

審議結果報告書

平成 30 年 6 月 11 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジェミーナ配合錠
[一 般 名] レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 8 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 6 月 8 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 5 月 22 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ジェミーナ配合錠
[一 般 名] レボノルゲストレル/エチニルエストラジオール
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 28 日
[剤形・含量] 1錠中にレボノルゲストレル 0.09 mg 及びエチニルエストラジオール 0.02 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

月経困難症

[用法及び用量]

下記のいずれかを選択する。

- 1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を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日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
- 1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を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、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 3 月 23 日

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

申請品目

- [販 売 名] ジェミーナ配合錠
[一 般 名] レボノルゲストレル/エチニルエストラジオール
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にレボノルゲストレル 0.09 mg 及びエチニルエストラジオール 0.02 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

月経困難症

[申請時の用法・用量]

下記の用法・用量のいずれかを選択する。

1. 周期投与

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。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. 連続投与

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 77 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 84 日間を投与 1 クールとし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85 日目から次のクールの錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、合成黄体ホルモンである LNG 0.09 mg 及び合成卵胞ホルモンである EE 0.02 mg を含有する低用量 EP 配合剤である。本剤の有効成分である LNG 及び EE を配合した薬剤として、本邦においては、アンジュ 21 及び同 28（現アンジュ 21 錠及び同 28 錠）並びにトリキュラー21 及び同 28（現トリキュラー錠 21 及び同錠 28）が、いずれも 1999 年に「避妊」の効能・効果で承認されている。これらはいずれも LNG 及び EE を、それぞれ 0.050 mg 及び 0.030 mg、0.075 mg 及び 0.040 mg 並びに 0.125 mg 及び 0.030 mg の 3 用量の錠剤を組み合わせた三相性の避妊薬である。また、海外において本剤は開発・承認されていないが、米国において本剤と同一有効成分を同一量含有する製剤（LNG 0.09 mg 及び EE 0.02 mg 含有製剤）が、2007 年に「避妊」の効能・効果で承認されている。

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と定義され、激しい下腹痛及び腰痛を主とした症候群であり（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編、日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会; 2017. 143-4）、本邦において一相性の低用量 EP 配合剤が月経困難症の効能・効果で承認されているが、LNG 及び EE を配合した一相性の製剤は承認されていない。以上の状況を踏まえ、申請者は、2012 年から黄体ホルモンとして LNG を配合した一相性 EP 配合剤の開発を開始し、今般、国内の臨床試験成績等に基づき、「月経困難症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、海外において低用量 EP 配合剤は、英国では子宮内膜症及び月経困難症の適応を、ドイツでは月経困難症の適応を各々有しており、米国及びカナダでは期待されるヘルス・ベネフィットとして子宮内膜症及び月経困難症に対する効果が添付文書に記載されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 LNG

2.1.1.1 特性

LNG は白色の粉末であり、性状、融点、溶解性、吸湿性、立体化学及び結晶多形について検討されている。LNG の化学構造は、MS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR) により確認されている。LNG は 6 つの不斉中心を有するが、単一の立体構造の化合物である。

2.1.1.2 製造方法

LNG は、MF に登録されている原薬（MF 登録番号：[REDACTED]）が用いられ、既承認製剤の製造に使用している原薬と [REDACTED]。

2.1.1.3 原薬の管理

LNG の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（IR）、旋光度、融点、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、エチニル基の量（電位差滴定法）、乾燥減量、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.1.4 原薬の安定性

LNG で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。なお、LNG は光に不安定であることが既知であることから、本申請にあたり、新たな光安定性試験は実施されていない。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋	60 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	+高密度ポリエチレン容器 ^a	6 カ月

a：高密度ポリエチレン製キャップで施栓したボトル

以上より、LNG のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に充填し、高密度ポリエチレンボトル又はドラムに入れ、高密度ポリエチレン製キャップで施栓し遮光して室温保存するとき、60 カ月と設定された。

2.1.2 EE

EE は、日局収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号：[REDACTED]）が用いられ、既承認製剤の製造に使用している原薬と[REDACTED]。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に LNG 及び EE を、それぞれ 0.09 mg 及び 0.02 mg 含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、タルク及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、乾燥、整粒、顆粒混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、[REDACTED] 工程が重要工程とされ、重要工程、[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験 [LNG（呈色反応及び蛍光反応）、EE（呈色反応）]、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性試験（HPLC）]、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP ^a	24 カ月
中間的試験		30℃	65%RH		12 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

a：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装したもの

以上より、製剤の有効期間は、PTP 包装し、遮光して室温保存するとき 24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、原薬及び製剤の品質について、提出された資料及び以下の検討から、概ね適切に管理されているものと考え、適切な条件で実施予定の分析法バリデーションの結果を踏まえ、審査報告(2)において最終的に判断したい(2.R.1 参照)。

2.R.1 LNGの分析法バリデーションについて

LNGの純度試験(類縁物質、残留溶媒)及び定量法の室内再現精度について、申請者の実施した分析法バリデーションは、検討事項としている変動要因の因子に対して十分な条件数で実施されていなかったことから、機構は、適切な条件で再度分析法バリデーションを実施する必要があると判断した。再度実施された分析法バリデーションの結果に基づく機構の判断については審査報告(2)に記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験に関する資料として、本剤と同一の有効成分を含有する避妊薬である[REDACTED]、[REDACTED]の承認申請時資料が[REDACTED]、提出された。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。ラットに LNG 1 又は 2 mg/kg を単回皮下投与した試験、及びラットに EE 0.008 又は 0.512 mg/kg を反復経口投与した試験において、いずれも媒体群と比較して、子宮内膜の増殖等に作用する FSH 及び LH の血清中濃度が低下した(CTD 4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2)。したがって、LNG 及び EE を含有する本剤は、FSH 及び LH の血清中濃度を低下させ、子宮内膜増殖を抑制すること等により、月経困難症に対する有効性を示すと推定できるものとする。

機構は、提出された非臨床試験成績において、本剤の有効成分である LNG 及び EE それぞれによる下垂体からの LH 及び FSH の分泌抑制作用が示されており、子宮内膜増殖抑制作用及び排卵抑制作用を有することが推定されることから、本剤の月経困難症に対する有効性は期待できるものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験に関する資料として、本剤と同一の有効成分を含有する[REDACTED]、[REDACTED]の承認申請時資料が[REDACTED]、提出された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された LNG 及び EE の配合剤を用いた非臨床薬物動態試験の成績から、本剤の非臨床薬物動態に関しては適切に評価されていると判断する。

LNG 及び EE 投与期間中及び投与終了後それぞれにおける月経開始 3～24 日目までの血清中 E₂、プロゲステロン、FSH 及び LH の AUC は表 4 のとおりであり、いずれも LNG 及び EE の投与期間中は投与終了後と比較して低値を示した。

表 4 E₂、プロゲステロン、FSH 及び LH の AUC

投与群	測定対象	例数	月経開始 3～24 日目までの AUC ^a	
			投与期間中	投与終了後
LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg	E ₂	13	488.42±777.69	4200.04±2049.37
	プロゲステロン	13	13.248±14.901	98.937±82.715
	FSH	13	67.820±32.803	92.842±22.436
	LH	13	66.152±49.374	136.287±64.158
LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg	E ₂	13	562.73±939.98	3244.77±921.19
	プロゲステロン	13	8.888±5.640	78.853±50.669
	FSH	13	89.979±27.092	101.743±22.748
	LH	13	77.844±37.394	154.657±50.618

a：単位は、E₂では pg·day/mL、プロゲステロンでは ng·day/mL、FSH 及び LH では mIU·day/mL

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 NPC-16-2 試験における LNG 及び EE の検討用量について

申請者は、NPC-16-2 試験における LNG 及び EE の検討用量の妥当性について、以下のように説明した。EP 配合剤の月経困難症に対する有効性は、EP 配合剤の避妊に対する有効性と同様に、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用によってもたらされると考える。したがって、NPC-16-2 試験における検討用量は、LNG 及び EE の PK 及び薬力学的作用の国内外差を検討した上で、海外で避妊を適応として承認されている LNG 及び EE 配合剤の用量を設定する計画とした。

日本人健康成人女性を対象に、PK 及び薬力学的作用の検討を目的として実施した NPC-16-1 試験において、LNG の検討用量として、LNG 及び EE を有効成分とする EP 配合剤のうち、米国で避妊薬として承認され、各有効成分の含量が最も少ない Lybrel (LNG 0.09 mg 及び EE 0.02 mg) と同一の用量を選択した。また、EE の検討用量として、本邦において月経困難症を効能・効果として承認されている EP 配合剤の EE の含量のうち最も少ない 0.02 mg に加えて、本邦で既承認の EP 配合剤開発時の臨床試験において EE の超低用量製剤は低用量製剤と比較して不正性器出血の発現が多いとの知見を得ていたことから、患者及び医師の選択枝を増やすことを考慮し、海外において避妊薬として承認されている LNG 及び EE を有効成分とする一相性の低用量 EP 配合剤の EE の含量である 0.03 mg も選択した。NPC-16-1 試験の結果、日本人に LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの LNG 及び EE の PK パラメータは、外国人に LNG 及び EE を同一用法・用量で投与したときと類似していた (表 5)。また、外国人に LNG 0.09 mg 及び EE 0.02 mg を投与したときの薬力学的作用に関する試験成績は得られていないものの、NPC-16-1 試験において日本人に対して E₂、プロゲステロン、FSH 及び LH の分泌抑制作用が認められており (表 4)、当該結果は、本邦で月経困難症を効能・効果として承認されている EP 配合剤の臨床試験で認められた結果と同様であった (「ルナベル配合錠 LD、同配合錠 ULD」承認時資料)。したがって、LNG 0.09 mg 及び EE 0.02 mg を投与することにより、日本人において十分な子宮内膜増殖抑制作用及び排卵抑制作用が認められると考えた。なお、NPC-16-1 試験において LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg を反復投与したとき、LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg と同様に、E₂、プロゲステロン、FSH 及び LH の分泌抑制作用が認められたが、既承認の EP 配合剤において血栓症に関する安全性速報 (ブルーレター) が配付されたこと、及び EE の用量が 0.03～0.04 mg の場合と比較して 0.02 mg の場合に静脈血栓塞栓症及び

