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）

2.5　臨床に関する概括評価

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 本剤の薬理学的分類 3
2.5.1.2 目標適応症 3
2.5.1.3 臨床的病態生理学 3
2.5.1.4 目標適応症に対する科学的背景 4
2.5.1.5 臨床開発計画 5
2.5.1.6 海外臨床データの利用計画 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.5 安全性の概括評価 29
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 41
2.5.7 参考文献一覧 45

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AUC_{0-t}	最終定量可能時点ｔまでの血中濃度-時間曲線下面積（台形法により算出） （Area under the blood concentration - time curve to last quantifiable）
C_{max}	最高血中濃度
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
FSH	卵胞刺激ホルモン（Follicle stimulating hormone）
LH	黄体化ホルモン（Lutenizing Hormone）
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
PG	プロスタグランジン（Prostaglandin）
SD	標準偏差（Standard Deviation）
t_{max}	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
VAS	Visual Analogue Scale

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

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。

本剤の有効成分である LNG 及び EE は、以下に示す(1)～(3)の薬理作用に基づき月経困難症を改善すると考えられる。

(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プロスタグランジンの産生抑制により、子宮平滑筋収縮及び神経末端刺激を抑制する。

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、EP 配合剤が炎症性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。

2.5.1.2 目標適応症

本剤の目標適応症は、「月経困難症」である。

2.5.1.3 臨床的病態生理学

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、痙攣様の激しい下腹痛、腰痛を主とした症候群である[1)]。随伴症状として、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢及び憂うつなどを訴える場合もある[2)]。この月経困難症は、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。器質性月経困難症は、子宮内膜症、子宮筋腫などの器質的疾患を伴うものであり、初経後 5 年以上経過してから発症することが多く、好発年齢は 30 歳以上である。痛みは持続性の鈍痛であることが多く、月経前から月経後まで持続することもある[3)]。機能性月経困難症は初経後 3 年以内に発症することが多く、好発年齢は 15～25 歳である。痛みは月経開始より 2～3 日間に強く、痙攣性である[3)]。いずれも、月経期に子宮内膜で産生されるプロスタグランジンなどの生理活性物質による子宮の過剰収縮などが原因となる[4,5)]。

厚生科学研究の調査[6)]によると、月経困難症の症状に対して何らかの医学的介入が必要な女性は全体の 3 分の 1 に達し、全体の約 4 分の 1 が月経痛により過去半年間において労働時間を減らす、又は休まざるを得ない状況にあったとされている。また、近年約 2 万人の日本人女性を対象に行われた月経関連症状に関する調査[7)]では、月経があると回答した女性の 17.2%が最近 3 ヵ月以内に月経関連症状による労働への影響があったと回答した。日本における月経関連

症状による年間の経済的負担は、6,828 億円と推計され、そのうちの 72%が労働生産性の損失によるものであったという記載もある[7]。

2.5.1.4 目標適応症に対する科学的背景

2.5.1.4.1 低用量・超低用量 EP 配合剤による月経困難症の治療

月経困難症の治療に関して、「産婦人科診療ガイドライン」[2]には、低用量 EP 配合剤が NSAIDs と共に機能性月経困難症治療の第一選択肢であることが記載され、「子宮内膜症取扱い規約」[5]には、低用量ピルとルナベル配合錠が器質性月経困難症の代表的疾患である子宮内膜症に伴う月経困難症を改善することが記載されている。また、わが国の「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」[8]には、低用量経口避妊薬が月経困難症に対して副効用のあることが記載されており、現在検討されている同ガイドラインの改訂案においては、機能性及び器質性月経困難症に対して有効であることが記載される予定である。

一方、海外では、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が、ドイツでは月経困難症の適応が認められ、米国、カナダでは期待されるヘルス・ベネフィットとしてそれらに対する効果が添付文書に記載されている。

国内では月経困難症の治療薬として、ノルエチステロン:1 mg＋EE:0.035 mg を有効成分とするルナベル配合錠 LD、同配合剤中の EE の用量を 0.02 mg に減量したルナベル配合錠 ULD、ドロスピレノン:3 mg＋EE:0.02 mg を有効成分とするヤーズ配合錠及びヤーズフレックス配合錠の 4 種類の低用量・超低用量 EP 配合剤が承認されている。

2.5.1.4.2 開発の科学的根拠

1990 年代中頃から開始された EP 配合剤のコホート研究、ケースコントロール研究において、第 3 世代の黄体ホルモンであるデソゲストレル、ゲストデンを配合した EP 配合剤の血栓症の発現リスクが、第 2 世代の黄体ホルモンである LNG、ノルエチステロンと比較して約 2 倍高かったことが報告されて以降[9-11]、黄体ホルモンの種類と血栓症の発現リスクについて多くの調査が行われてきた[12-25]。最近のメタアナリシスやシステマティックレビューにおいては、デソゲストレル、ゲストデン及びドロスピレノンを配合した EP 配合剤の血栓症の発現リスクが、LNG、ノルエチステロンと比較して有意に高かったことが報告されている[26-31]。

このように LNG は、多くの調査結果から他の黄体ホルモンに比べ血栓症の発現リスクが低いことが示され、海外の論文でリファレンスとして用いられることが多い黄体ホルモンである。日本では、三相性の経口避妊薬（トリキュラー錠 21 及びトリキュラー錠 28（以下、「トリキュラー錠」という）等）として販売されており、投与実績は豊富であるが、月経困難症の適応を有する低用量・超低用量 EP 配合剤は開発されていない。また、月経困難症治療剤はいずれも一相性の製剤であるが、LNG と EE を配合した一相性の製剤も開発されていない。そこで、月経困難症の長期にわたる治療薬の選択肢を増やすため、黄体ホルモンとして LNG を配合した一相性の EP 配合剤である本剤の開発を開始することとした。

低用量ピル及び月経困難症の適応を有する EP 配合剤の用法は、「21 日服薬＋7 日休薬」などの 28 日を 1 周期とする周期投与が一般的である。近年、海外では、低用量・超低用量ピルの休

薬期間を設けない連続投与が可能な薬剤が開発され販売されている。連続投与については周期投与に比べ、月経困難症に対し有効であるとの報告がある[32,33]。これは、月経困難症の主な自覚症状である疼痛は月経時に発現することから、連続投与が周期投与に比べ月経の頻度を低減させたことが原因であると考えられる。一方、連続投与により破綻出血の発現率が高くなることはよく知られていることから[34]、連続投与に加えて通常の周期投与も選択可能な薬剤として開発することとした。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 本剤の臨床試験における用法・用量について

1) 用法について

周期投与に関しては、使用実績が豊富な月経困難症治療剤・ルナベル配合錠 LD/ULD、低用量ピル・トリキュラー錠と同様に、「21 日服薬＋7 日休薬」を投与 1 周期として繰り返すこととした。

連続投与の投与期間に関しては、海外の臨床試験において、約 2 周期（21 日×2＝42 日間）、3 周期（28 日×3＝84 日間）、6 周期（28 日×6＝168 日間）及び 12 周期（28 日×12＝336 日間）連続投与が報告されている。月経困難症治療剤の効果に関しては、国内の臨床試験において、ルナベル配合錠 LD/ULD が 2 周期又は 3 周期投与後に、ヤーズ配合錠が 3 周期投与後にプラトーに達していた。従って、本剤を漫然と投与することなく 3 周期分投与ごとに有効性を確認することができるように、3 周期連続投与とすることが妥当であると判断した。当初は、3 周期連続投与の 1 クールを、自然の月経周期である 28 日を 3 回繰り返した 84 日服薬後に 7 日休薬する 91 日で計画していたが、本来の月経周期が 28 日であることから、その周期がずれないよう 28 日の倍数となるように「77 日服薬＋7 日休薬＝84 日」に変更した。

以上より、本剤の投与方法に関して、下記の周期投与及び連続投与が可能な薬剤として開発することとした。

周期投与：「21 日服薬＋7 日休薬」を投与 1 周期として繰り返す。

連続投与：「77 日服薬＋7 日休薬」を投与 1 クールとして繰り返す。

2) 用量について

EP 配合剤の月経困難症と避妊に対する作用機序は、排卵抑制及び子宮内膜増殖抑制で同様であり、月経困難症治療剤ルナベル配合錠 LD 及びヤーズ配合錠も、海外の避妊の効能・効果と同じ用量で月経困難症の効能・効果を取得している。

LNG の用量については、連続投与が可能な製剤として開発するため、海外で避妊の効能・効果で承認されている LNG 及び EE の組合せで連続投与が可能な製剤について検討することとし、該当する製剤を表 2.5.1-1 に示した。また、海外で承認されている LNG 及び EE の組合せの一相性超低用量・低用量ピルを表 2.5.1-2 に示した。

表 2.5.1-1　海外の連続投与可能な LNG/EE 製剤

	Lybrel	LoSeasonique	Seasonale
LNG	0.09 mg	0.1 mg	0.15 mg
EE	0.02 mg	0.02 mg	0.03 mg

