

## 審査報告書

平成 25 年 4 月 12 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]	①ルナベル配合錠 LD、②同配合錠 ULD
[一 般 名]	ノルエチステロン/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]	①平成 24 年 9 月 28 日、②平成 24 年 6 月 15 日
[剤形・含量]	①1 錠中、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールとして、1.0 mg 及び 0.035 mg を含有する錠剤 ②1 錠中、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールとして、1.0 mg 及び 0.020 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 ②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

## 審査結果

平成 25 年 4 月 12 日

[販 売 名] ①ルナベル配合錠 LD、②同配合錠 ULD  
[一 般 名] ノルエチステロン/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] ①平成 24 年 9 月 28 日、②平成 24 年 6 月 15 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、ルナベル配合錠 LD 及び同配合錠 ULD 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。なお、製造販売後調査において、ルナベル配合錠 ULD 投与時の不正子宮出血の発現状況等の情報を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、ルナベル配合錠 LD 及び同配合錠 ULD については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 月経困難症  
[用法・用量] 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。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 2 月 22 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ルナベル配合錠 LD、②同配合錠 ULD
[一 般 名]	ノルエチステロン/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]	①平成 24 年 9 月 28 日、②平成 24 年 6 月 15 日
[剤形・含量]	①1 錠中、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールとして、1.0 mg 及び 0.035 mg を含有する錠剤 ②1 錠中、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールとして、1.0 mg 及び 0.020 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	月経困難症
[申請時用法・用量]	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。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、剤形追加に関する「品質の資料」も提出されている。本報告書では新効能及び新用量の審査に係る事項のみを記載するが、機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ルナベル配合錠 LD は、合成黄体ホルモンであるノルエチステロン（以下、「NET」）1.0 mg 及び合成卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオール（以下、「EE」）0.035 mg を含有する経口剤であり、既承認の経口避妊薬であるオーソ M-21 錠（以下、「オーソ M-21」）と同一成分・分量の薬剤である。また、ルナベル配合錠 ULD は、ルナベル配合錠 LD に含有される EE を 0.020 mg に減量した薬剤である。

月経困難症は、子宮内膜症や子宮筋腫等の器質的病変を有する器質性月経困難症と、器質的病変を有しない機能性月経困難症に分類されるが、いずれについても経口避妊薬が有効とされている。また、EE は、合成黄体ホルモン投与時の副作用である不正子宮出血の低減に寄与するが、一方で血栓症や乳癌のリスクを上昇させるため、経口避妊薬では EE の低用量化が行われてきた。海外での月経困難症に対する低用量経口避妊薬（卵胞ホルモンの含有量が 50 µg 未満）の使用状況について、英国では子宮内膜症及び月経困難症、ドイツでは月経困難症の適応を各々有しており、米国、カナダでは期待されるヘルス・ベネフィットとして月経困難症に対する効果が添付文書に記載されている。国内においても、2005 年に

改訂された本邦の低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）（日本産婦人科学会編、2005年）には、低用量経口避妊薬が副作用として月経困難症に好影響を及ぼすことが記載されている。本邦において、ルナベル配合錠 LD はルナベル配合錠としてノーベルファーマ株式会社により開発され、2008年4月に器質性月経困難症のうち「子宮内膜症に伴う月経困難症」を効能・効果として承認され、さらに2010年12月に「機能性月経困難症」の効能・効果が追加承認された。なお、本申請に際し、2012年9月28日に医療事故防止対策に係る販売名称変更代替新規申請がなされ、2013年2月15日にルナベル配合錠 LD（以下、「NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤」）に名称変更された。

上述のように、近年欧米では、血栓症や乳癌といった重篤な副作用の発現をさらに低減させる目的で、EE をさらに減量した経口避妊薬も開発・販売されていることを踏まえ、本邦においても、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤に含有される EE を 0.020 mg に減量した製剤も臨床現場に提供する必要があるとの考えのもと、ノーベルファーマ株式会社により「月経困難症」を対象にルナベル配合錠 ULD（以下、「NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤」）の開発が行われた。今般、月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験及び子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験の成績を根拠として、製造販売承認申請がなされた。

また、EE は子宮内膜の保持に寄与しており、EE を配合することにより不正子宮出血の副作用が低減するため、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与時に発現した不正子宮出血について忍容性が認められない患者には、EE の配合量が多い NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の投与が想定されることから、引き続き医療ニーズがあるとの考えのもと、国内第Ⅲ相比較試験の成績等を根拠として、今般、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤についても月経困難症患者全般に使用可能となるよう効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

## 2. 非臨床に関する資料

本申請にあたっては、薬理試験及び非臨床薬物動態試験に関する資料が提出されていないが、NET 及び EE の同時投与時の薬理作用、吸収、分布、代謝及び排泄については NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認時に評価済みであること、並びに本申請にあたり NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与時の臨床薬理試験成績が提出されていることから、機構は、上記の非臨床に関する資料が新たに提出されていないことに問題はないものと判断した。

## 3. 臨床に関する資料

### （i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

血清中 NET 及び EE 濃度は、ルナベル配合錠 LD の既承認時と同一の方法で測定された（NET：液体クロマトグラフ質量分析（以下、「LC/MS/MS」）法（定量下限：100 pg/mL）、EE：ダンシル誘導体化 LC/MS/MS 法（定量下限：10 pg/mL））。

本申請にあたり、新たな生物薬剤学に関する臨床薬物動態試験は実施されていない。

### （ii）臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請にあたり、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の薬物動態を確認する目的で、健康成人女性を対象に単回投与試験が実施された。また、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の薬力学を評価する目的で、健康

成人女性を対象に反復投与試験が実施された。以上の2試験の成績が評価資料として提出され、その他参考資料として、初回申請時に実施された NET 1.0 mg/EE0.035 mg 配合剤の単回投与試験及び反復投与試験の成績が提出された。

### (1) ヒト生体試料を用いた試験

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

### (2) 健康成人における検討

#### 1) NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤単回投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-2)

日本人健康成人女性 12 例に NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤を単回経口投与したとき、血清中 NET 濃度の  $t_{max}$  (平均値±標準偏差、以下同様) は、 $1.8\pm 0.8$  時間、 $C_{max}$  は  $12.5\pm 6.2$  ng/mL、投与 24 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-24}$ 」) は  $69.2\pm 36.3$  ng·h/mL、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は  $7.4\pm 1.9$  時間であり、血清中 EE 濃度の  $t_{max}$  は  $1.5\pm 0.4$  時間、 $C_{max}$  は  $55.8\pm 17.2$  pg/mL、 $AUC_{0-24}$  は  $368\pm 171$  pg·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $5.5\pm 2.2$  時間であった。

#### 2) NET 1.0 mg/EE0.035 mg 配合剤単回投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-3 (参考資料))

日本人健康成人女性 29 例に NET 1.0 mg/EE0.035 mg 配合剤を単回経口投与したとき、血清中 NET 濃度の  $t_{max}$  は  $1.7\pm 1.0$  時間、 $C_{max}$  は  $12.4\pm 4.4$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は  $69.5\pm 30.4$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $6.8\pm 1.1$  時間であり、血清中 EE 濃度の  $t_{max}$  は  $1.4\pm 0.5$  時間、 $C_{max}$  は  $94.3\pm 31.0$  pg/mL、 $AUC_{0-24}$  は  $728\pm 275$  pg·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $9.3\pm 3.7$  時間であった。

#### 3) NET 1.0 mg/EE0.035 mg 配合剤反復投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-4 (参考資料))

日本人健康女性 9 例に NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤 (オーソ M-21) を 1 日 1 錠 21 日間反復経口投与したとき、投与 21 日目の血清中 NET 濃度の  $t_{max}$  は  $2.6\pm 3.7$  時間、 $C_{max}$  は  $22.4\pm 11.1$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は  $175.7\pm 51.3$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $9.7\pm 2.2$  時間であり、血清中 EE 濃度の  $t_{max}$  は  $1.3\pm 1.0$  時間、 $C_{max}$  は  $172\pm 52$  pg/mL、 $AUC_{0-24}$  は  $1,999\pm 455$  pg·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $12.5\pm 2.7$  時間であった。反復投与時の投与 1 時間後の血清中 NET 及び EE 濃度は、4 日目以降ほぼ一定となった。

### (3) 薬力学試験

#### 1) NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤反復投与時のエストラジオール及びプロゲステロンの分泌抑制 (添付資料 5.3.4.1-1)

日本人健康成人女性 14 例 (各群 7 例) に NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤又は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を 1 日 1 回 21 日間反復投与した後 7 日間休薬を行う投与方法を 1 投与周期とし、1 周期投与された。

月経開始 3 から 24 日目までの血清中エストラジオール (以下、「 $E_2$ 」) 濃度の AUC は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群で  $3,233.8\pm 778.4$ 、 $1,579.1\pm 1,578.6$  及び  $3,451.7\pm 902.8$  pg·day/mL (投与前周期、投与周期及び投与後周期、以下同順)、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群で  $2,937.4\pm 712.9$ 、 $459.4\pm 156.9$  及び  $2,894.4\pm 1,149.1$  pg·day/mL であった。月経開始 3 から 24 日目までの血清中プロゲステロン (以下、「P」) 濃度の AUC は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群で  $69.497\pm 27.609$ 、 $15.326\pm 17.153$ 、 $105.036\pm 44.927$  ng·day/mL、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群で  $99.508\pm 46.031$ 、 $6.360\pm 1.043$ 、 $65.704\pm 49.159$  ng·day/mL で

