して全く又はほとんど影響を及ぼさなかった⁴⁾。

[卵巣摘出ラットにおける骨量減少予防作用]

卵巣摘出した成体 SD ラットを用いて、E₄ がエストロゲン欠乏による骨量減少を予防する可能性を検討した³⁵⁾。卵巣摘出ラットに E₄ (0.1、0.5 又は 2.5mg/kg/日)、EE

(0.1mg/kg/日) 又は溶媒 (アラキドン酸油中 10% (v/v) エタノール; 3mL/kg/日) を 4 週間経口投与した。また、卵巣摘出の偽手術を行い溶媒投与した対照群を設け、無処置群をベースライン対照とした。

卵巣摘出術後、全骨及び骨梁の骨密度はいずれも低下した。E₄ は、全骨及び骨梁の骨密度の低下を用量依存的に抑制した。2.5mg/kg/日の E₄ の投与は、偽手術対照群の値を上回る骨密度の増加をもたらし、0.1mg/kg/日の EE と同等であった。本試験における E₄ の効力は、EE の約 1/20 であると推定された。

[卵巣摘出幼若マウスにおける乳腺の成長に対する作用]³⁶⁾

卵巣摘出した幼若の C57BL/6 マウス (n=5/群) を用いて乳腺の上皮構造に対する E₄ の作用を評価した。卵巣摘出 1 週間後、マウスに E₄ (0.3、1、3 又は 10mg/kg/日) 又は E₂ (1mg/kg/日) を単独又は併用して 6 又は 14 日間、強制経口投与した。対照動物には溶媒 [ラッカセイ油中 5% (v/v) エタノール] を投与した。投与終了時にマウスを屠殺し、乳腺組織を解剖して全載標本作製、RT-qPCR15 による上皮 RNA の分析並びに Ki-67 及び PR に対する免疫組織化学的検査を実施した。全載標本の乳管の面積及び長さ (上皮成長速度を反映するパラメータ) 並びに末端芽 (分化及び増殖を反映するパラメータ) を分析した。

3mg/kg/日の用量で 6 日間又は 14 日間投与したとき、E₄ は乳腺上皮管の成長及び末端芽の出現を誘発した。E₂ (1mg/kg) と E₄ (0.3~10mg/kg) を併用投与した場合、E₄ は E₂ の作用を部分的に拮抗した (E₂ 1mg/kg で投与した際の刺激作用の 55~75%)。

④子宮内膜症細胞に対する作用¹²⁾

[細胞増殖]

ヒト初代子宮内膜細胞（上皮細胞及び間質細胞）及びヒト子宮内膜症細胞株（子宮内膜症上皮細胞株：11Z 及び子宮内膜症間質細胞株：Hs832）において、細胞増殖に対する作用を評価した。各濃度の溶媒を24時間細胞に曝露したところ、E₂は、1～100nMの濃度範囲で、検討したほぼ全ての細胞において溶媒対照と比較して細胞生存を上昇させた。一方、E₄は、検討した濃度（0.01～10000nM）で全ての細胞の細胞生存に有意な作用を示さなかった。

[プロゲステロン受容体B（PRB）蛋白量]¹²⁾

ヒト子宮内膜症細胞株（11Z細胞株）において、E₂は、0.01及び100nMの濃度でPRB蛋白量を媒体対照と比較して増加させた。また、E₄は、1～10000nMの濃度でPRB蛋白量を媒体対照と比較して増加させた。

子宮内膜症間質細胞株（Hs832細胞株）において、E₂は、0.1及び1nMの濃度でPRB蛋白量を媒体対照と比較して増加させた。また、E₄は、1000及び10000nMの濃度で濃度依存的にPRB蛋白量を媒体対照と比較して増加させた。

本成績によって、ヒト子宮内膜症細胞株において、E₄は、E₂と同様にPRB蛋白量を増加させることが示された。

⑤プロゲステロン受容体結合親和性（*in vitro*）

受容体結合アッセイで、DRSPはヒトPRに対してプロゲステロン自体と同程度の親和性を示した（基準物質R5020のPR結合親和性を100%としたとき、DRSPでは相対結合親和性20%、プロゲステロンでは相対結合親和性30%）³¹⁾。

⑥プロゲステン特性（*in vitro*）

*In vitro*トランス活性化試験で、DRSP及びプロゲステロンはいずれも抗鉱質コルチコイド作用を有し、弱い鉱質コルチコイド活性を示した。両化合物にはアンドロゲン活性は認められなかったが、抗アンドロゲン活性を示した。プロゲステロンの抗アンドロゲン活性はDRSPよりも強かった。DRSPにはグルココルチコイド作用も抗グルココルチコイド作用も認められなかったが、プロゲステロンはごく弱いグルココルチコイド活性を示した³²⁾。

ヒトステロイド受容体に対するDRSP及びプロゲステロンの相対結合親和性（%）

	アンドロゲン受容体*1	エストロゲン受容体*2	ミネラルコルチコイド受容体*3	グルココルチコイド受容体*4
ドロスピレノン	2	<0.5	500	3
プロゲステロン	3	<0.5	1000	35

*1:methyltrienoloneを100%としたときの相対結合親和性

*2:E₂を100%としたときの相対結合親和性

*3:アルドステロンを100%としたときの相対結合親和性

*4:デキサメタゾンに100%としたときの相対結合親和性

18.3 排卵抑制作用

健康成人女性 20 例（20～34 歳）を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤を 3 周期投与し、3 周期目に Hoogland スコア^{注 4)}により評価した結果、排卵抑制作用が認められた¹⁷⁾。

注 4) Hoogland スコア：最大卵胞径、血中プロゲステロン及びエストロゲン濃度に基づく排卵抑制効果スコア

18.4 子宮内膜に対する作用

健康成人女性 20 例（20～34 歳）を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤を 3 周期投与し、3 周期目に経膈超音波検査法により子宮内膜厚を測定した結果、子宮内膜の菲薄化が認められた¹⁷⁾。

(解説)

①排卵抑制作用¹⁷⁾

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験																																								
目的	本剤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。																																								
対象	日本人健康成人女性 42 例																																								
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢 20 歳以上 35 歳未満の日本人健康成人女性 ・スクリーニング検査時、体重が 40kg 以上であり、BMI が 18.5kg/m²以上、25.0kg/m²未満の者 ・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 5ng/mL 以上かつ次回月経が 2 次登録前に開始しなかった者 ・経膈超音波検査で両側卵巣を確認可能な者 ・スクリーニング検査時、妊娠検査が陰性であった者 																																								
試験方法	<p>適格な被験者に本剤 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・周期投与群：本剤を 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：本剤を 28 日間投与する。 																																								
主要評価項目	<p>第 1 周期及び第 3 周期の Hoogland スコアによる排卵抑制</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="5">Hoogland スコア</th> </tr> <tr> <th>スコア</th> <th>状態</th> <th>卵胞径 (mm)</th> <th>E₂ (pg/mL)</th> <th>プロゲステロン値 (ng/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>不活性</td> <td>≤10</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>潜在活性</td> <td>>10</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>不活性卵胞様構造</td> <td>>13</td> <td>≤27.2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>活性卵胞様構造</td> <td>>13</td> <td>>27.2</td> <td>≤1.57</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>黄体化未破裂卵胞</td> <td>>13 未破裂</td> <td>>27.2</td> <td>>1.57</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>排卵</td> <td>>13 破裂</td> <td>>27.2</td> <td>>1.57</td> </tr> </tbody> </table>	Hoogland スコア					スコア	状態	卵胞径 (mm)	E ₂ (pg/mL)	プロゲステロン値 (ng/mL)	1	不活性	≤10	-	-	2	潜在活性	>10	-	-	3	不活性卵胞様構造	>13	≤27.2	-	4	活性卵胞様構造	>13	>27.2	≤1.57	5	黄体化未破裂卵胞	>13 未破裂	>27.2	>1.57	6	排卵	>13 破裂	>27.2	>1.57
Hoogland スコア																																									
スコア	状態	卵胞径 (mm)	E ₂ (pg/mL)	プロゲステロン値 (ng/mL)																																					
1	不活性	≤10	-	-																																					
2	潜在活性	>10	-	-																																					
3	不活性卵胞様構造	>13	≤27.2	-																																					
4	活性卵胞様構造	>13	>27.2	≤1.57																																					
5	黄体化未破裂卵胞	>13 未破裂	>27.2	>1.57																																					
6	排卵	>13 破裂	>27.2	>1.57																																					
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																																								
安全性評価項目	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																																								
解析方法	<p>(1) 主解析 1 周期目及び 3 周期目の 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。</p> <p>(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。</p>																																								

結果	<p>主要評価項目：</p> <p>1 周期目及び 3 周期目において、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、いずれの投与方法でも排卵抑制効果が確認された。1 周期目及び 3 周期目における「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) であった。</p> <p>1 周期目及び 3 周期目において最大卵胞径が 10mm 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。1 周期目及び 3 周期目における最大卵胞径 (平均±標準偏差) は周期投与群が 8.53±1.800mm 及び 8.97±2.540mm、連続投与群が 8.82±3.169mm 及び 8.01±1.943mm であった。</p>																																																																																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Hoogland スコア</th> <th colspan="2">全体</th> <th colspan="2">周期投与群</th> <th colspan="2">連続投与群</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>割合 (%)</th> <th>例数</th> <th>割合 (%)</th> <th>例数</th> <th>割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">1 周期目 (n=42)</td> <td>1 不活性</td> <td>35</td> <td>83.3</td> <td>16</td> <td>80.0</td> <td>19</td> <td>86.4</td> </tr> <tr> <td>2 潜在活性</td> <td>6</td> <td>14.3</td> <td>4</td> <td>20.0</td> <td>2</td> <td>9.1</td> </tr> <tr> <td>3 不活性 FLS</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>4 活性 FLS</td> <td>1</td> <td>2.4</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>1</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>5 LUF</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>6 排卵</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">3 周期目 (n=40)</td> <td>1 不活性</td> <td>32</td> <td>80.0</td> <td>14</td> <td>73.7</td> <td>18</td> <td>85.7</td> </tr> <tr> <td>2 潜在活性</td> <td>5</td> <td>12.5</td> <td>2</td> <td>10.5</td> <td>3</td> <td>14.3</td> </tr> <tr> <td>3 不活性 FLS</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>4 活性 FLS</td> <td>3</td> <td>7.5</td> <td>3</td> <td>15.8</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>5 LUF</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>6 排卵</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0.0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">FLS:卵胞様構造、LUF:黄体化未破裂卵胞</p>								Hoogland スコア		全体		周期投与群		連続投与群		例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	1 周期目 (n=42)	1 不活性	35	83.3	16	80.0	19	86.4	2 潜在活性	6	14.3	4	20.0	2	9.1	3 不活性 FLS	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4 活性 FLS	1	2.4	0	0.0	1	4.5	5 LUF	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6 排卵	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3 周期目 (n=40)	1 不活性	32	80.0	14	73.7	18	85.7	2 潜在活性	5	12.5	2	10.5	3	14.3	3 不活性 FLS	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4 活性 FLS	3	7.5	3	15.8	0	0.0	5 LUF	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6 排卵	0	0.0	0	0.0	0
Hoogland スコア		全体		周期投与群		連続投与群																																																																																																					
		例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)																																																																																																				
1 周期目 (n=42)	1 不活性	35	83.3	16	80.0	19	86.4																																																																																																				
	2 潜在活性	6	14.3	4	20.0	2	9.1																																																																																																				
	3 不活性 FLS	0	0.0	0	0.0	0	0.0																																																																																																				
	4 活性 FLS	1	2.4	0	0.0	1	4.5																																																																																																				
	5 LUF	0	0.0	0	0.0	0	0.0																																																																																																				
	6 排卵	0	0.0	0	0.0	0	0.0																																																																																																				
3 周期目 (n=40)	1 不活性	32	80.0	14	73.7	18	85.7																																																																																																				
	2 潜在活性	5	12.5	2	10.5	3	14.3																																																																																																				
	3 不活性 FLS	0	0.0	0	0.0	0	0.0																																																																																																				
	4 活性 FLS	3	7.5	3	15.8	0	0.0																																																																																																				
	5 LUF	0	0.0	0	0.0	0	0.0																																																																																																				
	6 排卵	0	0.0	0	0.0	0	0.0																																																																																																				
<p>副次評価項目：</p> <p>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、1 周期目及び 3 周期目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 Day27 (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 1 周期目の Day3~Day9 から減少し、3 周期目にはほぼ一定の値で推移した。周期投与群では 1 周期目及び 3 周期目とも Day3~Day9 から減少し、Day27 (プラセボ投与後) に軽度の増加が認められた。</p> <p>・ 1 周期目及び 3 周期目における最大子宮内膜厚 (平均±標準偏差)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 周期目</th> <th>3 周期目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>周期投与群</td> <td>7.57±2.493mm</td> <td>7.49±1.545mm</td> </tr> <tr> <td>連続投与群</td> <td>8.52±2.367mm</td> <td>7.85±1.924mm</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性：</p> <p>V. 5. (2) 臨床薬理試験 2) 反復投与試験の項参照</p>									1 周期目	3 周期目	周期投与群	7.57±2.493mm	7.49±1.545mm	連続投与群	8.52±2.367mm	7.85±1.924mm																																																																																											
	1 周期目	3 周期目																																																																																																									
周期投与群	7.57±2.493mm	7.49±1.545mm																																																																																																									
連続投与群	8.52±2.367mm	7.85±1.924mm																																																																																																									