肺塞栓症の発現リスクが低くなるとの報告 (BMJ. 2009; 339: b2890、BMJ. 2016; 353: i2002) があることも踏まえ、NPC-16-2 試験における LNG 及び EE の検討用量は LNG 0.09 mg 及び EE 0.02 mg を選択することが妥当と判断した。

表 5 LNG 及び EE を 1 日 1 回反復経口投与後の PK パラメータ

測定対象	対象	例数 (例)	評価時点 (日目)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (時間)	t _{1/2} (時間)
LNG	日本人 ^a	13	21	67.0±29.6	5.26±1.82	1.27±0.39	28.4±6.98
	外国人 ^b	18	14	68±36	5.4±2.1	1.7±1.4	—
		18	28	74±41	5.7±2.1	1.3±0.8	36±19
EE	日本人 ^a	13	21	0.603±0.241	0.067±0.032	1.62±0.82	14.3±3.42
	外国人 ^b	16	14	0.695±0.361	0.0727±0.0372	1.4±0.5	—
		16	28	0.717±0.351	0.0744±0.0297	1.4±0.5	21±7

a : NPC-16-1 試験

b : Lybrel (本剤と有効成分及びその含量が同一の避妊薬) の臨床試験データ

機構は、以下のように考える。NPC-16-1 試験の成績及び申請者の説明から、LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg を反復投与したときの LNG 及び EE の PK に明らかな国内外差は認められていないと判断する。一方で、LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg を投与したときの薬力学的作用に関する国内外差を検討可能な試験成績は得られておらず、NPC-16-2 試験における検討用量の設定方針に関する申請者の説明を踏まえると、NPC-16-2 試験における LNG 及び EE の検討用量の薬力学的作用からの妥当性は直接的に示されていたとは言い難い。既承認の EP 配合剤の臨床試験成績との比較から、LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg の投与により、既承認の EP 配合剤と同程度の E₂ 及びプロゲステロンの分泌抑制作用が認められており、日本人において十分な子宮内膜増殖抑制作用及び排卵抑制作用が得られることが示唆されたこと、及び血栓症のリスクを考慮して、EE の検討用量としてより低用量を選択したことは理解できることから、NPC-16-2 試験における LNG 及び EE の検討用量として LNG 0.09 mg 及び EE 0.02 mg を選択したことについて一定の妥当性はあると考えるが、日本人月経困難症患者における本剤の用法・用量については、NPC-16-2 試験における有効性及び安全性も踏まえて検討する必要がある (7.R.5 参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す 2 試験が提出された (PK については、6.2 参照)。

表 6 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	NPC-16-1	III	健康成人女性	28	LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg 又は LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与する。	安全性 PK
	国内	NPC-16-2	III	月経困難症患者	251	本剤 28 日周期投与群 : 1 日 1 回本剤 1 錠を 21 日間連続経口投与した後、プラセボを 7 日間連続経口投与し、それを繰り返す。 本剤 84 日周期投与群 : 1 日 1 回本剤 1 錠を 77 日間連続経口投与した後、プラセボを 7 日間連続経口投与し、それを繰り返す。 プラセボ群 : 1 日 1 回プラセボを連続経口投与する。	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（NPC-16-1 試験、CTD5.3.4.1-1、実施期間 2014 年 3 月～2014 年 7 月）

日本人健康成人女性を対象に、LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg 又は LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの PK 及び薬力学的作用を検討する目的で、無作為化非盲検試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg 群 14 例、LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg 群 14 例、合計 28 例）。

主な選択基準は、自然月経周期が 25～38 日、月経周期の変動幅が 6 日以内、Body Mass Index が 18.0～26.0、及び 20～35 歳の日本人健康成人女性とされた。

治験薬が投与された 28 例（LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg 群：14 例、LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg 群：14 例）全例が安全性解析対象症例とされた。

有害事象の発現割合は、LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg 群及び LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg 群ともに 71.4% (10/14 例) であった。いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、頭痛（LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg 群 6 例、LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg 群 5 例、以下同順）、不正子宮出血（5 例、4 例）、下腹部痛（2 例、3 例）、悪心（2 例、2 例）、希発月経（2 例、2 例）、嘔吐（2 例、1 例）であった。試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 国内第Ⅲ相試験（NPC-16-2 試験、CTD5.3.5.1-1、実施期間 2015 年 2 月～2017 年 1 月）

日本人月経困難症患者を対象に、本剤 28 日周期投与方法又は本剤 84 日周期投与方法の有効性、並びに長期投与時（52 週間）の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内 18 施設で実施された（目標症例数：各群 80 例、計 240 例）。

ベースライン観察期に 1 回の月経周期を確認した後、次の月経周期の 3±2 日目から、表 7 に示した用法・用量で本剤又はプラセボを 1 日 1 錠一定の時刻に投与することとされた。なお、1 月経周期は性器出血の有無によらず 28 日間と定義された。

表 7 NPC-16-2 試験の用法・用量

投与群	用法・用量
本剤 28 日周期投与群	1 日 1 回本剤 1 錠を 21 日間連続経口投与した後、プラセボを 7 日間連続経口投与し、それを繰り返す。
本剤 84 日周期投与群	1 日 1 回本剤 1 錠を 77 日間連続経口投与した後、プラセボを 7 日間連続経口投与し、それを繰り返す。
プラセボ群	1 日 1 回プラセボを連続経口投与する。

投与期間は 52 週間とされ、本剤 84 日周期投与群は治験薬投与開始 49 週から 52 週まで、プラセボ群は治験薬投与開始 17 週から 52 週まで、本剤を 28 日周期投与方法で投与された。

主な選択基準は、ベースライン観察期の月経周期が 25～31 日であり、ベースライン観察期の月経困難症スコア（各項目のスコアの和、表 8）が 3 点以上である 16 歳以上の器質性又は機能性月経困難症患者とされた。また、月経困難症の症状及びそれ以外の症状に対する鎮痛薬の併用は可能とされた。

表 8 月経困難症スコア

項目	程度	内容	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）の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

251例が無作為化され、被験者の申し入れによる中止2例（本剤28日周期投与群及びプラセボ群各1例）及び来院しなくなった1例（本剤84日周期投与群1例）を除く、248例（本剤28日周期投与群：82例、本剤84日周期投与群：86例、プラセボ群：80例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、投与期間が短く有効性のデータが得られなかった2例（本剤28日周期投与群1例及びプラセボ群1例、投与期間はそれぞれ4及び12日）及び妊娠のため1月経周期以降の有効性データを不採用とした1例（プラセボ群1例）を除いた245例（本剤28日周期投与群：81例、本剤84日周期投与群：86例、プラセボ群：78例）がFASとされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目は、「月経困難症スコアのベースラインからの変化量」とされ、1～3月経周期の各月経周期で得られた月経困難症スコアの平均値を投与後値としたベースラインからの変化量に基づき評価された。治験責任医師及び治験分担医師は、被験者が「くすりの日記」に記録した毎日の性器出血の状況及び鎮痛薬の使用状況を、被験者の来院時に確認し、疼痛に関する問診結果と合わせて月経の有無を判断した。なお、治験責任医師又は治験分担医師が、「月経が発来していない」と判断した月経周期の月経困難症スコアは0とされた。

① 治験薬投与開始から3月経周期までの有効性

有効性の主要評価項目とされた、月経困難症スコアのベースラインからの変化量は表9のとおりであり、本剤28日周期投与群及び本剤84日周期投与群はそれぞれプラセボ群との間に有意差が認められた。

表 9 月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	例数	ベースライン ^a	1～3月経周期の 平均値 ^a	ベースライン からの変化量 ^a	ベースライン からの変化量 ^{b,c}	変化量の プラセボ群との差 ^{b,c}	p値 ^{c,d}
本剤28日 周期投与群	81	4.2±0.96	2.4±1.76	-1.8±1.56	-1.8±0.12	-0.9±0.16	<0.001
本剤84日 周期投与群	86	4.2±0.91	1.1±1.70	-3.1±1.79	-3.1±0.12	-2.2±0.16	<0.001
プラセボ群	78	4.2±1.07	3.3±1.55	-0.9±1.48	-0.9±0.13	—	—

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：投与群と観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造にCompound Symmetryを仮定した混合効果モデル

d：シミュレーション法により検定の多重性を調整

② 長期投与時（治験薬投与開始から13月経周期まで）の有効性

各月経周期における月経困難症スコアのベースラインからの変化量は表 10 のとおりであり、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群のいずれにおいても、本剤の有効性は 13 月経周期（投与 52 週）まで維持された。