あった。投与周期の血清中 E<sub>2</sub> 及び血清中 P 濃度の AUC はいずれも、投与前周期に比べ有意に低下し、休薬により回復した。

### <審査の概略>

機構は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を単回投与した薬物動態試験（添付資料 5.3.3.1-2 及び 5.3.3.1-3）における血清中 EE 濃度推移から、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の投与時には、EE の低用量化を反映した薬物動態が示されているものと判断した。

また、申請者は、薬力学試験（添付資料 5.3.4.1-1）の NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の投与周期において、血清中 E<sub>2</sub> 及び P 濃度の月経開始 3 日から 24 日後までの AUC が投与前周期に比べ有意に低下し、投与後周期には投与前周期と同程度となったこと、及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の投与によっても NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与時と同様に、投与前周期に比べ投与周期で血清中 E<sub>2</sub> 及び P 濃度が有意に低下し、投与後周期には投与前周期と同程度となるという推移を辿ったことから、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の排卵抑制作用が示されていると説明した。機構は、当該試験成績から、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤について NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤と同様の排卵抑制作用が薬力学の観点から示されていると判断した。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として第Ⅲ相試験 2 試験が提出された。その他参考資料として、初回申請時に実施された第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。いずれの試験においても、患者選択及び有効性の評価に月経困難症スコア（表 1）が用いられた。

表 1 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

\*月経困難症スコアは、月経困難症の評価法のうち、Andersch の方法 (*Fertil Steril.* 60: 75-9, 1993) を Biberoglu の方法 (*Fertil Steril.* 77: 52-61, 2002) 等を参考に作成した。

### (1) 第Ⅲ相試験

#### 1) 第Ⅲ相比較試験 (NPC-01-2 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 2010 年 5 月～2011 年 4 月、評価資料)

器質性月経困難症及び機能性月経困難症に対する NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標症例数：器質性月経困難症 120 例（NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 48 例、プラセボ群 24 例）、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群（参照群）48 例）、機能性月経困難症 72 例（NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 48 例、プラセボ群 24 例）、計 192 例）が、国内 18 施設で実施された。

主な選択基準は、年齢 16 歳以上の月経困難症患者で、①開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された、②経膈超音波検査により子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された、のいずれかにより器質性月経困難症と診断された患者、又は問診、内診及び経膈超音波検査により器質的疾患が否定され機能性月経困難症と診断された患者で、月経困難症スコア合計が 3 点以上である患者とされた。用法・用量は、月経 3 日目 $\pm$ 2 日間を投与開始時期とし、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤又はプラセボ錠を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 21 日間経口投与した後 7 日間休薬することとされ、これを 1 周期とし、4 周期投与することとされた。投与開始を 1 周期とし、ベースライン（-1 周期）から 6 周期まで観察が行われた。

215 例が-1 周期に本登録され、209 例（NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 108 例、プラセボ群 54 例、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群 47 例、以下同順）に治験薬が投与された。治験薬の投与を受けた 209 例のうち治験薬処方後一度も来院せず有効性及び安全性データを確認できなかった NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群の 1 例を除いた 208 例（107 例、54 例、47 例）が安全性解析対象集団として採用された。そのうち治験薬投与開始後の有効性データが得られなかった 2 例（いずれも NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群）を除いた 206 例（105 例、54 例、47 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）として採用され、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 15 例（6 例、6 例、3 例）であり、中止理由の内訳は、被験者の申し出 5 例（2 例、3 例、0 例）、有害事象の発現 5 例（2 例、1 例、2 例）、不来院 2 例（2 例、0 例、0 例）、除外基準抵触 2 例（0 例、1 例、1 例）、妊娠 1 例（0 例、1 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目は月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量とされた。初めに月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量について NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群のプラセボ群に対する優越性の評価を行い、有意差が認められた場合には、次に器質性月経困難症及び機能性月経困難症それぞれの部分集団を対象に、月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量について NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群のプラセボ群に対する優越性の評価を行うこととされた（閉検定手順）。全体集団の月経困難症スコア合計の変化量に関する結果は表 2 のとおりであり、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。

表 2 月経困難症スコア合計（FAS）

	プラセボ群 (n=54)	NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 (n=105)
ベースライン時 (-1 周期)	4.2 $\pm$ 0.95	4.1 $\pm$ 1.00
最終観察周期 (5 周期又は中止時)	2.9 $\pm$ 1.55	1.8 $\pm$ 1.57
変化量	-1.3 $\pm$ 1.56	-2.3 $\pm$ 1.59
プラセボ群との群間差*[95%信頼区間]	-1.0 $\pm$ 1.58 [-1.47, -0.43]	

平均値 $\pm$ 標準偏差、\*NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群－プラセボ群

器質性月経困難症及び機能性月経困難症それぞれの部分集団における、月経困難症スコア合計の変化量に関する結果は表 3 及び表 4 のとおりであり、器質性月経困難症については NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）ものの、機能性月経困難症については NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった（ $p = 0.321$ 、2 標本 t 検定）。

表3 月経困難症スコア合計（器質性月経困難症：FAS）

	プラセボ群 (n=26)	NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 (n=50)	NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群 (n=47)
ベースライン時 (-1 周期)	4.1±0.99	4.3±1.05	4.0±0.87
最終観察周期 (5 周期又は中止時)	3.4±1.21	2.0±1.70	2.1±1.59
変化量	-0.7±1.29	-2.3±1.52	-1.9±1.64
プラセボ群との群間差* [95%信頼区間]	—	-1.6±1.45 [-2.27, -0.87]	-1.2±1.52 [-1.92, -0.44]

平均値±標準偏差、\*NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群又は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群－プラセボ群

表4 月経困難症スコア合計（機能性月経困難症：FAS）

	プラセボ群 (n=28)	NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 (n=55)
ベースライン時 (-1 周期)	4.3±0.90	3.9±0.92
最終観察周期 (5 周期又は中止時)	2.4±1.69	1.6±1.44
変化量	-1.9±1.59	-2.3±1.66
プラセボ群との群間差* [95%信頼区間]	—	-0.4±1.64 [-1.14, 0.38]

平均値±標準偏差、\*NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群－プラセボ群

副次評価項目とされた、月経困難症に対する Visual Analog Scale（以下、「VAS」）のベースラインから最終観察周期までの変化量は、表5のとおりであり、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、2 標本 t 検定）。

表5 月経困難症に対する VAS（FAS）

	プラセボ群 (n=54)	NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 (n=105)
ベースライン時 (-1 周期)	48.6±20.15	51.8±20.57
最終観察周期 (5 周期又は中止時)	35.6±21.74	20.2±20.18
変化量	-13.0±23.46	-30.6±25.34
プラセボ群との群間差*[95%信頼区間]	-17.58±24.72 [-25.76, -9.40]	

平均値±標準偏差、\*NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群－プラセボ群

安全性について、有害事象の発現割合は NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群で 96.3%（103/107 例）、プラセボ群で 81.5%（44/54 例）、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群で 95.7%（45/47 例）であり、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた有害事象は表6のとおりであった。

表6 いずれかの投与群で5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 (n=107)	プラセボ群 (n=54)	NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群 (n=47)
不正子宮出血	70.1 (75)	38.9 (21)	78.7 (37)
鼻咽頭炎	39.3 (42)	35.2 (19)	25.5 (12)
希発月経	28.0 (30)	16.7 (9)	14.9 (7)
頭痛	23.4 (25)	7.4 (4)	21.3 (10)
悪心	12.1 (13)	5.6 (3)	21.3 (10)
下腹部痛	11.2 (12)	1.9 (1)	4.3 (2)
頻発月経	8.4 (9)	0 (0)	10.6 (5)
月経過多	5.6 (6)	0 (0)	10.6 (5)
乳房不快感	7.5 (8)	0 (0)	4.3 (2)
上腹部痛	4.7 (5)	7.4 (4)	6.4 (3)
過少月経	6.5 (7)	0 (0)	2.1 (1)
膀胱炎	0 (0)	3.7 (2)	6.4 (3)
腹部不快感	0 (0)	5.6 (3)	2.1 (1)
腹痛	5.6 (6)	1.9 (1)	2.1 (1)
胃腸炎	4.7 (5)	5.6 (3)	4.3 (2)
背部痛	0.9 (1)	5.6 (3)	4.3 (2)
外陰部腫カンジダ症	0 (0)	5.6 (3)	2.1 (1)

値は%（例数）を示す。

重篤な有害事象は、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群で1例（下腹部痛）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与の中止に至った有害事象は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群で2例（下腹部痛・倦怠感・浮腫、浮腫・発熱・発疹・白血球数減少各1例）、プラセボ群で1例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群で2例（頭痛・悪心・唾液腺炎、悪心各1例）に認められた。

## 2) 第Ⅲ相長期投与試験（NPC-01-1 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 2009 年 5 月～2011 年 6 月、評価資料）

子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象として、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤を13周期（52週間）投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験（目標症例数：140例）が、国内23施設で実施された。

主な選択基準は、年齢18歳以上の月経困難症患者で、①開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）による確定診断、②仮登録時及び本登録時の2回の経膈超音波検査において、長径7cm未満の卵巣チョコレート嚢胞を認める、のいずれかにより子宮内膜症と診断され、月経困難症スコアの合計が3点以上である患者とされた。用法・用量は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤を1日1錠毎日一定の時刻に21日間経口投与した後7日間休薬することとされ、これを1周期とし、13周期投与することとされた。