注) 本剤の用法及び用量は周期投与である。

②排卵抑制作用

E₄: (雌ラット)

性周期のある SD ラットで排卵抑制に対する E₄ の作用を評価した。

発情日から 4 日間の性周期にわたりラット (n=8/用量) に強制経口投与を行った。いずれの試験でも、0.03、0.1、0.3、1 及び 3mg/kg 1 日 2 回 (bid) の投与量で E₄ を投与した。EE は 0.0003、0.001、0.003、0.01 及び 0.03mg/kg bid で投与し、E₂ は E₄ と同用量で投与した。対照群には溶媒 [ゴマ油中 10% (v/v) エタノール; 2mL/kg] を投与した。溶媒対照群のラットは全て排卵したが、E₄ 又は EE を 1 日 2 回投与したラットは排卵活性の用量依存的な低下を示した。E₄ は、0.1mg/kg bid 以上の投与量で排卵を抑制した。算出した E₄ の経口 ED₅₀ 値は、0.182mg/kg bid であった。EE の 1 日 2 回経口投与は、0.003mg/kg 以上の用量で排卵を抑制した。算出した経口 ED₅₀ 値は 0.01mg/kg bid であった。E₄ の排卵抑制作用の効力は EE の約 1/20 であった。

E₄ : (雌ウサギ)

雌のニュージーランド白ウサギにおいて、排卵及び着床に対する E₄ の作用を評価した。ウサギ (n=3/用量) に、交尾の 4 日前から妊娠 9 日目まで、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg の E₄ を 1 日 2 回強制経口投与した。対照群には溶媒の滅菌溶媒を投与し、黄体数及び着床数を測定した。

E₄ を 1.0mg/kg bid で投与したウサギでは、排卵が抑制され、1 例において少数の黄体 (3 個) を認めたのみであり、残りの 2 例において黄体を認めなかった。0.1mg/kg bid 以上の E₄ で、着床は完全に阻害された。排卵抑制及び着床抑制に対する経口 ED₅₀ を算出したところ、それぞれ 0.735mg/kg bid 及び 0.055mg/kg bid であった³⁷⁾。

DRSP : (雌ラット)

定期的に 4 日間の性周期のある雌性 Wistar ラット (n=6/用量) を用いた排卵抑制試験で、4 日間の皮下投与後の DRSP の ED₅₀ 値は 0.3~1mg/日、経口投与後の ED₅₀ 値は 1mg/日であった。皮下投与後の効力は、酢酸ノルエチンドロンと同程度であった³⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

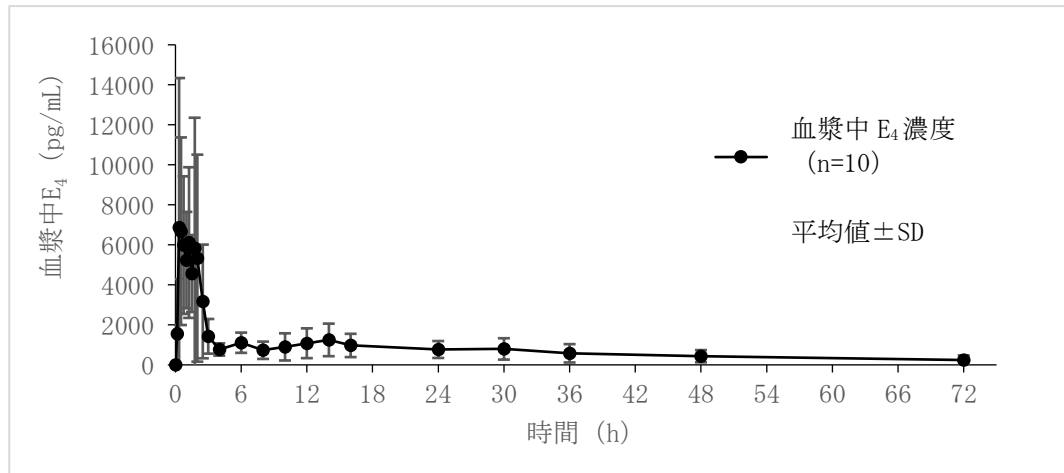
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

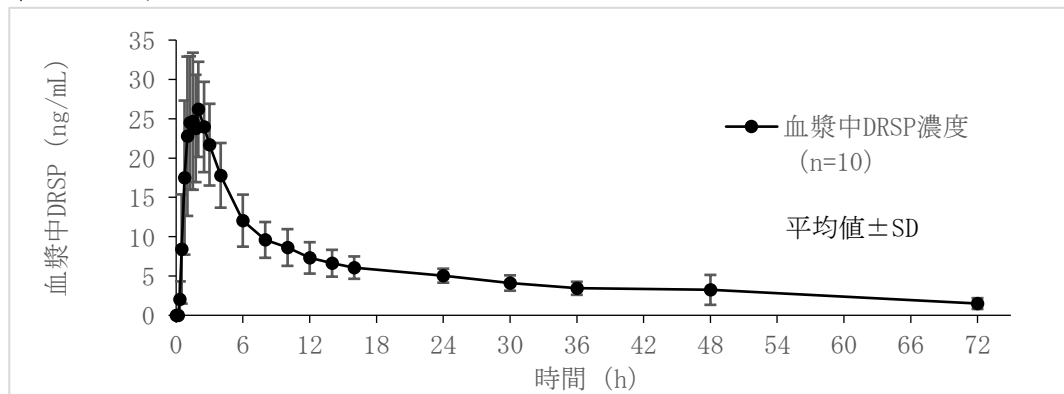
16.1.1 単回投与

健康女性（10名）に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁶⁾。

エストロロール



ドロスピレノン



	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
エストロロール	13.34±6.041	1.38 (0.33-2.50)	78.26±33.56	26.26±19.81
ドロスピレノン	29.81±5.469	1.65 (1.25-3.02)	452.3±100.2	31.06±12.41

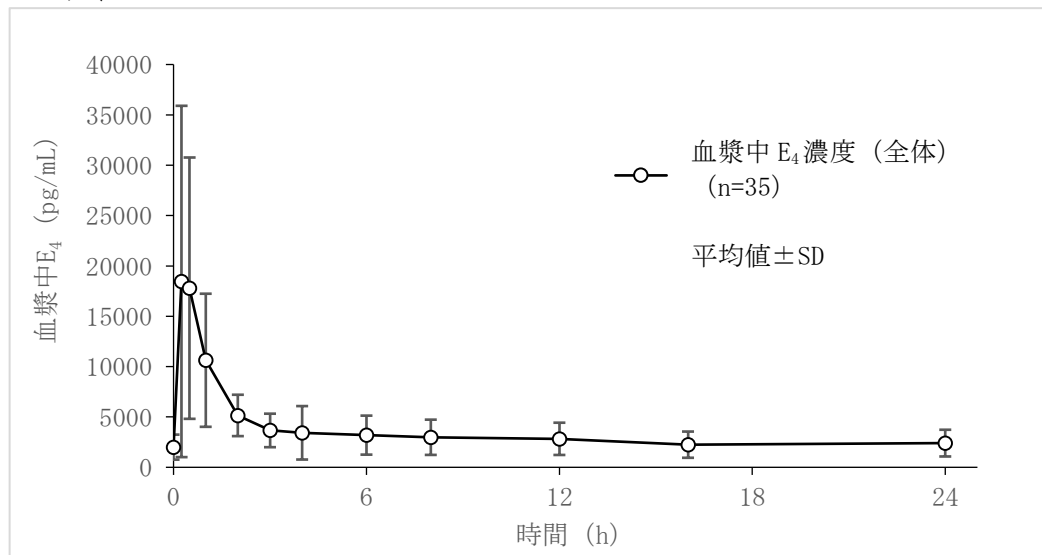
平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値（範囲）、n=10

※血漿中E₄のグラフは（pg/mL）で表示

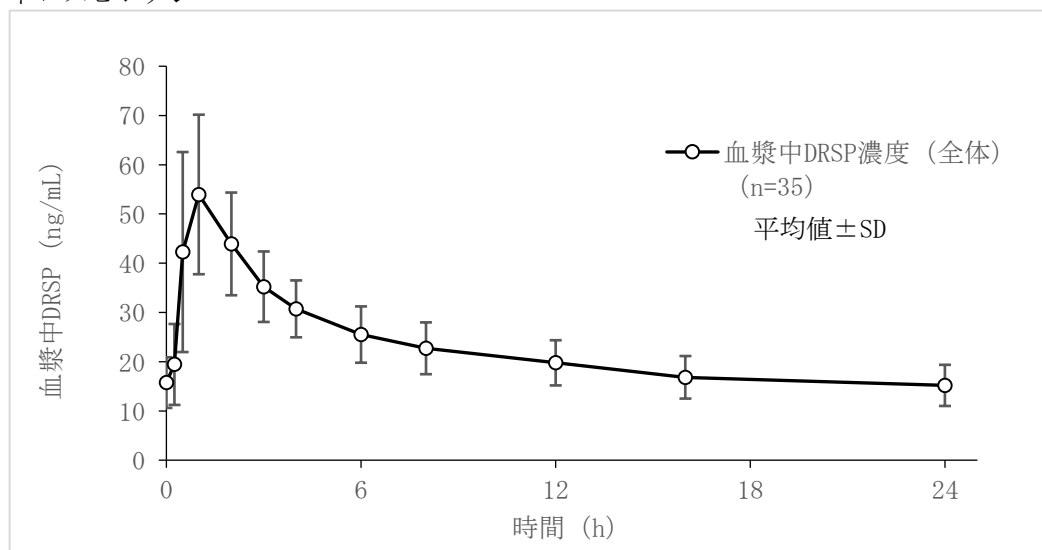
16.1.2 反復投与

健康女性（35例）に本剤を1日1回、24日間又は28日間反復投与した時の、投与14日目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁷⁾。

エストロロール



ドロスピレノン



	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
エストロロール	26.07±16.07	0.50 (0.25-4.00)	81.61±35.45
ドロスピレノン	57.12±14.70	1.00 (0.50-4.00)	546.9±119.3

平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値（範囲）、n=35

※血漿中E₄のグラフは (pg/mL) で表示

(3) 中毒域

該当資料なし

- (4) 食事・併用薬の影響
「VII-4 吸収」の項参照

・他剤相互作用

E₄：オフターゲット活性の *in vitro* 評価³⁰⁾

約 130 種の受容体（プロゲステロン、アンドロゲン及びエストロゲン受容体（ER α 及び ER β ）を含む）、トランスポーター及びイオンチャネルと放射標識されたリガンドとの結合に対する E₄（10 μ mol/L）の阻害作用が検討された結果、E₄ はエストロゲン受容体（ER α 及び ER β ）を除き、いずれの分子に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

臨床試験における薬物動態パラメータ算出：ノンコンパートメントモデル¹⁶⁾

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

日本人健康成人 (n=10) に E₄ 15mg/DRSP 3mg を単回経口投与したときの消失速度定数（平均値±標準偏差）はそれぞれ E₄: 0.04182±0.03088hr⁻¹、DRSP: 0.02617±0.01102hr⁻¹であった¹⁶⁾。

(4) クリアランス

日本人健康成人 (n=10) に E₄ 15mg/DRSP 3mg を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス（平均値±標準偏差）はそれぞれ E₄: 231400±111000mL/hr、DRSP: 7030±2023mL/hr であった¹⁶⁾。

(5) 分布容積

日本人健康成人 (n=10) に E₄ 15mg/DRSP 3mg を単回経口投与したときの見かけの分布容積（平均値±標準偏差）はそれぞれ E₄: 6939000±3519000mL、DRSP: 298500±90400mL であった¹⁶⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

E₄ 及び DRSP：1 次吸収及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

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。

4. 吸収

16.2 吸収

健康女性（28例）に本剤を食後投与した時、エストロールの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ絶食下投与の 51%及び 101%であった。ドロスピレノンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ絶食下投与の 75%及び 108%であった¹⁸⁾（外国人データ）。