表 2.5.1-2　海外の一相性超低用量・低用量ピル（LNG/EE 製剤）

承認国	米	米・独	米・仏
LNG	0.09 mg	0.1 mg	0.15 mg
EE	0.02 mg	0.02 mg	0.03 mg

前述のとおり、海外での EP 配合剤と血栓症の発現リスクについての大規模な調査において、従来から指摘されている EE の減量が血栓症発現のリスクを低減するということだけでなく、配合する黄体ホルモンの種類によって血栓症発現のリスクが異なるという結果が得られている。これは卵胞ホルモンだけでなく黄体ホルモンも血栓症発現に関与していることを示唆するものと考えられ、黄体ホルモンも卵胞ホルモンと同様に、減量することにより血栓症の発現リスクを低減できることが期待された。

表 2.5.1-1 より血栓症発現リスクの観点から最も低い用量の 0.09 mg が適切と考えられ、表 2.5.1-2 から LNG の 0.09 mg より低い用量の一相性の低用量ピルが存在しないことを考慮すると、本剤の LNG の用量は「0.09 mg」が妥当であると判断した。

参考までに、トリキュラー錠の用量を表 2.5.1-3 に示したが、LNG の 1 日あたりの用量の平均は「0.092 mg」であった。

表 2.5.1-3　トリキュラー錠（三相性製剤）の用量

	6 錠	5 錠	10 錠	平均
LNG	0.05 mg	0.075 mg	0.125 mg	0.092 mg
EE	0.03 mg	0.04 mg	0.03 mg	0.032 mg

EE の用量については、血栓症発現リスクを考慮し、海外の超低用量ピル、超低用量 EP 配合剤であるルナベル配合錠 ULD 及びヤーズ配合錠と同様に、超低用量製剤として「0.02 mg」が妥当であると判断した。ルナベル配合錠 LD/ULD の臨床試験において、超低用量製剤は低用量製剤に比べ不正性器出血が多いことが明確となった。そこで、患者及び医師の選択肢を増やすことを考慮し、本剤についても超低用量製剤だけでなく、低用量製剤も同時に開発することとした。海外で LNG の一相性低用量製剤に配合する EE の用量は「0.03 mg」であることから、本剤の低用量製剤についても「0.03 mg」とすることが妥当であると判断した。以上より、血栓症の発現リスクを考慮した超低用量製剤「EE:0.02 mg」及び不正性器出血の発現率の違いを考慮した低用量製剤「EE:0.03 mg」の 2 用量を計画し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という）との治験相談を行った。

第Ⅲ相長期投与比較試験の実施前に本剤の「超低用量製剤」及び「低用量製剤」の薬物動態／薬力学試験（以下、「PK/PD 試験」という）を実施したところ、「超低用量製剤」の PK は海外の同一成分・分量の製剤 Lybrel（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）とよく類似しており、いずれの製剤においても主たる薬理作用と考えられる排卵抑制(ホルモン分泌抑制)作用が認められた。これにより、海外と同じ用量（LNG:0.09 mg）で日本人月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験を実施することが可能と判断した。なお、EE の用量に関しては、2014 年 1 月のヤ

ーズ配合錠における血栓症に関する安全性速報（ブルーレター）、2014 年 2 月の EP 配合剤における血栓症に関する使用上の注意の改訂があり、EP 配合剤による重篤な副作用である血栓症のリスクが問題視されたことから、第Ⅲ相長期投与比較試験は、血栓症のリスクがより低いと考えられる超低用量製剤「EE:0.02 mg」のみで実施することとした。[redacted]については機構との[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にて[redacted]との見解を得ている。

2.5.1.5.2 本申請における臨床データパッケージ

本申請においては、国内で実施された 2 試験を評価資料とした。本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-4 に示した。

反復投与薬物動態及び臨床薬理試験は、治験相談（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、受付番号：[redacted]）における助言を踏まえ、[redacted]及びホルモン分泌抑制作用を確認した。第Ⅲ相長期投与比較試験では、プラセボ対照の二重盲検比較により本剤の月経困難症に対する有効性を検証するとともに、長期投与時（1 年間）の安全性及び有効性の検討を行った。第Ⅲ相長期投与比較試験の「投与スケジュール・評価」を図 2.5.1-1 に示した。①最初の 3 周期で「周期群」、「連続群」それぞれについて「プラセボ群」との比較で有効性を検証し、②13 周期全体で「周期群」と「連続群」を比較することにより、それぞれの投与方法の特長を確認し、③「周期群」及び「連続群」それぞれの長期投与時の安全性及び有効性を確認した。プラセボ群については、最初の 3 周期で有効性を検証することから、3 周期の月経が遅れて発来した場合においてもプラセボが投与されるように投与 4 周期まではプラセボを投与し、投与 5 周期以降は倫理的な配慮から本剤の周期投与を繰り返すこととした。

表 2.5.1-4　臨床データパッケージ（評価資料）

添付資料 試験の相	目的	試験形式	対象及び 投与症例数	治験薬及び投与方法	施設数
5.3.4.1-1 第Ⅲ相	NPC-16 の健康成人女性に対する反復投与時の LNG 及び EE の薬物動態を検討するとともに、NPC-16 の臨床薬理作用（エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH への影響）を検討する。	無作為化非盲検試験	日本人健康成人女性 28 例 NPC-16A 群: 14 例 NPC-16B 群: 14 例	NPC-16A；LNG 0.09 mg＋EE 0.03 mg NPC-16B；LNG 0.09 mg＋EE 0.02 mg 治験薬 1 日 1 錠を毎日 9:00 に 21 日間経口投与する。	1 施設 （日本）
5.3.5.1-1 第Ⅲ相	プラセボ対照の二重盲検比較試験により、NPC-16 の月経困難症に対する有効性を検証するとともに、長期投与時（1 年間）の安全性及び有効性を検討する。	多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験	月経困難症患者 248 例 周期群： 82 例 連続群： 86 例 プラセボ群： 80 例	NPC-16；LNG 0.09 mg＋EE 0.02 mg プラセボ錠；被験薬と識別不能な有効成分を含まないプラセボ錠 治験薬 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 28 日間連続経口投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与する。 周期群；[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×13 連続群；[実薬 28 日＋実薬 28 日＋実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×4＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×1 プラセボ群；[プラセボ 28 日]×4＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×9	18 施設 （日本）

		有効性の検証期間	長期投与時の有効性・安全性評価期間											
治験薬投与周期		1周期	2周期	3周期	4周期	5周期	6周期	7周期	8周期	9周期	10周期	11周期	12周期	13周期
NPC-16	周期群	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7
	連続群	N 28	N 28	N 21 P 7	N 28	N 28	N 21 P 7	N 28	N 28	N 21 P 7	N 28	N 28	N 21 P 7	N 21 P 7
プラセボ群		P 28	P 28	P 28	P 28	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7	N 21 P 7
有効性評価		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

N:実薬
P:プラセボ

図 2.5.1-1　第Ⅲ相長期投与比較試験の投与スケジュール及び評価

2.5.1.5.3 国内規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]及び[redacted]について、医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を行い、機構からの助言とその対応を表2.5.1-5に示した。

表 2.5.1-5　治験相談における助言及び対応

相談事項1：[redacted]	
1	［機構］ [redacted] ［対応］ [redacted]
2	［機構］ [redacted] ［対応］ [redacted]
相談事項2：[redacted]	
1	［機構］ [redacted]

	[redacted] [対応] [redacted]
2	[機構] [redacted]目標症例数について、[redacted] [対応] [redacted]

2.5.1.6 海外臨床データの利用計画

利用しない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

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。

本剤の薬物動態及び臨床薬理作用を検討する目的で、日本人健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験（以下、「PK/PD 試験」という）を実施した。本試験では、低用量製剤 NPC-16A(LNG:0.09 mg＋EE:0.03 mg)及び申請製剤である超低用量製剤 NPC-16B(LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）について検討を行った。

LNG に関して、NPC-16A の AUC_{0-48}：109.9±63.6 ng･hr/mL、AUC_{0-24}：71.3±35.9 ng･hr/mL、C_{max}：5.81±2.14 ng/mL であり、NPC-16B の AUC_{0-48}：105.2±49.1 ng･hr/mL、AUC_{0-24}：67.0±29.6 ng･hr/mL、C_{max}：5.26±1.82 ng/mL であり、含量が同一な LNG については NPC-16A 及び NPC-16B で近似した薬物動態を示した。EE に関して、NPC-16A の AUC_{0-48}：1.069±0.362 ng･hr/mL、AUC_{0-24}：0.870±0.254 ng･hr/mL、C_{max}：0.104±0.030 ng/mL であり、NPC-16B の AUC_{0-48}：0.759±0.345 ng･hr/mL、AUC_{0-24}：0.603±0.241 ng･hr/mL、C_{max}：0.067±0.032 ng/mL であり、含量が異なる EE については NPC-16A 及び NPC-16B で含量にほぼ比例した薬物動態を示した。