本試験では、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の用量の確認のため中間検討が計画された。STEP1において最初に投与された50例でのNET 0.6 mg/EE 0.020 mg 製剤の4周期投与後（治験薬3周期投与後）の評価（中間検討）において、①月経困難症スコア合計の変化量の平均値が-1.7以下であること、②卵巣チョコレート嚢胞の大きさの平均値が増大していないこと、をともに満たした場合はSTEP1においてNET 0.6 mg/EE 0.020 mg 製剤を13周期投与しSTEP2（NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤）の投与は行われなかったこととされた。また、①及び②のいずれか一方でも満たすことができなかった場合は、効果不足と判断され全ての被験者がSTEP2に移行しNET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤を13周期投与することとされた。投与開始時期は、STEP1では月経3日目±2日とされ、STEP2では、STEP1製剤の21日間投与後7

日間休薬した翌日とされた。

中間検討の対象となった 50 例における、月経困難症スコア合計の推移は、ベースライン (-1 周期)  $3.86 \pm 0.95$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)  $\rightarrow$ 4 周期  $2.10 \pm 1.69$ 、ベースラインから 4 周期までの変化量は  $-1.76 \pm 1.51$  であり、事前に規定された基準である  $-1.7$  以下であった。卵巣チョコレート嚢胞の大きさの推移は、ベースライン (-1 周期)  $6.08 \pm 0.749 \rightarrow$ 4 周期  $3.60 \pm 0.911$  であり、ベースラインに比べて 4 周期で縮小傾向が認められた。NET 0.6 mg/EE 0.020 mg 製剤は上記①の規定を満たしていたものの、3 周期の月経困難症スコア合計は  $2.60 \pm 1.78$ 、ベースラインから 3 周期までの変化量は  $-1.28 \pm 1.64$  であり 3 周期の時点で推移が安定しておらず、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認時の臨床試験成績とは異なり、3 周期からプラトーに達する推移を示さなかった。申請者は、月経困難症の治療においては、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤のように早期に安定した効果を示すことが重要と考え、NET 0.6 mg/EE 0.020 mg 製剤は有効性において十分でないと判断し、STEP1 において治験薬投与継続中の全ての被験者を STEP2 へ移行させることとした。

149 例が-1 周期に本登録され、148 例に治験薬が投与された。このうち治験薬処方後一度も来院せず安全性データが得られなかった 1 例を除く 147 例が安全性解析対象集団とされた。STEP1 では 148 例に治験薬が投与され、そのうち試験中止となった 15 例 (被験者の申し出 7 例、除外基準抵触 2 例、併用療法違反 2 例、有害事象の発現 2 例、不来院による中止 1 例、医師判断 1 例) を除く 133 例が STEP2 に移行した。STEP2 において 20 例 (被験者の申し出 9 例、併用療法違反 2 例、有害事象の発現 6 例、不来院による中止 2 例、医師判断 1 例) が試験中止となり、最終的な完了例は 113 例であった。安全性解析対象集団とされた 147 例のうち治験薬投与開始後の有効性データが得られなかった 1 例を除く 146 例が STEP1 において FAS として採用された。また、STEP2 に移行した 133 例全例が STEP2 において FAS として採用された。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS における月経困難症スコア合計の推移は STEP1 (ベースライン $\rightarrow$ 最長評価時 (10 周期 (15 例) ) で  $4.1 \pm 0.99 \rightarrow 1.5 \pm 1.46$  (ベースラインからの変化量は  $-2.7 \pm 1.63$ )、STEP2 (ベースライン $\rightarrow$ 最終評価時 (14 周期又は中止時) ) で  $4.1 \pm 0.99 \rightarrow 1.4 \pm 1.71$  (ベースラインからの変化量は  $-2.7 \pm 1.70$ ) であった (ともに  $p < 0.001$ 、1 標本 t 検定)。

安全性について、STEP1 及び STEP2 における有害事象の発現割合は 100% (147/147 例) であり、5% 以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表 7 のとおりであった。

表 7 5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	n=147
不正子宮出血	89.8 (132)
鼻咽頭炎	64.6 (95)
希発月経	45.6 (67)
頭痛	36.1 (53)
悪心	17.0 (25)
月経過多	16.3 (24)
過少月経	15.0 (22)
頻発月経	12.9 (19)
上腹部痛	11.6 (17)
下痢	9.5 (14)
出血性卵巣嚢胞	9.5 (14)
胃腸炎	8.8 (13)
倦怠感	8.8 (13)
齲歯	8.2 (12)
インフルエンザ	8.2 (12)
腹部不快感	7.5 (11)
背部痛	7.5 (11)
便秘	6.8 (10)
体重増加	6.8 (10)
無月経	6.8 (10)
胃炎	6.1 (9)
膀胱炎	6.1 (9)
血中トリグリセリド増加	6.1 (9)
尿中蛋白陽性	5.4 (8)
乳房不快感	5.4 (8)
ざ瘡	5.4 (8)

値は%（例数）を示す。

重篤な有害事象は5例（出血性卵巣嚢胞2例、意識レベルの低下、眼窩蜂巣炎及び子宮内膜症各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合は8.2%（12/147例）であり、その内訳は、頭痛が2.0%（3/147例）、悪心、出血性卵巣嚢胞、薬疹がいずれも1.4%（2/147例）、倦怠感、浮腫、眼窩蜂巣炎、血圧上昇、子宮内膜症、月経過多がいずれも0.7%（1/147例）であった。死亡例はなかった。

### 3) 第Ⅲ相長期投与試験（IKH-01-5試験、添付資料5.3.5.2-2、実施期間2005年2月～2006年9月、参考資料）

子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象として、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を13周期（52週間）投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験（目標症例数：130例）が、国内23施設で実施された。

主な選択基準は、年齢18歳以上で月経周期を有し、①開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）による確定診断、②問診、内診、腫瘍マーカー、画像診断による臨床的診断、のいずれかにより子宮内膜症と診断され、月経困難症スコアの合計が3点以上である患者とされた。用法・用量は、投与1周期の投与開始時期を月経開始から5日目までとし、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を1日1錠毎日一定の時刻に21日間経口投与後7日間休薬（1周期）し、投与期間は13周期とされた。

130例が-1周期に本登録され、そのうち治験薬が投与された128例が安全性解析対象集団とされた。未投与1例及び評価可能データなしの1例を除く126例がFASとして採用され、有効性の主要な解析対

象とされた。安全性解析対象集団のうち 22 例が治験薬投与後に治験を中止し（有害事象発現 15 例、同意撤回 4 例、転居 1 例、妊娠希望 1 例、治験薬投与完了後の後観察期に転居 1 例）、106 例が治験を完了した。

有効性について、主要評価項目である FAS における月経困難症スコア合計の推移（ベースライン→最終評価時（14 周期又は中止時））は、 $4.3 \pm 0.99 \rightarrow 1.6 \pm 1.69$ （ベースラインからの変化量は  $-2.6 \pm 1.68$ ）であった（ $p < 0.0001$ 、1 標本 t 検定）。

安全性について、有害事象の発現割合は 99.2%（127/128 例）であり、5%以上の被験者に認められた有害事象とその発現割合は表 8 のとおりであった。

表 8 5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	n=128
鼻咽頭炎	66.4 (85)
不正子宮出血	61.7 (79)
頭痛	37.5 (48)
悪心	28.9 (37)
上腹部痛	18.0 (23)
希発月経	15.6 (20)
血中トリグリセリド増加	12.5 (16)
下痢	10.2 (13)
月経過多	9.4 (12)
発熱	9.4 (12)
乳房不快感	7.8 (10)
便秘	7.8 (10)
齲歯	7.8 (10)
インフルエンザ	7.8 (10)
下腹部痛	7.0 (9)
膀胱炎	7.0 (9)
膣カンジダ症	7.0 (9)
血中鉄増加	6.3 (8)
筋骨格硬直	6.3 (8)
出血性卵巣嚢胞	5.5 (7)
$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	5.5 (7)
プラスミノーゲン増加	5.5 (7)
湿疹	5.5 (7)
背部痛	5.5 (7)

値は%（例数）を示す。

重篤な有害事象は、6 例に 7 件認められ、その内訳はアレルギー性鼻炎、胆石症・胆嚢炎、乳癌、発熱及び髄膜腫が各 1 例 1 件並びに下腹部痛が 1 例 2 件であり、このうち、乳癌、下腹部痛及び髄膜腫の各 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。有害事象の発現により治験中止に至った症例は 15 例（11.7%）であり、中止の原因となった有害事象の内訳は、悪心 3 例、不正子宮出血及び肝機能異常各 2 例等であった。死亡例はなかった。

## < 審査の概略 >

### (1) 有効性について

#### 1) 月経困難症に対する NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の有効性について

申請者は、NPC-01-2 試験で認められたノルエチステロン（以下、「NET」）1.0 mg/エチニルエストラジオール（以下、「EE」）0.020 mg 配合剤の有効性について以下のように説明した。

