ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.4　非臨床試験の概括評価

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 6
2.4.5 総括及び結論 7
2.4.6 参考文献一覧 8

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
EP 配合剤	エストロゲン（Estrogen）／プロゲスチン（Progestin）配合剤
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
PG	プロスタグランジン（Prostaglandin）
in silico	コンピュータシミュレーションでの

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル（以下、「LNG」という）を0.09 mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール（以下、「EE」という）を0.02 mg含有する経口の超低用量エストロゲン／プロゲスチン配合剤（以下、「EP配合剤」という）である。

新医療用配合剤の承認申請に必要とされる非臨床試験成績である薬理試験成績（効力を裏付ける試験、安全性薬理試験）、薬物動態試験成績（吸収、分布、代謝、排泄）、及び毒性試験成績（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験）については、本剤と同一有効成分の既承認の経口避妊薬[redacted]の承認申請の際に提出した資料（19[redacted]年[redacted]月承認）を用いて本剤の評価は可能であると考えられたため、新たな試験は実施せず、[redacted]、承認申請に提出した資料をCTD様式に編集して参考資料とした。また、本剤及びEP配合剤の臨床試験において月経困難症に関連する薬理作用が多数示されていることから、その概略も記載した。なお、本剤の有効成分の不純物については、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン（薬生審査発1110第3号　平成27年11月10日）」に準拠し、変異原性評価を実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

月経困難症に対する本剤の薬理作用を、配合成分であるLNG、EEそれぞれについて検討した。なお、LNGとEEの配合剤の効力を裏付ける試験は、CTD2.7.2に記載した。

LNG、EE共に、成熟雌ラットの卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）の血清中濃度を低下させた。これらの試験結果から、本剤はFSH及びLHの分泌抑制に基づき子宮内膜の増殖抑制等の作用を示すと考えられた。LNGとEEの配合剤である本剤は、非臨床及び臨床薬理試験の結果から、以下に示す薬理作用及び作用機序に基づき疼痛を緩和させると考えられた。なお、それぞれの薬理作用及び作用機序の根拠となる臨床薬理試験成績を付記した。

① 視床下部、脳下垂体に作用し、ゴナドトロピンの産生・分泌を抑制し、排卵を抑制する。同時に内因性の性ホルモンの周期的な変動を抑制し、子宮内膜の増殖を抑制する。

CTD2.7.2:本剤の健康成人女性を対象とした臨床薬理試験において、LH(黄体形成ホルモン)、プロゲステロン及びエストラジオールの分泌抑制が確認され、本剤の排卵抑制作用が示唆された。

CTD2.7.2：合成黄体ホルモンの卵巣への直接作用による排卵抑制が報告されている。

CTD2.7.2：本剤の月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験において、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して、子宮内膜の厚さの有意な菲薄化を示したことから、子宮内膜増殖抑制作用が確認された。

② 子宮内膜のアポトーシスを誘導し、内膜組織を萎縮させることにより、子宮内膜の増殖を抑

制する。

CTD2.7.2：ヒトの正所性子宮内膜組織において、EP配合剤によるアポトーシスの増加が報告されている。

③ 子宮内膜の増殖抑制に伴うPGの産生抑制により、子宮平滑筋収縮及び神経末端刺激を抑制する。

CTD2.7.2：月経困難症患者は、健康女性に比べ、月経時に子宮が収縮していることが報告されている。

CTD2.7.2：月経困難症患者において、EP配合剤の投与により、子宮内圧及び月経時疼痛の改善が認められたことが報告されている。

CTD2.7.2：月経困難症患者において、EP配合剤の投与により、総月経血量とともに$PGF_{2\alpha}$量が抑制されることが報告されている。

以上のように、①、②により子宮内膜の増殖が抑制された結果、③のPG産生が低下し、月経困難症が改善すると考えられた。

なお、器質性月経困難症の代表的疾患である子宮内膜症では、炎症性サイトカインが病巣の進展に関与しており、合成黄体ホルモンはサイトカイン産生を抑制する、すなわち抗炎症作用を発現していることが報告されている。抗炎症作用については、CTD2.7.2に記載した。

2.4.2.2　安全性薬理試験

LNG/EE配合剤(LNG/EE配合比50/30)の安全性薬理作用について検討し、以下の結論を得た。

(1) 中枢神経系に対し、LNG/EE配合剤は薬物代謝酵素の抑制に起因すると考えられる睡眠延長作用を除いては、影響を与えなかった。

(2) 呼吸器及び循環器系に対し、LNG/EE 配合剤は静脈内投与時に一過性の影響を与えたが、経口投与時には影響を与えなかった。

(3) 自律神経系に対し、LNG/EE配合剤は高濃度投与時に各種アゴニストによる回腸の収縮を非特異的に抑制したことを除いては、影響を与えなかった。

(4) 消化器系、泌尿器系及び生殖器系、血液系並びにその他の試験項目に対し、LNG/EE配合剤は高用量で一部試験項目に軽度な影響を与えた。

2.4.3 薬物動態試験

本剤は合成黄体ホルモンのLNGと合成卵胞ホルモンのEEの配合剤である。そこで、本剤の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体^{14}C-LNG 及び放射性標識体^{3}H-EE の混合物を用い、雌ラットに単回及び反復投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。