以上より、低用量製剤 NPC-16A 及び超低用量製剤 NPC-16B の LNG 及び EE の PK パラメータが含有量に比例した結果を示すことが確認された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.2 項で示したように、本剤の薬物動態及び臨床薬理作用を検討する目的で、日本人健康成人女性を対象とした低用量製剤 NPC-16A（LNG:0.09 mg＋EE:0.03 mg）及び申請製剤である超低用量製剤 NPC-16B（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）の PK/PD 試験を実施した。また、月経困難症患者を対象として有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相長期投与比較試験においても、本剤 NPC-16 の臨床薬理作用を確認した。本剤の臨床薬理の評価は、本剤の 2 試験及び文献情報により行った。

2.5.3.1 臨床薬物動態

(1) LNG 及び EE の代謝

LNG は主に A 環の還元によって代謝され、主要代謝物は 3α,5β-テトラヒドロノルゲストレルであり、ほとんどがグルクロン酸抱合体として存在する。

EE は肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物へ変換され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主な代謝経路は、2 位の水酸化であり、主要代謝物は 2-ヒドロキシ-17α-エチニルエストラジオールとその 2 又は 3-メチルエーテル体である。

(2) 薬物動態

低用量製剤 NPC-16A 及び超低用量製剤 NPC-16B の 21 日反復投与後の薬物動態パラメータを表 2.5.3-1 に示した。

同一含量の LNG については、類似した薬物動態パラメータを示した。EE については、NPC-16A と NPC-16B の含量比（1.5=0.03 mg/0.02 mg）と同程度の AUC_{0-24} 比（1.44=0.870/0.603）及び C_{max} 比（1.55=0.104/0.067）を示し、AUC_{0-24} 及び C_{max} が投与量と比例関係にあることが確認された。

表 2.5.3-1　NPC-16A 及び NPC-16B の 21 日反復投与後の薬物動態パラメータ

			AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
LNG	NPC-16A	N=12	71.3±35.9	5.81±2.14	1.29±0.33	25.8±7.12
	NPC-16B	N=13	67.0±29.6	5.26±1.82	1.27±0.39	28.4±6.98
EE	NPC-16A	N=12	0.870±0.254	0.104±0.030	1.13±0.23	11.9±2.34
	NPC-16B	N=13	0.603±0.241	0.067±0.032	1.62±0.82	14.3±3.42

申請製剤である NPC-16B の日本人での薬物動態について、海外で避妊の効能・効果で承認された同一成分・同一含量の Lybrel（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）の外国人での薬物動態[35)]と比較した（表 2.5.3-2）。なお、NPC-16B は反復投与 21 日後、Lybrel は反復投与 14 日後及び 28 日後の薬物動態パラメータである。

NPC-16B の薬物動態パラメータは Lybrel と類似しており、超低用量製剤（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）の薬物動態は日本人と外国人で同様であることが確認された。

表 2.5.3-2　NPC-16B 及び Lybrel の薬物動態パラメータ

		投与	N	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
LNG	NPC-16B	21 日	13	67.0±29.6	5.26±1.82	1.27±0.39	28.4±6.98
	Lybrel	14 日	18	68±36	5.4±2.1	1.7±1.4	－
		28 日	18	74±41	5.7±2.1	1.3±0.8	36±19
EE	NPC-16B	21 日	13	0.603±0.241	0.067±0.032	1.62±0.82	14.3±3.42
	Lybrel	14 日	16	0.695±0.361	0.0727±0.0372	1.4±0.5	－
		28 日	16	0.717±0.351	0.0744±0.0297	1.4±0.5	21±7

2.5.3.2 臨床薬力学

(1) 排卵抑制作用

NPC-16A 及び NPC-16B を 21 日間反復投与した PK/PD 試験において、両群ともに血清中エストラジオール、プロゲステロン及び LH の治験薬投与周期 AUC が、投与後周期 AUC に比べ低値を示し統計的有意差が認められたことから、両剤のそれぞれのホルモン分泌抑制が確認された。また、血清中 FSH の AUC は、周期間で統計的有意差が認められなかったが、治験薬投与周期の値が投与後周期に比べ低値を示したことから、FSH の分泌抑制が示唆されたものと考えられた。以上より、本剤は排卵を抑制することが示唆された。

健康女性に、合成黄体ホルモンを 21 日連続投与し、EP 配合剤投与などと比較したところ、合成黄体ホルモンは血清中LH及びFSH濃度をほとんど下げることなく排卵を抑制したことから、合成黄体ホルモンの卵巣に対する直接作用が考えられた。

以上のように、EP 配合剤である本剤は、エストラジオール、プロゲステロン、LH 及び FSH の分泌抑制作用により排卵を抑制すると考えられ、合成黄体ホルモンの卵巣への直接作用による排卵抑制も考えられた。

(2) 子宮内膜増殖抑制作用

本剤 NPC-16 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、本剤は周期投与及び連続投与いずれにおいても、プラセボ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、本剤の子宮内膜増殖抑制作用が確認された。

子宮内膜症患者では上皮及び基質細胞におけるアポトーシスが健康女性よりも低下しており、このアポトーシスの低下は EP 配合剤を 30 日間服薬することで、健康女性と同程度まで増加することが報告されている。当該試験は正所性子宮内膜組織を用いていることから、EP 配合剤は器質性月経困難症及び機能性月経困難症のいずれにおいても、アポトーシスを誘導すると考えられた。

(3) 子宮収縮抑制作用

月経困難症患者は、健康女性に比べ月経時における子宮収縮圧が高いことが報告されている。

月経困難症患者において、EP 配合剤の 22 日間連続投与により、子宮内圧の低下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。また、月経困難症患者において、EP 配合剤の投与により、総月経血量の減少とともに $PGF_{2\alpha}$ 量が減少し、EP 配合剤の 2 ヵ月の休薬に

より、総月経血量及び$PGF_{2\alpha}$量はEP配合剤を服薬していない月経困難症患者のレベルに戻ったことが報告されている。

以上のように、月経困難症患者では、月経血量の増加すなわち子宮内膜の増殖に伴いPG産生が増加し、月経時の子宮収縮による疼痛が引き起こされているが、EP配合剤である本剤は子宮内膜の増殖抑制に伴うPG産生抑制により、子宮収縮の抑制すなわち疼痛の緩和を示すものと考えられた。

(4) 抗炎症作用

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態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（IL-6、IL-8）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。

(5) EEの配合理由

本剤による月経困難症の治療効果は、ゴナドトロピン分泌抑制以外はそのほとんどが合成黄体ホルモンであるLNGにより発現されると考えられる。LNGがその薬理作用を発現するためには、子宮内膜組織においてプロゲステロン受容体が十分に発現し、機能していなければならないが、LNG単独ではプロゲステロン受容体が減少し、効果（排卵抑制作用、子宮内膜増殖抑制作用など）の減弱が生じると考えられる。本剤の場合、EEはプロゲステロン受容体発現を維持し、LNGによるプロゲステロン様作用の維持に寄与していると考えられた。

以上の試験結果及び報告より、本剤の有効成分であるLNG及びEE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。

以上より、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。

2.5.3.3 まとめ

本剤のPK/PD試験、第Ⅲ相長期投与比較試験及び文献情報から、本剤の臨床薬理に関する以下の知見が得られた。

(1) 本剤の薬物動態は日本人と外国人で同様であることが確認された。

(2) 本剤投与による排卵抑制作用が示唆された。

(3) 本剤の月経困難症に対する主たる薬理作用である子宮内膜増殖抑制作用が確認されたことから、その結果としてPG産生が低下し月経困難症が改善する作用機序が明確となった。

EP配合剤の月経困難症と避妊に対する作用機序は、排卵抑制及び子宮内膜増殖抑制で同様であり、既承認の月経困難症治療薬ルナベル配合錠LD、ルナベル配合錠ULD、ヤーズ配合錠及び

ヤーズフレックス配合錠は、海外の避妊の効能・効果と同じ黄体ホルモンの用量で月経困難症の効能・効果を取得している。

上記(1)～(3)及び国内の月経困難症治療薬の承認状況から、本剤の用量を海外の経口避妊薬と同一とすることで問題ないことが確認され、本剤が月経困難症に有効であることが臨床薬理的に確認された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価計画の概略

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）の月経困難症に対する有効性を評価するため、第Ⅲ相長期投与比較試験を実施した。本試験成績を基に、本剤の月経困難症に対する有効性に関する概括評価を記述した。本試験の投与概略及び評価を図 2.5.1-1 に示した。

2.5.4.1.1 有効性評価基準

第Ⅲ相長期投与比較試験においては、主要エンドポイントの評価スケールとして、表 2.5.4-1 に示した月経困難症スコア合計（月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計）を使用した。本スケールは、既承認のルナベル配合錠 LD の子宮内膜症に伴う月経困難症 3 試験及び機能性月経困難症 1 試験、ルナベル配合錠 ULD の子宮内膜症に伴う月経困難症 1 試験及び月経困難症 1 試験において使用され、月経困難症に対する有効性評価の妥当性が確認されている。従って、主要エンドポイントの評価スケールとして、月経困難症スコア合計を用いることは適切であると判断した。また、月経困難症に対する副次的評価スケールとして、ルナベル配合錠 LD 及び ULD の月経困難症関連 6 試験と同様に Visual Analogue Scale(VAS)を用いた。