NPC-01-2 試験は、機能性月経困難症及び器質性月経困難症の患者を対象として、プラセボを対照薬及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を参照薬とし、月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量を評価することで NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の有効性を評価した。NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の初回申請時及び機能性月経困難症の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時に実施された第Ⅲ相比較試験それぞれにおいて認められた月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期（5 周期又は中止時）までの変化量（平均値±標準偏差）は、子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（初回申請時）で NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群-2.0±1.50、プラセボ群-0.6±1.42、機能性月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（製造販売承認事項一部変更承認申請時）で NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群-2.6±1.42、プラセボ群-1.4±1.51 であり、NPC-01-2 試験においても両試験と同様の有効性が期待できるものと仮定し、NPC-01-2 試験の主要な目的を月経困難症スコア合計の変化量の絶対値がプラセボ群と比較して NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群で有意に大きいことを検証することとした。NPC-01-2 試験における、月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量（平均値±標準偏差）は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群-2.3±1.59、プラセボ群-1.3±1.56、群間差は-1.0±1.58 であり、群間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。

なお、副次的な解析として、年齢（30 歳未満、30 歳以上）、体重（50.0kg 未満、50.0 kg 以上）、診断名（器質性月経困難症、機能性月経困難症）、合併症（なし、あり）、既往歴（なし、あり）、及びベースラインの月経困難症スコア合計（3 及び 4 点、5 及び 6 点）に関する部分集団解析を実施した。年齢「30 歳未満」、体重「50.0 kg 以上」、診断名「機能性月経困難症」の部分集団で NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群とプラセボ群の間に有意差が認められなかったものの、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群の月経困難症スコア合計の変化量は「30 歳未満」で-2.4±1.58、「50.0kg 以上」で-2.1±1.66、「機能性月経困難症」で-2.3±1.66 であり、全集団における変化量である-2.3±1.59 とほぼ同じであることから、当該集団における月経困難症に対する効果に問題ないものと考えられた。なお、既往歴「あり」の部分集団でも群間に有意差が認められなかったものの、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群及びプラセボ群合わせた症例数が少ないことによるものと考えられた。以上より、月経困難症スコア合計の変化量に大きく影響を与える層別因子はないと考えられた。

また、NPC-01-2 試験の器質性月経困難症患者における、器質的病変の種類別の各集団の有効性を評価した結果、主要評価項目とされた月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期（5 周期又は中止時）までの変化量（平均値±標準偏差）は、子宮内膜症患者で NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群-2.4±1.59（38 例）、プラセボ群-0.7±1.39（20 例）、子宮腺筋症患者で NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群-2.3±1.65（24 例）、プラセボ群-0.4±1.30（8 例）、子宮筋腫患者で NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群-1.5±1.13（11 例）、プラセボ群 0.0±1.00（5 例）であり、いずれの集団においても NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群の有効性がプラセボ群の有効性を上回ることが示唆された。また、副次評価項目とされた月経困難症に対する VAS のベースラインから最終観察周期（5 周期又は中止時）までの変化量は、子宮内膜症患者で NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群-27.3±24.35（38 例）、プラセボ群-1.1±16.21（20 例）、子宮腺筋症患者で NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群-32.0±29.32（24 例）、プラセボ群-10.6±28.13（8 例）、子宮筋腫患者で NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群-23.4±26.00（11 例）、プラセボ群 3.8±15.35（5 例）であり、主要評価項目の結果と同様、いずれの集団においても NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群の有効性がプラセボ群の有効性を上回ることが示唆された。以上より、器質的病変の種類によらず、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合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した。

機構は、NPC-01-2 試験における機能性月経困難症患者の部分集団での月経困難症スコア合計の変化量（平均値）の結果（NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群：-2.3、プラセボ群：-1.9、群間差：-0.4）が、器質性月経困難症患者の部分集団の結果（NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群：-2.3、プラセボ群：-0.7、群間差：-1.6）と比較して NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群とプラセボ群の群間差が絶対値で下回る傾向を示した理由を考察するとともに、VAS の成績も踏まえ、器質性月経困難症患者及び機能性月経困難症患者のいずれにおいても同程度の有効性が期待できると考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。NPC-01-2 試験の器質性月経困難症患者及び機能性月経困難症患者において、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群の月経困難症スコア合計の推移は一致していた一方で、機能性月経困難症患者におけるプラセボ群の月経困難症スコア合計が大きく減少したことにより、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群とプラセボ群の群間差が絶対値で器質性月経困難症患者での結果よりも下回ったものと考えた。この原因について以下のとおり検討した。機能性月経困難症患者における月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量に関して、ベースラインの月経困難症スコア合計点で層別すると、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群でベースラインの月経困難症スコア合計が 3 点及び 4 点の軽症層に比べ 5 点及び 6 点の重症層において月経困難症スコア合計の変化量が大きく、プラセボ群においても同様の傾向が認められ、その原因はそれぞれの層のスコアの可動域の違いによるものと考えた。また、機能性月経困難症患者の部分集団では、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群に比しプラセボ群において変化量の可動域が大きい層で症例数の割合が高く、スコアの可動域が小さい層で症例数の割合が低かったが、器質性月経困難症患者の部分集団ではそのような分布の偏りは認められなかった。以上のような患者背景の偏りの結果、機能性月経困難症患者の部分集団で認められたプラセボ群と NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群の群間差が器質性月経困難症患者の部分集団で認められた群間差を絶対値で下回る傾向が認められたものとする。

また、NPC-01-2 試験において、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群のベースライン（-1 周期）→最終観察周期（5 周期又は中止時）の VAS の推移は、器質性月経困難症患者の部分集団で  $50.6 \pm 19.76$ （平均値 ± 標準偏差）→ $21.8 \pm 21.71$ 、機能性月経困難症患者の部分集団で  $53.0 \pm 21.40$ → $20.6 \pm 18.86$  であり、ベースラインから最終観察周期までの変化量は、それぞれ  $-28.7 \pm 26.25$  及び  $-32.3 \pm 24.60$  と両集団間でよく類似しており、器質性月経困難症患者と機能性月経困難症患者における NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の VAS に対する有効性は同様であると考えられた。さらに、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の器質性月経困難症患者及び機能性月経困難症患者に対する効果は、月経困難症スコア合計及び VAS という異なる評価スケールにおいて、よく類似した推移を示したことから、いずれの患者においても同様の有効性が期待できると考えた。

以上より、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤は、器質性月経困難症患者及び機能性月経困難症患者のいずれにおいても有効であることが期待できると考えた。

機構は、以下のように考える。月経困難症スコアは、本邦において、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を含めた月経困難症を効能・効果とした既承認エストロゲン/プロゲステロン配合剤（以下、「EP 配合剤」）の臨床開発を通じて当該スコアと VAS との関連性も確認されており、月経困難症に対する有効性の評価指標としての有用性が示されていることを考慮すると、月経困難症の主訴である疼痛に着目した当該スコアを主要評価項目として、月経困難症に対する薬物治療の有効性を評価することは妥当である。NPC-01-2 試験では、月経困難症スコア合計の変化量について NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤のプラセボに対する優越性が認められたことに加え、副次評価項目とされた月経困難症に対する VAS の変化量につ

いても主要評価項目を支持する結果が得られたこと、さらに器質性月経困難症患者の部分集団のみの検討ではあるものの、月経困難症スコア合計の推移及び月経困難症に対する VAS の変化量について NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤と既承認製剤である NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の間に齟齬が認められなかったことから、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤で臨床的に意義のある改善効果が示されているものと判断した。

また、NPC-01-2 試験における月経困難症スコア合計の変化量に関する部分集団解析で、機能性月経困難症患者の部分集団の結果の絶対値が器質性月経困難症患者の部分集団の結果の絶対値を下回った原因として、申請者はベースライン時の患者背景の分布の偏りを指摘しているが、その要因のみが結果に影響したのか否かは不明である。一方で、いずれの部分集団においても、プラセボ群と比較し NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群での月経困難症スコア合計及び VAS について一定の改善傾向が示唆されていたこと、及び NET/EE 配合剤の月経困難症の改善作用は NET に由来しており、NET の配合量が NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤と同用量である NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤では、機能性月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（製造販売承認事項一部変更承認申請時）において有効性が示されていること等を踏まえると、機能性月経困難症に対しても NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤は有効性を示すことを期待できるものとする。さらに、NPC-01-2 試験において、器質性月経困難症の原因となった器質的病変の種類により有効性が大きく異なることが示唆されていることも踏まえ、器質的病変の有無や種類によらず月経困難症全般に対して NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の有効性が期待できるものと判断した。

## 2) 月経困難症に対する NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の有効性について

NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認効能・効果は「子宮内膜症に伴う月経困難症」及び「機能性月経困難症」であるが、申請者は、以下の根拠により、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤が子宮内膜症以外の器質的病変を有する器質性月経困難症も含め月経困難症全般に対して有効であると説明した。

NPC-01-2 試験では、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤と NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の臨床的位置付けを確認する目的で、子宮内膜症、子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する器質性月経困難症患者に対して NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を参照薬として投与した結果、主要評価項目である月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤で  $-1.9 \pm 1.64$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）、器質性月経困難症患者のプラセボ群との群間差は  $-1.2 \pm 1.52$  であった。これらの結果は、月経困難症が仕事（あるいは学業・家事）に及ぼす影響、月経困難症に対する鎮痛薬の使用状況が、総合的に改善されたことを示しており、臨床的に意味のあるものと考えた。また、副次評価項目である月経困難症に対する VAS のベースラインから最終観察周期までの変化量は、器質性月経困難症患者のプラセボ群で  $-3.5 \pm 20.63$ 、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群で  $-22.4 \pm 28.11$  あり、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の有効性が示唆された。NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認時の成績に加えて、以上の結果も踏まえると、子宮内膜症以外の器質性月経困難症を含む月経困難症全般に対する NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の有効性が確認されたものと判断した。