表 10 各月経周期における月経困難症スコアのベースラインからの変化量（FAS）

月経周期	本剤 28 日周期投与群			本剤 84 日周期投与群 ^a			プラセボ群 ^b		
	例数	月経困難症スコア	ベースラインからの変化量	例数	月経困難症スコア	ベースラインからの変化量	例数	月経困難症スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン	81	4.2±0.96	—	86	4.2±0.91	—	78	4.2±1.07	—
1	81	2.4±1.83	-1.8±1.72	86	1.0±1.69	-3.2±1.76	78	3.7±1.47	-0.5±1.33
2	81	2.4±1.78	-1.8±1.63	84	0.7±1.37	-3.5±1.60	75	3.3±1.53	-0.9±1.41
3	79	2.3±1.69	-1.9±1.29	80	1.7±1.87	-2.6±1.89	74	3.0±1.59	-1.3±1.61
4	78	2.6±1.92	-1.6±1.62	80	1.0±1.65	-3.2±1.78	73	2.8±2.05	-1.5±2.15
5	76	2.2±1.81	-2.0±1.55	79	0.4±1.09	-3.9±1.39	72	2.2±1.79	-2.0±1.76
6	75	1.9±1.78	-2.3±1.44	79	1.3±1.63	-2.9±1.66	69	1.9±1.72	-2.3±1.79
7	74	2.0±1.79	-2.2±1.51	77	0.8±1.49	-3.5±1.55	69	1.9±1.70	-2.3±1.80
8	73	1.9±1.65	-2.3±1.43	76	0.3±0.85	-4.0±1.05	68	1.8±1.66	-2.4±1.69
9	73	1.6±1.69	-2.6±1.50	73	1.0±1.21	-3.3±1.43	65	2.0±1.69	-2.3±1.75
10	72	1.9±1.69	-2.3±1.49	71	0.9±1.57	-3.4±1.74	64	2.0±1.72	-2.3±1.71
11	72	1.7±1.62	-2.5±1.27	70	0.6±1.27	-3.7±1.39	62	1.7±1.59	-2.6±1.64
12	70	1.6±1.56	-2.6±1.45	71	1.2±1.69	-3.1±1.68	60	1.9±1.73	-2.4±1.62
13	69	1.5±1.62	-2.7±1.50	71	1.5±1.72	-2.8±1.84	60	2.0±1.73	-2.3±1.44

平均値±標準偏差

a：13 月経周期のみ本剤 28 日周期投与法で投与

b：5 月経周期から 13 月経周期までは本剤 28 日周期投与法に切替え

① 治験薬投与開始から 3 月経周期までの安全性

治験薬投与開始から 3 月経周期までの有害事象の発現割合は、本剤 28 日周期投与群、本剤 84 日周期投与群及びプラセボ群でそれぞれ 78.0%（64/82 例）、98.8%（85/86 例）及び 63.8%（51/80 例）であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤 28 日周期投与群 (82 例)	本剤 84 日周期投与群 (86 例)	プラセボ群 (80 例)
不正子宮出血	50.0% (41)	90.7% (78)	25.0% (20)
ウイルス性上気道感染	15.9% (13)	23.3% (20)	16.3% (13)
頭痛	13.4% (11)	17.4% (15)	11.3% (9)
希発月経	9.8% (8)	59.3% (51)	5.0% (4)
悪心	9.8% (8)	10.5% (9)	7.5% (6)
下腹部痛	8.5% (7)	22.1% (19)	8.8% (7)
月経過多	7.3% (6)	17.4% (15)	1.3% (1)
無月経	0.0% (0)	8.1% (7)	0.0% (0)

発現割合（例数）

治験薬投与開始から 3 月経周期までに重篤な有害事象は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤 28 日周期投与群で 1 例（変形性脊椎症 1 例）、本剤 84 日周期投与群で 3 例（悪心、倦怠感、不正子宮出血各 1 例）、プラセボ群で 3 例（傾眠及び末梢性浮腫、精神障害、悪心各 1 例）に発現した。本剤 28 日周期投与群に発現した変形性脊椎症の 1 例以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれの群においても死亡例は認められなかった。

②長期投与時（治験薬投与開始から13月経周期まで）の安全性

治験薬投与開始から13月経周期までの有害事象の発現割合は、本剤28日周期投与群、本剤84日周期投与群及びプラセボ群で、それぞれ95.1%（78/82例）、98.8%（85/86例）及び96.3%（77/80例）であり、いずれかの群で5%以上発現した有害事象は、表12のとおりであった。

表12 いずれかの群で5%以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤28日周期投与群 (82例)	本剤84日周期投与群 ^a (86例)	プラセボ群 ^b (80例)
不正子宮出血	72.0% (59)	95.3% (82)	61.3% (49)
ウイルス性上気道感染	47.6% (39)	43.0% (37)	41.3% (33)
希発月経	24.4% (20)	86.0% (74)	32.5% (26)
月経過多	19.5% (16)	32.6% (28)	17.5% (14)
頭痛	19.5% (16)	23.3% (20)	20.0% (16)
悪心	15.9% (13)	12.8% (11)	11.3% (9)
下腹部痛	13.4% (11)	31.4% (27)	18.8% (15)
子宮内膜症	7.3% (6)	7.0% (6)	1.3% (1)
尿中蛋白陽性	7.3% (6)	9.3% (8)	6.3% (5)
齲歯	6.1% (5)	2.3% (2)	1.3% (1)
胃腸炎	6.1% (5)	5.8% (5)	3.8% (3)
背部痛	4.9% (4)	10.5% (9)	6.3% (5)
上腹部痛	4.9% (4)	3.5% (3)	6.3% (5)
口腔咽頭痛	3.7% (3)	5.8% (5)	2.5% (2)
歯痛	3.7% (3)	4.7% (4)	6.3% (5)
インフルエンザ	3.7% (3)	1.2% (1)	8.8% (7)
過少月経	2.4% (2)	7.0% (6)	2.5% (2)
卵巣嚢胞	2.4% (2)	1.2% (1)	5.0% (4)
無月経	1.2% (1)	31.4% (27)	0% (0)
外陰腫そう痒症	1.2% (1)	5.8% (5)	1.3% (1)

発現割合（例数）

a：13月経周期のみ本剤を28日周期投与法で投与

b：5月経周期から13月経周期までは本剤を28日周期投与法に切替え

4月経周期から13月経周期までに発現した重篤な有害事象は、本剤28日周期投与群2例（埋伏歯及び顎骨嚢胞、感染性腸炎各1例）、本剤84日周期投与群4例（子宮内膜症、発熱及び肝機能異常、細菌性扁桃炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害各1例）、プラセボ群2例（虫垂炎、サイトメガロウイルス感染各1例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤28日周期投与群1例（月経困難症1例）、本剤84日周期投与群3例（バセドウ病、子宮頸部スミア異常、悪心各1例）、プラセボ群で2例（子宮内膜症、悪心各1例）に発現し、月経困難症及び悪心の各1例以外は治験薬との因果関係が否定された。治験薬との因果関係ありとされた月経困難症及び悪心については、いずれも治験薬中止後に消失した。死亡例は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、NPC-16-2試験における有効性の主要評価項目を「月経困難症スコアのベースラインからの変化量」とし、1~3月経周期の各月経周期で得られた月経困難症スコアの平均値を投与後値としたベースラインからの変化量に基づき評価を行ったことの妥当性について、以下のように説明した。NPC-16-2

試験においては、本剤 28 日周期投与方法及び本剤 84 日周期投与方法を設定した。本邦で月経困難症を効能・効果として承認されている EP 配合剤の国内第Ⅲ相試験において、当該薬剤を 28 日周期投与方法（1 日 1 錠 21 日間投与後 7 日間休薬し、それを繰り返す）で投与したとき、1、2 及び 3 月経周期における月経困難症スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ -2.10 ± 1.70 、 -2.13 ± 1.71 及び -2.10 ± 1.50 であり、1 月経周期から月経困難症スコアが低下し、月経困難症スコアのベースラインからの変化量は 1~3 月経周期で同程度であった（「ルナベル配合錠 LD、同配合錠 ULD」承認時資料）。当該知見から、本剤の 28 日周期投与方法についても 1 月経周期から有効性が期待でき、かつ 1~3 月経周期で同程度の有効性が期待できると考えたことから、1~3 月経周期の各月経周期で得られた月経困難症スコアの平均値に基づき本剤の有効性を評価することは妥当と考えた。また、本剤 84 日周期投与方法と本剤 28 日周期投与方法との違いは、休薬の時期（表 7）のみであり、本剤 84 日周期投与方法を用いた際の 1~3 月経周期の各月経周期の有効性は本剤 28 日周期投与方法を下回することは想定されないことから、本剤 84 日周期投与方法の 1 投与周期（1~3 月経周期）で得られた月経困難症スコアの平均値で評価することは妥当と考えた。以上より、NPC-16-2 試験の主要評価項目は妥当と考える。

機構は、NPC-16-2 試験の主要評価項目とされた「月経困難症スコアのベースラインからの変化量」のプラセボ群と本剤群との差の臨床的意義も含めて、本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NPC-16-2 試験の主要評価項目について、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群のプラセボ群に対する優越性がそれぞれ示され（表 9）、プラセボ群と比較してそれぞれ 1 段階及び 2 段階程度の月経困難症スコアの改善が認められたことは、臨床的に意義のある結果であったと考える。また、4 月経周期以降の各月経周期における月経困難症スコアのベースラインからの変化量は、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群のいずれにおいても、13 月経周期まで同程度の変化量で推移した（表 10）。