本剤の月経困難症に対する評価においては、本剤の連続投与が「1 周期目：実薬 28 日、2 周期目：実薬 28 日、3 周期目：実薬 21 日＋プラセボ 7 日」の投与 3 周期を繰り返すことを考慮し、評価スケールの投与前から 3 周期ごとの変化量について評価することとした。

表 2.5.4-1　月経困難症スコア合計（月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計）

	程　度	内　容	月経困難症スコア
月経困難症の程度	な　し	なし	0
	軽　度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重　度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	な　し	なし	0
	軽　度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、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

2.5.4.1.2 用法・用量の設定根拠

用法・用量の設定根拠を CTD 2.5.1.5.1 に記載した。

2.5.4.2 試験デザイン及び患者集団の特性

2.5.4.2.1 試験デザイン

第Ⅲ相長期投与比較試験の試験デザインを表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-2　試験デザイン（第Ⅲ相長期投与比較試験）

治験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験	
被験薬	NPC-16（LNG:0.09mg＋EE:0.02mg）	
対照薬	プラセボ	
選択基準	月経困難症患者 (1) 同意取得時に 16 歳以上の外来患者 (2) 月経周期が 28±3 日間の患者 (3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者 【器質性月経困難症】 ・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患者 ・経腟超音波検査（仮登録時及び本登録時）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患者 【機能性月経困難症】 ・問診、内診及び経腟超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者 (4) 月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者 (5) 治験期間中、妊娠を希望しない患者	
除外基準	※有効性評価に関わる除外基準を記載した。 (21) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者 (22) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者 (23) セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)を含んでいる食品を常用している患者 (24) 症例登録前 2 ヵ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者 1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル 2) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体 3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤 (25) 症例登録前 2 ヵ月以内に、経腟アルコール固定、開腹、腹腔鏡（ラパロスコピー）による外科治療を受けた患者 (26) 卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤（低用量ピル、中用量ピル等）、プロゲスチン製剤を連続して月経周期として 4 周期以上投与されたことがある患者 (27) 治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者（頓用は可） (28) 症例登録前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した患者	
投与方法	周期群	[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×13 回投与
	連続群	[実薬 28 日＋実薬 28 日＋実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×4 回 ＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×1 回投与
	プラセボ群	[プラセボ 28 日]×4 回＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×9 回投与
投与期間	13 周期（1 年間）	
治験期間	同意取得時から治験薬投与終了後 1 周期（14 周期）まで	

表 2.5.4-2　試験デザイン（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

主要 エンドポイント	以下の項目について、NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較を行う。 ・月経困難症スコア合計（月経が発来しない場合は、スコア合計＝「0」とする）の投与開始前（-1 周期）から 3 周期（1～3 周期）までの変化量
副次的 エンドポイント	※有効性評価に関わる副次的エンドポイントを記載した。 以下の項目について、NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較を行う。 (1) 月経困難症に対する Visual Analogue Scale（VAS）（月経が発来しない場合は、VAS 値＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期（1～3 周期）までの変化量 (2) 子宮内膜の厚さの投与開始前から 3 周期までの変化量 ［器質性月経困難症のみ］ (3) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期（0～2 周期）までの変化量 (4) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期（0～2 周期）までの変化量 (5) 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の投与開始前から 3 周期までの変化量 以下の項目について、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の比較を行う。 (6) 月経困難症スコア合計（月経が発来しない場合は、スコア合計＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量 (7) 月経困難症に対する VAS（月経が発来しない場合は、VAS 値＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量 ［器質性月経困難症のみ］ (11) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量 (12) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量 (13) 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の経時的変化

2.5.4.2.2 患者集団の特性

第Ⅲ相長期投与比較試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4-3 に示した。
いずれの患者背景においても群間に偏りは認められなかった。

表 2.5.4-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（第Ⅲ相長期投与比較試験）

項目		分類	NPC-16周期群 例数	%	NPC-16連続群 例数	%	プラセボ群 例数	%	検定*	p値
総例数			81		86		78			
年齢（歳）		平均値	32.1		31.6		33.1		ANOVA	0.501
		標準偏差	8.25		8.80		7.70			
		最小値	16		17		18			
		中央値	31.0		30.0		35.0			
		最大値	50		48		47			
		30歳未満	39	48.1	41	47.7	28	35.9	χ^2	0.211
		30歳以上	42	51.9	45	52.3	50	64.1		
体重（kg）		平均値	54.63		54.20		52.96		ANOVA	0.330
		標準偏差	7.487		8.112		6.124			
		最小値	41.0		36.6		42.2			
		中央値	53.50		53.50		52.85			
		最大値	79.9		83.4		68.0			
		50.0kg未満	22	27.2	28	32.6	24	30.8	χ^2	0.743
		50.0kg以上	59	72.8	58	67.4	54	69.2		
月経周期日数		平均値	28.5		28.7		28.7		ANOVA	0.630
		標準偏差	1.78		1.67		1.58			
		最小値	25		25		25			
		中央値	29.0		29.0		28.0			
		最大値	31		31		31			
月経困難症の診断	診断	器質性	40	49.4	42	48.8	40	51.3	χ^2	0.948
		機能性	41	50.6	44	51.2	38	48.7		
	器質性月経困難症の内訳	子宮内膜症	29	35.8	32	37.2	22	28.2		
		子宮腺筋症	22	27.2	19	22.1	23	29.5		
		子宮筋腫	8	9.9	11	12.8	10	12.8		
ベースライン(-1周期)の月経困難症スコア合計		3	25	30.9	23	26.7	26	33.3	CMH2	0.976
		4	23	28.4	28	32.6	22	28.2		
		5	27	33.3	30	34.9	18	23.1		
		6	6	7.4	5	5.8	12	15.4		
		3点・4点	48	59.3	51	59.3	48	61.5	χ^2	0.945
		5点・6点	33	40.7	35	40.7	30	38.5		

*CMH2:Cochran-Mantel-HaenszelのANOVA統計量

2.5.4.3 有効性評価

2.5.4.3.1 月経困難症に対する有効性

第Ⅲ相長期投与比較試験において、①最初の 3 周期で「周期群」、「連続群」それぞれについて「プラセボ群」との比較で有効性を検証し、②13 周期全体で「周期群」と「連続群」を比較することにより、それぞれの投与方法の特長を確認し、③「周期群」及び「連続群」それぞれの長期投与時（1 年間）の有効性を確認した。

月経困難症スコア合計のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量の群間比較（推定値）を表 2.5.4-4 に、月経困難症に対する VAS のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量の群間比較（推定値）を表 2.5.4-5 に、月経困難症スコア合計の 14 周期までの周期ごとの推移（実測値）を表 2.5.4-6 及び図 2.5.4-1 に、月経困難症に対する VAS の 14 周期までの周期ごとの推移（実測値）を表 2.5.4-7 及び図 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-4　月経困難症スコア合計のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量の群間比較（推定値）（第Ⅲ相長期投与比較試験）

			1～3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		81		<0.001
	観察数		241		
	推定値		-1.8	-0.9	
	95%信頼区間	下限	-2.1	-1.2	
		上限	-1.6	-0.6	
	標準誤差		0.12	0.16	
NPC-16連続群	例数		86		<0.001
	観察数		250		
	推定値		-3.1	-2.2	
	95%信頼区間	下限	-3.3	-2.5	
		上限	-2.8	-1.9	
	標準誤差		0.12	0.16	
プラセボ群	例数		78		
	観察数		227		
	推定値		-0.9		
	95%信頼区間	下限	-1.1		
		上限	-0.6		
	標準誤差		0.13		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

表 2.5.4-5　月経困難症に対する VAS のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量の群間比較（推定値）（第Ⅲ相長期投与比較試験）

			1～3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		81		<0.001
	観察数		241		
	推定値		-22.6	-13.1	
	95%信頼区間	下限	-26.4	-18.0	
		上限	-18.9	-8.3	
	標準誤差		1.93	2.46	
NPC-16連続群	例数		86		<0.001
	観察数		250		
	推定値		-39.7	-30.2	
	95%信頼区間	下限	-43.4	-35.0	
		上限	-36.0	-25.4	
	標準誤差		1.89	2.43	
プラセボ群	例数		78		
	観察数		227		
	推定値		-9.5		
	95%信頼区間	下限	-13.4		
		上限	-5.6		
	標準誤差		1.97		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