機構は、以下のように考える。NPC-01-2 試験における NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤は参照薬の位置付けであり、当該試験成績のみから、器質性月経困難症患者に対する NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の有効性を説明することは適切とは言えない。しかしながら、NET/EE 配合剤の月経困難症の改善作用は NET に由来しており、NPC-01-2 試験では NET の配合量が NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤と同用量である NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤で、器質的病変の種類により有効性が大きく異なることが確認さ

れている。また、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤は既に「子宮内膜症に伴う月経困難症」及び「機能的月経困難症」に対する適応を取得していること、及び国内の低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン及び海外の低用量経口避妊薬の添付文書において、月経困難症が副効用として説明されていること、さらに、NPC-01-2 試験の器質性月経困難症患者において、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の有効性の成績と NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の成績に大きな齟齬はみられていないことを踏まえ、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤は、子宮内膜症以外の器質的疾患に伴う月経困難症を含めた月経困難症全般に対して有効性が期待できるものと判断した。

## (2) 安全性について

### 1) 不正子宮出血の発現状況について

NPC-01-2 試験において、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群と比較して NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群では不正子宮出血の発現割合が高かったことを踏まえ、申請者は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与時の不正子宮出血の発現状況について以下のように説明した。NPC-01-1 及び NPC-01-2 試験の併合解析において、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与群では、「不正子宮出血」の有害事象が 81.5% (207/254 例) に認められた。NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認時に実施された子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験及び機能的月経困難症患者を対象とした第Ⅲ比較相試験の併合解析において、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与群では「不正子宮出血」の有害事象の発現割合は 63.5% (162/255 例) であったことから、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤と比較して、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与により、「不正子宮出血」が高頻度に発現することが想定された。また、NPC-01-2 試験における NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤と NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤による性器出血状況を比較するために、投与群別に、服薬開始日からの「出血あり」の症例の割合の推移を検討した結果 (図 1)、月経時以外の性器出血の発現割合は、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群では、治験薬投与 1 周期目に高く推移し、2 周期目以降顕著に減少した。一方、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群では、治験薬投与 1 周期目の推移は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群と同様の傾向を示したものの、2 周期目以降は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群ほど顕著な減少を示さなかった。なお、服薬開始日は 1 周期の月経開始 3 日目を原則とし、その後 28 日ごとに服薬が開始された。

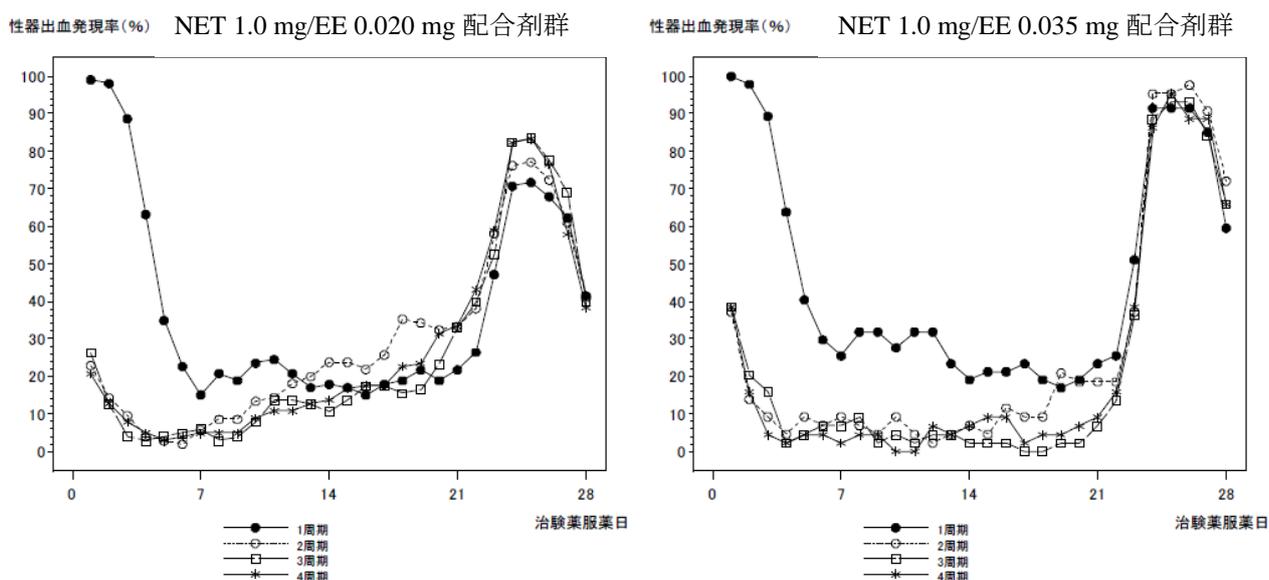


図 1 性器出血状況 (周期ごとの服薬開始日からの出血ありの症例の割合の推移)

また、服薬後 4 週間ごとの不正子宮出血の副作用の発現割合の推移を検討したところ、2 周期以降は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群では 10%前後で推移していた一方で、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群では 20%前後で推移していた。NET と同様の薬理作用を有する合成黄体ホルモンであるデソゲステルに配合している EE を減量すると不正子宮出血の発現割合が高くなることが知られており (*Br J Obstet Gynaecol* 100: 832-8, 1993)、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の EE を減量した NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤においても、不正子宮出血の発現割合が増加することが確認された。しかしながら、NPC-01-1 及び NPC-01-2 試験の NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群において認められた不正子宮出血の有害事象はいずれも非重篤であり、不正子宮出血により投与を中止した症例も認められていないため、臨床上大きな問題とはならない。

機構は、以下のように考える。NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与により不正子宮出血の有害事象が発現した症例において当該事象が原因となる投与中止例が認められていないことから、臨床的には忍容可能な範囲と考えるが、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤では EE 減量に伴い NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与群と比較し不正子宮出血の発現割合が多いことが臨床試験において示されていることから、不正子宮出血が続く症例においては、悪性疾患等、他の疾患との鑑別を行った上で、症状や治療目標に応じて、投与中止又は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤等の EE 含量が高い類薬への変更について考慮することも必要である。また、添付文書では、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の EE 用量は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤より低用量であり不正子宮出血の発現がより懸念されること等を注意喚起する必要がある。さらに、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与による不正子宮出血の発現状況については、製造販売後調査において情報収集を行う必要があると考えるが、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

## 2) 長期投与時の安全性について

機構は、本申請にあたり提出された NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の長期投与試験 (NPC-01-1 試験) 及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認時に実施された長期投与試験 (IKH-01 試験) において、上記の不正子宮出血以外に臨床上大きな問題となるような有害事象は認められていないと判断した。一方、NPC-01-1 試験及び IKH-01 試験の対象患者は、いずれも子宮内膜症に伴う月経困難症患者のみであったことから、機構は、子宮内膜症以外の器質性疾患を含めた月経困難症における長期投与時の安全性について、以下の検討を行った。

申請者は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

NPC-01-1 試験の対象患者は子宮内膜症に伴う月経困難症患者のみであったが、以下の検討結果から、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の月経困難症患者全般に対する長期投与時の安全性の評価は可能であると判断した。まず、NPC-01-2 試験における器質性月経困難症患者及び機能性月経困難症患者の安全性プロファイルについて比較を行ったところ、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群でプラセボ群に比べ有意 ( $p < 0.05$ , Fisher の直接確率法) に発現割合が高い有害事象は、器質性月経困難症患者で「不正子宮出血」(プラセボ群 34.6% (9/26 例)、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群 73.1% (38/52 例)、以下同順) であり、機能性月経困難症患者では「下腹部痛」(0% (0/28 例)、14.5% (8/55 例)) 及び「不正子宮出血」(42.9% (12/28 例)、67.3% (37/55 例)) であった。「下腹部痛」は器質性月経困難症患者においても 5%以上認められている。NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群で発現割合が 5%以上の他の有害事象

について、「傾眠」以外は器質性月経困難症・機能性月経困難症ともに発現が認められている有害事象であった。なお、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群における「悪心」の発現割合が器質性月経困難症で19.2% (10/52 例)、機能性月経困難症で5.5% (3/55 例) であり大きく異なっていたものの、器質性月経困難症特有のものではないと考えられた。以上の試験結果より、器質性月経困難症と機能性月経困難症の安全性プロファイルが類似していることが確認された。

また、NPC-01-2 試験の NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群における子宮内膜症に伴う月経困難症患者 (40 例) と子宮内膜症以外の器質性疾患に伴う月経困難症患者 (12 例) での有害事象の発現割合を比較した。子宮内膜症以外の器質性疾患に伴う月経困難症患者で 5%以上の発現割合を示し、子宮内膜症に伴う月経困難症患者での発現割合より高かった有害事象は、「鉄欠乏性貧血」、「下腹部痛」、「便秘」、「消化不良」、「血中トリグリセリド増加」、「尿中蛋白陽性」、「関節痛」、「月経過多」、「子宮ポリープ」、「外陰血腫」及び「蕁麻疹」であった。「下腹部痛」及び「月経過多」については子宮内膜症に伴う月経困難症患者においても発現割合が 5%以上であり、「子宮ポリープ」については子宮内膜症に伴う月経困難症患者においても発現の可能性があると考えられる。「外陰血腫」については、治験薬との因果関係は否定されていることから、子宮内膜症以外の器質性疾患特有の事象ではないと考えられた。その他の有害事象については、器質性疾患の種類の影響を受けにくい有害事象であると考えられた。さらに、NPC-01-1 試験 (STEP1 及び 2) の対象患者のうち子宮腺筋症又は子宮筋腫合併例において、全症例での結果に比べ特に高い発現割合を示した有害事象はなく、投与周期を重ねるにつれて発現割合が高くなる傾向を示すことはなかった。

NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤について、既承認時に実施された IKH-01 試験の対象患者は子宮内膜症に伴う月経困難症患者のみであり、子宮内膜症以外の器質的病変を有する器質性月経困難症を含めた長期投与試験は実施されていない。しかしながら、NPC-01-2 試験において、上記の NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群と同様に、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群においても、子宮内膜症以外の器質性疾患に伴う月経困難症患者 (12 例) の安全性プロファイルが子宮内膜症に伴う月経困難症患者 (35 例) と異なるものではないと考えられたこと、及び IKH-01 試験の対象患者のうち、子宮腺筋症又は子宮筋腫合併例において、全症例での結果に比べ特に高い発現割合を示す有害事象はなかったことから、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の器質性月経困難症に対する長期投与時の安全性については、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした IKH-01 試験の成績に基づき評価可能と判断した。

機構は、以下のように考える。子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象とした長期投与試験 (NPC-01-1 及び IKH-01 試験) において NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の長期の忍容性が確認されていること、国内第Ⅲ相比較試験 (NPC-01-2 試験) 及び長期投与試験 (NPC-01-1 試験及び IKH-01 試験) の成績から、器質的疾患の有無又は種類により NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与時の安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められていないことから、子宮内膜症に伴う月経困難症患者以外の月経困難症患者においても子宮内膜症に伴う月経困難症患者と同程度の忍容性は期待できると判断した。

### 3) 器質性疾患の増悪の有無について

機構は、NPC-01-2 及び NPC-01-1 試験において、器質性月経困難症患者に NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤を投与した際の器質的病変の経過 (増悪の有無等) を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。器質性月経困難症の器質性疾患には、子宮内膜症、子宮腺筋症及び子宮筋腫が該当するが、NPC-01-2 及び NPC-01-1 試験では、子宮内膜症に関連する項目として卵巣チョコレート嚢胞の大きさが、子宮腺筋症及び子宮筋腫に関連する項目として子宮の大きさが観察された。

NPC-01-2 試験において、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ及び子宮の大きさは、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与によりともに縮小傾向を示した。また、NPC-01-1 及び IKH-01 試験においても、それぞれ NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与により卵巣チョコレート嚢胞の大きさ及び子宮の大きさは縮小傾向を示した。

NPC-01-2 試験における NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群及び NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群における有害事象発現割合及び副作用発現割合について検討したところ、器質的病変の増悪に関連すると考えられる有害事象として、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群で「子宮平滑筋腫」1.9% (1/52 例)、「卵巣新生物」1.9% (1/52 例)が、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群で「子宮平滑筋腫」2.1% (1/47 例)、「出血性卵巣嚢胞」2.1% (1/47 例)が認められた (NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群の「子宮平滑筋腫」は副作用)。NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の長期投与試験 (NPC-01-1 試験) では、器質的病変の増悪に関連すると考えられる有害事象として、「子宮類線維腫の変性」0.7% (1/147 例)、「子宮平滑筋腫」1.4% (2/147 例)、「出血性卵巣嚢胞」9.5% (14/147 例)が認められた (「子宮類線維腫の変性」の 1 例 (0.7%)、「子宮平滑筋腫」の 2 例 (1.4%)、「出血性卵巣嚢胞」の 1 例 (0.7%) は副作用)。NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の長期投与試験 (IKH-01 試験) では、器質的病変の増悪に関連すると考えられる有害事象として、「卵巣新生物」0.8% (1/128 例)、「子宮肥大」1.6% (2/128 例)、「出血性卵巣嚢胞」5.5% (7/128 例)が認められた (「卵巣新生物」、「子宮肥大」の 1 例 (0.8%)、「出血性卵巣嚢胞」の 4 例 (3.1%) は副作用)。

以上のように、両配合剤の比較試験及び長期投与試験における器質的病変の増悪に関連する副作用の発現割合は低く、全試験において卵巣チョコレート嚢胞の大きさ及び子宮の大きさが縮小傾向にあることから、両配合剤が器質的病変を増悪させる可能性は低いと考えられた。

機構は、提出された臨床試験成績においては、両配合剤投与中に器質的疾患が増悪する傾向は特に認められていないものの、病態によっては、対症療法である両配合剤での治療中にも器質的病変が増悪する可能性が否定できないこと、器質的疾患の状態や将来的な挙児希望の有無等によっては手術療法等の他の治療が優先される場合もあることから、器質的疾患を伴う月経困難症患者においては、内診及び経膈超音波等による定期的な診察が行われ、他の治療法を選択することも考慮したうえで投与の可否及び継続の判断がなされることを添付文書上で情報提供することが重要と考える。注意喚起等の詳細は、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

#### 4) その他の安全性について

機構は、臨床試験で認められた NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与時の有害事象の種類、発現割合及び重篤度は、既承認時の NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の臨床試験で認められた有害事象と特に異なるものではなく、EP 配合剤投与時の副作用として知られている頭痛、悪心、不正子宮出血等が発現しており、EP 配合剤として未知の副作用は特に認められなかったことから、上記「1) 不正子宮出血について」及び「3) 器質性疾患の増悪の有無について」の項で述べた有害事象以外の安全性に関連する注意喚起等について、申請者が提出した既承認 NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の添付文書に準じた内容の添付文書 (案) で適切に注意喚起等がなされていると判断した。各注意喚起

の充足性及び妥当性については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

### (3) 臨床的位置付けについて

申請者は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の臨床的位置付けについて以下のように説明した。

NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤は、エストロゲンによる血栓症及び乳癌等の重篤な副作用を軽減することを期待して、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の EE を減量し 0.020 mg とした製剤である。本邦で 2010 年 7 月に月経困難症治療薬として承認されたドロスピレノン（以下、「DRSP」）と EE の EP 配合剤においても、EE 含量は NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤と同じく 0.020 mg である。一方で、EP 配合剤においては、EE を減量すると不正子宮出血の発現割合が高くなることが知られていることから（*Br J Obstet Gynaecol* 100: 832-8, 1993）、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤では NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤に比べ不正子宮出血の発現割合が高くなると予想される。しかしながら、これらの副作用の多くは非重篤であり、投与中止により消失する可逆的なものである。これに対し、血栓症や乳癌は、発現する確率は低いものの重篤な副作用であり、特に血栓症は EP 配合剤使用開始後 4 ヶ月以内に発生リスクの増加が認められ（*Contraception* 65: 187-96, 2002）、いずれの副作用も投与中止のみで消失しない。したがって、大部分の患者には NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤が優先的に使用され、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与時に発現した不正子宮出血について忍容性が認められない患者に NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を勧めることになると想定される。

機構は、NET と配合する EE を 0.035 mg から 0.020 mg に減量することで血栓症及び乳癌発生リスクの低減が期待できるのか、根拠を示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EE の減量は、欧米で 1960 年代に経口避妊薬が販売されて以降徐々に行われている。NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤と同一有効成分を含有する ORTHO 社の経口避妊薬では、1963 年に卵胞ホルモンが 0.1 mg の製剤が発売された後、1967 年には卵胞ホルモン 0.05 mg、1968 年には卵胞ホルモン 0.08 mg を含有する製剤が発売された。その後、1970 年に FDA より、卵胞ホルモン量に比例して肝障害、血栓症、高血圧などの副作用が発現することから「ピル 1 錠中の卵胞ホルモン量は 0.05 mg 未満が望ましい」との勧告が出され、EE 含量を 0.035 mg にまで低用量化した経口避妊薬が開発された。近年欧米では、さらに EE を 0.020 mg に低用量化した製剤が超低用量経口避妊薬として開発・販売されている。

NET に EE を 0.020 mg 配合した EP 配合剤投与時の血栓症及び乳癌発生リスクを検討した臨床試験成績等はないが、EP 配合剤投与時の血栓症及び乳癌についての報告等を以下に示す。①987 例の静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）患者及び 4,054 例のコントロール症例における経口避妊薬と VTE 発症リスクの関係の調査（1994 年～1998 年）によると、VTE 発症リスクは、EE 30～40 µg を基準としたとき、EE 50 µg の調整オッズ比は 1.6 [95%信頼区間：0.9～2.8]、EE 20 µg の調整オッズ比は 0.6 [95%信頼区間：0.4～0.9] であり、VTE 発症リスクは EE の減量に伴い減少した（*Contraception* 65: 187-96, 2002）。②デンマークで実施された経口避妊薬と VTE 発症リスクの関連を検討する大規模な調査（1995 年～2005 年）

「National cohort study」によると、NET 或いはレボノルゲストレルに配合した EE を 50 µg から 30～40 µg に減量した場合、VTE 発症の調整リスク比は有意ではないものの 32% 或いは 17% 減少し、また、デソグエストレル又はゲストーデンに配合した EE を 30～40 µg から 20 µg に減量した場合、VTE 発症の調整リスク比は 18% [95%信頼区間：7～27%] 減少した（*BMJ* b2890: 339, 2009）。③オランダにおいて、経口避