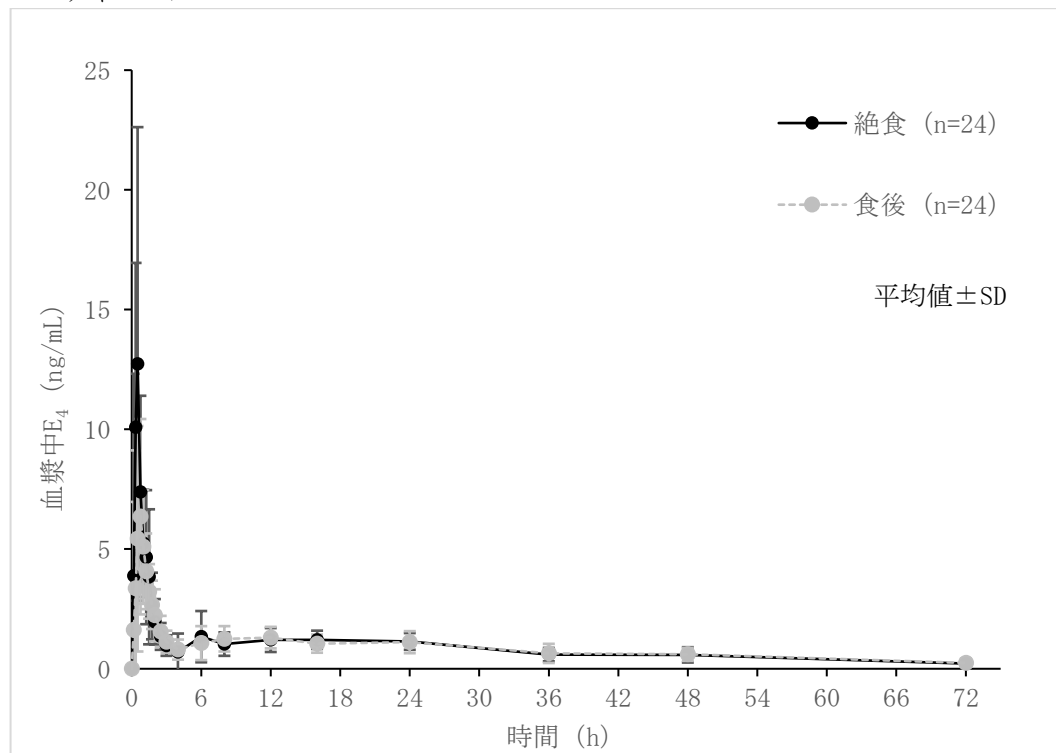
（解説）

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例を対象として実施した。

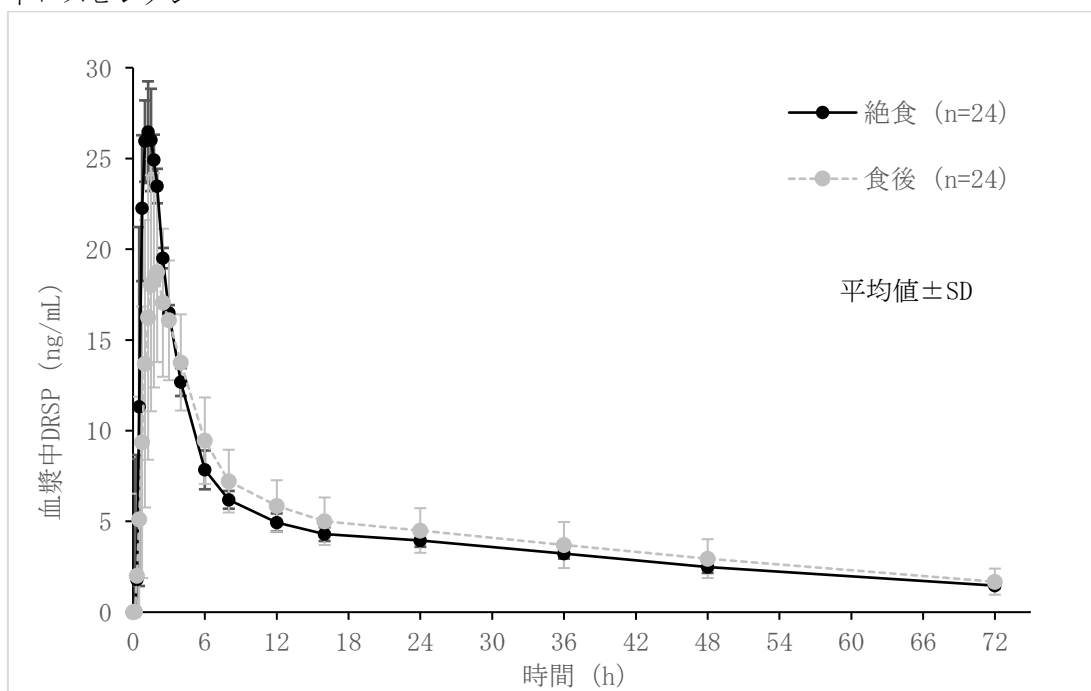
全ての被験者は各投与前に10時間以上絶食とした。各期に各被験者に対して絶食下(A)又は高脂肪朝食開始30分後(B)に E_4 15mg/DRSP 3mg 配合錠1錠単回経口投与した。28例全例が治験薬の投与を1回以上受け、このうち24例が本試験を完了した。薬物動態パラメータを以下に示す。

E_4 15mg/DRSP 3mg 配合錠1錠の経口投与後の E_4 及び DRSP の C_{max} 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 C_{max} よりも E_4 の C_{max} の方がより顕著であった。 E_4 15mg/DRSP 3mg 配合錠1錠の経口投与後の E_4 及び DRSP の AUC は、食後投与と空腹時投与で同等であった。

エストロール



ドロスピレノン



	(A) 絶食 (n=24)	(B) 食後 (n=24)
E ₄ (mean ± SD)		
C _{max} (ng/mL)	17.14 ± 9.94	8.62 ± 5.43
T _{max} (hr) ^{※1}	0.50	0.75
AUC _{0-tlast} (ng · hr/mL)	62.89 ± 17.00	60.04 ± 19.80
AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)	67.24 ± 24.48 ^{※2}	70.88 ± 25.81 ^{※3}
T _{1/2}	22.32 ± 9.66 ^{※2}	27.66 ± 23.75 ^{※3}
DRSP (mean ± SD)		
C _{max} (ng/mL)	29.08 ± 8.42	21.28 ± 5.35
T _{max} (hr) ^{※1}	1.26	1.75
AUC _{0-tlast} (ng · hr/mL)	304.18 ± 74.21	325.16 ± 74.38
AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)	384.53 ± 121.81	410.51 ± 117.35
T _{1/2}	33.72 ± 14.24	32.43 ± 9.70

※1 : T_{max} のみ中央値 ※2 : n=18 ※3 : n=21

E₄ : 健康女性 (10 例) に E₄/DRSP 10mg/3mg または E₄/LNG 10mg/150 μg を反復経口投与 (24 日間連日投与後 4 日間休薬を 1 周期として、計 3 周期) した時、E₄ 未変化体、主代謝物であるグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の累積尿中排泄率は投与量の 79.7% (中央値、範囲 : 61.1~99.0) であり、経口投与量の約 80%以上が吸収された¹³⁾。

DRSP : 女性における DRSP の経口バイオアベイラビリティは約 76%である³²⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：該当資料なし

(参考：ラット)

E₄:雌のアルビノ SD ラット及び部分的有色の雌の Lister Hooded ラットにおいて、15mg/kg の [¹⁴C]-E₄ の単回経口投与後、E₄ やその代謝物の広範な組織分布が認められた。投与後の全ての時点で、肝臓で最も高い放射能濃度が認められた³⁹⁾。

ラットに [¹⁴C]-E₄ の単回経口投与したときの組織内放射能濃度 (雌 1 例/時点)

動物種/系統：	ラット/Sprague Dawley							ラット/Lister Hooded						
	濃度 (μg eq/g) *							濃度 (μg eq/g) *						
試料採取時間	0.5 時間	1 時間	2 時間	5 時間	8 時間	24 時間	48 時間	0.5 時間	8 時間	24 時間	7 日	14 日	35 日	
副腎	4.19	1.59	0.894	0.461	0.777	0.140	BLQ	3.78	0.451	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
大動脈	4.95	1.54	0.668	0.126	0.534	BLQ	BLQ	6.37	0.120	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
骨	0.082	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.092	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
骨髄	1.80	0.537	0.205	BLQ	0.154	BLQ	BLQ	1.69	0.083	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
脳:小脳	0.288	0.130	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
脳:皮質	0.288	0.126	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
脳:海馬	0.180	0.139	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
脳:全体	0.276	0.133	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.323	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
盲腸内容物	1.70	1.70	2.69	332	961	16.7	1.14	1.88	125	24.6	BLQ	BLQ	BLQ	
盲腸粘膜	1.70	0.861	1.01	6.82	8.70	1.17	0.094	2.18	6.94	2.07	BLQ	BLQ	BLQ	
脈絡叢	0.992	0.176	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.48	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
眼科外涙腺	3.36	1.31	0.307	0.119	0.231	BLQ	BLQ	3.65	0.122	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
眼:水晶体	0.416	0.123	0.091	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.107	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
眼:ぶどう膜	1.39	0.276	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4.01	0.304	0.140	BLQ	BLQ	BLQ	
眼:全体	0.771	0.237	0.170	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.932	0.091	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
脂肪:褐色	1.82	0.372	0.192	0.088	0.079	BLQ	BLQ	1.50	0.085	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
脂肪:白色	0.107	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.082	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
胃粘膜	6.33	2.31	1.67	0.573	1.27	0.253	BLQ	4.57	0.890	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
ハーダー腺	3.16	0.915	0.339	0.110	0.201	BLQ	BLQ	3.77	0.112	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
心臓(血液)	2.47	0.777	0.271	0.114	0.204	BLQ	BLQ	2.66	0.160	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
腎臓:皮質	6.69	2.23	1.34	0.500	1.06	0.179	BLQ	6.97	0.573	0.100	BLQ	BLQ	BLQ	
腎臓:髄質	9.57	2.78	1.16	0.643	1.05	0.112	BLQ	8.86	0.560	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
腎臓:全体	7.21	2.28	1.33	0.593	1.04	0.176	BLQ	7.17	0.654	0.078	BLQ	BLQ	BLQ	
大腸内容物	BLQ	0.403	2.27	278	665	56.4	1.79	0.497	195	63.8	0.076	BLQ	BLQ	
大腸粘液	1.95	2.07	1.48	3.04	4.38	1.17	0.150	3.13	9.89	0.896	BLQ	BLQ	BLQ	
肝臓	12.5	6.01	4.36	4.06	5.24	3.64	1.73	13.7	3.58	2.56	0.410	BLQ	BLQ	
肺	2.69	0.810	0.268	0.130	0.221	BLQ	BLQ	3.07	0.163	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
リンパ節	2.05	0.682	0.208	0.076	0.138	BLQ	BLQ	2.27	0.093	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
心筋	2.63	0.649	0.273	0.103	0.185	BLQ	BLQ	2.71	0.108	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
卵巣	3.11	1.30	-	0.131	0.237	BLQ	BLQ	2.85	0.154	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
膝臓	7.51	2.73	1.17	0.364	0.641	0.096	BLQ	6.95	0.292	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
松果体	2.23	0.538	0.145	-	0.141	BLQ	-	-	-	-	BLQ	BLQ	BLQ	
下垂体	2.69	0.750	0.289	0.169	0.186	BLQ	BLQ	3.04	0.115	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
唾液腺	6.43	3.74	2.92	1.53	2.04	0.179	BLQ	3.59	0.278	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
骨格筋	2.28	0.650	0.223	BLQ	0.128	BLQ	BLQ	2.14	0.081	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
皮膚:アルビノ	2.59	0.771	0.465	0.189	0.361	BLQ	BLQ	1.89	0.090	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
皮膚:有色	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.85	0.161	0.113	BLQ	BLQ	BLQ	
小腸内容物	654	281	119	249	142	15.3	0.797	301	11.9	2.27	BLQ	BLQ	BLQ	
小腸粘膜	11.3	16.1	2.52	4.76	7.74	1.98	0.109	8.83	5.98	0.938	BLQ	BLQ	BLQ	
脊髄	0.237	0.129	0.092	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.275	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
脾臓	2.01	0.576	0.207	0.105	0.150	BLQ	BLQ	2.30	0.122	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
胃内容物	217	359	106	179	291	102	BLQ	448	188	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
胸腺	2.14	0.554	0.202	BLQ	0.112	BLQ	BLQ	2.27	0.089	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
甲状腺	3.07	1.09	0.787	0.460	0.790	0.288	0.132	3.21	0.351	0.116	BLQ	BLQ	BLQ	
膀胱内容物	41.6	12.0	-	0.160	-	0.108	0.170	32.0	-	-	-	-	BLQ	
膀胱壁	3.05	0.816	-	0.080	0.191	BLQ	BLQ	4.60	-	-	-	-	BLQ	
子宮	2.63	0.647	0.275	0.240	0.221	BLQ	BLQ	1.93	0.150	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	

※斜体の値は正確な定量限界 (130 μg eq/g) を上回った値。

略語:- 試料なし、BLQ: 正確な定量限界 (0.076 μg eq/g) 未満、eq: 当量、NR: 該当なし

DRSP: 該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性:

E₄: E₄は妊娠期間中にヒト胎児の肝臓で産生される天然型エストロゲンであり、妊娠女性の血漿・血清及び尿中にも妊娠の進展とともに胎児由来のE₄が認められることからE₄はヒトにおいて胎盤を通過する。

DRSP: 該当資料なし

(3) 乳汁への移行性:

E₄: 乳汁移行性に関する試験は実施されていない。他のエストロゲンは乳汁に移行することからE₄も同様に乳汁中に移行する可能性がある。

DRSP: ヒト乳汁中への移行率(24時間)は、投与量の約0.02%であった⁴⁰⁾。

(4) 髄液への移行性:

E₄: 「VII 5 分布 (1) 血液-脳関門通過性」の項参照

DRSP: 該当資料なし

(5) その他の組織への移行性:

E₄: 「VII 5 分布 (1) 血液-脳関門通過性」の項参照

DRSP: 該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

*In vitro*試験において、エストロールの血漿蛋白結合率は45.4~50.4%であり⁴¹⁾、ドロスピレノンの血清蛋白結合率は95~97%であった³²⁾。

(解説)