表 2.5.4-6　月経困難症スコア合計の 14 周期までの周期ごとの推移（実測値）（第Ⅲ相長期投与比較試験）

	時点	NPC-16周期群							NPC-16連続群						
		例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定
実測値	-1周期	81	4.2	0.96	3	4.0	6		86	4.2	0.91	3	4.0	6	
	0周期	81	4.1	1.26	1	4.0	6		86	4.3	1.16	1	4.0	6	
	1周期	81	2.4	1.83	0	2.0	6		86	1.0	1.69	0	0.0	6	
	2周期	81	2.4	1.78	0	2.0	6		84	0.7	1.37	0	0.0	6	
	3周期	79	2.3	1.69	0	2.0	6		80	1.7	1.87	0	1.0	5	
	4周期	78	2.6	1.92	0	2.0	6		80	1.0	1.65	0	0.0	5	
	5周期	76	2.2	1.81	0	2.0	6		79	0.4	1.09	0	0.0	5	
	6周期	75	1.9	1.78	0	1.0	6		79	1.3	1.63	0	1.0	5	
	7周期	74	2.0	1.79	0	1.0	6		77	0.8	1.49	0	0.0	5	
	8周期	73	1.9	1.65	0	2.0	6		76	0.3	0.85	0	0.0	4	
	9周期	73	1.6	1.69	0	1.0	6		73	1.0	1.21	0	1.0	5	
	10周期	72	1.9	1.69	0	2.0	5		71	0.9	1.57	0	0.0	6	
	11周期	72	1.7	1.62	0	1.0	6		70	0.6	1.27	0	0.0	5	
	12周期	70	1.6	1.56	0	1.0	6		71	1.2	1.69	0	0.0	6	
	13周期	69	1.5	1.62	0	1.0	5		71	1.5	1.72	0	1.0	6	
	14周期	69	2.9	1.88	0	4.0	6		70	2.4	1.94	0	2.0	6	
変化量	0周期	81	-0.1	0.99	-2	0.0	3	0.434	86	0.1	1.14	-3	0.0	3	0.453
	1周期	81	-1.8	1.72	-5	-2.0	2	<0.001	86	-3.2	1.76	-6	-4.0	2	<0.001
	2周期	81	-1.8	1.63	-5	-2.0	2	<0.001	84	-3.5	1.60	-6	-4.0	2	<0.001
	3周期	79	-1.9	1.29	-5	-2.0	1	<0.001	80	-2.6	1.89	-6	-3.0	2	<0.001
	4周期	78	-1.6	1.62	-5	-2.0	2	<0.001	80	-3.2	1.78	-6	-4.0	2	<0.001
	5周期	76	-2.0	1.55	-5	-2.0	2	<0.001	79	-3.9	1.39	-6	-4.0	1	<0.001
	6周期	75	-2.3	1.44	-5	-2.0	1	<0.001	79	-2.9	1.66	-6	-3.0	1	<0.001
	7周期	74	-2.2	1.51	-5	-2.0	2	<0.001	77	-3.5	1.55	-6	-4.0	2	<0.001
	8周期	73	-2.3	1.43	-5	-3.0	1	<0.001	76	-4.0	1.05	-6	-4.0	-1	<0.001
	9周期	73	-2.6	1.50	-5	-3.0	1	<0.001	73	-3.3	1.43	-6	-3.0	0	<0.001
	10周期	72	-2.3	1.49	-5	-2.0	1	<0.001	71	-3.4	1.74	-6	-4.0	1	<0.001
	11周期	72	-2.5	1.27	-5	-2.5	1	<0.001	70	-3.7	1.39	-6	-4.0	0	<0.001
	12周期	70	-2.6	1.45	-5	-3.0	1	<0.001	71	-3.1	1.68	-6	-3.0	1	<0.001
	13周期	69	-2.7	1.50	-5	-3.0	1	<0.001	71	-2.8	1.84	-6	-3.0	1	<0.001
	14周期	69	-1.3	1.68	-5	-1.0	2	<0.001	70	-1.8	1.92	-6	-1.5	1	<0.001

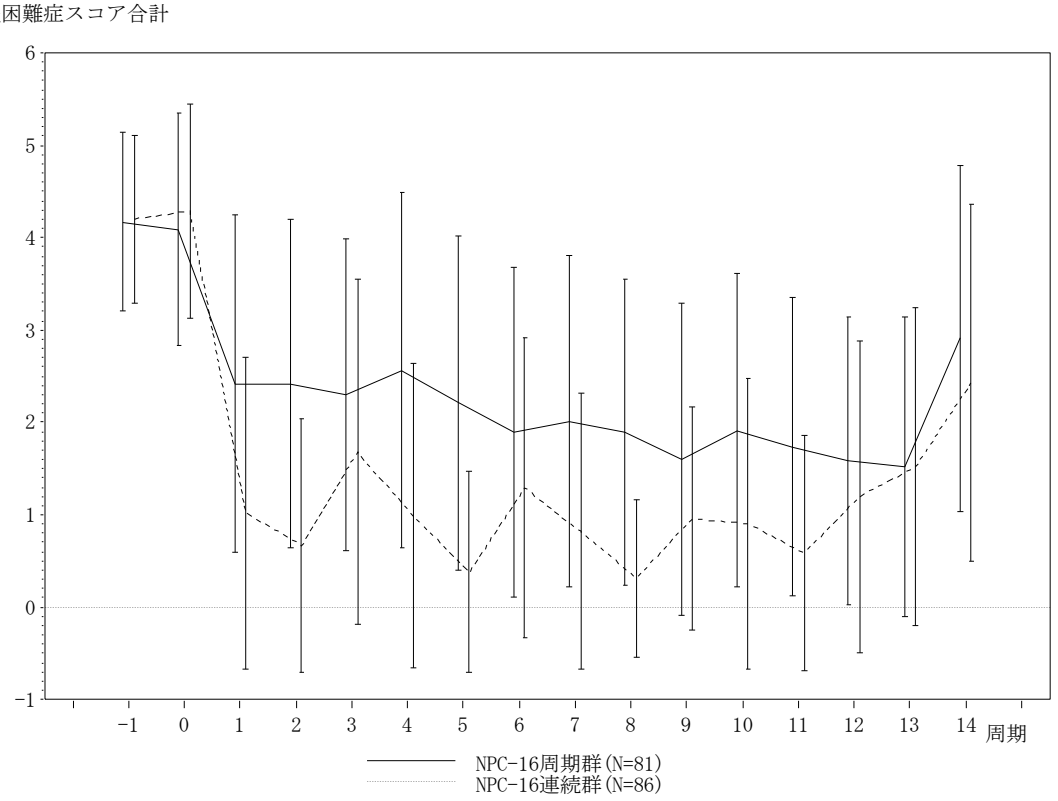


図 2.5.4-1　月経困難症スコア合計の 14 周期までの周期ごとの推移（実測値）（第Ⅲ相長期投与比較試験）（平均値±SD）

表 2.5.4-7　月経困難症に対する VAS の 14 周期までの周期ごとの推移（実測値）（第Ⅲ相長期投与比較試験）

	時点	NPC-16周期群							NPC-16連続群						
		例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定
実測値	-1周期	81	55.3	23.11	9	60.0	97		86	53.0	20.73	10	52.0	100	
	0周期	81	54.8	21.55	5	56.0	95		86	51.1	23.38	3	53.0	100	
	1周期	81	30.7	26.02	0	27.0	100		86	10.4	17.59	0	0.0	68	
	2周期	81	32.6	26.34	0	29.0	98		84	7.4	15.93	0	0.0	72	
	3周期	79	30.4	24.73	0	25.0	91		80	21.5	26.74	0	10.0	94	
	4周期	78	31.0	24.98	0	28.0	94		80	10.9	19.55	0	0.0	85	
	5周期	76	25.2	23.26	0	23.0	86		79	4.7	13.00	0	0.0	67	
	6周期	75	20.9	22.05	0	13.0	83		79	16.6	22.31	0	6.0	85	
	7周期	74	21.2	21.36	0	15.5	88		77	8.9	18.07	0	0.0	84	
	8周期	73	19.3	20.37	0	12.0	84		76	2.1	6.20	0	0.0	30	
	9周期	73	17.0	19.82	0	10.0	78		73	11.8	17.09	0	3.0	75	
	10周期	72	21.0	23.63	0	13.5	93		71	8.9	17.74	0	0.0	74	
	11周期	72	17.2	19.33	0	12.0	81		70	7.4	16.49	0	0.0	67	
	12周期	70	14.2	16.24	0	8.5	93		71	12.8	20.41	0	0.0	88	
	13周期	69	14.6	17.65	0	9.0	79		71	18.4	22.21	0	8.0	78	
	14周期	69	32.5	24.40	0	28.0	96		70	27.3	25.84	0	23.0	90	
変化量	0周期	81	-0.5	15.99	-43	-3.0	44	0.766	86	-1.9	22.32	-69	0.0	50	0.439
	1周期	81	-24.6	27.99	-80	-23.0	56	<0.001	86	-42.6	26.31	-93	-42.0	19	<0.001
	2周期	81	-22.8	24.80	-96	-22.0	49	<0.001	84	-45.0	24.50	-100	-42.5	10	<0.001
	3周期	79	-25.2	25.00	-96	-23.0	31	<0.001	80	-31.2	29.89	-90	-33.0	48	<0.001
	4周期	78	-24.3	27.31	-96	-23.0	36	<0.001	80	-41.8	27.89	-100	-42.5	48	<0.001
	5周期	76	-30.0	26.24	-96	-28.5	16	<0.001	79	-48.0	24.58	-100	-47.0	10	<0.001
	6周期	75	-34.3	25.86	-96	-31.0	9	<0.001	79	-36.2	27.43	-92	-35.0	25	<0.001
	7周期	74	-34.5	27.56	-96	-32.5	28	<0.001	77	-44.2	26.53	-100	-46.0	21	<0.001
	8周期	73	-36.4	28.77	-96	-32.0	34	<0.001	76	-51.4	21.46	-100	-52.0	-4	<0.001
	9周期	73	-38.7	27.04	-96	-35.0	26	<0.001	73	-41.9	25.93	-100	-41.0	29	<0.001
	10周期	72	-34.5	28.35	-96	-33.0	28	<0.001	71	-44.8	26.81	-100	-45.0	20	<0.001
	11周期	72	-38.3	25.04	-96	-33.5	8	<0.001	70	-46.1	25.79	-100	-42.5	35	<0.001
	12周期	70	-41.1	25.63	-96	-43.0	17	<0.001	71	-40.9	27.59	-100	-38.0	25	<0.001
	13周期	69	-41.0	26.85	-96	-42.0	18	<0.001	71	-35.3	28.68	-100	-34.0	27	<0.001
	14周期	69	-23.1	29.27	-96	-21.0	50	<0.001	70	-26.3	28.29	-72	-26.0	39	<0.001