各月経周期における月経時の骨盤痛を評価した VAS のベースラインからの変化量は表 13 のとおりであり、1~3 月経周期のいずれにおいても本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群ではプラセボ群と比較して大きく低下した。また、4 月経周期以降の各月経周期における月経時の骨盤痛を評価した VAS のベースラインからの変化量は、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群のいずれにおいても、13 月経周期まで同程度の変化量で推移した。

表 13 各月経周期における月経時の骨盤痛を評価した VAS のベースラインからの変化量 (FAS)

月経周期	本剤 28 日周期投与群			本剤 84 日周期投与群 ^a			プラセボ群 ^b		
	例数	VAS	ベースラインからの変化量	例数	VAS	ベースラインからの変化量	例数	VAS	ベースラインからの変化量
ベースライン	81	55.3±23.11	—	86	53.0±20.73	—	78	50.0±20.86	—
1	81	30.7±26.02	-24.6±27.99	86	10.4±17.59	-42.6±26.31	78	46.2±24.56	-3.8±23.33
2	81	32.6±26.34	-22.8±24.80	84	7.4±15.93	-45.0±24.50	75	42.8±25.37	-7.5±24.26
3	79	30.4±24.73	-25.2±25.00	80	21.5±26.74	-31.2±29.89	74	37.6±24.01	-13.0±24.84
4	78	31.0±24.98	-24.3±27.31	80	10.9±19.55	-41.8±27.89	73	35.3±27.48	-15.2±29.14
5	76	25.2±23.26	-30.0±26.24	79	4.7±13.00	-48.0±24.58	72	25.1±22.98	-25.5±26.36
6	75	20.9±22.05	-34.3±25.86	79	16.6±22.31	-36.2±27.43	69	23.4±22.73	-27.1±23.40
7	74	21.2±21.36	-34.5±27.56	77	8.9±18.07	-44.2±26.53	69	20.7±22.10	-29.9±23.93
8	73	19.3±20.37	-36.4±28.77	76	2.1±6.20	-51.4±21.46	68	20.9±20.49	-29.5±22.01
9	73	17.0±19.82	-38.7±27.04	73	11.8±17.09	-41.9±25.93	65	22.9±23.28	-27.5±23.93
10	72	21.0±23.63	-34.5±28.35	71	8.9±17.74	-44.8±26.81	64	20.8±21.66	-29.5±23.18
11	72	17.2±19.33	-38.3±25.04	70	7.4±16.49	-46.1±25.79	62	17.3±20.05	-32.4±25.53
12	70	14.2±16.24	-41.1±25.63	71	12.8±20.41	-40.9±27.59	60	19.2±21.65	-30.6±25.59
13	69	14.6±17.65	-41.0±26.85	71	18.4±22.21	-35.3±28.68	60	22.8±24.60	-27.1±26.02

平均値±標準偏差

a : 13 月経周期のみ本剤 28 日周期投与法で投与

b : 5 月経周期から 13 月経周期までは本剤 28 日周期投与法に切替え

なお、月経困難症の診断別の月経困難症スコアのベースラインからの変化量は表 14 のとおりであり、いずれの投与法においても、月経困難症の診断の別によらず同程度の変化量であった。

以上より、月経困難症患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。

表 14 月経困難症の診断別の月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

月経困難症の診断	投与群	例数	ベースラインからの変化量 ^a
器質性月経困難症	本剤 28 日周期投与群	40	-1.7±0.18
	本剤 84 日周期投与群	42	-3.3±0.17
	プラセボ群	40	-0.9±0.18
機能性月経困難症	本剤 28 日周期投与群	41	-1.9±0.18
	本剤 84 日周期投与群	44	-2.8±0.17
	プラセボ群	38	-0.8±0.18

最小二乗平均値±標準誤差

a: 投与群と観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造に Compound Symmetry を仮定した混合効果モデル

機構は、以下のように考える。NPC-16-2 試験の主要評価項目を「月経困難症スコアのベースラインからの変化量」とし、1~3 月経周期の各月経周期で得られた月経困難症スコアの平均値を投与後値としたベースラインからの変化量に基づき評価することの妥当性について、本邦で月経困難症を効能・効果として 28 日周期投与法 (21 日間投与後 7 日間休薬し、それを繰り返す) で承認されている EP 配合剤の臨床試験において、月経困難症スコアのベースラインからの変化量が 1~3 月経周期の各月経周期で同程度であったこと、及び本剤 84 日周期投与法については 1 投与周期中全体の症状を評価する観点を踏まえ、NPC-16-2 試験の本剤 28 日周期投与法及び本剤 84 日周期投与法の有効性を治験薬投与開始から 3 月経周期までの平均値で評価する計画としたことには一定の妥当性がある。加えて、NPC-16-2 試験の結果、本剤 28 日周期投与群における月経困難症スコアのベースラインからの変化量は、1~3 月経周期で概ね同程度に推移していたこと、及び本剤 84 日周期投与群において 1 投与周期中 (1~3 月経周期) に得ら

れた月経困難症スコアに大きな変動はなかったこと（表 10）を踏まえると、「月経困難症スコアのベースラインからの変化量」に基づき評価した NPC-16-2 試験の主要評価項目の結果に基づき本剤の有効性を評価することは可能である。

NPC-16-2 試験の結果、主要評価項目である「月経困難症スコアのベースラインからの変化量」について、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群のプラセボ群に対する優越性がそれぞれ示されており、当該結果は月経困難症の効能・効果を有する既承認の EP 配合剤の臨床試験成績と同程度であることから、NPC-16-2 試験の主要評価項目の結果は臨床的に意義のあるものと判断した。また、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群のいずれにおいても、月経困難症スコアのベースラインからの変化量は 13 月経周期まで維持されており、月経時の骨盤痛を評価した VAS についても同様であったことから、本剤長期投与時における有効性は示されたと考える。さらに、本剤の投与により、機能性月経困難症と器質性月経困難症で同程度の月経困難症スコアの改善が認められた。

以上のことから、本剤の月経困難症に対する有効性は示されたものと判断した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、日本人月経困難症患者における本剤 28 日周期投与法及び本剤 84 日周期投与法の安全性は忍容可能と判断する。

7.R.2.1 NPC-16-2 試験における有害事象の発現状況について

申請者は、NPC-16-2 試験で発現した主な有害事象について、以下のように説明した。治験薬投与開始から 3 月経周期までに発現した主な有害事象（表 11）は、いずれもプラセボ群と比較して本剤のいずれかの投与群で発現割合が高かった。これらの有害事象について、全ての症例で本剤との因果関係が否定されたウイルス性上気道感染以外の有害事象は、既承認の EP 配合剤でも発現することが報告されている事象であった。また、本剤長期投与時における安全性について、NPC-16-2 試験の治験薬投与開始から 13 月経周期までに発現した主な有害事象（表 12）のうち、ウイルス性上気道感染、子宮内膜症、尿中蛋白陽性、齲歯、胃腸炎、口腔咽頭痛、歯痛、インフルエンザ及び外陰腫そう痒症はいずれの事象も全ての症例で本剤との因果関係が否定された。その他の有害事象については、投与周期を重ねるにつれて発現割合が高くなる事象はなく、本剤の長期投与によって新たに発現が懸念される事象はなかった。

月経困難症の診断別の有害事象の発現状況について、治験薬投与開始から 3 月経周期までに発現した有害事象のうち、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群のいずれかにおいて、器質性月経困難症患者と機能性月経困難症患者の間で発現割合に 10%以上の差が認められた事象は表 15 のとおりであった。下腹部痛については、本剤群で認められた月経困難症の診断別の発現割合の差はプラセボ群でも同様に認められていた。また、月経過多については、重症度は全て軽度であり、月経過多による中止例はなかったこと、無月経については、本剤 84 日周期投与による月経の頻度の低減が反映されたものと考えことから、月経困難症の診断によって発現割合に差があったものの、器質性又は機能性の別によって特に注意を要する有害事象には該当しないと考える。なお、ウイルス性上気道感染は、治験薬との因果関係が全て否定された。

表 15 月経困難症の診断の別で発現割合に 10%以上の差があった有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤 28 日周期投与群		本剤 84 日周期投与群		プラセボ群	
	器質性 月経困難症 (40 例)	機能性 月経困難症 (42 例)	器質性 月経困難症 (42 例)	機能性 月経困難症 (44 例)	器質性 月経困難症 (42 例)	機能性 月経困難症 (38 例)
下腹部痛	2.5 (1)	14.3 (6)	14.3 (6)	29.5 (13)	2.4 (1)	15.8 (6)
月経過多	5.0 (2)	9.5 (4)	11.9 (5)	22.7 (10)	0.0 (0)	2.6 (1)
無月経	0.0 (0)	0.0 (0)	14.3 (6)	2.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
ウイルス性上気道感染	7.5 (3)	23.8 (10)	21.4 (9)	25.0 (11)	19.0 (8)	13.2 (5)

発現割合 (例)

機構は、以下のように考える。NPC-16-2 試験の治験薬投与開始から 3 月経周期までに発現した主な有害事象は表 11 のとおりであり、本剤との因果関係が否定されたウイルス性上気道感染以外の有害事象は、いずれも月経困難症の効能・効果を有する既承認の EP 配合剤で認められている既知の事象であった。これらのうち、不正子宮出血、希発月経、月経過多及び無月経については、EP 配合剤投与が性器出血のプロファイルに影響を及ぼすことが既承認の EP 配合剤の使用実績から広く知られていることを踏まえ、性器出血プロファイル全体について検討し、臨床的に許容可能と判断する (7.R.2.2 参照)。その他の有害事象 (頭痛、悪心及び下腹部痛) については、NPC-16-2 試験の治験薬投与開始から 13 月経周期までに、中等度の頭痛及び悪心が各 1 例認められたものの、それ以外は全て軽度であり、これらの有害事象の発現割合は、既承認の EP 配合剤による発現割合の範囲内であったことから、臨床的に許容可能と判断する。