妊薬と静脈血栓症の発生リスクの関連を1,524例の静脈血栓症患者及び1,760例のコントロール症例を対象に検討した結果（1999年～2004年）、レボノルゲストレル、デソゲストレル或いはゲストーデンに配合したEEを減量（レボノルゲストレルに配合したEE：50 µg→30 µg→20 µg、デソゲストレル或いはゲストーデンに配合したEE：30 µg→20 µg）した場合、VTE発症に関する調整オッズの減少が示唆された（*BMJ* b2921: 339, 2009）。④4,575例の乳癌患者及び4,682例のコントロール症例を対象とした調査において、経口避妊薬の使用時期及び使用期間、エストロゲンの用量、患者背景等により乳癌の発生リスクが増大することはなかった（*N Engl J Med* 346: 2025-32, 2002）。なお、④の公表論文の情報から、EEの減量による乳癌発現の低減は示されなかったが、少なくとも乳癌の発現割合の増加はなかった。そもそも乳癌がエストロゲン依存性腫瘍であることを考慮すると、EEの減量により乳癌の発症リスクが低減化されることが期待できると考える。以上より、NETに配合したEEの用量を0.035 mgから0.020 mgに減量することにより重篤な副作用の発生リスク低減が示された臨床試験成績及び文献情報は得られていないものの、黄体ホルモンの種類とは無関係にEEの用量を減量することによる血栓症及び乳癌発症リスクの低減は十分に期待できるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。EP配合剤において、NETに配合するEEの用量を0.035 mgから0.020 mgに減量することにより血栓症及び乳癌発生リスクが低減することを示す臨床試験成績等はない上に、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg配合剤での血栓症及び乳癌発生リスクが臨床上許容されないものであるとする根拠もない。しかしながら、EEの薬理作用やEEの低用量化に関する歴史的背景や国内外での他の超低用量EP配合剤での承認状況を踏まえると、既承認のNET 1.0 mg/EE 0.035 mg配合剤のEEの用量を0.035 mgから0.020 mgに減量したNET 1.0 mg/EE 0.020 mg配合剤を開発したことは、月経困難症の治療選択肢を増やす観点から妥当であり、器質的病変の有無や種類を問わず月経困難症患者を組み入れた国内第Ⅲ相試験において意義のある有効性が示され、安全性も許容可能であると判断できることから、月経困難症治療における新たな選択肢としてNET 1.0 mg/EE 0.020 mg配合剤を臨床現場に提供することは妥当と判断した。

また、臨床現場においてNET 1.0 mg/EE 0.035 mg配合剤の投与対象はNET 1.0 mg/EE 0.020 mg配合剤の投与対象と同様であると想定され、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg配合剤も子宮内膜症以外の器質的病変を有する器質性月経困難症を含め月経困難症全般に有効性が期待できるものと考えられる（「(1) 有効性について」の項参照）。NETに加えてEEを配合することにより、卵胞からの持続的なエストロゲン分泌が抑えられ、破綻出血の発現が抑えられるものと考えられるが、国内第Ⅲ相試験成績からNET 1.0 mg/EE 0.020 mg配合剤においてはEEの減量に伴いNET 1.0 mg/EE 0.035 mg配合剤と比較して不正子宮出血の副作用の発現割合が増加する可能性が示唆されており（「(2) 安全性について」の項参照）、症状や治療目標に応じてEE 0.035 mgが必要になる患者がいることも想定されることを踏まえると、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg配合剤とNET 1.0 mg/EE 0.035 mg配合剤を月経困難症患者全般に使用可能な選択肢として臨床現場に提供することが適切であると考えられる。NET 1.0 mg/EE 0.020 mg配合剤及びNET 1.0 mg/EE 0.035 mg配合剤の位置付けについては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### (4) 有効成分の配合量を含む用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。NETの用量については、国内での経口避妊薬の開発状況を踏まえ1.0 mgより低用量であっても月経困難症に対して効果が認められる可能性があると考え、第Ⅲ相比較試験（NPC-01-2試験）に先駆けて長期投与試験（NPC-01-1試験）を実施

し NET 用量の適切性について検討した。STEP1 で NET0.6 mg/EE 0.020 mg 配合剤を投与し、中間検討において効果不足と判断された場合には、STEP2 として全症例について NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与へ切り替えることとした。中間検討の結果、STEP1 治験薬投与では早期から安定した効果が得られなかったことから、STEP2 に移行し NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤が 1 年間（13 周期）投与され、14 周期にわたり月経困難症改善効果が持続し、耐薬性は発現しないことが確認された。

EE の用量について、欧米において低用量 EP 配合剤を超低用量化する場合は、黄体ホルモンの用量は変更せず、EE のみ 0.020 mg に減量するのが一般的であること、及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 製剤の既承認時に実施された日本人健康成人女性での単回投与試験と NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 製剤（オソ M-21）を外国人健康女性に単回投与した報告（*Contraception* 40: 581-590, 1989）から EE の薬物動態が日本人と外国人で同様であると考えられたことから、欧米の超低用量 EP 配合剤と同様に 0.020 mg に減量することが妥当であると判断した。なお、本邦で 2010 年 7 月に月経困難症治療薬として承認された DRSP と EE の EP 配合剤の承認用量は DRSP 3.0 mg/EE 0.020 mg であり、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤と同じ EE 含量である。第Ⅲ相比較試験（NPC-01-2 試験）において、主要評価項目である月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量の絶対値は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群でプラセボ群に比べ有意に大きく、有効性が検証されたことに加え、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群の効果は NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤群と同様であった。

両配合剤の投与方法については、NPC-01-1 及び NPC-01-2 試験のいずれも、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認用法と同じく、21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する方法で実施され、有効性が確認されていることから、既承認時と同様の投与方法とすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。申請者は NPC-01-1 試験において NET の至適用量を検討したとしているが、プラセボ群が対照として設定されていない上に、用量間の関係が用量変更前後の比較でしか検討できない当該試験の成績から NET の至適用量を判断することはできない。一方、NET の薬理作用や NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の本邦における有効性及び安全性並びに NPC-01-1 試験における NET 1.0 mg 投与時の成績を踏まえると、NPC-01-2 試験における NET の用量を NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認用量と同量の 1.0 mg としたことは可能と考える。また、不正子宮出血の発現割合が増加する懸念があるものの、EE の用量を血栓症及び乳癌発生日リスクの軽減の観点からさらに低用量とするとの開発コンセプトは理解でき、欧米において超低用量 EP 配合剤として EE 0.020 mg の製剤が使用されており、本邦で月経困難症の効能・効果で既承認の超低用量 EP 配合剤（DRSP 3.0 mg/EE 0.020 mg）の EE の用量も 0.020 mg であることから、NPC-01-2 試験における EE の用量を 0.020 mg と設定したことは受入れ可能と考える。NPC-01-1 及び NPC-01-2 試験において、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認用法と同じく、21 日間経口投与しその後 7 日間休薬する方法で両配合剤が投与され、有効性が示され臨床上許容できる安全性が示されていると判断できることから、両配合剤の用法・用量を申請用法・用量のとおり以下のものとするのが妥当と考える。両配合剤の用法・用量については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### [用法・用量]

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。

### (5) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項で述べたように、提出された臨床試験成績を踏まえ、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤によって、ともに月経困難症患者に対する意義のある有効性及び臨床上許容できる安全性が示されるものと判断できることから、両配合剤の効能・効果を、ともに以下のとおりとすることが適切であると判断した。両配合剤の効能・効果については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

[効能・効果]

月経困難症

### (6) 製造販売後調査について

申請者は、本申請にあたり、製造販売後調査の計画について以下のように説明した。NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の月経困難症患者に対する使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的とし、観察期間を投与 6 周期とした予定症例数 1,000 例の使用成績調査を実施する。本調査において、患者背景、併用薬剤、併用療法、中止脱落状況、臨床経過（月経の有無、月経困難症の程度（スコア）、乳房触診（乳癌の疑いの有無）及び画像診断（器質的病変の有無）等）を情報収集する。さらに、未知の副作用及び精神・神経系の副作用発現割合の上昇について情報収集する。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験の成績を見る限り、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤と比較して、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の投与により不正子宮出血が高頻度に発現していることから、申請者が提示した調査項目に加えて、不正子宮出血の発現状況、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤から NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤又は他の類薬へ切り替えた症例においては切り替え理由、及び切り替え前後の不正子宮出血の発現状況についても情報収集する必要があると考える。また、器質性月経困難症の症例においては、器質的病変の経過に関する情報を収集する必要があると考える。さらに、これらの調査項目の追加に伴い、予定症例数及び観察期間を再度検討する必要があるものと考えているが、製造販売後調査の詳細については、専門協議の議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

## Ⅲ. 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

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-2、5.3.4.1-1、5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤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。EE を減量することにより血栓症及び乳癌発生リスクが低減される可能性があることが指摘されていることを踏まえると、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤は月経困難症治療における新たな選択肢を提供するものである。また、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤は、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤よりも患者の QOL に大きく影響する不正子宮出血の発現を抑制することを踏まえると、両配合剤がともに臨床現場に提供され、患者の症状や治療目標を考慮した上で、各製剤の特徴に応じて使用されることに意義はあると考える。なお、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与時の不正子宮出血の発現状況については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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、両配合剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 12 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ルナベル配合錠 LD、②同配合錠 ULD
[一 般 名]	ノルエチステロン/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]	①平成 24 年 9 月 28 日、②平成 24 年 6 月 15 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により指名した。