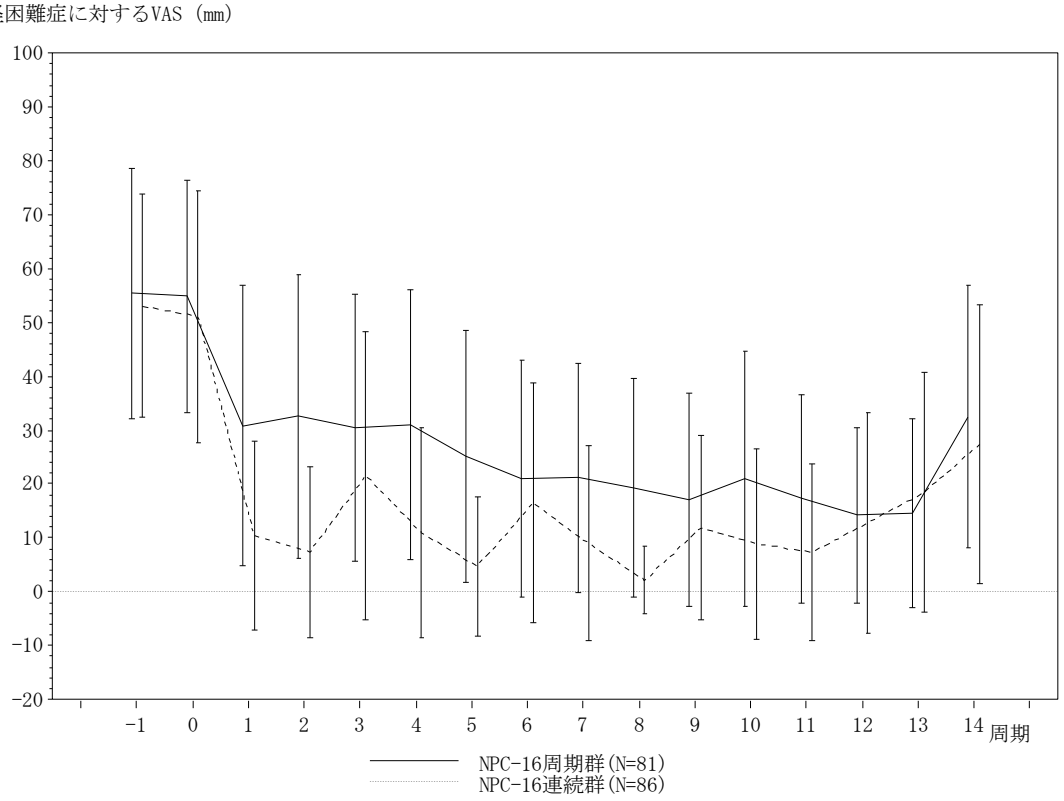


図 2.5.4-2　月経困難症に対する VAS の 14 周期までの周期ごとの推移（実測値）（第Ⅲ相長期投与比較試験）（平均値±SD）

本試験の主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから3周期（1～3周期）までの変化量において、NPC-16周期群及びNPC-16連続群はプラセボ群と比較して、いずれも有意な減少（$p<0.001$）を示した（表2.5.4-4）。さらに、副次的エンドポイントである月経困難症に対するVASのベースラインから3周期（1～3周期）までの変化量においても、NPC-16周期群及びNPC-16連続群はプラセボ群と比較して、いずれも有意な減少（$p<0.001$）を示した（表2.5.4-5）。月経困難症に対するVASは、月経困難症スコア合計とは異なる視点から有効性について評価したものであり、同様の結果が得られたことは、本剤の月経困難症に対する有効性が支持されたことを示している。

NPC-16周期群及びNPC-16連続群の月経困難症スコア合計のベースラインから3周期（1～3周期）までの変化量のプラセボ群との差の推定値及び標準誤差は、それぞれ-0.9±0.16及び-2.2±0.16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られた。また、本剤の効果の大きさについて、本剤と同じ超低用量EP配合剤で周期投与である既承認薬ルナベル配合錠ULDと比較を行った。具体的には、「NPC-01の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験」でのルナベル配合錠ULDの月経困難症に対する成績と同様の解析方法で比較した。その結果、ルナベル配合錠ULDの月経困難症スコア合計のベースラインから3周期（1～3周期）までの変化量のプラセボ群との差の推定値及び標準誤差は-1.0±0.16であり、本剤の周期投与はルナベル配合錠ULDと同程度の効果があることが示唆された。

また、月経困難症スコア合計の長期投与時（13周期≒1年投与）の推移において、NPC-16周期群及びNPC-16連続群は、ベースラインと比較して、投与期間中に、いずれも有意な減少を示し、13周期時点までの効果の持続が確認された（表2.5.4-6及び図2.5.4-1）。14周期（投与終了1周期後）に効果の減弱が認められたが、ベースラインと比較して、有意な減少を示した。さらに、月経困難症に対するVASの推移においても、NPC-16周期群及びNPC-16連続群は、同様の結果を示したことから（表2.5.4-7及び図2.5.4-2）、異なる指標においても長期投与時の有効性が支持された。以上より、本剤は周期投与及び連続投与いずれにおいても、月経困難症に対する効果が13周期にわたり持続し、13周期時点では本剤の耐薬性は発現しないことが確認された。

以上より、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとした。

効能・効果	月経困難症
用法・用量	下記の用法・用量のいずれかを選択する。 【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。 【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。

2.5.4.3.2 周期投与と連続投与の比較

前述のとおり、周期投与及び連続投与の月経困難症スコア合計のベースラインから3周期（1～3周期）までの変化量のプラセボ群との差は、それぞれ「-0.9±0.16」及び「-2.2±0.16」であり、月経困難症に対するVASの変化量の差はそれぞれ「-13.1±2.46」及び「-30.2±2.43」であり、いずれの評価においても連続投与は2倍以上の変化を示した。

また、月経困難症スコア合計のベースラインから3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期）の変化量において、NPC-16連続群はNPC-16周期群と比べ、3周期ごとのいずれにおいても、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（表2.5.4-8）。さらに、月経困難症に対するVASのベースラインから3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期）の変化量において、NPC-16連続群はNPC-16周期群と比べ、3周期ごとのいずれにおいても、VASの有意な減少を示した（表2.5.4-9）。

以上より、連続投与は、既承認の月経困難症治療薬であるルナベル配合錠ULDと同程度の効果があることが示唆された周期投与に比べ、高い効果を示す投与方法であることが確認された。

表2.5.4-8　月経困難症スコア合計の3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期の平均値）の変化量の群間比較（第Ⅲ相長期投与比較試験）

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			1～3周期	4～6周期	7～9周期	10～12周期
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		241	229	220	214
	推定値		-1.8	-2.0	-2.4	-2.4
	95%信頼区間	下限	-2.1	-2.2	-2.6	-2.7
		上限	-1.5	-1.7	-2.1	-2.2
	標準誤差		0.14	0.14	0.14	0.14
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	80	77	71
	観察数		250	238	226	212
	推定値		-3.1	-3.3	-3.5	-3.3
	95%信頼区間	下限	-3.3	-3.6	-3.8	-3.6
		上限	-2.8	-3.0	-3.3	-3.1
	標準誤差		0.13	0.14	0.14	0.14
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		1.3	1.3	1.2	0.9
	95%信頼区間	下限	1.0	1.0	0.8	0.6
		上限	1.6	1.7	1.5	1.2
	標準誤差		0.16	0.16	0.17	0.17
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

表 2.5.4-9　月経困難症に対する VAS の 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期の平均値）の変化量の群間比較（第Ⅲ相長期投与比較試験）