E₄: ヒト血漿(女性)における蛋白結合率は45.4~50.4%(平衡透析法)であり、また検討濃度範囲で結合率の濃度依存性は認められなかった⁴¹⁾。E₄はヒト血漿タンパク質

(61.63%)及びヒト血清アルブミン(58.55%)に対して中程度の結合性を示し、ヒトα-糖タンパク質(11.21%)に対しては低い結合性を示した³³⁾。E₄はSHBGとは結合しなかった⁴²⁾。また、³H]ジヒドロテストステロン又は³H]E₂をSHBGに対するリガンドとして用いた競合結合試験において、E₄はヒトSHBGに対する結合競合性を示さなかった⁴²⁾。ヒト血液を用い血球移行性を検討したところ、E₄は1μMまでの濃度で血漿と血球に均等に分布した⁴³⁾。

DRSP: DRSPの血清蛋白結合率は約95~97%であり、主にアルブミンと結合する。また、DRSPはSHBG及びコルチコステロイド結合グロブリンに結合しない³²⁾。

6. 代謝

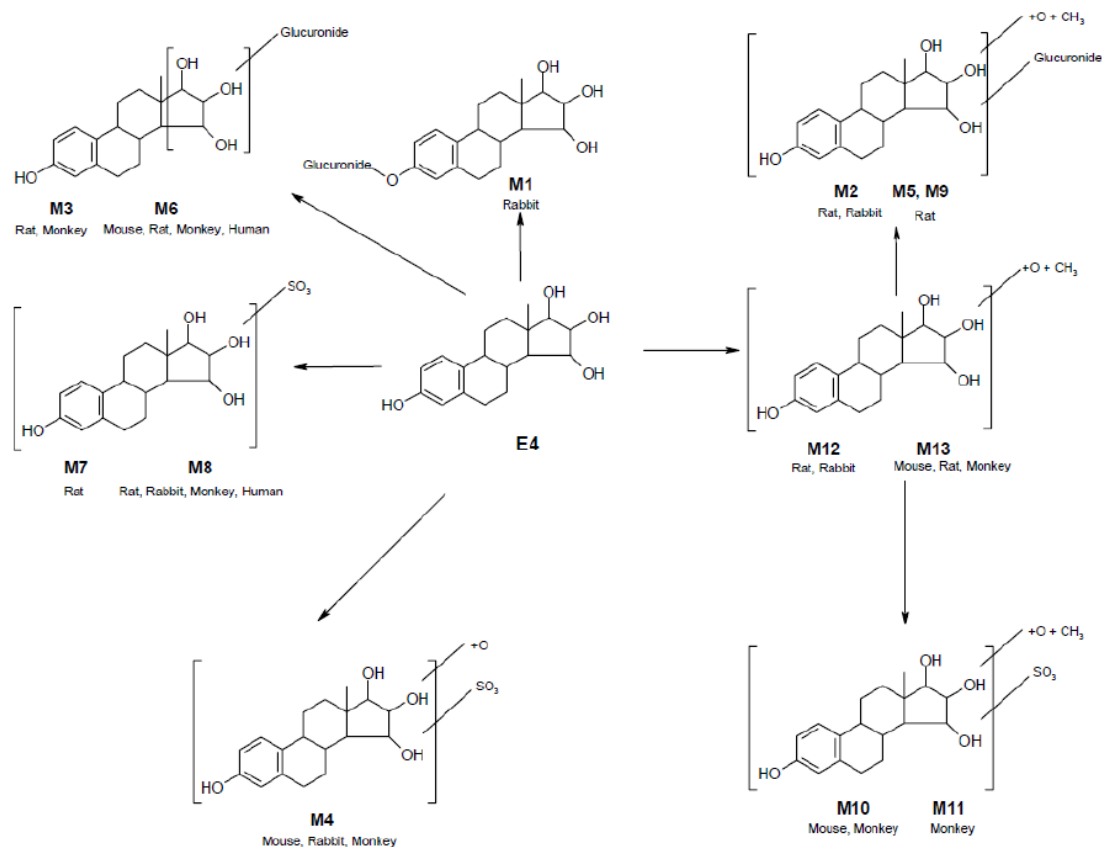
(1) 代謝部位及び代謝経路：

16.4 代謝

エストロールの血漿中主代謝物はエストロール-16-グルクロニドであり、その生成には主にウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 2B7が関与する⁴⁴⁾、⁴⁵⁾。エストロールは*in vitro*でチトクロームP450 (CYP) による顕著な代謝を受けず⁴⁶⁾、CYP及びUGTの各分子種に対し顕著な阻害を示さなかった⁴⁷⁾、⁴⁸⁾。ドロスピレノンの血漿中主代謝物は、ラクトン環の開環により生成する酸性型及び4,5-ジヒドロドロスピレノン-3-硫酸である⁴⁹⁾。ドロスピレノンは*in vitro*でCYP3A4により僅かに代謝される⁴⁹⁾。

(解説)

E₄: E₄は広範な第Ⅱ相代謝を受け、E₄-3-グルクロニド、E₄-16-グルクロニド及びE₄-グルクロニド-硫酸抱合体 (硫酸抱合部位はA-環のC-3位であり、グルクロン酸抱合部位はD-環であるものの位置は特定できず) に変換された。量的な主要代謝物は、E₄-16-グルクロニドであった。E₄-3-グルクロニド及びE₄-16-グルクロニドは、投与後0~2時間のプール血漿中放射能のそれぞれ15.3%及び61.3%を占め、投与後0~120時間の尿中へはそれぞれ投与量の15.9%及び46.0%が排泄された⁴⁴⁾、⁵⁰⁾。糞中にはE₄未変化体のみが検出された (投与量の10%超)。



DRSP: 血漿中の2種類の主要代謝物は、ラクトン環の開環により生成されるDRSPの酸性型及び4,5-ジヒドロドロスピレン-3-硫酸であり、いずれも薬理作用には寄与しない⁵¹⁾。尿及び糞中に検出されるDRSPは微量であり、代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体である³²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

E₄: E₄ はヒト肝ミクロソーム及びチトクローム P450 (CYP) 分子種発現系酵素による顕著な酸化代謝を受けなかった^{52), 45)}。ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種発現系酵素での検討から、ヒト肝での E₄-16-グルクロニドの生成には、主に UGT2B7 が関与すると考えられた^{45), 53)}。また、硫酸転移酵素 (SULT) 分子種発現系酵素での検討により、E₄ の硫酸抱合には主に SULT1E1 が関与すると考えられた⁵⁴⁾。また、E₄ (10 μM) は CYP450 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) の顕著な阻害を示さなかった³⁰⁾。

各エストロゲン (10 μM)	阻害 (%)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
E ₄	9	4	6	-2*	-23*
E ₂	19	-60*	63	0	-83*
EE	7	-28*	82	5	45

*: 活性化を示す

DRSP: CYP 分子種発現系酵素を用いた *in vitro* 試験では、DRSP はヒト肝 CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 では代謝されず、CYP3A4 によりわずかに代謝された⁴⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合:

「VII 4 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

E₄: ER α の生物検定で、代謝物 E₄-3-グルクロニド及び代謝物 E₄-16-グルクロニドはいずれもエストロゲン活性を示したが、E₄ より効力は低かった (それぞれ 1/3793 及び 1/586)。代謝物のうち、E₄-3-グルクロニドの効力は E₄-16-グルクロニドより低かった。ER β の生物検定で、代謝物 E₄-3-グルクロニドと代謝物 E₄-16-グルクロニドのいずれにもエストロゲン活性が認められたが、E₄ より効力は低かった (E₄-16-グルクロニドでは 1/409; E₄-3-グルクロニドは完全な用量反応性を示さなかったため、相対力価を算出することができなかった)。代謝物のうち、E₄-3-グルクロニドの効力は E₄-16-グルクロニドよりも低かった。

DRSP: 「VII 6 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

16.5 排泄

[¹⁴C]-標識エストロールを健康女性に経口投与後312時間までの放射能排泄率は、尿中に約69%、糞中に約22%であった⁴⁴⁾ (外国人データ)。ドロスピレノン及びその代謝産物の排泄は、経口投与後10日以内にほぼ完了し、未変化体としての尿及び糞中への排泄はごくわずかである^{32)、48)}。

(2) 排泄率：

E₄：E₄の主排泄経路は、グルクロン酸抱合化後の尿中排泄である。マスバランス試験⁴⁴⁾において、[¹⁴C]E₄の15mgを単回経口投与後312時間までの累積放射能排泄率は、尿中に約69%、糞中に約22%、合計で約91%であった。投与後最初の24時間までに投与量の約38%が尿中に排泄された。

尿中放射能の主成分はE₄-3-グルクロニド及びE₄-16-グルクロニドであり、投与後0～120時間の尿中にはそれぞれ投与量の15.9%及び46.0%が排泄された⁴⁴⁾。糞中には未変化のE₄のみが認められた。

DRSP：尿中代謝物のうち、約38%～47%はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄される。糞中では、約17%～20%がグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄される。

(3) 排泄速度：

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 7. 排泄 (1) 排泄部位及び経路、(2) 排泄率」の項参照。

8. トランスポーターに関する情報

E₄：コントロール細胞に対する各トランスポーター発現細胞 (HEK293 細胞) の細胞内 E₄ 濃度の比は以下の通りであった。

トランスポーター	細胞内 E ₄ 濃度の比
OATP1B1	0.894～1.47
OATP1B3	1.04～1.14
OAT1	1.33～1.88
OAT3	1.58～3.09
OCT2	0.894～1.13
MATE1	0.941～1.15
MATE2-K	1.10～1.91

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に各トランスポーターの基質及び E₄ 0.1～30 μmol/L を添加したとき、E₄ は OAT3 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ は 16.5 μmol/L であった。その他の各トランスポーターに対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 30 μmol/L 超)。

DRSP：該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者における薬物動態

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害のある成人にエステロール水和物20mgを単回経口投与した時の C_{max} は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類A）では1.7倍、中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類B）では1.9倍、また重度肝機能障害者（Child-Pugh分類C）では5.4倍に増加した。 AUC_{0-inf} は、軽度肝機能障害者では1.1倍、中等度肝機能障害者では1.03倍、また重度肝機能障害者では1.9倍に増加した¹³⁾（外国人データ）。

〈外国人データ〉⁵⁵⁾

E_4 ：軽度～重度の肝機能障害患者 32 例に E_4 20mg の単回投与後の幾何平均 C_{max} は、中等度肝障害群で約 1.9 倍 [90%信頼区間：1.132～3.178] 及び重度肝障害群で約 5.4 倍 [90%信頼区間：3.198～8.981] と十分に高かったが、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]）。
 E_4 の幾何平均 AUC_{0-inf} は、肝機能正常群と比較して、軽度肝障害群で約 1.1 倍 [90%信頼区間：0.808～1.552] 及び中等度肝障害群で約 1.0 倍 [90%信頼区間：0.745～1.431] と同様であったが、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]）。

正常肝機能者及び肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	幾何平均値			
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ^{a)}	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
正常肝機能者	8	20.750	0.475 (0.23～1.00)	104.29	21.670
軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh Score 5 ～6点*)	8	34.460	0.375 (0.23～1.92)	116.80	20.070
中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh Score 7～9点*)	8	39.350	0.500 (0.25～1.48)	107.64	14.790
重度肝機能障害患者 (Child-Pugh Score 10～14点*)	8	111.220	0.250 (0.25～1.00)	197.53	8.220

*:Grade>2 の脳症がある患者は組入れなかった

a) 中央値（最小値～最大値）

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠（有効成分含量は E_4 15mg/DRSP 3mg）である。

DRSP：肝機能障害患者を対象として DRSP を投与したデータは無い。

(2) 腎機能障害患者における薬物動態

16.6.2 腎機能障害患者

腎機能障害のある成人にエステトロール水和物20mgを単回経口投与した時の C_{max} は、腎機能正常者と比較して、軽度腎機能障害者（eGFR：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満）では1.1倍、中等度腎機能障害者（eGFR：30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満）では1.4倍、また重度腎機能障害者（eGFR：30mL/min/1.73m²未満）では1.6倍に増加した。AUC_{0-inf}は、軽度腎機能障害者では1.4倍、中等度腎機能障害者では2.0倍、また重度腎機能障害者では2.1倍に増加した⁵⁶⁾（外国人データ）。

〈外国人データ〉⁵⁶⁾

E₄：軽度～重度の腎機能障害患者 34 例に E₄ 20mg の単回投与後の 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。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。

正常腎機能者及び腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	例数	幾何平均値			
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) ^{a)}	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
正常腎機能者 (eGFR≥90mL/min/1.73m ²)	8	17.31	0.4900 (0.230～1.50)	83.29	18.50
軽度腎機能障害患者 (eGFR≥60 to <90mL/min/1.73m ²)	8	18.90	0.5000 (0.250～1.52)	116.6	21.56
中等度腎機能障害患者 (eGFR≥30 to <60mL/min/1.73m ²)	8	24.92	0.5000 (0.230～1.50)	166.2	29.77
重度腎機能障害患者 (eGFR<30mL/min/1.73m ²)	8	27.35	0.2500 (0.250～1.50)	178.1	31.34

a) 中央値（最小値～最大値）

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠（有効成分含量は E₄ 15mg/DRSP 3mg）である。