2.4.3.1　吸収

(1) LNG及びEEは単回経口投与後速やかに吸収され、吸収率は高かった。非絶食ラットでは血液中LNG及びEE放射能濃度は投与後24hrまでやや複雑な推移を示し、食餌の影響を否定することはできなかった。血液中濃度の消失はやや緩徐であった。

(2) LNG及びEEは反復投与により血液中濃度はやや増加傾向にあるが、投与開始後約9日目にほぼ定常状態に達した。

2.4.3.2　分布

(1) LNG は胃腸管に多く分布し、その他の組織内分布量は少なかった。肝、腎及び副腎の濃度は高く、脳、筋肉及び眼球の濃度は低く、卵巣及び子宮の濃度は血液とほぼ等しかった。なお、皮膚、肝及び屍体での消失はやや遅かった。

(2) EE は胃腸管に多く分布し、その他の組織内分布量は少なかった。肝の濃度は高く、脳及び筋肉の濃度は低く、卵巣及び子宮の濃度は血液とほぼ等しかった。なお、肝、屍体、血液及び甲状腺等での消失はやや遅かった。

(3) LNG 及び EE は単回投与後残留性はほとんど認められなかったが、反復投与後軽度の残留性を示した。

(4) LNG 及び EE は母動物の胎盤及び子宮への分布が少なく、胎児肝での濃度はやや高かったが、胎児全身及び羊水での濃度が低く胎盤通過性は低かった。

(5) 母動物の LNG 及び EE は乳汁を介して乳児に移行したが、その量は少なかった。乳児では乳塊の濃度が高く、時間とともに腸へ移行したが、その他の組織内濃度は低かった。

(6) 血漿中 LNG 及び EE 並びにそれらの代謝物の in vivo たん白結合率は高く、また LNG 及び EE の血漿中代謝物は赤血球への結合性が高かった。

2.4.3.3　代謝

(1) 代謝物及び推定代謝経路は、ヒトで確認した。

(2) LNG/EE 配合剤投与群の肝薬物代謝酵素活性は溶媒群と比べ有意な差は認められなかった。すなわち LNG 及び EE は体重換算で臨床用量の約 200 倍（LNG）及び約 500 倍（EE）の投与量で肝薬物代謝酵素活性に影響を与えなかった。さらに高投与量ではチトクローム P-450 及び b_5 量を減少させ、酵素活性を抑制した。

2.4.3.4　排泄

(1) LNG 及び EE は尿中排泄が少なく、その多くが腸肝循環され、主として糞中に排泄された。尿中排泄では EE に比し LNG の尿中排泄率が高かった。

(2) LNG 及び EE は反復投与により尿糞中排泄に変化はみられず、反復投与による体内動態の変化は少なかった。投与後 120 時間では投与量のほとんどが排泄され、残留性はほとんどなかった。

(3) LNG 及び EE は被験薬の LNG/EE の配合比にかかわらず、それぞれの尿糞及び胆汁排泄率はほぼ等しく、線形性を示した。

2.4.4 毒性試験

LNG、EE 及び LNG/EE 配合剤の単回・反復投与毒性試験が実施された。LNG/EE 配合剤の配合比は以下の通りである。

LNG/EE 配合剤名	LNG/EE 配合比
配合剤 A	50/30（1.7：1）
配合剤 B	75/40（1.9：1）
配合剤 C	125/30（4.2：1）

本剤は LNG が 0.09 mg、EE が 0.02 mg であり、LNG：EE の配合比は 4.5：1 であるが、単回・反復投与毒性試験では LNG：EE の配合比が 1.7：1 の被験物質が共通して用いられた。EE の含量割合は、配合比 4.5：1 の場合 18.2%であるが、配合比 1.7：1 では 37.5%と含量割合が高くなることから、1.7：1 の配合比の試験成績を使用しても毒性が低く評価されることはないと考えられる。また、LNG/EE 配合剤の単回投与毒性試験において、EE の割合の多い配合剤 A 及び B は配合剤 C に比べ毒性が強かったことからも、本剤の毒性が低く評価されることはないと考えられる。以上より、上記配合比の試験成績を使用しても毒性評価に問題はないと判断した。

2.4.4.1　単回投与毒性試験

LNG、EE 及び 3 種の LNG/EE 配合剤（A、B、C）についてマウス及びラット、LNG についてイヌの単回投与毒性を検討した。

(1) LNG の毒性は極めて弱く、マウス及びラットの経口及び皮下投与では 5000 mg/kg を投与しても顕著な毒性変化は認められなかった。イヌでも 10 mg/kg を経口投与してもなんら影響がみられなかった。

(2) EE は LNG に比較してその毒性は強く、マウス及びラットともに経口及び腹腔内投与で、痙攣、呼吸困難など中枢神経症状を呈し、死亡は大部分 24 時間以内にみられた。剖検により性腺系への影響がみられた。