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			1～3周期	4～6周期	7～9周期	10～12周期
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		241	229	220	214
	推定値		-23.4	-28.7	-35.1	-36.4
	95%信頼区間	下限	-27.1	-32.4	-38.9	-40.2
		上限	-19.7	-24.9	-31.4	-32.6
	標準誤差		1.89	1.91	1.93	1.94
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	80	77	71
	観察数		250	238	226	212
	推定値		-40.6	-42.8	-46.3	-44.3
	95%信頼区間	下限	-44.2	-46.5	-50.0	-48.1
		上限	-36.9	-39.1	-42.6	-40.6
	標準誤差		1.86	1.88	1.90	1.93
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		17.2	14.1	11.1	8.0
	95%信頼区間	下限	12.9	9.8	6.7	3.5
		上限	21.5	18.5	15.6	12.5
	標準誤差		2.19	2.23	2.26	2.30
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

2.5.4.4 部分集団における成績

第Ⅲ相長期投与比較試験の主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから3周期（1～3周期）までの変化量に関して、部分集団による解析結果を表2.5.4-10に示した。いずれの層においてもNPC-16周期群及びNPC-16連続群はプラセボ群に対して、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した。

以上より、月経困難症スコア合計の変化量に影響を与える層別因子はないと考えられた。

表2.5.4-10　有効性の部分集団による解析　月経困難症スコア合計の変化量
（第Ⅲ相長期投与比較試験）

層別項目	区分	投与群	1～3周期変化量				P値**
			例数	観察数	推定値*	標準誤差	
年齢	30歳未満	NPC-16周期群	39	115	-2.0	0.19	<0.001
		NPC-16連続群	41	119	-3.0	0.18	<0.001
		プラセボ群	28	82	-0.9	0.21	－
	30歳以上	NPC-16周期群	42	126	-1.6	0.17	<0.001
		NPC-16連続群	45	131	-3.1	0.16	<0.001
		プラセボ群	50	145	-0.8	0.16	－
体重	50.0kg未満	NPC-16周期群	22	65	-1.5	0.23	0.006
		NPC-16連続群	28	79	-3.0	0.21	<0.001
		プラセボ群	24	72	-0.7	0.22	－
	50.0kg以上	NPC-16周期群	59	176	-1.9	0.15	<0.001
		NPC-16連続群	58	171	-3.1	0.15	<0.001
		プラセボ群	54	155	-0.9	0.16	－
月経困難症の診断	器質性	NPC-16周期群	40	120	-1.7	0.18	<0.001
		NPC-16連続群	42	125	-3.3	0.17	<0.001
		プラセボ群	40	115	-0.9	0.18	－
	機能性	NPC-16周期群	41	121	-1.9	0.18	<0.001
		NPC-16連続群	44	125	-2.8	0.17	<0.001
		プラセボ群	38	112	-0.8	0.18	－
月経困難症スコア合計	3点・4点	NPC-16周期群	48	143	-1.8	0.15	<0.001
		NPC-16連続群	51	147	-2.6	0.14	<0.001
		プラセボ群	48	139	-0.6	0.15	－
	5点・6点	NPC-16周期群	33	98	-1.9	0.20	0.006
		NPC-16連続群	35	103	-3.8	0.19	<0.001
		プラセボ群	30	88	-1.2	0.20	－

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルにより算出した。（主解析と同様）
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で多重調整した。

2.5.4.5 小児での検討状況

対象を16歳以上としたため、小児に対する使用経験はない。

2.5.4.6 高齢者（65歳以上）での検討状況

本疾患は閉経前の女性に発症するものであるため、高齢者は該当しない。

2.5.4.7 臨床試験の対象集団と製造販売後の予想対象集団との関係

月経困難症は、子宮内膜症などの器質的疾患を有する器質性月経困難症と、器質的疾患を有しない機能性月経困難症に分類される。本剤の臨床試験は、器質性月経困難症及び機能性月経困難症を対象に実施した。従って、病態として臨床試験の対象集団と製造販売後の予想対象集団の間に差はないと考えられる。

2.5.4.8 その他の有効性評価

[月経困難症に対する有効性評価]

(1) 子宮内膜の厚さ

本剤は周期投与及び連続投与いずれにおいても、プラセボ群と比較して、子宮内膜の厚さの有意な菲薄化を示した（表 2.7.3.2-6)。

以上より、本剤の子宮内膜増殖抑制作用が確認され、臨床薬理的にも本剤の有効性が確認された。

[器質性月経困難症に対する有効性評価]

(2) 月経時以外の骨盤痛

本剤は周期投与及び連続投与いずれにおいても、ベースラインと比較して、月経時以外の骨盤痛スコア合計及び月経時以外の骨盤痛に対する VAS の有意な減少を示した（表 2.7.3.2-18、表 2.7.3.2-19)。一方、周期投与及び連続投与いずれにおいても、プラセボ群と比較して、月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な減少を示さなかったが（表 2.7.3.2-12)、月経時以外の骨盤痛に対する VAS の有意な減少を示した（表 2.7.3.2-13)。

(3) 卵巣チョコレート嚢胞の大きさ

本剤は周期投与及び連続投与いずれにおいても、ベースラインと比較して、卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な縮小を示した（表 2.7.3.2-22)。しかし、周期投与及び連続投与いずれにおいても、プラセボ群と比較して、卵巣チョコレート嚢胞の大きさに有意な変化を示さなかった（表 2.7.3.2-16)。

(4) ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限

本剤は周期投与及び連続投与いずれにおいても、ベースラインと比較して、ダグラス窩の硬結及び子宮可動性の制限の有意な改善を示した（表 2.7.3.2-20、表 2.7.3.2-21)。しかし、周期投与及び連続投与いずれにおいても、プラセボ群と比較して、ダグラス窩の硬結及び子宮可動性の制限に有意な改善を示さなかった（表 2.7.3.2-14、表 2.7.3.2-15)。

(5) 血清 CA125 濃度

本剤は周期投与及び連続投与いずれにおいても、ベースラインと比較して、血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（表 2.7.3.2-23)。また、周期投与及び連続投与いずれにおいても、プラセボ群と比較して、血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（表 2.7.3.2-17)。

以上より、本剤の器質性月経困難症に対する有効性が示唆された。

2.5.4.9 まとめ

本剤の有効性を確認するため、第Ⅲ相長期投与比較試験を実施し、以下の結論を得た。

(1) 本剤の周期投与及び連続投与の月経困難症に対する有効性が、プラセボ対照二重盲検比較試験で検証された。

(2) 本剤の周期投与及び連続投与の月経困難症改善効果は 13 周期にわたり持続し、13 周期時点での本剤の耐薬性は発現しないことが確認された。

(3) 本剤の用法・用量を『LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg』の『21 日間経口投与＋7 日間休薬』及び『77 日間経口投与＋7 日間休薬』とすることの妥当性が確認された。

(4) 本剤の連続投与は周期投与に比べ、有意に高い効果を示す投与方法であることが確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画の概略

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）の月経困難症に対する安全性を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て評価した。

本項では、上記試験成績に加え、健康成人女性を対象とした PK/PD 試験の成績を評価資料とした。各試験の概略を CTD 2.5.1.5.2 に示した。

第Ⅲ相長期投与比較試験では、プラセボ群においてプラセボを 4 周期投与した後、NPC-16 周期投与としている。そこで、NPC-16 投与時に発現した有害事象を集計するため、NPC-16 周期群の有害事象及び NPC-16 連続群の有害事象に加え、プラセボ群の NPC-16 周期投与移行後の有害事象を合わせて NPC-16 投与群とした。なお、プラセボ投与中に発現した有害事象と NPC-16 周期投与移行後に発現した有害事象を明確に区別するため、プラセボ投与時（1～4 周期）に発現した有害事象をプラセボ群（プラセボ）とし、NPC-16 周期投与移行後に発現した有害事象をプラセボ群（周期）とした。

2.5.5.1.1 評価資料及び参考資料

安全性評価における評価資料とした臨床試験の対象、投与群及び例数を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1　安全性評価試験（評価資料）

	評価資料					
試験	PK/PD 試験		第Ⅲ相長期投与比較試験			
対象	健康成人女性		月経困難症患者			
投与群	NPC-16A 群	NPC-16B 群	NPC-16 周期群	NPC-16 連続群	プラセボ群	NPC-16 投与群*
例数	14	14	82	86	80	241