DRSP：中等度腎機能障害は DRSP の血清 C_{max} 及び血清 AUC₀₋₂₄ をそれぞれ 18%及び 37%上昇させることが示されている⁵⁷⁾。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
- 2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕〔8.8、8.12、8.14、8.15 参照〕
- 2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者〔性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕〔8.8、8.12、8.15 参照〕
- 2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者〔血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。〕〔11.1.1 参照〕
- 2.5 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者〔心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕〔8.7、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照〕
- 2.6 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者〔前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。〕〔11.1.1 参照〕
- 2.7 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歴のある心臓弁膜症の患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕〔9.1.14、11.1.1 参照〕
- 2.8 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕〔11.1.1 参照〕
- 2.9 血栓性素因のある患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕〔11.1.1 参照〕
- 2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕〔11.1.1 参照〕
- 2.11 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者〔血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。〕〔8.6、11.1.1 参照〕
- 2.12 重篤な肝障害のある患者〔9.3.1 参照〕
- 2.13 肝腫瘍のある患者〔症状が増悪することがある。〕
- 2.14 脂質代謝異常のある患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。〕〔11.1.1 参照〕
- 2.15 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。〕〔9.1.9、11.1.1 参照〕
- 2.16 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕
- 2.17 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔8.16、8.17、9.5 参照〕
- 2.18 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者〔9.2.1 参照〕
- 2.19 骨成長が終了していない可能性がある患者〔骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。〕

(解説)

- 2.1 一般的な使用上の注意の記載に準じて、本剤の成分に過敏性素因のある患者は禁忌とした。
- 2.2 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。乳癌や子宮内膜癌の増殖に対して、卵胞ホルモンは促進効果を示すことが知られていることから設定した。
- 2.3 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。異常性器出血を来す疾患は多岐にわたるため、原因が確認できるまでは本剤を投与してはならないことから設定した。
- 2.4 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。外国の疫学調査の結果では、経口避妊剤の服用が静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞の発現増加に関連しているとの報告があることから設定した。
- 2.5 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。外国の疫学調査によって、35歳以上の特に喫煙者により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が増加することが報告されていることから設定した。
- 2.6 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であること、前兆を伴う片頭痛は前兆を伴わない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告があることから設定した。
- 2.7 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であり、肺高血圧症や心房細動を合併している場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある場合は、血栓症のリスクが高くなるとの報告があることから設定した。
- 2.8 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は、高血糖により末梢の細い血管に起こった障害が主な原因であり、糖尿病が進行し、血管に障害のある場合に本剤を服用すると血栓症が発現する可能性が高くなることから設定した。
- 2.9 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。本剤の服用により、血液凝固能が亢進され、血栓症の発症リスクが高くなる可能性があることから設定した。
- 2.10 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。抗リン脂質抗体症候群は血栓性素因の一つとして考えられていることから設定した。
- 2.11 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。外国において、経口避妊剤服用により、手術後の合併症である血栓症の発症の危険性が増加することも報告されていることから設定した。
- 2.12 海外臨床試験結果において、本剤の血中濃度が上昇する恐れがあることから設定した。
- 2.13 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。長期投与により、良性肝腫瘍及び悪性肝腫瘍のリスクが上昇したとの報告があることから設定した。
- 2.14 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告があることから設定した。
- 2.15 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。WHOの疫学調査で、静脈血栓症のリスクは妊娠中の高血圧の既往により上昇するとの報告があることから設定した。
- 2.16 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。妊娠中に黄疸、そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往を有する患者では、これらの症状が再発することがあることから設定した。

- 2.17 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立されていないため設定した。
- 2.18 ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがあることから設定した
- 2.19 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。卵胞ホルモンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが知られているので、骨成長が終了していない可能性のある患者に本剤を投与しないことが重要であることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2 効能又は効果に関連する注意」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。日本人における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない。
- 8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
緊急対応を要する血栓症の主な症状
下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等
患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]
血栓症が疑われる症状
下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等
- 8.4 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.5 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1 参照]
 - ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
 - ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
 - ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。
- 8.6 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[2.11、11.1.1 参照]
- 8.7 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が增大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]
- 8.8 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に徐々に減少するが、長期間持続する場合は、膣細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3 参照]

- 8.9 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。
- 8.10 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が高い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。
- 8.11 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊剤等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。
- 8.12 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月ごとの検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1参照]
- 8.13 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。
- 8.14 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4参照]
- 8.15 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞（卵巣チョコレート）のう胞は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。[2.2、2.3参照]
- 8.16 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.17、9.5参照]
- 8.17 服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.17、9.5参照]
- 8.18 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

(解説)

- 8.1 本剤の効能・効果は「月経困難症」であることから、一般的な注意喚起として設定した。
- 8.2 服用中このような症状・状態になった場合には、直ちに医師に相談するよう、あらかじめ患者へ十分説明をし、服用を中止させることが重要であることから設定した。
- 8.3 黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤は血栓症のリスクを有することが知られていることから設定した。
- 8.4 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤は血栓症のリスクを有することが知られており、本剤を服用中に、体を動かさない等の血栓症のリスクが高まる状態になった場合は投与を中止するなど適正な処置を行うことが重要であることから設定した。
- 8.5 本剤服用患者には、投与開始時だけでなく継続時にも、血栓症について説明することや、血栓症を疑い他の医療機関を受診する際には、本剤の使用を医師に告知することが重要であることから設定した。
- 8.6 外国において、経口避妊剤服用により、手術後の合併症である血栓症の発症の危険性が増加することも報告されていることから設定した。
- 8.7 喫煙により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が増大することが知られていることから設定した。
- 8.8 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。性器出血が長期間持続する場合は、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられることから設定した。

- 8.9 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。一般に激しい下痢、嘔吐により経口剤の成分の吸収が阻害され、その薬剤の効果が減弱することから設定した。
- 8.10 本剤投与によりみられる月経異常や不正性器出血について、あらかじめ患者への説明を行う必要があることから設定した。
- 8.11 本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であるため、経口避妊剤等の他の黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する製剤との併用を避ける必要があることから設定した。
- 8.12 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。病歴調査及び検診等の十分なチェックが必要であることから設定した。
- 8.13 本剤の投与は治療目的であるため、有効性が認められない場合は、他の治療法を考慮する等の適切な対応を行うことが重要であることから設定した。
- 8.14 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。経口避妊剤の服用により、乳癌発現のリスクが高くなるとの報告があるため、自己検診を行うよう指導し、早期発見に努めることが重要であることから設定した。
- 8.15 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤投与時には、器質的疾患の増悪の有無を確認するために、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うことが必要であることから設定した。
- 8.16 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。妊婦に対する安全性は確立していないため、妊娠していないことを十分に確認することが重要であることから設定した。
- 8.17 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。妊婦に対する安全性は確立していないため、服用中に消退出血が2周期連続して発生しなかった場合、妊娠していないことを確認することが重要であることから設定した。
- 8.18 妊娠を希望する場合の注意喚起を記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 子宮筋腫のある患者
定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。症状が増悪することがある。[8.12 参照]
 - 9.1.2 40歳以上の患者（ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）
一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[2.5、8.7、11.1.1 参照]
 - 9.1.3 乳癌の既往歴のある患者
乳癌が再発するおそれがある。[8.14 参照]
 - 9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者
定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.14 参照]
 - 9.1.5 喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）
心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.5、8.7、11.1.1 参照]
 - 9.1.6 肥満の患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]
 - 9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]
 - 9.1.8 前兆を伴わない片頭痛のある患者
脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]
 - 9.1.9 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[2.15、11.1.1 参照]
 - 9.1.10 耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）
十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

- 9.1.11 **ポルフィリン症の患者**
症状が増悪することがある。
- 9.1.12 **てんかん患者**
症状が増悪することがある。
- 9.1.13 **遺伝性及び後天性血管浮腫のある患者**
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.14 **心臓弁膜症の患者（ただし、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歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと）**
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.7、11.1.1 参照]
- 9.1.15 **心疾患又はその既往歴のある患者**
ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。
- 9.1.16 **テタニーのある患者**
症状が増悪することがある。

(解説)

- 9.1.1 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。本剤投与により症状が増悪することがあることから設定した。
- 9.1.2 OC・LEP ガイドラインにおいて、心血管障害を高める臨床所見を認めた場合において、これらのリスクが高まる恐れがあるため設定した。
- 9.1.3、9.1.4 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。乳癌の既往歴や家族歴のある患者においては、乳癌の再発のおそれを否定できないことから設定した。
- 9.1.5 喫煙が経口避妊剤使用による重篤な循環器系副作用のリスクを増大させることから設定した。
- 9.1.6 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは BMI（肥満度）に比例して上昇することが報告されていることから設定した。
- 9.1.7 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。血栓症の家族歴のある女性は、ない女性に比べて血栓症のリスクが高まることから設定した。
- 9.1.8 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。前兆を伴わない片頭痛の患者であっても、本剤を服用する場合は注意が必要であることから設定した。
- 9.1.9 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。高血圧は各種循環器系疾患を引き起こす原因の一つであることから設定した。
- 9.1.10 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。外国において、経口避妊剤はインスリン感受性を低下させるとの報告があることから設定した。
- 9.1.11 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤でポルフィリン症が発症したとの報告があることから設定した。
- 9.1.12 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。月経時の本症については経口避妊剤の服用中、特に消退出血時に発作が増悪したとの報告があることから設定した。
- 9.1.13 外国の卵胞ホルモン製剤で遺伝性及び後天性血管浮腫のある患者に対し投与した場合、症状が増悪するおそれがあることから設定した。
- 9.1.14 禁忌以外の心臓弁膜症の患者において、血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告があることから設定した。
- 9.1.15 心疾患又はその既往歴のある患者において、ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがあることから設定した。
- 9.1.16 テタニーのある患者において、症状が増悪することがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者 投与しないこと。ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがある。[2.18 参照]</p> <p>9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く） ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがある。</p>

(解説)

9.2.1、9.2.2 ドロスピレノンのアルドステロン拮抗作用によりカリウム値が上昇するおそれがあることから設定した。

(3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重篤な肝障害のある患者 投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.12 参照]</p> <p>9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く） 代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。</p>

(解説)

9.3.1、9.3.2 代謝能が低下しており肝臓への負担が増加し、症状が増悪することがあることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

<p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。エストロール水和物を用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験では、臨床曝露量未満に相当する用量から胚毒性及び胎児毒性作用が認められている^{58)、59)}。[2.17、8.16、8.17 参照]</p>
--

(解説)

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。妊婦に対する安全性は確立していないため、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とした。エストロールを用いた生殖毒性試験結果を記載した。また、エストロールを用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験結果を記載した（「IX. 非臨床試験に関する項目」2. 毒性試験 (5) 「生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

<p>9.6 授乳婦</p> <p>投与しないことが望ましい。類薬において、母乳の量的質的低下や母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。</p>
--

(解説)

類薬において、母乳の量的質的低下や母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されていることから設定した。

(7) 小児等

<p>9.7 小児等 小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 (解説) 小児等に対する使用経験がないため、安全性は確立されていないため、設定した。</p>

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

<p>10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）</p>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	ドロスピレノンの血中濃度が上昇するおそれがある。	ドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
フルコナゾール		フルコナゾールはドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール		ボリコナゾールはドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。	これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進すると考えられる。

セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ ジョーンズ・ワート) 含有食品	ドロスピレノンの効果の減弱 化及び不正性器出血の発現率 が増大するおそれがあるの で、本剤投与時はセイヨウオ トギリソウ含有食品を摂取し ないように注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘 導し、ドロスピレノンの代謝 を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正 性器出血の発現率が増大する おそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を 変化させ、本剤の腸肝循環に よる再吸収を抑制すると考え られる。
テルピナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン 配合剤との併用で、月経異常 があらわれたとの報告があ る。	機序不明
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱す るおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの 分泌を低下することにより薬 効を示すため、性ホルモンで ある本剤の投与によってこれ らの薬剤の効果を増強する可 能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱する おそれがある。血糖値その他 患者の状態を十分観察し、血 糖降下剤の用量を調節するな ど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血 糖降下剤の作用を増強させる と考えられる。

(解説)

HIV プロテアーゼ阻害剤	相手薬がドロスピレノンの代謝酵素を阻害し、ドロスピレノンの血中濃度上昇の恐れがあることから設定した。
フルコナゾール	相手薬がドロスピレノンの代謝酵素を阻害し、ドロスピレノンの血中濃度上昇の恐れがあることから設定した。
ボリコナゾール	相手薬がドロスピレノンの代謝酵素を阻害し、ドロスピレノンの血中濃度上昇の恐れがあることから設定した。
カリウム製剤、ACE 阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、カリウム保持性利尿薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤	これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用により、高カリウム血症を誘発することがあると考えられることから設定した。
リファンピシン、バルビツール酸系製剤、ヒダントイン系製剤、カルバマゼピン、ボセンタン、モダフィニル、トピラマート	これらの薬剤が薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進するため、ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあると考えられることから設定した。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ ジョーンズ・ワート) 含有食品	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進するため、ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあると考えられることから設定した。
テトラサイクリン系抗生物質、ペニシリン系抗生物質	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制することが否定できないことから設定した。