本剤長期投与時における安全性について、NPC-16-2 試験の治験薬投与開始から 13 月経周期までに発現した主な有害事象のうち因果関係が否定されなかった事象について、治験薬投与開始から 3 月経周期までと比較して発現割合が増加している事象は認められるものの、投与周期を重ねるにつれて発現割合が高くなる事象はなく、本剤の長期投与によって新たに発現が懸念される事象はないとの申請者の説明は妥当と判断する。

月経困難症の診断別の有害事象の発現状況に関する申請者の説明、並びに器質性疾患の増悪に関する説明及び注意喚起 (7.R.2.3.2 参照) は妥当である。

以上より、NPC-16-2 試験で本剤投与時に認められた有害事象の発現状況は、得られたベネフィットを考慮すると臨床上許容可能と判断する。

7.R.2.2 不正子宮出血の発現状況及び性器出血のプロファイルについて

機構は、NPC-16-2 試験における治験薬投与開始から 13 月経周期までの不正子宮出血の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高かったこと (表 12) を踏まえ、本剤投与時の性器出血が臨床的に許容されるのか説明するよう求めた。

申請者は、NPC-16-2 試験における不正子宮出血の発現状況及び性器出血のプロファイルについて、以下のように説明した。各月経周期における性器出血が認められた日数は表 16 のとおりであり、各月経周期における本剤投与期間中及び休薬期間中の性器出血の程度別の発現割合は表 17 及び 18、各月経周期における不正子宮出血が認められた日数及び不正子宮出血の程度別の発現割合はそれぞれ表 19 及び 20 のとおりであった。

本剤 28 日周期投与群では、性器出血が認められた日数は、1 月経周期が最も多く、2 月経周期以降減少し、その後同程度で推移した（表 16）。いずれの投与周期においても、性器出血のほとんどは休薬期間中（各投与周期の 22～28 日目）に認められ（図 1）、投与期間中に認められた性器出血のほとんどは通常の月経量よりも少ないものであった（表 17）。また、本剤 28 日周期投与群において有害事象として認められた不正子宮出血はいずれも非重篤であったこと、及び不正子宮出血のために治験が中止された被験者は認められなかったことも踏まえると、本剤 28 日周期投与群における性器出血のプロファイルについては臨床的に許容されると考えた。

本剤 84 日周期投与群では、性器出血が認められた日数は、いずれの投与周期においても、投与周期内の 1 月経周期に最も少なく、2 月経周期以降増加する傾向が認められた（表 16）。休薬期間中（各投与周期の 78～84 日目）に性器出血が認められた被験者の割合は、本剤 28 日周期投与群の休薬期間中（各投与周期の 22～28 日目）と同程度であり、投与周期を重ねるにつれて減少する傾向が認められた（図 1 及び表 18）。本剤投与期間中における性器出血が認められた被験者の割合については、各投与周期の 28 日目以降（2 月経周期以降）、本剤 28 日周期投与群と比較して高く推移したものの、1 投与周期と比較して 2 投与周期以降減少する傾向が認められ（図 1）、性器出血の程度は「ごく少量（点状出血程度）」又は「通常の月経量より少ない」の出血がほとんどであった（表 17）。本剤 84 日周期投与群において有害事象として認められた不正子宮出血はいずれも非重篤であり、不正子宮出血のために治験が中止された被験者 1 例（投与期間 49 日、出血の程度は軽度）についても処置なく回復したことを踏まえると、本剤 84 日周期投与群における性器出血のプロファイルについても臨床的に許容されると考えた。

表 16 各月経周期における性器出血が認められた日数（安全性解析対象集団）

月経周期	本剤 28 日周期投与群			本剤 84 日周期投与群		
	例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]	例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]
1	81	12.3±4.94	11.0 [4, 24]	86	11.4±7.83	9.0 [2, 28]
2	80	8.0±4.17	6.0 [3, 20]	81	17.5±9.31	20.0 [0, 28]
3	79	7.8±4.03	7.0 [3, 22]	80	18.8±9.16	23.0 [0, 28]
4	78	7.5±3.91	6.0 [3, 23]	79	4.7±4.23	4.0 [0, 15]
5	76	7.0±3.00	6.0 [2, 18]	79	12.0±8.85	12.0 [0, 28]
6	75	6.7±2.97	6.0 [0, 17]	79	13.4±8.58	11.0 [0, 28]
7	74	7.4±3.95	6.0 [0, 20]	77	5.1±5.69	4.0 [0, 28]
8	73	7.0±3.55	6.0 [3, 22]	74	12.3±8.92	11.5 [0, 28]
9	73	6.6±3.06	6.0 [0, 16]	74	12.7±9.52	9.5 [0, 28]
10	72	6.4±3.11	6.0 [0, 21]	71	4.8±4.85	4.0 [0, 20]
11	72	6.7±3.41	6.0 [1, 20]	71	10.6±8.75	9.0 [0, 28]
12	70	7.7±4.30	6.0 [3, 19]	71	12.2±9.59	9.0 [0, 28]

表 17 各月経周期の投与期間中における性器出血の程度別の発現割合（安全性解析対象集団）

月経 周期	本剤 28 日周期投与群						本剤 84 日周期投与群					
	全観測 数 ^a	性器出血の程度 ^b					全観測 数 ^a	性器出血の程度 ^b				
		なし	1	2	3	4		なし	1	2	3	4
1	1701	66.3% (1127)	17.9% (304)	9.2% (157)	4.9% (83)	1.8% (30)	2408	59.3% (1427)	20.8% (500)	13.8% (333)	5.0% (121)	1.1% (27)
2	1680	85.2% (1431)	8.8% (148)	4.5% (76)	1.2% (20)	0.3% (5)	2268	37.5% (850)	38.4% (872)	20.3% (460)	3.4% (77)	0.4% (9)
3	1659	86.6% (1436)	9.2% (153)	3.1% (51)	1.0% (16)	0.2% (3)	1680	36.4% (611)	39.1% (657)	18.8% (315)	5.3% (89)	0.5% (8)
4	1638	86.4% (1416)	8.9% (145)	3.0% (49)	1.5% (25)	0.2% (3)	2212	83.2% (1840)	8.0% (177)	5.7% (126)	2.4% (52)	0.8% (17)
5	1596	88.5% (1412)	6.8% (109)	3.7% (59)	0.9% (15)	0.1% (1)	2212	57.2% (1265)	23.9% (528)	14.9% (330)	3.5% (77)	0.5% (12)
6	1575	89.5% (1409)	6.0% (94)	2.9% (46)	1.6% (25)	0.1% (1)	1659	57.7% (957)	26.2% (434)	13.7% (227)	2.1% (35)	0.4% (6)
7	1554	87.8% (1365)	7.1% (110)	3.3% (51)	1.5% (24)	0.3% (4)	2156	81.7% (1761)	10.4% (224)	5.2% (112)	2.0% (43)	0.7% (16)
8	1533	87.5% (1341)	8.5% (130)	2.2% (33)	1.6% (24)	0.3% (5)	2072	56.0% (1161)	27.8% (575)	12.9% (268)	2.7% (56)	0.6% (12)
9	1533	89.6% (1374)	6.2% (95)	2.9% (45)	1.2% (19)	0.0% (0)	1554	59.9% (931)	25.5% (396)	11.1% (173)	3.0% (47)	0.5% (7)
10	1512	90.3% (1366)	5.9% (89)	2.7% (41)	1.0% (15)	0.1% (1)	1988	82.8% (1647)	10.3% (204)	4.3% (86)	2.0% (39)	0.6% (12)
11	1512	89.5% (1353)	7.4% (112)	2.1% (31)	0.9% (14)	0.1% (2)	1988	62.0% (1232)	22.4% (446)	12.1% (241)	2.9% (58)	0.6% (11)
12	1470	84.7% (1245)	7.4% (109)	5.2% (76)	2.5% (37)	0.2% (3)	1491	61.5% (917)	25.4% (379)	10.5% (157)	2.1% (31)	0.5% (7)

発現割合（観測数）

a：例数×投与日数（本剤 28 日周期投与群は例数×21 日、本剤 84 日周期投与群は例数×28 日又は例数×21 日）。

b：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

表 18 各月経周期の休薬期間中における性器出血の程度別の発現割合（安全性解析対象集団）

月経 周期	本剤 28 日周期投与群						本剤 84 日周期投与群					
	全観測 数 ^a	性器出血の程度 ^b					全観測 数 ^a	性器出血の程度 ^b				
		なし	1	2	3	4		なし	1	2	3	4
1	567	25.6% (145)	21.7% (123)	31.2% (177)	18.9% (107)	2.6% (15)	0	—	—	—	—	—
2	560	29.8% (167)	20.2% (113)	27.1% (152)	19.8% (111)	3.0% (17)	0	—	—	—	—	—
3	553	28.6% (158)	19.9% (110)	32.4% (179)	16.5% (91)	2.7% (15)	560	22.5% (126)	25.5% (143)	28.0% (157)	19.3% (108)	4.6% (26)
4	546	33.5% (183)	19.6% (107)	28.9% (158)	15.2% (83)	2.7% (15)	0	—	—	—	—	—
5	532	34.6% (184)	21.2% (113)	25.9% (138)	16.4% (87)	1.9% (10)	0	—	—	—	—	—
6	525	35.8% (188)	18.5% (97)	27.8% (146)	15.6% (82)	2.3% (12)	553	35.1% (194)	23.5% (130)	24.2% (134)	13.9% (77)	3.3% (18)
7	518	31.3% (162)	20.1% (104)	29.3% (152)	16.0% (83)	3.3% (17)	0	—	—	—	—	—
8	511	37.6% (192)	17.6% (90)	30.1% (154)	12.3% (63)	2.3% (12)	0	—	—	—	—	—
9	511	36.2% (185)	19.2% (98)	28.8% (147)	13.9% (71)	2.0% (10)	518	39.0% (202)	27.2% (141)	20.3% (105)	9.7% (50)	3.9% (20)
10	504	37.1% (187)	20.2% (102)	27.2% (137)	13.7% (69)	1.8% (9)	0	—	—	—	—	—
11	504	36.5% (184)	21.2% (107)	28.0% (141)	12.5% (63)	1.8% (9)	0	—	—	—	—	—
12	490	35.5% (174)	25.1% (123)	25.1% (123)	12.9% (63)	1.4% (7)	497	41.0% (204)	25.6% (127)	18.7% (93)	12.5% (62)	2.2% (11)