#### 1. 有効性について

##### (1) 月経困難症患者に対する NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の有効性について

国内第Ⅲ相比較試験（NPC-01-2 試験）において、主要評価項目とされた月経困難症スコア合計の変化量についてルナベル配合錠 ULD（以下、「NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤」）のプラセボに対する優越性が示され、副次評価項目とされた月経困難症に対する Visual Analog Scale（以下、「VAS」）の変化量についても主要評価項目を支持する結果であったこと、及び器質性月経困難症患者で、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤と既承認製剤であるルナベル配合錠 LD（以下、「NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤」）の有効性の成績に齟齬が認められなかったことから、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与により臨床的な意義がある月経困難症の改善効果が期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、国内第Ⅲ相比較試験（NPC-01-2 試験）成績から、器質的病変の有無や種類によらず月経困難症全般に対して NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の有効性が期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

##### (2) 月経困難症患者に対する NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の有効性について

NET/EE 配合剤による月経困難症の改善作用は NET に由来しており、国内第Ⅲ相比較試験（NPC-01-2 試験）の NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤群で、器質的病変の種類により有効性が大きく異なることが確認されていること、当該試験における NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤と NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の器質性月経困難症患者での有効性の成績に齟齬はみられていないこと、さらに NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤は既に「子宮内膜症に伴う月経困難症」及び「機能性月経困難症」に対する適応を取得していること等を踏まえ、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤は、子宮内膜症以外の器質的疾患に伴う月経困難症を含めた月経困難症全般に対して有効性が期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

## 2. 安全性について

### (1) 不正子宮出血について

国内臨床試験で NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与により発現した不正子宮出血は臨床的に忍容可能な範囲内であると考えられるものの、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与群では EE 減量に伴い NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与群と比較し不正子宮出血の発現割合が多いことが示されていることから、当該リスクを添付文書において注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、臨床試験において NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤投与により NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与と比較して不正子宮出血の発現割合の増加が認められていることを踏まえて症状や治療目標に応じて治療薬を選択する旨添付文書上で注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者により適切に対応がなされた。

### (2) 長期投与時の安全性について

子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象とした NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の長期投与試験（NPC-01-1 試験）及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認時に実施された長期投与試験（IKH-01 試験）において、不正子宮出血以外に臨床問題となるような有害事象は認められていないこと、及び国内臨床試験において、器質的疾患の有無又は種類により各配合剤投与時の安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められていないことから、両配合剤では、子宮内膜症に伴う月経困難症患者以外の月経困難症患者においても子宮内膜症に伴う月経困難症患者と同様に長期投与時の安全性は期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

### (3) 器質性疾患の増悪の有無について

提出された臨床試験成績においては両配合剤投与中に器質的疾患が増悪する傾向は示されていないものの、病態によっては、対症療法である両配合剤での治療中にも器質的病変が増悪する可能性が否定できないこと、器質的疾患の状態や将来的な挙児希望の有無等によっては手術療法等の他の治療が優先される場合もあることから、器質的疾患を伴う月経困難症患者においては、内診及び経膈超音波等による定期的な診察が行われ、他の治療法を選択することも考慮しつつ投与の可否及び継続の判断がなされるべき旨を添付文書に記載する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、添付文書上に上記の注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者により適切に対応がなされた。

### (4) その他の安全性について

臨床試験で認められた NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤投与時の有害事象の種類及びその発現割合並びに重篤度は、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認時の臨床試験成績と特に異なるものではなく、エストロゲン/プロゲスチン配合剤として未知の副作用も特に認められなかったことから、上記 (1) 及び (3) で述べた以外の注意喚起については、申請者が提出した、既承認 NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の添付文書に準じた内容の添付文書（案）で適切に注意喚起がなされているとした機構の判断は、専門委員より支持された。

### 3. 臨床的位置付けについて

NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤について、NET に配合する EE の用量を 0.035 mg から 0.020 mg に減量することにより血栓症及び乳癌発生リスクが低減することを示す臨床試験成績等はないものの、EE の薬理作用及び EE の低用量化に関する歴史的背景、並びに国内外での他の EE を超低用量化した EP 配合剤の承認状況を踏まえると、月経困難症治療における新たな選択肢として NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤を既に NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤が承認されている臨床現場に提供することは妥当とした機構の判断について議論された。専門委員より、血栓症及び乳癌発生リスクを低下させる目的で EE を低用量化した配合剤を開発したことは妥当であるとの意見、海外の経口避妊薬に関する文献報告で、EE の減量が血栓症や乳癌発生リスクを低減する可能性は示唆されており、少なくとも当該リスクを増加させることはない NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤の開発は治療の選択肢を増やす観点から妥当であるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

また、国内第Ⅲ相比較試験 (NPC-01-2 試験) 成績から、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤においては EE の減量に伴い NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤と比較して不正子宮出血の副作用の発現割合が増加することが示されており、症状や治療目標に応じて EE 0.035 mg が必要になる患者がいることも想定されること、及び月経困難症全般に対して NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の有効性が期待できることも踏まえると、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤と NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤を月経困難症患者全般に使用可能な選択肢として臨床現場に提供することが適切であるとした機構の判断について議論された。専門委員より、EE の低用量化に伴い不正子宮出血の発現が増加することから NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤も選択肢として必要との意見、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤では NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤に比べ子宮内膜の破綻性出血を来すリスクが高いことが示されているが、排卵抑制効果が同等であれば機能性及び器質性にかかわらず有効性は同等であると推測されるため、不正子宮出血の観点で両配合剤を使い分けることの意義は十分あるとの意見が出され、機構の判断は支持された。また、専門委員より、両配合剤の特徴と使い分けについて添付文書上に明記すべきとの意見が出され、「2. 安全性について、(1) 不正子宮出血について」で記載したとおり、両配合剤の使い分けの判断材料としての不正子宮出血の発現に関する注意喚起を行う必要があるとの意見で専門委員の意見は一致した。

### 4. 効能・効果について

提出された臨床試験成績及び類薬の効能・効果を踏まえ、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤及び NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の効能・効果を以下のとおりとすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・効果]

月経困難症

### 5. 用法・用量について

NET の薬理作用や NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の本邦における有効性及び安全性並びに国内長期投与試験 (NPC-01-1 試験) における NET 1.0 mg 投与時の成績を踏まえると、国内第Ⅲ相比較試験 (NPC-01-2 試験) における NET の用量を、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認用量と同量の 1.0 mg としたことは受入れ可能とした機構の判断、並びに欧米で使用されている超低用量 EP 配合剤及び本邦で月経困難症の効能・効果で承認されている超低用量 EP 配合剤の EE 用量と同じく、国内第Ⅲ相比較試験 (NPC-01-2

試験)におけるEEの用量を0.020 mgと設定したことは受入れ可能とした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、提出された臨床試験成績において、NET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤の既承認用法と同じく、21日間経口投与しその後7日間休薬する方法で両配合剤が投与された結果、臨床上意義がある有効性が示され、臨床上許容できる安全性が示されたと判断できることから、両配合剤の用法・用量を申請用法・用量のとおり以下のものとするのが妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

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。

## 6. 製造販売後調査について

申請者が提示した使用成績調査の計画における調査項目に加えて、不正子宮出血の発現状況、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤からNET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤又は他の類薬へ切り替えた症例における切り替えの理由を調査項目とした上で、切り替え前後の不正子宮出血の発現状況についても可能な限り情報収集するとともに、器質性月経困難症の症例においては、器質的病変の経過に関する情報を収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議を踏まえ、機構は、申請者に対し使用成績調査の計画を修正するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用成績調査において、不正子宮出血を含め不正性器出血の有無、不正性器出血有りの場合の出血量に関する情報を収集する。国内第Ⅲ相比較試験(NPC-01-2試験)における不正子宮出血の発現割合の推移を踏まえると、投与3周期以降にNET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤で明確に認められた発現割合の低下がNET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤では認められていない点に注意する必要がある、投与周期を重ねた時点での発現状況の把握が重要であることから、服用開始前(調査薬処方日)、投与3周期終了時及び投与6周期終了時に不正性器出血の発現状況を確認する。また、NET 1.0 mg/EE 0.020 mg 配合剤からNET 1.0 mg/EE 0.035 mg 配合剤又は他の類薬へ切り替えた症例においては切り替え薬剤名、切り替えの理由を調査項目とし、切り替え前後の不正性器出血の発現状況についても情報収集する。器質性月経困難症の症例においては、器質性病変の経過(縮小、不変又は増大)に関する情報を収集する。

機構は、申請者の回答を了承した。

## Ⅲ. 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	改訂前	改訂後
8	表5	20.2±20.18	21.2±20.18
9	表6	4.32.1 (21)	4.3 (2)
11	48	未投与1例及び評価可能データなしの1例	服薬不足により有効性データが得られなかった2例
13	23	プラセボ群を合わせた	プラセボ群を合わせた

19	38	不正子宮出血について	不正子宮出血の発現状況について
22	26	可能	受入れ可能

#### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。  
 なお、ルナベル配合錠 ULD について、再審査期間は 4 年と設定することが妥当であり、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 月経困難症

[用法・用量] 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。