テルピナフィン塩酸塩	機序は不明であるが、海外において黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告があることから、国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤添付文書と同様に設定した。
Gn-RH 誘導体	ブセレリン酢酸塩等の Gn-RH 誘導体は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与はこれらの薬剤の治療効果を減弱する可能性があることから設定した。
血糖降下剤	経口避妊剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させるおそれがあるとの報告があることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用
 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用
11.1 重大な副作用
11.1.1 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（頻度不明）
 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.7、9.1.2、9.1.5-9.1.9、9.1.14 参照]

（解説）

黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤は血栓症のリスクを有することが知られており、本剤においても国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤と同様の注意喚起を設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	月経中間期出血 (74.8%) 、重度月経出血 (16.8%) 、希発月経、骨盤痛	異常子宮出血、過少月経、頻発月経、子宮頸管ポリープ	無月経、卵巣のう胞、子宮平滑筋腫、CA125 上昇、膣分泌物	膣感染、月経前症候群、膣出血、子宮出血、異常消退出血、過長過多不規則月経、性交出血、外陰膣障害、外陰膣そう痒症、子宮内膜障害、子宮痙攣、異所性妊娠、性交困難
乳房	乳房痛	乳房不快感	乳頭痛、乳房良性腫瘍	乳房障害、乳房腫瘤、乳腺線維腺腫、乳房腫脹、乳汁分泌障害、乳腺炎、乳頭障害、乳房変色
消化器	悪心	下痢、便秘、腹部膨満、腹痛	腹部不快感、嘔吐	消化不良、消化管運動障害、口内乾燥、口渇、口内炎、胃腸炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、鼓腸、大腸炎、過敏性腸症候群

精神神経系	頭痛	傾眠、浮動性めまい、回轉性めまい	片頭痛、前兆を伴う片頭痛、耳痛、感情不安定、自律神経失調、閉所恐怖症、抑うつ気分、気分の落ち込み、易刺激性	末梢性ニューロパチー、錯感覚、神経過敏、不眠症、うつ病、不安障害、情動障害、ストレス、無為、健忘、リビドー障害、リビドー減退
循環器			動悸、発作性頻脈、心電図QT延長、心電図T波逆転、胸部不快感	静脈瘤、高血圧、血圧上昇、低血圧
肝臓				肝酵素上昇、血中ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇
腎臓			頻尿	夜間頻尿、腎機能検査異常、尿臭異常、尿路感染
血液		フィブリンDダイマー上昇、可溶性フィブリンモノマー複合体上昇、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇、貧血	鉄欠乏性貧血	血糖値上昇、ヘモグロビン低下、血清フェリチン低下、尿中血陽性、血中カリウム上昇
内分泌・代謝系			食欲亢進	脂質異常、食欲障害
筋・骨格系		筋痙縮		背部痛、四肢痛、四肢不快感、関節腫脹
皮膚		ざ瘡、湿疹	発疹、蕁麻疹	そう痒症、皮膚炎、色素沈着障害、皮膚変色、多毛症、脱毛症、脂漏、皮膚乾燥、皮膚腫脹
眼				視力障害、霧視、ドライアイ
その他		倦怠感、浮腫、ほてり	膀胱炎、多汗症、寝汗、疲労、発熱	高体温症、体液貯留、末梢性浮腫、顔面腫脹、口唇腫脹、過敏症、高カリウム血症、膀胱痙縮、体重変動、体重増加、異常感、疼痛、胸痛、真菌感染

国内第Ⅲ相試験（FSN-013P-03 試験）副作用頻度一覧表

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	本剤群(n=81)		プラセボ群(n=74)		全体(n=155)	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
副作用	76	(93.8)	67	(90.5)	143	(92.3)
血液およびリンパ系 障害	1	(1.2)	2	(2.7)	3	(1.9)
鉄欠乏性貧血	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
貧血	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(1.3)
心臓障害	1	(1.2)	1	(1.4)	2	(1.3)
発作性頻脈	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
動悸	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
耳および迷路障害	3	(3.7)	1	(1.4)	4	(2.6)
回転性めまい	2	(2.5)	1	(1.4)	3	(1.9)
耳痛	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸障害	15	(18.5)	12	(16.2)	27	(17.4)
悪心	8	(9.9)	8	(10.8)	16	(10.3)
下痢	3	(3.7)	0	(0.0)	3	(1.9)
便秘	2	(2.5)	1	(1.4)	3	(1.9)
腹部不快感	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
腹部膨満	1	(1.2)	2	(2.7)	3	(1.9)
腹痛	1	(1.2)	1	(1.4)	2	(1.3)
嘔吐	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
一般・全身障害および 投与部位の状態	6	(7.4)	5	(6.8)	11	(7.1)
倦怠感	2	(2.5)	4	(5.4)	6	(3.9)
胸部不快感	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
疲労	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
浮腫	1	(1.2)	1	(1.4)	2	(1.3)
発熱	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
寝汗	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
感染症および寄生虫症	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
膀胱炎	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査	8	(9.9)	4	(5.4)	12	(7.7)
可溶性フィブリンモノ マー複合体増加	3	(3.7)	1	(1.4)	4	(2.6)
トロンビン・アンチ トロンビンⅢ複合体 増加	3	(3.7)	0	(0.0)	3	(1.9)
フィブリン Dダイマー増加	2	(2.5)	4	(5.4)	6	(3.9)
糖鎖抗原 125 増加	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)

心電図 QT 延長	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
心電図 T 波逆転	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝および栄養障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
食欲亢進	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.2)	1	(1.4)	2	(1.3)
筋痙縮	1	(1.2)	1	(1.4)	2	(1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.2)	1	(1.4)	2	(1.3)
子宮平滑筋腫	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
乳房新生物	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
神経系障害	10	(12.3)	14	(18.9)	24	(15.5)
頭痛	5	(6.2)	9	(12.2)	14	(9.0)
傾眠	3	(3.7)	3	(4.1)	6	(3.9)
浮動性めまい	2	(2.5)	1	(1.4)	3	(1.9)
片頭痛	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
自律神経失調	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
前兆を伴う片頭痛	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
精神障害	4	(4.9)	1	(1.4)	5	(3.2)
感情不安定	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
閉所恐怖症	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
抑うつ気分	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
気分の落ち込み	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
易刺激性	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
頻尿	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
生殖系および乳房障害	73	(90.1)	61	(82.4)	134	(86.5)
月経中間期出血	64	(79.0)	52	(70.3)	116	(74.8)
重度月経出血	19	(23.5)	7	(9.5)	26	(16.8)
異常子宮出血	4	(4.9)	1	(1.4)	5	(3.2)
乳房痛	6	(7.4)	7	(9.5)	13	(8.4)
骨盤痛	5	(6.2)	3	(4.1)	8	(5.2)
過少月経	3	(3.7)	2	(2.7)	5	(3.2)
子宮頸管ポリープ	2	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.3)
頻発月経	2	(2.5)	1	(1.4)	3	(1.9)
希発月経	1	(1.2)	8	(10.8)	9	(5.8)
無月経	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
乳頭痛	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
卵巣嚢胞	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
膣分泌物	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
乳房不快感	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(1.3)

皮膚および皮下組織 障害	5	(6.2)	7	(9.5)	12	(7.7)
ざ瘡	4	(4.9)	1	(1.4)	5	(3.2)
湿疹	1	(1.2)	3	(4.1)	4	(2.6)
多汗症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
発疹	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.6)
血管障害	1	(1.2)	1	(1.4)	2	(1.3)
ほてり	1	(1.2)	1	(1.4)	2	(1.3)

MedDRA: Version 24.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

エストロゲン成分による血清タンパク(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総 T₃、総 T₄の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

(解説)

一般的な臨床検査結果に及ぼす影響について記載した。

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

一般的な注意喚起として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国での疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊剤を服用している女性は服用していない女性に比し、3.0~3.5倍高くなるとの報告がある⁶⁰⁾⁻⁶²⁾。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、経口避妊剤を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

15.1.4 外国で、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、経口避妊剤の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

（解説）

15.1.1 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様に外国での疫学調査や市販後調査の結果を記載した。

15.1.2 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様に外国での疫学調査の結果を記載した。

15.1.3 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様に外国での疫学調査の結果を記載した。

15.1.4 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様に、外国において、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告があることから記載した。

15.1.5 性ホルモンが角膜厚に影響を与えることが示唆されていることから記載した。

15.2 本剤の規定投与量を超える曝露量において、反復投与されたサルに心室組織学的変化が観察されたことから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

エストロール水和物及びドロスピレノンを経口曝露量を超える用量（曝露量としてエストロールは約20倍、ドロスピレノンは約3.4倍）で反復投与したサルにおいて、心機能や全身への影響を伴わない心室組織学的変化が観察されている⁶³⁾。

（解説）

本剤の規定投与量を超える曝露量において、併用薬を反復投与されたサルに心室組織学的変化が観察されたことから記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験^{64) -66)}：以下に結果の概略を示す。

成分	試験項目	動物種(例数/群)	投与経路	投与量	結果
E ₄	中枢神経系	雌 SD ラット (n=8)	単回経口投与	0 ^a 、1.5、15 及び 150mg/kg	溶媒対照と比べて 150mg/kg 群における投与 1 時間及び 2 時間後の直腸温のわずかな低下を除き、特記すべき所見はなかった。 E ₄ は 15mg/kg までの用量で中枢神経系に影響を及ぼさないと考えられた。
	心血管系	<i>In vitro</i> hERG チャネルを安定的に発現する HEK-293 細胞 (n=4)	細胞の表面灌流	0 ^b 、28.17 μM	対照群と比較して 28.17 μM で hERG 電流を 7.1%抑制した。
		雌カニクイザル (n=6)	単回経口投与	0 ^a 、1、10 及び 100mg/kg	影響なし
	呼吸器系	雌 SD ラット (n=8)	単回経口投与	0 ^a 、1.5、15 及び 150mg/kg	影響なし
DRSP	中枢神経系	雌カニクイザル (n=5 又は 9)	13 週間反復経口投与	0 ^a 、6 (4 [*])mg/kg	影響なし
	心血管系	雌カニクイザル (n=5 又は 9)	13 週間反復経口投与	0 ^a 、6 (4 [*])mg/kg	影響なし
		雌 Wistar ラット (n=6)	21 日間皮下投与	10mg/日	心拍数および拡張期血圧に対する影響は認められなかったが、day 6~10 以降に収縮期血圧のわずかな低下が誘発された ⁶⁵⁾ 。
		雄自然発症高血圧ラット (n=13)	27 日間皮下投与	10mg/日	細胞外液量及び血漿中 Na ⁺ 濃度を減少させ、溶媒群と比較して血圧を低下させる傾向が示された ⁶⁶⁾ 。
	呼吸器系	雌カニクイザル (n=5 又は 9)	13 週間反復経口投与	0 ^a 、6 (4 [*])mg/kg	影響なし

*：Day 53 に DRSP 単独群の用量を 6mg/kg から 4mg/kg へ減量した。

a：0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液、b：0.1% (v/v) DMSO

(3) その他の薬理試験：

E₄：

・正常ヒト乳腺細胞及びヒト乳癌細胞 MCF-7 の増殖に対する影響 (*in vitro*)
ヒト乳癌細胞 MCF-7 及び正常ヒト乳腺細胞の増殖に対する E₄ の作用を評価した⁶⁷⁾。フェノールレッド不含培養培地中、10nM から 1 μ M までの E₄ 又は 10nM から 0.1 μ M の E₂ に細胞を 72 又は 96 時間曝露させた。 [³H]-チミジンの取り込みを測定して増殖を評価した。
正常ヒト乳腺細胞で、E₄ は試験した濃度範囲 (10nM~1 μ M) で直線的に増殖を促進した。最高濃度の 1 μ M の E₄ で、 [³H]-チミジンの取り込みは対照の 166% であった。正常ヒト乳腺細胞の増殖に対する E₂ の最大作用 (対照の 154%) は 10nM の濃度で得られた。
ヒト乳癌細胞 MCF-7 で、E₄ は検討した全ての濃度 (0.1nM~1 μ M) で最大の増殖刺激を誘発した。E₂ は 0.1nM で同程度の最大効果を示した。

・ヒト乳癌細胞 T47-D の遊走及び浸潤に対する作用 (*in vitro*)
ER 陽性ヒト乳癌細胞 T47-D を用いて、E₄ (0.1~100nM) 及び E₂ (1nM) を単独適用又は併用して適用し、細胞の遊走及び浸潤、アクチンリモデリング並びに膜修飾に対するそれぞれの作用検討した⁶⁸⁾。培養皿から T47-D 細胞単層の一部をかきとり、シトシンアラビノシドで増殖を阻害して、細胞遊走を評価した。
E₄ を単独適用すると、弱いエストロゲンとして T47-D 細胞の遊走及び浸潤が増強したが、その効力は E₂ と比べてかなり低かった。エストロゲン受容体アンタゴニスト (ICI182780) は、細胞遊走に対する E₄ の作用を減弱させた。E₄ を E₂ と共培養すると、T47-D 細胞の E₂ 誘発性遊走及び浸潤が減弱した。

・SHBG の発現に対する影響 (*in vitro*)
ER α を過剰発現させたヒト肝癌由来の Hep89 細胞を用い、SHBG の発現に対する E₄ (0.0001~1 μ mol/L) の作用が蛍光免疫測定法により検討された。その結果、Hep89 細胞における SHBG の発現量は、陰性対照として用いられた ER α を発現していない HepG2 細胞と同様であり、E₄ による SHBG の発現誘導は認められなかった⁴²⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁹⁾：