発現割合（観測数）

a：例数×休薬日数（7日）

b：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

表 19 各月経周期における不正子宮出血が認められた日数^a（安全性解析対象集団）

月経 周期	本剤 28 日周期投与群			本剤 84 日周期投与群		
	例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]	例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]
1	81	3.5±5.12	0.0 [0, 18]	86	5.8±7.80	0.0 [0, 23]
2	80	1.9±4.26	0.0 [0, 16]	81	13.6±10.20	11.0 [0, 28]
3	79	1.6±3.33	0.0 [0, 16]	80	13.0±9.66	14.0 [0, 28]
4	78	1.1±2.51	0.0 [0, 13]	79	1.5±3.03	0.0 [0, 15]
5	76	0.8±2.52	0.0 [0, 15]	79	8.8±9.23	8.0 [0, 28]
6	75	0.8±2.52	0.0 [0, 13]	79	8.0±8.75	5.0 [0, 27]
7	74	1.5±3.92	0.0 [0, 19]	77	2.0±4.40	0.0 [0, 25]
8	73	1.3±3.42	0.0 [0, 20]	74	9.5±9.62	7.0 [0, 28]
9	73	0.8±2.15	0.0 [0, 9]	74	8.0±9.44	3.5 [0, 28]
10	72	0.5±1.55	0.0 [0, 8]	71	2.2±4.30	0.0 [0, 20]
11	72	1.1±2.94	0.0 [0, 15]	71	8.0±8.97	5.0 [0, 28]
12	70	2.1±4.29	0.0 [0, 19]	71	7.5±9.06	4.0 [0, 28]

a：治験責任（分担）医師が不正子宮出血と判断した日数

表 20 各月経周期における不正子宮出血の程度別の発現割合（安全性解析対象集団）

月経周期	本剤 28 日周期投与群						本剤 84 日周期投与群					
	全観測数 ^a	不正子宮出血の程度 ^b					全観測数 ^a	不正子宮出血の程度 ^b				
		なし	1	2	3	4		なし	1	2	3	4
1	2268	87.5% (1984)	8.8% (199)	3.0% (69)	0.5% (11)	0.2% (5)	2408	79.2% (1906)	14.4% (346)	5.9% (141)	0.6% (15)	0.0% (0)
2	2240	93.2% (2088)	4.2% (95)	1.9% (42)	0.5% (11)	0.2% (4)	2268	51.3% (1163)	33.2% (752)	13.9% (315)	1.5% (33)	0.2% (5)
3	2212	94.4% (2089)	3.8% (83)	1.7% (38)	0.1% (2)	0.0% (0)	2240	53.5% (1199)	30.0% (673)	12.4% (277)	3.5% (78)	0.6% (13)
4	2184	95.9% (2095)	3.3% (71)	0.3% (6)	0.5% (10)	0.1% (2)	2212	94.5% (2091)	3.5% (78)	1.4% (32)	0.5% (10)	0.0% (0)
5	2128	97.0% (2064)	1.8% (39)	0.9% (19)	0.3% (6)	0.0% (0)	2212	68.5% (1515)	19.5% (432)	10.0% (221)	1.8% (40)	0.2% (4)
6	2100	97.1% (2040)	1.9% (40)	0.6% (13)	0.3% (6)	0.0% (1)	2212	71.3% (1578)	18.7% (414)	8.7% (192)	1.1% (24)	0.2% (4)
7	2072	94.6% (1961)	3.2% (67)	1.9% (40)	0.2% (4)	0.0% (0)	2156	92.9% (2004)	5.3% (114)	1.5% (32)	0.2% (5)	0.0% (0)
8	2044	95.4% (1950)	3.7% (75)	0.4% (9)	0.5% (10)	0.0% (0)	2072	66.2% (1372)	22.6% (469)	9.8% (203)	1.4% (28)	0.0% (0)
9	2044	97.2% (1986)	1.5% (31)	1.1% (22)	0.2% (5)	0.0% (0)	2072	71.3% (1478)	19.2% (398)	7.7% (159)	1.7% (36)	0.0% (0)
10	2016	98.1% (1978)	1.3% (27)	0.5% (11)	0.0% (0)	0.0% (0)	1988	92.3% (1834)	5.8% (116)	1.5% (30)	0.4% (7)	0.1% (1)
11	2016	96.2% (1939)	3.3% (67)	0.4% (9)	0.0% (1)	0.0% (0)	1988	71.5% (1422)	18.8% (373)	9.1% (181)	0.5% (10)	0.1% (2)
12	1960	92.3% (1810)	3.6% (71)	2.8% (55)	1.1% (21)	0.2% (3)	1988	73.3% (1458)	19.0% (377)	6.7% (133)	0.8% (16)	0.2% (4)

発現割合（観測数）

a：例数×28日

b：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

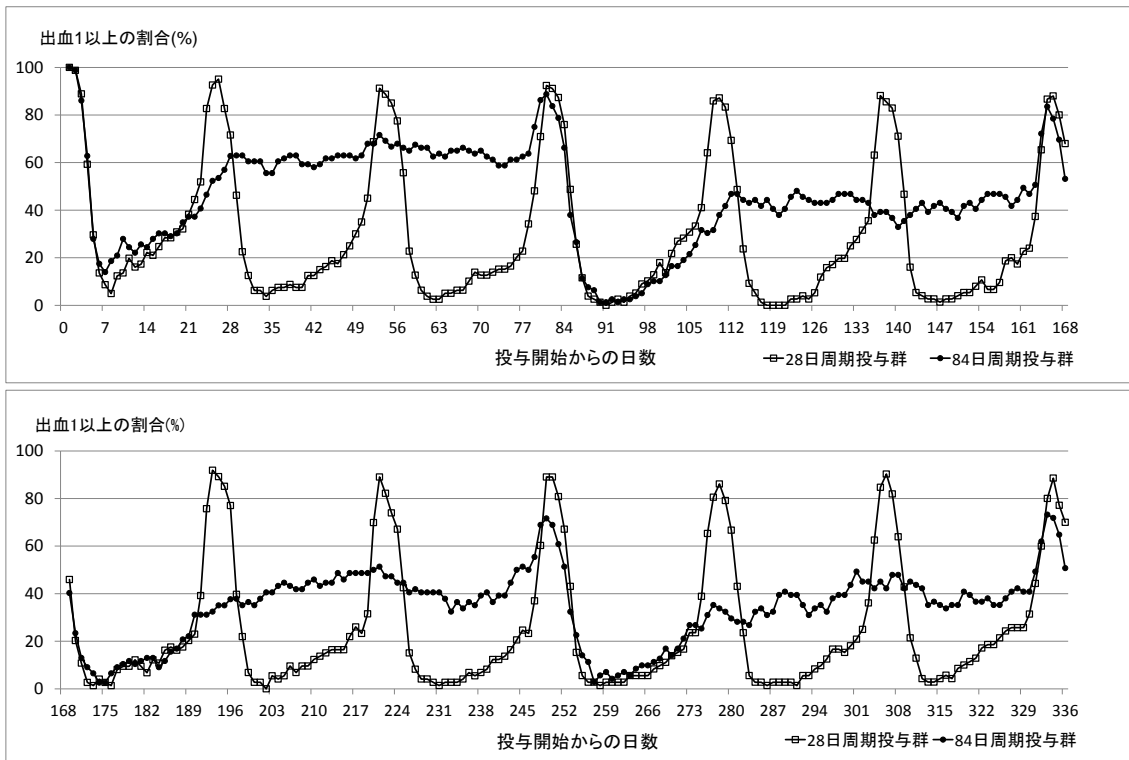


図 1 性器出血が認められた被験者の割合（安全性解析対象集団）

1 段目：1～6 月経周期、2 段目：7～12 月経周期

機構は、以下のように考える。NPC-16-2 試験において、本剤投与期間中の性器出血の程度は、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群のいずれにおいても「ごく少量（点状出血程度）」の割合が最も多く、「通常の月経量」や「通常の月経量より多い」程度の出血が認められた症例はほとんどいなかった（表 17）。また、いずれの投与方法においても休薬期間中に発現した性器出血は通常の月経量を超える出血はほとんど認められておらず、ホルモンの消退に起因する出血が発現したと考えられるものであった（表 18）。各投与周期における性器出血が認められた日数は、本剤 28 日周期投与群では、最初の投与周期（1 月経周期）は 12.3 ± 4.94 日で、以降の投与周期（2 月経周期以降）では、変動はあるが少なくなる傾向であった。本剤 84 日周期投与群では、最初の投与周期（1~3 月経周期）内では、休薬期間がある 3 月経周期で最も多く 18.8 ± 9.16 日となり、以降の投与周期においても、投与周期内の傾向は、最初の投与周期と同様に 3 月経周期で最も多い傾向を示したものの、投与周期を重ねるにつれて投与周期毎の性器出血が認められた日数は少なくなる傾向であった（表 16）。