(3) LNG/EE 配合剤で認められた変化は、EE 単独投与で認められたものと質的に差はなく、主に EE の作用を反映するものであった。
3 種の LNG/EE 配合剤（A、B、C）を比較すると、EE 配合比に対応した毒性の強さを示し、A≒B＞C であった。

(4) 投与経路による毒性の強さは、動物種、被験薬を問わず、腹腔内＞経口＞＞皮下の順であった。皮下投与の毒性は、吸収が遅いため弱く発現したと考えられる。

(5) マウス及びラットで比較すると、いずれの経路、被験薬とも、ラットでやや強い傾向がみられた。

(6) LNG のマウス及びラット腹腔内投与で雌の毒性が強く発現したが、他の経路、被験薬では性差はなかった。

単回投与での毒性発現量は、臨床使用量（LNG 0.09 mg/50 kg（0.0018 mg/kg）、EE 0.02 mg/50 kg（0.0004 mg/kg））の十数万倍以上であり、臨床使用量でその毒性が発現する可能性は極めて小さいものと考えられる。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

LNG を雌のラット及びサルに 3 ヵ月間及び 1 年間経口投与した。両種とも主作用に起因する変化が性腺系器官に認められたが、ラットに比べてサルの方が影響は強かった。そのほか体重増加の亢進や血中コレステロールの減少なども認められた。一方、LNG/EE 配合剤 A を雌ラットに 1 ヵ月間及び 3 ヵ月間経口投与したところ、体重増加抑制、貧血、血清生化学検査値の変動、肝細胞肥大及び性腺系器官の変化などがみられた。従って、LNG より EE の方が毒性的に強く影響していると考えられた。なお、LNG 及び LNG/EE 配合剤 A での変化はいずれも休薬でほとんど回復した。また、血液凝固の促進や血栓形成はみられず、肝への影響も弱く、臨床使用に当たって問題となる毒性は認められなかった。

2.4.4.3　不純物の遺伝毒性評価

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」に準拠し、本剤の製剤中に存在が予想される有効成分の分解生成物の化学構造について、対象となる 13 物質の *in silico* 変異原性予測を実施した。その結果、これら 13 物質のすべての化学構造に警告構造のないことが示され、変異原性に関する懸念がないことが確認された。

2.4.5 総括及び結論

月経困難症では、月経時の PG の産生亢進と、PG による過度な子宮収縮、虚血、痛覚過敏が、疼痛発現の大きな原因となっている。効力を裏付ける試験としての非臨床及び臨床薬理試験成績より、黄体ホルモン LNG と卵胞ホルモン EE の配合剤である本剤は、以下に示す薬理作用及び作用機序に基づき疼痛を緩和させると考えられた。

① 視床下部、脳下垂体に作用し、ゴナドトロピンの産生・分泌を抑制し、排卵を抑制する。同時に内因性の性ホルモンの周期的な変動を抑制し、子宮内膜の増殖を抑制する。
② 子宮内膜のアポトーシスを誘導し、内膜組織を萎縮させることにより、子宮内膜の増殖を抑制する。
③ 子宮内膜の増殖抑制に伴うPGの産生抑制により、子宮平滑筋収縮及び神経末端刺激を抑制する。

以上のように、①、②により子宮内膜の増殖が抑制された結果、③の PG 産生が低下し、月経困難症が改善すると考えられた。

安全性薬理試験結果から、LNG/EE 配合剤は、中枢神経系、呼吸器及び循環器系、自律神経系、消化器系、泌尿器系及び生殖器系、血液系並びにその他の試験項目に関して臨床上問題となる副作用を惹起しないと考えられた。

薬物動態試験において、LNG 及び EE は経口投与後速やかに吸収され、吸収率は高かった。LNG 及び EE は胃腸管に多く分布し、その他の組織内分布量は少なかった。LNG 及び EE は尿中排泄が少なく、その多くが腸肝循環され、主として糞中に排泄された。LNG 及び EE は胎盤通過性は低く、乳汁への移行も低かった。

単回投与毒性試験において、LNG の毒性は弱く経口投与で致死量が求められなかった。一方、LNG/EE 配合剤の毒性は中枢神経系及び性腺系などへの影響であり、主に EE によるものであったが、その発現量は臨床用量と比較して極めて大量であった。

ラットに LNG を 3 ヵ月間及び 1 年間、LNG/EE 配合剤を 1 ヵ月間及び 3 ヵ月間、並びにサルに LNG を 3 ヵ月間及び 1 年間経口投与して検討したところ、両被験薬ともに主に性腺系器官に変化がみられた。LNG/EE 配合剤では含有する EE のホルモン作用による影響が強かった。なお、いずれも休薬によりほとんど回復した。また、血液凝固の促進や血栓形成はみられず、肝への影響も弱く、臨床使用に当たり問題となる毒性は認められなかった。

本剤の有効成分の不純物の変異原性については、*in silico* 予測の結果、懸念がないことが確認された。

以上より、本剤は非臨床及び臨床薬理試験に基づく薬理作用から月経困難症に対する効果が期待され、臨床において安全に使用可能な薬剤であると考えられる。

2.4.6 参考文献一覧

なし。