成分	動物種 性別 (例数/群)	投与経路	投与量	結果
E ₄	雌ラット (n=4)	単回経口 投与	10、100、1000mg/kg	≥100：体重増加量低値 最大非致死量：1000mg/kg
E ₄	雌カニクイ ザル (n=3~4)	単回経口 投与	Day1、3、6 及び 14 にそれぞれ 0 ^a 、1、10、100 及び 1000mg/kg の投与量で単回漸増経口投与した。	≥10：ALP 低値 ≥100：無機リン低値 1000：嘔吐、赤血球数・Hb・PCV低値 最大非致死量：1000mg/kg

a：0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

(2) 反復投与毒性試験⁶⁹⁾ :

成分	動物種 性別 (例数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg) 及び投与期間	結果
E ₄	雌 CD-1 マウス (n=12)	反復経口 投与	0 ^a 、0.03、0.3、3 及び 30mg/kg/日 4 週間	<p>≥0.3 : 体重増加量高値、Cr 低値、脾臓重量高値、脾臓髓外造血、卵管上皮空胞化、乳腺過形成</p> <p>≥3 : 体重高値、尿素低値、肝臓重量高値、大腿骨骨梁増加、肝細胞肥大、下垂体好酸性細胞過形成/肥大、子宮扁平上皮化生、子宮内膜腺肥厚/過形成/拡張/嚢胞、子宮間質細胞過形成</p> <p>30 : 胸腺重量低値、肝クッパー細胞過形成/肥大、胸腺リンパ組織萎縮、腔過角化</p> <p>本試験条件下では、無毒性量は 30mg/kg/日と結論された。この投与量における投与終了時の AUC_{0-last} は 2004ng·hr/mL、C_{max} は 844ng/mL であった。</p>
E ₄	雌 CD-1 マウス (n=10)	反復経口 投与	0 ^a 、0.3、1、3 及び 10mg/kg/日 13 週間	<p>≥0.3 : 副腎被膜下紡錘形細胞過形成、副腎 X 帯の空胞化/変性、腔扁平上皮過形成</p> <p>≥1 : 赤血球数・白血球数・リンパ球数・尿素低値、MCH・網赤血球率高値、脾臓重量高値、子宮腺嚢胞状過形成</p> <p>≥3 : 体重増加量高値、好酸球数・単球数低値、肝臓・子宮重量高値、卵管上皮空胞化</p> <p>10 : MCV・無機リン・ALP 高値、腎重量高値、卵巣黄体の欠如/発達不良</p>
E ₄	雌 SD ラット (n=20 又は 26)	反復経口 投与	0 ^a 、1.5、5 及び 15mg/kg/ 日 26 週間 (対照群、 15mg/kg/日群の最初の 6 例のみ投与後 8 週間の休 薬期間)	<p>投与過誤に起因する瀕死屠殺 : 1.5 (1/20 例)</p> <p>≥1.5 : 体重増加量・体重低値、赤血球数・Hb・PCV・Cr 低値、PT 延長、副腎・腎臓・肝臓重量高値、子宮重量低値、副腎皮質びまん性肥大・嚢胞変性、大腿骨骨梁増加、腎臓褐色色素、肝細胞肥大・微小空胞化、乳腺腺腔拡張、卵巣黄体の欠如/発達不良・間質萎縮、脾臓褐色色素、子宮扁平上皮化生・内膜肥厚、腔上皮肥厚・粘液分泌・好酸球浸潤、性周期停止</p> <p>≥5 : 摂餌量低値、一般状態悪化 (削瘦、円背、脱毛等)、総コレステロール低値、胸腺重量低値、腎尿細管拡張、乳腺小葉/腺房過形成、胸腺リンパ組織萎縮</p> <p>15 : 好中球数・無機リン・総蛋白高値、APTT 延長、A/G 比低値、卵巣重量低値</p> <p>回復性 : あり</p> <p>本試験条件下では、無毒性量は 5mg/kg/日と結論された。この投与量における投与終了時の AUC_{0-last} は 736ng·hr/mL、C_{max} は 238ng/mL であった。</p>
E ₄	雌カニクイ ザル (n=8 又は 12)	反復経口 投与	0 ^a 、1、3 及び 10mg/kg/日 39 週間 (対照群、10 mg/kg/日群の最後の 4 例 のみ 6 週間の投与後の休 薬期間)	<p>≥1 : 体重低値、PT 短縮、Ca・総蛋白・アルブミン・A/G 比・ALP 低値、総コレステロール・ALT 高値、卵巣嚢胞、脱毛、副腎束状帯肥大/空胞化、網状帯萎縮、骨髓脂肪組織増加、肝臓グリコーゲン含量減少、乳腺腺房発達・細胞核大小不同、卵巣黄体欠如・硝子化、卵管上皮肥大/過形成、下垂体好酸性細胞増加、毛包萎縮・空洞化、胸腺リンパ組織萎縮、子宮体部内</p>

				<p>膜萎縮・内膜間質硝子化、子宮頸部上皮肥厚/過形成・頸部腺拡張・扁平上皮化生、脛上皮萎縮、性周期停止</p> <p>≥3：赤血球数・Hb 低値、総ビリルビン高値、脾臓・胸腺重量低値、卵管拡張、卵管内腔拡張・筋層部肥大、子宮頸部慢性炎症</p> <p>10：PCV・GGT 低値、骨髓細胞充実性低下、子宮体部筋層肥大</p> <p>回復性：あり</p> <p>本試験条件下では、無毒性量は 3mg/kg/日と結論された。この投与量における投与終了時の AUC_{0-last} は 328ng・hr/mL、C_{max} は 97.2ng/mL であった。</p>
E ₄ /D RS P	雌カニクイザル(n=5又は9)	反復経口投与	<p>0^a、E₄ 3mg/DRSP 0.6mg、E₄ 10mg/DRSP 2mg、E₄ 30(20*)mg/DRSP 6(4*)mg、E₄ 30(20**)mg、DRSP 6(4**)mg/kg</p> <p>(*Day 50 に一般状態不良/早期屠殺のため、E₄ 30mg/kg/日/DRSP 6mg/kg/日の用量を 20/4mg/kg/日に減量した。 **それに応じて、Day 53 に E₄ 単独群及び DRSP 単独群の用量を減量した。)</p> <p>13 週間+4 週間の休薬期間</p>	<p>死亡・瀕死屠殺：30/6 (4/9 例) (うち 1 例は投与過誤に起因する瀕死屠殺)</p> <p>≥3/0.6：Ca・総蛋白・アルブミン・ALP・GGT 低値、総コレステロール・トリグリセリド高値、胸腺退縮、副腎球状帯肥大、乳腺腺房発達・導管拡張・リンパ球浸潤・細胞核大小不同、卵巣黄体欠如、卵管上皮萎縮、下垂体好酸性細胞増加、毛包萎縮、胸腺リンパ組織萎縮、子宮内膜間質脱落膜化・筋層肥大・頸部肥大・頸部粘液増加、脛上皮萎縮、性周期停止</p> <p>≥10/2：PT 短縮、子宮腫大、副腎網状帯萎縮、骨髓細胞充実性低下、心臓心室/中隔間質の線維化、心筋細胞空胞化、乳腺腺房細胞空胞化、卵胞発達不良、睪島細胞空胞化、子宮体部内膜厚増加</p> <p>30/6 (20/4)：低体温、歯肉蒼白、フルクトサミン低値、腸管系リンパ組織萎縮、心筋細胞肥大、乳腺アポトーシス、脾臓胚中心欠如・辺縁帯減少</p> <p>30/0 (20/0)：Hb・Ca・総蛋白・アルブミン・ALP・フルクトサミン低値、PT 短縮、トリグリセリド・ALT 高値、胸腺退縮、副腎球状帯肥大・網状帯萎縮、腸管系・胸腺リンパ組織萎縮、乳腺腺房発達・導管拡張・リンパ球浸潤・細胞核大小不同・アポトーシス、卵巣黄体欠如・卵胞発達不良、卵管上皮過形成、下垂体好酸性細胞増加、毛包萎縮、子宮体部間質密度上昇・内膜間質硝子化・頸部上皮細胞過形成・頸部扁平上皮化生、性周期停止</p> <p>0/6 (0/4)：アルブミン高値、副腎球状帯肥大・網状帯萎縮、乳腺腺房細胞空胞化・リンパ球浸潤、卵巣黄体欠如、卵管上皮萎縮、睪島細胞空胞化、子宮内膜間質脱落膜化・頸部上皮厚減少、脛上皮萎縮、性周期停止</p> <p>回復性：あり</p> <p>本試験条件下では、無毒性量は E₄ 3mg/DRSP 0.6mg/kg/日であった。これらの投与量における投与終了時の AUC_{0-last} 及び C_{max} は、E₄ では 483ng・hr/mL 及び 173ng/mL、DRSP では 630ng・hr/mL 及び 105ng/mL であった。</p>

a : 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

(3) 遺伝毒性試験⁶⁹⁾ :

E₄

1) 復帰突然変異試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌株の TA1535、TA1537、TA98 及び TA100 又は大腸菌株の WP2 *uvrA* を用いたエームス試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、上限濃度 5000 μ g/プレートまでの濃度で、E₄の変異原性は認められなかった。ネズミチフス菌株 TA102 では、代謝活性化の有無にかかわらず2つの試験で復帰変異コロニー数の増加が認められたが、別の試験施設で実施した3回目の試験では認められなかった。試験施設間の再現性欠如の原因は、完全には明らかではないが、菌株感受性の差を反映している可能性がある。

2) マウスリンフォーマ試験 (*in vitro*)

E₄は、マウスリンフォーマ試験のフォローアップ試験において、代謝活性化の有無にかかわらず、1mM (304 μ g/mL) の限界濃度までの非沈殿濃度において遺伝子突然変異を誘発しなかった。E₄は臨床使用条件下での血漿中濃度 (単回投与 : 18.0ng/mL) の数万倍の濃度においても、哺乳動物細胞系では変異原性を示さないと結論された。

3) *In vivo* 遺伝毒性試験 (ラット)

E₄

2000mg/kg の上限量までの投与量を単回経口投与した雌 Sprague-Dawley ラットの骨髄小核試験で、E₄は陰性であった。

DRSP

一連の標準的な遺伝毒性試験及びヒポキサンチン-グアニン-ホスホリボシルトランスフェラーゼ試験において、遺伝毒性陰性であった^{70)、71)}。DRSP は、ラット肝細胞では不定期 DNA 合成を増加させたが、ヒト肝細胞では増加させなかった⁷²⁾。

(4) がん原性試験：

成分	動物種 性別 (例数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg) 及び投与期間	結果
E ₄	雌 CD-1 マウス (n=100)	経口投与	0 ^a 、0.125、 0.25、0.5 及び 1mg/kg/日 104 週間	子宮及び子宮頸部：≥0.25 で上皮性腫瘍、間 質性腫瘍 乳腺：≥0.5 で乳腺腫瘍 下垂体：1 で前葉腫瘍 E ₄ はマウスにおいて 0.25mg/kg/日以上の投与 量でがん原性を示すと考えられた。 がん原性の認められなかった E ₄ 0.125 mg/kg/ 日での AUC _{0-1last} は 4.60ng·hr/mL、C _{max} は 3.75ng/mL であった。
E ₄	雌 Wistar Han ラット (n=100)	経口投与	0 ^a 、0.08、0.27 及び 0.8mg/kg/ 日 105 週	乳腺：0.8 で乳腺腫瘍 E ₄ はラットにおいて 0.8mg/kg/日以上の投与 量でがん原性を示すと考えられた。 がん原性の認められなかった 0.27mg/kg/日 での AUC _{0-1last} は 18.8ng·hr/mL、C _{max} は 9.99ng/mL であった。

a : 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

(5) 生殖発生毒性試験：

1) 受胎能回復性試験

成分	動物種、 性別 (例数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg) 及び投与期間	結果
E ₄	雌 Wistar Han ラット (n=24)	経口投与	0 ^a 、0.17、0.5、 1.5mg/kg/日 4 週間 その後交配前 3 週間の休薬期間 休薬期間後に未 処置の雄 (8 週 齢) と交配させ た	親動物： ≥0.5 : 体重低値 対照群を含め、妊娠率低値、着床後の胚死亡率 高値 (雄動物の性成熟が不完全であったことが 原因と考察されている) 母体の一般毒性および性周期に関する無毒性 量：0.17mg/kg/日
E ₄	雌 Wistar Han ラット (n=24)	経口投与	0 ^a 、0.17、0.5、 1.5mg/kg/日 4 週間 その後交配前 3 週間の休薬期間 休薬期間後に未 処置の雄 (13 週 齢) と交配させ た	親動物： 1.5 : 体重低値 胚・胎児： 特記すべき所見なし 母体の一般毒性に関する無毒性量：0.5mg/kg/ 日 受胎能および着床までの初期胚発生に関する無 毒性量：1.5mg/kg/日

a : 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

2) 胚・胎児発生に関する試験

成分	動物種 性別 (例数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg) 及び投与期間	結果
E ₄	雌 Wistar Han ラット (n=24)	経口投与	0*、0.3、1、 3mg/kg/日 交尾成立日を G0 として G6~G17 まで (両日を含 む)	親動物： ≥1：摂餌量低値、体重増加量低値 胚・胎児： ≥1：足関節重度屈曲・異常回転 3：前肢上腕骨肥厚、肩甲骨弯曲 胚・胎児発生に関する無毒性量：0.3mg/kg/日
E ₄	雌ニュージ ーランドホ ワイトウサ ギ (n=20)	経口投与	0*、0.05、 0.15、 0.45mg/kg/日 交尾成立日を G0 として G6~G18 まで (両日を含 む、ただし 0.45mg/kg/日群 のみ G6~G15)	親動物： ≥0.15：瀕死屠殺、流産、胚吸収、脱毛、 削瘦、摂餌量低値、体重低値 胚・胎児： ≥0.15：不完全骨化 0.45：生存胎児数低値、後期吸収胚数高値、 着床後胚死亡率高値 母体の生殖パラメータに関する無毒性量、 胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 0.05mg/kg/日と考えられた。母体の生殖パ ラメータに関する無毒性量、胚・胎児発生 に関する無毒性量である 0.05mg/kg/日での AUC _{0-t} は 6.84ng・h/mL であり、臨床曝露量 (AUC _{0-24h} ：81.61 ng・h/mL) の約 0.08 倍で あった。