各投与群において有害事象として報告された不正子宮出血の発現割合は、本剤 28 日周期投与群では 72.0%、本剤 84 日周期投与群では 95.3%であり、重症度の内訳は、本剤 28 日周期投与群では全て軽度、本剤 84 日周期投与群では、軽度が 91.9%、中等度が 3.5%であった。不正子宮出血による投与中止例は本剤 84 日周期投与群で 1 例のみであり、処置なく回復した。患者による「くすりの日記」に基づく不正子宮出血の程度の内訳を確認すると、本剤投与期間中の性器出血の程度と同様、「ごく少量（点状出血程度）」の割合が最も多く、「通常の月経量」や「通常の月経量より多い」程度の出血を認められた症例はほとんどいなかった（表 20）。加えて、NPC-16-2 試験の本剤 28 日周期投与群における不正子宮出血の発現割合は既承認の EP 配合剤を 28 日周期投与方法で投与した臨床試験における発現割合（81.1%（206/254 例））を上回るものではなかった（「ルナベル配合錠 LD、同配合錠 ULD」承認時資料）。

以上を踏まえると、いずれの投与方法においても、本剤を用いた際にほとんどの症例で不正子宮出血を含め、通常の月経とは異なる性器出血プロファイルを経験するものの、上述したとおり、NPC-16-2 試験において本剤投与期間中の性器出血の程度は「ごく少量（点状出血程度）」が最も高い割合で認められ、「通常の月経量」以上の性器出血はほとんど認められなかったこと、及び不正子宮出血の程度も投与期間中の性器出血と同様であり、かつ重症度はほとんどが軽度で、投与を中止した症例は 1 例のみであったことを考慮すれば、臨床使用にあたって大きな問題となるようなものではないと判断する。なお、両投与方法を医療現場に提供する場合は、安全性の観点からの注意喚起に加え、患者が自らのニーズに合った投与方法を選択するための一助とすることも目的として、各投与方法における性器出血プロファイルについて資材等により適切に医療現場に情報提供を行うことが重要と判断する。

7.R.2.3 EP 配合剤の投与に関連した有害事象について

7.R.2.3.1 血栓症について

機構は、EP 配合剤の重篤な副作用として血栓症が知られていること、及び既承認の EP 配合剤投与時の血栓症の発現に関して、厚生労働省からの指示に基づき医療機関に安全性速報（ブルーレター）が配布されていることを踏まえ、本剤による血栓症の発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、本剤による血栓症の発現リスクについて、以下のように説明した。本剤の国内臨床試験（NPC-16-1 試験及び NPC-16-2 試験）において、血栓症の発現は認められていない。EP 配合剤の血栓症の発現リスクについては、配合する合成黄体ホルモンの種類が異なるものも含まれるが EE の用量が 0.03 ~ 0.04 mg の場合と比較して 0.02 mg の場合に静脈血栓塞栓症及び肺塞栓症の発現リスクが低くなると

いう報告 (BMJ. 2009; 339: b2890、BMJ. 2016; 353: i2002) 、並びに合成黄体ホルモンの中でも LNG は血栓症の発現リスクが低いという報告 (BMJ. 2016; 353: i2002) がある。また、米国生殖医学会のガイドラインにおいて、ドロスピレノンや第 3 世代の合成黄体ホルモンを含む避妊薬では、LNG 又はノルエチステロンを含む避妊薬と比較して血栓症の発現リスクがわずかに高いとされている (Fertil Steril 2017; 107: 43-51) 。したがって、EE 0.02 mg と LNG の配合剤である本剤は、他の EP 配合剤と比較して血栓症の発現リスクが低減していることが期待できると考える。しかしながら、血栓症は EP 配合剤の重篤な副作用として知られている事象であり、本剤についても血栓症が発現する可能性は否定できないことから、添付文書等を用いて血栓症について注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。EP 配合剤の重篤な副作用として知られる血栓症について、申請者は、他の EP 配合剤と比較して本剤では血栓症の発現リスクの低減が期待できる旨説明しているが、本剤と他の EP 配合剤の血栓症の発現リスクを比較した臨床試験成績等はなく、現時点で提示された情報からは、本剤の血栓症の発現リスクが他の EP 配合剤と比べ高くない可能性は示されているものの、低いとは判断できない。本剤の国内臨床試験では発現は認められていないとはいえ、EP 配合剤による血栓症の発現リスクに関する公表文献 (BMJ. 2009; 339: b2890) 等を踏まえると、本剤の国内臨床試験 (NPC-16-1 試験及び NPC-16-2 試験) は、本剤による血栓症の発現リスクの多寡を評価しうる規模であったとは判断できないことを考慮すると、本剤投与時にも血栓症の発現には十分な注意が必要であり、他の EP 配合剤と同様、添付文書で注意喚起する必要がある。また、血栓症により致死的な転帰に至る可能性を低減するためには血栓症が疑われる初期症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、医療機関を受診することが重要であることから、それを徹底するために、患者向け資材の作成及び配布が必要であると判断する。

7.R.2.3.2 その他の有害事象について

申請者は、既承認の EP 配合剤の情報を踏まえ、本剤投与時に発現する可能性のある有害事象について、以下のように説明した。既承認の EP 配合剤の情報から、乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、並びに子宮頸癌といった有害事象が発現する可能性があると考えられる。本剤の国内臨床試験 (NPC-16-1 試験及び NPC-16-2 試験) において、これらの有害事象の発現は認められていないが、いずれも海外の疫学調査で、EP 配合剤投与による発現リスクの増加が報告されていることから (Lancet 1996; 347: 1713-27、BMJ 1986; 292: 1355-7、Am J Epidemiol 1996; 144: 281-9 等) 、本剤においても既承認の EP 配合剤と同様の注意喚起を行う。

機構は、NPC-16-2 試験における器質性月経困難症患者への本剤投与による器質性疾患の増悪の有無について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NPC-16-2 試験の器質性月経困難症患者 (本剤 28 日周期投与群 40 例、本剤 84 日周期投与群 42 例、プラセボ群 42 例、以下同順) において治験薬投与開始から 13 月経周期までに認められた器質性病変の増悪に関連すると考えられる有害事象は、子宮内膜症 (5 例、6 例、1 例) 、子宮平滑筋腫 (0 例、1 例、0 例) 及び卵管留血症 (1 例、0 例、0 例) であった。子宮内膜症の発現が認められた症例では、卵巣チョコレート嚢胞の増大又は新生、内診所見 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限) の悪化が認められており、いずれも原疾患の影響によるものとされ、本剤との因果関係は否定されている。卵管留血症も本剤との因果関係が否定され、子宮平滑筋腫は因果関係が否定されな

かったが、重症度は軽度であった。また、NPC-16-2 試験の器質性月経困難症患者について、子宮内膜症の器質性病変に関連する項目として卵巣チョコレート嚢胞の大きさの観察、子宮腺筋症及び子宮筋腫の器質性病変に関連する項目として子宮の大きさの観察を行った結果、卵巣チョコレート嚢胞の大きさは、本剤の投与方法によらず投与周期を重ねるにつれて縮小傾向を示し、子宮の大きさは、本剤の投与方法によらず著しい増大は認められなかった。以上より、器質性病変の増悪に関連する有害事象の発現割合は低く、重症度は因果関係が否定された子宮内膜症 1 例（中等度）を除きいずれも軽度であったこと、及び卵巣チョコレート嚢胞の大きさは縮小傾向にあり、子宮の大きさの増大は認められなかったことから、本剤投与により器質性疾患が増悪する可能性は低いと考えるが、本剤の薬理作用を考慮し、既承認の EP 配合剤と同様の注意喚起を行う。

機構は、本剤投与による卵巣機能への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NPC-16-2 試験では、本剤投与終了後から月経再来までの日数を卵巣機能回復の指標として、本剤投与による卵巣機能への影響を検討した。その結果、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群それぞれの投与完了例において、13 月経周期の本剤投与終了後から月経再来までの日数（平均値±標準偏差）は 30.9 ± 6.3 日（69 例）及び 33.0 ± 11.1 日（68 例）であり、本剤投与終了後に全例で月経の再来が確認された。また、NPC-16-1 試験において、本剤投与期間中と比較して本剤投与終了後に E₂ 及びプロゲステロンの血清中濃度が上昇した。以上より、本剤投与による卵巣機能への影響が臨床上問題となることはないと考ええる。

機構は、以下のように考える。乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、子宮頸癌並びに器質性疾患の増悪について、申請者の説明は妥当であり、既承認の EP 配合剤と同様の注意喚起が行われるのであれば、大きな問題なく臨床使用できるものと判断する。また、本剤投与による卵巣機能への影響についても、申請者の説明は妥当であり、臨床上許容可能なものと判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。月経困難症は「月経期間中に月経に随伴して起こる病的状態」と定義され、激しい下腹痛及び腰痛を主とした症候群である。月経困難症の治療としては非ステロイド性抗炎症薬や低用量 EP 配合剤が有効とされている（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編. 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会; 2017. 143-4）。

本剤は、月経困難症を効能・効果として本邦で承認されている EP 配合剤のうち EE 含量が最も低い用量と同一で、合成黄体ホルモンとして LNG を配合しているという特徴がある。月経困難症治療において EP 配合剤を選択する場合、まずは血栓症の発現リスクを考慮して EE 含量が低い製剤が選択されると考える。次に、その中でも、28 日周期投与方法より休薬間隔が長い投与方法は、28 日周期投与方法よりも有効性が高いと考えられることから、そのような投与方法が承認されている製剤が優先的に選択されるものとする。これらに該当する本邦で既承認の EP 配合剤として、ドロスピレノンを配合する製剤があるが、LNG を配合した EP 配合剤では、ドロスピレノンを配合した EP 配合剤と比較して血栓症の発現リスクが低いとの報告（Fertil Steril 2017; 107: 43-51）があることを踏まえると、血栓症の発現リスクの低減が期待できる LNG を配合した製剤が選択されると考える。なお、NPC-16-2 試験の結果、本剤 28 日周期投与群及び本剤 84 日周期投与群の有効性が示され、臨床上許容できる安全性が示されたこと、長期投与時

の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、月経困難症患者に対して本剤は長期投与が可能な製剤である。

以上より、本剤は、EE 含量が低くかつ配合した合成黄体ホルモンの種類が LNG であることに加え、84 日周期投与法の有用性が示されていること、及び長期投与が可能な製剤と考えることから、月経困難症治療における EP 配合剤の中でも第一に選択される薬剤として位置付けられると考える。

本剤の 2 つの投与法の使い分けについて、NPC-16-02 試験の結果から、本剤 84 日周期投与法は本剤 28 日周期投与法と比較して月経痛の頻度の低減が期待できるため、一般的な月経周期で消退出血がないことが患者の服薬コンプライアンスに影響しない場合には本剤 84 日周期投与法が選択されると考える。

機構は、以下のように考える。本剤と他の EP 配合剤の血栓症の発現リスクを比較した臨床試験成績等はなく、本剤の血栓症の発現リスクが他の EP 配合剤より低いと判断することはできない(7.R.2.3.1 参照)。また、申請者は、本剤 84 日周期投与法は本剤 28 日周期投与法と比較して月経痛の頻度の低減が期待できる旨説明しているが、提出された臨床試験においてそれを示すデータは得られていない。したがって、申請者が、本剤は月経困難症治療における EP 配合剤の中でも第一に選択される薬剤として位置付けられるとした理由を裏付ける根拠は十分ではなく、本剤 28 日周期投与法及び本剤 84 日周期投与法は、いずれも既承認の EP 配合剤と同じ位置付けで用いられる選択肢の一つを提供するものになると判断する。

本剤の各投与法は、有効性及び安全性は概ね同様ではあるものの(7.R.1 及び 7.R.2 参照)、性器出血のプロファイルが異なることから(7.R.2.2 参照)、性器出血のプロファイルを踏まえ、患者の嗜好や生活様式等に応じて選択されるものと判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、NPC-16-2 試験の成績から、本剤 28 日周期投与法及び本剤 84 日周期投与法について、器質性又は機能性の別によらず月経困難症患者に対する有効性、及び臨床上許容できる安全性が示されていることから(7.R.1 及び 7.R.2 参照)、本剤の効能・効果を、申請者から提示されたとおり「月経困難症」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。海外における LNG 及び EE の避妊薬としての承認用量、日本人健康成人女性を対象に実施した臨床薬理試験(NPC-16-1 試験)の結果等を踏まえ、NPC-16-2 試験における検討用量としては、EE 0.02 mg 及び LNG 0.09 mg を選択した(6.R.1 参照)。NPC-16-2 試験における本剤の用法については、月経困難症の効能・効果を有する既承認の EP 配合剤の多くが、一般的な月経周期を模して 28 日を 1 周期(21 日間投与 7 日間休薬又は 24 日間投与 4 日間休薬)とする用法で承認されていることから、本剤においても同一の用法を設定した。また、休薬期間を 21 日より長い間隔で設ける投与法(168 日間投与、又は 21 日以上投与 7 日間休薬)は休薬期間を 21 日ごとに設ける投与法と比較して月経困難症に対して有効であるとの報告(Contraception 2003; 67: 9-13、Fertil Steril 2003; 80: 560-3)があることから、1 周期が 28 日より長い用法も設定することとし、休薬期間を 21 日より長い間隔で設ける投与法(9 週間投与 1 週間休薬)により破綻出血の発現割合が増加するとの報告(Contraception 1993; 48: 205-16)があることを踏まえ、一般的な月経周期 28 日の

倍数の中に休薬期間を含むように、本剤 77 日間投与後に 7 日間休薬を繰り返す 84 日を 1 周期とする用法を設定した。

その上で、NPC-16-2 試験において、本剤 28 日周期投与法及び本剤 84 日周期投与法の月経困難症患者に対する有効性が示され、安全性は臨床上許容できると考えたことから、NPC-16-2 試験と同一の用法・用量を本剤の用法・用量とすることは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。NPC-16-2 試験における本剤の用法として、既承認の EP 配合剤と同様、一般的な月経周期を模して 28 日を 1 周期とする投与法を設定したこと、及び公表文献に基づき破綻出血の発現割合の増加が臨床上許容可能な範囲内で休薬期間を 28 日周期投与法よりも長い間隔で設定することを考慮し、84 日を 1 周期とする投与法を設定したことは理解できる。また、NPC-16-2 試験における検討用量の設定根拠は頑健なものではなかったが（6.R.1 参照）、NPC-16-2 試験において、選択した用量（EE 0.02 mg 及び LNG 0.09 mg）を 28 日周期投与法及び 84 日周期投与法で用いた際に、それぞれ臨床上に意義がある有効性と、臨床上許容できる安全性が示されたと判断する。以上より、本剤の用法・用量は、NPC-16-2 試験の検討用法・用量を踏まえて、以下のとおりとすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

下記の用法・用量のいずれかを選択する。

- 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を 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 日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
- 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 77 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 84 日間を 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、85 日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。月経困難症患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施する。観察期間は本剤投与後 24 週間、調査期間は 2 年 6 カ月とする。目標症例数は、国内第Ⅲ相試験（NPC-16-2 試験）における本剤群での副作用として、本剤投与により懸念される副作用である血栓症は発現していなかったものの、既承認の EP 配合剤の血栓症の発現割合のうち、最も高い発現割合が 0.6%であることを考慮して、血栓症が 0.6%で発現すると仮定した際に、0.6%の事象を一定の精度で確認可能な症例数として、800 例と設定した。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の月経困難症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は月経困難症患者における治療の選択肢を提供するものであり、医療現場に提供する意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 5 月 21 日

申請品目

[販 売 名] ジェミーナ配合錠
[一 般 名] レボノルゲストレル/エチニルエストラジオール
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の有効性及び安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、並びに製造販売後の検討事項についての機構の判断は専門委員より支持された。なお、機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 21 に示す安全性検討事項を設定すること、表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 23 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・血栓症	・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		

表 22 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・患者向け資材の作成と配布

表 23 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	月経困難症患者における使用実態下の安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	月経困難症患者
観察期間	24 週間
予定症例数	800 例
主な調査項目	・患者背景（血栓症のリスク因子と考えられる生活習慣、病歴等を含む） ・血栓症の発現の有無、及び発現状況、並びにその他の有害事象の発現状況

1.2 用法・用量について

申請者は、本剤の用法は服薬期間と休薬期間からなる周期を繰り返すものであり、周期内の服薬期間中は連続して服薬することが重要であることから、その意図をより明確にするために、本剤の用法・用量を以下のとおり整備することが適切と考えたと説明した。

[用法・用量]

下記のいずれかを選択する。

- ・ 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間連続経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を 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 日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
- ・ 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 77 日間連続経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 84 日間を 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、85 日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

機構は、申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量について、申請者が提示した用法・用量とすることは妥当と判断した。

1.3 LNG の分析法バリデーションについて

機構は、変動要因の因子に対する条件数を再検討して実施された分析法バリデーションの結果から、申請者が設定した LNG の純度試験（類縁物質、残留溶媒）及び定量法は適切であると判断した。以上の検討及び審査報告（1）における検討を踏まえて、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
20	表 20（本剤 84 日周期投与群の 4 月経周期目）	0.0% (0)	0.0% (1)
20	表 20（本剤 84 日周期投与群の 7 月経周期目）	0.0% (0)	0.0% (1)
20	表 20（本剤 84 日周期投与群の 9 月経周期目）	0.0% (0)	0.0% (1)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であり、再審査期間は4年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は、いずれも毒薬及び劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果]

月経困難症

[用法・用量]

下記のいずれかを選択する。

- 1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を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日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
- 1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を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、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte	濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	—	投与 0 時間後から投与 24 時間後までの AUC
C _{max}	Maximum concentration of analyte	最高濃度
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EP 配合剤	—	エストロゲン/プロゲステロン配合剤
E ₂	Estradiol	エストラジオール
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC/MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
LNG 0.09 mg/EE 0.02 mg	—	LNG 0.09 mg 及び EE 0.02 mg を含有する配合剤
LNG 0.09 mg/EE 0.03 mg	—	LNG 0.09 mg 及び EE 0.03 mg を含有する配合剤
MF	—	原薬等登録原簿
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PTP	Press through packaging	—
t _{1/2}	Half-life	半減期
t _{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
VAS	Visual Analogue Scale	—
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
本剤	—	ジェミーナ配合錠