3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

成分	動物種 性別 (例数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg) 及び投与期間	結果
E ₄	雌 Wistar Han ラット (n=24)	経口投与	0*、0.17、0.5、 1.5mg/kg/日 交尾後 6 日から 18 日+分娩後 1 ~21 日	親動物： ≥0.5：死亡・瀕死屠殺、分娩困難、赤色腔 分泌物、摂餌量低値、体重増加量低値 1.5：四肢蒼白、接触時冷感、立毛、自発運 動低下、虚脱 F1 出生児：≥0.5：死亡/食殺 1.5：出生児数低値、出生後生存率低値 母体の生殖パラメータに関する無毒性量、 胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 0.17mg/kg/日と考えられた。母体の生殖パ ラメータに関する無毒性量、胚・胎児発生 に関する無毒性量 0.17mg/kg/日での AUC _{0-t} は 13.4ng・h/mL であり、臨床曝露量 (AUC _{0- 24h} ：81.61 ng・h/mL) の約 0.16 倍であつた。
DRSP	妊娠 Wistar ラット	皮下投与	0.1~10mg/kg/ 日 交尾後 17~20 日目	抗アンドロゲン活性が認められ、3 及び 10mg/日を皮下投与した妊娠 Wistar ラット では雄胎児の雌性化が認められた ³⁸⁾ 。

*：0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

(6) 局所刺激性試験：該当資料なし

E₄、DRSP 及び配合剤の局所刺激性は、反復経口投与毒性試験において評価した。個別の局所刺激性試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性: 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アリッサ配合錠：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エストロール水和物：該当しない

ドロスピレノン：該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・「アリッサ®配合錠 服用時に注意いただきたいこと」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)

- ・「患者携帯カード」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

E₄:なし

DRSP：ヤーズ配合錠、ヤーズフレックス配合錠 (バイエル)

<同効薬>

レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデスク配合錠、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠

7. 国際誕生年月日

2021年3月5日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アリッサ配合錠	2024年9月24日	30600AMX00250 000	2024年11月20日	2024年12月3日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2024年9月～2032年9月

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
アリッサ配合錠	2482013F1020	2482013F1020	129781201	622978101

14. 保険給付上の注意

該当なし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 公益社団法人日本産科婦人科学会一般社団法人日本女性医学学会. OC・LEPガイドライン 2020年度版
- 2) Benoit T et al., *Am J Pathol.* 2017 ;187(11):2499-2507. (PMID: 28827141)
- 3) Gérard C et al., *Oncotarget* . 2015 ;6(19):17621-36. (PMID: 26056044)
- 4) Abot A et al., *EMBO Mol Med.* 2014 ;6(10):1328-46. (PMID: 25214462)
- 5) Bulun SE et al., *Semin Reprod Med.* 2010 ;28(1):36-43. (PMID: 20104427)
- 6) Yu K et al., *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:827724. (PMID: 35295981)
- 7) Bulun SE et al., *Endocr Rev.* 2019;40(4):1048-1079. (PMID: 30994890)
- 8) Vercellini P et al., *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75. (PMID: 24366116)
- 9) Bulun SE et al., *Semin Reprod Med* . 2010;28(1):44-50. (PMID: 20108182)
- 10) Bulun SE et al., *Mol Cell Endocrinol* . 2006;248(1-2):94-103. (PMID: 16406281)
- 11) Burney RO et al., *Endocrinology* . 2007;148(8):3814-26. (PMID: 17510236)
- 12) Patiño-García D et al., *Biomedicines.* 2023;11(4):1169. (PMID: 37189786)
- 13) Mawet M et al., *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):463-75. (PMID: 26212489)
- 14) Douxfils J et al., *Contraception.* 2020;102(6):396-402. (PMID: 32956694)
- 15) 社内資料：社内資料：日本人子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.26）
- 16) 社内資料：日本人又は白人健康女性を対象とした海外第Ⅰ相試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.16）
- 17) 社内資料：日本人健康女性を対象とした国内第Ⅱ相試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.20）
- 18) 社内資料：健康女性を対象とした海外第Ⅱ相試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.5）
- 19) 社内資料：肝障害女性を対象とした海外第Ⅰ相試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.17）
- 20) 社内資料：腎障害女性を対象とした海外第Ⅰ相試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.18）
- 21) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.19）
- 22) 社内資料：QTc試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.14）
- 23) Duijkers IJM et al., *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):476-89. (PMID: 26394847)
- 24) Apter D et al., *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(4):260-267. (PMID: 28641030)
- 25) Apter D et al., *Contraception.* 2016;94(4):366-73. (PMID: 27153745)
- 26) 社内資料：月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.27）
- 27) Harada T et al., *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583-1588. (PMID: 18164001)
- 28) Harada T et al., *Fertil Steril.* 2011;95(6):1928-31. (PMID: 21420678)
- 29) 社内資料：月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の安全性併合解析（2024年9月24日承認、CTD2.7.4.2.1.1.3.3）
- 30) Visser M, et al. *Climacteric.* 2008;11 Suppl 1: 64-68. (PMID: 18464025)
- 31) Pollow K, et al. *Contraception.* 1992; 46: 561-574. (PMID: 1493716)
- 32) Krattenmacher R. *Contraception.* 2000; 62: 29-38. (PMID: 11024226)
- 33) 社内資料：ヒトエストロゲン受容体相対結合親和性（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.1.1）
- 34) 社内資料：エストロゲン活性及び抗エストロゲン活性に関するトランス活性化試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.1.2）
- 35) Bennink HJTC et al., *Climacteric.* 2008;11 Suppl 1:2-14. (PMID: 18464016)
- 36) Gérard C et al., *J Endocrinol.* 2015 ;224(1):85-95. (PMID: 25359896)

- 37) 社内資料：雌ウサギにおける排卵及び着床の抑制試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.6.1)
- 38) Muhn P et al., *Contraception*. 1995 ;51(2):99-110. (PMID: 7750297)
- 39) 社内資料：ラットにおける組織分布（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4)
- 40) Blode H et al., *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2001;6(3):167-71. (PMID: 11763981)
- 41) 社内資料：ES-T33 試験報告書
- 42) Hammond GL et al., *Climacteric*. 2008 ;11 Suppl 1:41-6. (PMID: 18464022)
- 43) 社内資料：0031-104試験報告書
- 44) 社内資料：MIT-Es0001-C105-UTN/14 試験報告書
- 45) 社内資料：0031-106試験報告書
- 46) 社内資料：0031-102 試験報告書
- 47) 社内資料：0031-101 試験報告書
- 48) 社内資料：0031-105 試験報告書
- 49) Blode H. Pharmacokinetics of drospirenone. *Gynaecol Forum*. 2002;7(1): 18-22.
- 50) 社内資料：Es0001-NC-012 試験報告書
- 51) Blode H et al., *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(4):284-97. (PMID: 22680989)
- 52) 社内資料：PR3100試験報告書
- 53) 社内資料：Es0001-NC-011試験報告書
- 54) 社内資料：PR3099試験報告書
- 55) 社内資料：MIT-Do001-C102試験報告書
- 56) 社内資料：MIT-Do001-C103試験報告書
- 57) Schürmann R et al., *J Clin Pharmacol*. 2006;46(8):867-75. (PMID: 16855071)
- 58) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験/ES-T03（2024年9月24日承認、CTD 4.2.3.5.2-03)
- 59) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験/ES-T19（2024年9月24日承認、CTD 4.2.3.5.2-05)
- 60) de Bastos M, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. (PMID: 24590565)
- 61) Peragallo Urrutia R et al., *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 380-389. (PMID: 23969809)
- 62) Manzoli L et al., *Drug Saf*. 2012;35:191-205. (PMID: 22283630)
- 63) 社内資料：サルを用いたエストロール水和物及びドロスピレノンの併用による13週間反復投与毒性試験/0030-NC-002（2024年9月24日承認、CTD 4.2.3.2-10)
- 64) 社内資料：安全性薬理試験
- 65) Krattenmacher R., *Gynecol Endocrinol* 1996;10(Suppl 2):183-185.
- 66) Berger V et al., *Contraception*. 1992;46(1):83-97. (PMID: 1424626)
- 67) 社内資料：PR3032試験報告書
- 68) 社内資料：PR3101試験報告書
- 69) 社内資料：毒性試験
- 70) Lang R et al., *Environ Mol Mutagen*. 1993;21(3):272-304. (PMID: 8462531)
- 71) Reimann R et al., *Environ Mol Mutagen*. 1996;28(2):133-44. (PMID: 8844995)
- 72) Martelli A et al., *Mutat Res*. 2003;536(1-2):69-78. (PMID: 12694747)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は経口避妊薬として2021年3月にカナダで初めて承認され、2024年6月時点ではEU、米国をはじめ12の国又は地域で承認されている。

国	製品名	承認年月
欧州（ドイツ、オーストリア、ポーランド、ハンガリー、ベルギー、スロバキア、イタリア、フランス、チェコ、ポルトガル、オランダ、スペイン、フィンランド、クロアチア、スウェーデン、ブルガリア、デンマーク、ノルウェー、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、スロベニア、ルクセンブルク）	Drovelis、 Lydisilka	2021年5月
アメリカ合衆国	Nextstellis	2021年4月
カナダ	Nextstellis	2021年3月
オーストラリア	Nextstellis	2021年11月
スイス	Drovelis	2022年5月
ロシア	Esteretta	2021年9月
ブラジル	Nextstellis	2023年4月
台湾	Alyssa	2022年9月
タイ	Nextstellis	2022年9月
香港	Alyssa	2022年11月
エクアドル	Drovelis	2022年11月
チリ	Drovelis	2023年1月

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

[効能又は効果]

月経困難症

[用法及び用量]

1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（ピンク色錠から開始する）28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、カテゴリーB3と評価されている（2024年月）。

オーストラリア分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans. The use of any medicine during pregnancy requires careful consideration of both risks and benefits by the treating health professional. This must not be used as the sole basis of decision making in the use of medicines during pregnancy. The TGA does not provide advice on the use of medicines in pregnancy for specific cases. More information is available from obstetric drug information services in your State or Territory.
----	--

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
エストロール又はエストロール水和物を用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験では、臨床曝露量未満に相当する用量から胚毒性及び胎児毒性作用が認められている⁵⁹⁾、⁶⁰⁾。[2.17、8.16、8.17 参照]

9.6 授乳婦

投与しないことが望ましい。類薬において、母乳の量的質的低下や母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Discontinue NEXTSTELLIS if pregnancy occurs, because there is no reason to use hormonal contraceptives during pregnancy [see Contraindications (4)].

Epidemiologic studies and metaanalyses have not found an increased risk of genital or nongenital birth defects (including cardiac anomalies and limb-reduction defects) following exposure to COCs before conception or during early pregnancy. Reproductive toxicity studies performed with E₄ alone have shown expected pharmacologic effects in animals, which are considered consistent with estrogen exposure.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4 percent and 15 to 20 percent, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

Contraceptive hormones and/or metabolites are present in human milk. COCs can reduce milk production in breast-feeding females. This reduction can occur at any time but is less likely to occur once breast-feeding is well established. When possible, advise the nursing woman to use other methods of contraception until she discontinues breast-feeding [see also Dosage and Administration (2.1)]. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for NEXTSTELLIS and any potential adverse effects on the breast-fed child from NEXTSTELLIS or from the underlying maternal condition.

After oral administration of /DRSP 3 mg/EE 30 µg, about 0.02% of the DRSP dose was excreted into the breast milk of postpartum females within 24 hours. This results in a potential maximal daily dose of less than 1 µg DRSP in an infant.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉碎：該当資料なし
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性：該当資料なし

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

患者向け資料：「アリッサ®配合錠 服用時に注意いただきたいこと」

(https://www.pmda.go.jp/RMP/www/670109/9fb03322-5f4d-40cf-a685-054e33685ebd/670109_2482013F1020_01_001RMPm.pdf)

「患者携帯カード」(https://www.pmda.go.jp/RMP/www/670109/9fb03322-5f4d-40cf-a685-054e33685ebd/670109_2482013F1020_02_001RMPm.pdf)