NPC-16A：LNG 0.09 mg＋EE 0.03 mg

NPC-16B：LNG 0.09 mg＋EE 0.02 mg

*：プラセボ群で NPC-16 周期投与に移行した 73 症例を含む

2.5.5.2 被験者集団の特長及び曝露状況

2.5.5.2.1 被験者集団の特長

第Ⅲ相長期投与比較試験の被験者背景を表 2.5.5-2 に示した。いずれの被験者背景においても群間に偏りは認められなかった。

表 2.5.5-2　被験者背景（第Ⅲ相長期投与比較試験）

項目		分類	NPC-16周期群		NPC-16連続群		プラセボ群(周期)*		検定**	p値	NPC-16投与群	
			例数	%	例数	%	例数	%			例数	%
総例数			82		86		73				241	
年齢（歳）		平均値±SD	32.1±8.20		31.6±8.80		33.1±7.86		ANOVA	0.545	32.2±8.31	
		30歳未満	39	47.6	41	47.7	27	37.0	χ^2	0.312	107	44.4
		30歳以上	43	52.4	45	52.3	46	63.0			134	55.6
体重（kg）		平均値±SD	54.76±7.535		54.20±8.112		52.78±5.923		ANOVA	0.229	53.96±7.325	
		50.0kg未満	22	26.8	28	32.6	23	31.5	χ^2	0.696	73	30.3
		50.0kg以上	60	73.2	58	67.4	50	68.5			168	69.7
月経歴	初経年齢（歳）	平均値±SD	12.0±1.31		12.1±1.23		12.1±1.23		ANOVA	0.806	12.0±1.25	
	周期性	整順	82	100.0	86	100.0	73	100.0	χ^2	-	241	100.0
		不順	0	0.0	0	0.0	0	0.0			0	0.0
	周期日数（日）	平均値±SD	28.5±1.77		28.7±1.67		28.7±1.60		ANOVA	0.641	28.6±1.68	
	持続日数（日）	平均値±SD	6.0±1.08		6.1±1.10		5.9±1.03		ANOVA	0.477	6.0±1.07	
	経血量	多い	36	43.9	33	38.4	28	38.4	CMH2	0.669	97	40.2
		普通	45	54.9	52	60.5	43	58.9			140	58.1
		少ない	1	1.2	1	1.2	2	2.7			4	1.7
妊娠回数（回）		なし	48	58.5	53	61.6	36	49.3	χ^2	0.275	137	56.8
		1回以上	34	41.5	33	38.4	37	50.7			104	43.2
		平均値±SD	0.8±1.12		0.7±1.10		1.1±1.26		ANOVA	0.203	0.9±1.16	
分娩回数（回）		なし	53	64.6	54	62.8	41	56.2	χ^2	0.528	148	61.4
		1回以上	29	35.4	32	37.2	32	43.8			93	38.6
		平均値±SD	0.7±0.99		0.6±0.92		0.8±1.07		ANOVA	0.392	0.7±0.99	
月経困難症の診断	診断	器質性	40	48.8	42	48.8	37	50.7	χ^2	0.965	119	49.4
		機能性	42	51.2	44	51.2	36	49.3			122	50.6
	器質性月経困難症の内訳	子宮内膜症	29	35.4	32	37.2	20	27.4			81	33.6
		子宮腺筋症	22	26.8	19	22.1	21	28.8			62	25.7
		子宮筋腫	8	9.8	11	12.8	10	13.7			29	12.0
合併症		なし	6	7.3	11	12.8	7	9.6	χ^2	0.492	24	10.0
		あり	76	92.7	75	87.2	66	90.4			217	90.0
既往歴		なし	76	92.7	79	91.9	69	94.5	χ^2	0.803	224	92.9
		あり	6	7.3	7	8.1	4	5.5			17	7.1
ベースライン(-1周期)の月経困難症スコア合計		3	25	30.5	23	26.7	25	34.2	CMH2	0.953	73	30.3
		4	24	29.3	28	32.6	19	26.0			71	29.5
		5	27	32.9	30	34.9	17	23.3			74	30.7
		6	6	7.3	5	5.8	12	16.4			23	9.5
		3点・4点	49	59.8	51	59.3	44	60.3	χ^2	0.992	144	59.8
		5点・6点	33	40.2	35	40.7	29	39.7			97	40.2

*：プラセボ群でNPC-16周期投与に移行した症例
**：CMH2:Cochran-Mantel-HaenszelのANOVA統計量

2.5.5.2.2 曝露状況

PK/PD 試験、第Ⅲ相長期投与比較試験の投与期間及び投与方法を表 2.5.5-3 に示した。PK/PD 試験は、治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 21 日間経口投与した。第Ⅲ相長期投与比較試験は、治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 28 日間連続経口投与し、これを投与 1 周期とし 13 周期繰り返した。第Ⅲ相長期投与比較試験における投与周期ごとの曝露例数を表 2.5.5-4 に示した。13 周期服薬した症例は 141 例であった。

表 2.5.5-3　各試験の投与期間及び投与方法

試験	PK/PD 試験	第Ⅲ相長期投与比較試験	
資料番号	5.3.4.1-1	5.3.5.1-1	
デザイン	無作為化非盲検試験	多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験	
投与期間	1 周期(21 日間)	13 周期(52 週間)	
投与群	NPC-16A 群 NPC-16B 群	NPC-16 周期群 NPC-16 連続群 プラセボ群	
投与方法	治験薬を 1 日 1 錠毎日 9:00 に 21 日間経口投与する。	治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 28 日間連続経口投与し、これを投与 1 周期とする。	
		周期群	[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×13 回投与
		連続群	[実薬 28 日＋実薬 28 日＋実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×4 回＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×1 回投与
		プラセボ群	[プラセボ 28 日]×4 回＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×9 回投与

NPC-16A：LNG 0.09 mg＋EE 0.03 mg
NPC-16B：LNG 0.09 mg＋EE 0.02 mg

表 2.5.5-4　投与周期ごとの曝露例数（第Ⅲ相長期投与比較試験）

	周期ごとの曝露例数												
投与群	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	8 周期	9 周期	10 周期	11 周期	12 周期	13 周期
NPC-16 周期群	82	81	80	79	77	77	74	74	73	73	72	71	70
NPC-16 連続群	86	86	81	80	79	79	78	77	75	73	71	71	71
プラセボ群*	－	－	－	－	73	71	69	69	68	66	63	62	61

*：プラセボ群の 5～13 周期は NPC-16 周期投与とした。

2.5.5.3 安全性データベースの限界

第Ⅲ相長期投与比較試験において、本剤が投与された被験者の「年齢平均±SD（範囲）」は、「32.2±8.31 歳」であり（表 2.7.4.1-3）、製造販売後に本剤を服薬すると予想される患者層と大きな差異はないものと推察された。

なお、発現頻度が低く、臨床試験では検出できないような重篤な副作用、例えば血栓症は、本剤の臨床試験では発現しなかった。

2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象

NPC-16 投与群において 5%以上の発現率で認められた有害事象及び副作用を、比較的よく見られる有害事象（以下、「主な有害事象」という）及び比較的よく見られる副作用（以下、「主な副作用」という）として取り扱うこととした。

2.5.5.4.1 有害事象発現率

各試験の有害事象及び副作用発現率を表 2.5.5-5 に示した。

表 2.5.5-5　有害事象及び副作用発現率の要約（試験別）

試験	PK/PD 試験		第Ⅲ相長期投与比較試験
投与群	NPC-16A 群	NPC-16B 群	NPC-16 投与群
対象例数	14	14	241
有害事象例数(%)	10(71.4%)	10(71.4%)	232(96.3%)
副作用例数(%)	8(57.1%)	8(57.1%)	214(88.8%)

被験者集団ごとに主な有害事象及び副作用について検討した。なお、有害事象には、因果関係「なし」のウイルス性上気道感染などが多数含まれており、本剤に特徴的な有害事象を検討するために副作用を主要な検討項目とした。

(1) 健康成人女性（PK/PD 試験）

PK/PD 試験は、NPC-16A（LNG:0.09 mg＋EE:0.03 mg）及び申請用量である NPC-16B（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）で実施した。本試験の安全性は、NPC-16B だけでなく NPC-16A を併合した結果について評価した。

主な副作用は、「頭痛」35.7%（10/28 例）、「不正子宮出血」32.1%（9/28 例）、「下腹部痛」17.9%（5/28 例）、「悪心」14.3%（4/28 例）、「希発月経」14.3%（4/28 例）、「嘔吐」7.1%（2/28 例）、「末梢性浮腫」7.1%（2/28 例）、「頻発月経」7.1%（2/28 例）、「乳房不快感」7.1%（2/28 例）であった。

健康成人女性において比較的高頻度で発現した「頭痛」、「不正子宮出血」、「下腹部痛」、「悪心」、「希発月経」はいずれもトリキュラー錠を含む低用量 EP 配合剤で認められる副作用であった。

(2) 月経困難症患者（第Ⅲ相長期投与比較試験）

本剤投与 241 例における主な有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.5.5-6 及び表 2.5.5-7 に示した。

主な副作用は、「不正子宮出血」77.6%（187/241 例）、「希発月経」48.1%（116/241 例）、「月経過多」23.7%（57/241 例）、「下腹部痛」20.3%（49/241 例）、「無月経」11.6%（28/241 例）、「悪心」10.0%（24/241 例）、「頭痛」8.3%（20/241 例）であった。いずれもトリキュラー錠を含む低用量 EP 配合剤で認められる副作用であった。

表 2.5.5-6　主な有害事象（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群	
対象例数		241例	
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%
胃腸障害	下腹部痛	50	20.7
	悪心	28	11.6
	歯痛	12	5.0
感染症および寄生虫症	ウイルス性上気道感染	103	42.7
臨床検査	尿中蛋白陽性	18	7.5
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	17	7.1
神経系障害	頭痛	45	18.7
生殖系および乳房障害	無月経	28	11.6
	子宮内膜症	13	5.4
	月経過多	57	23.7
	不正子宮出血	188	78.0
	希発月経	117	48.5

表 2.5.5-7　主な副作用（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群	
対象例数		241例	
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%
胃腸障害	下腹部痛	49	20.3
	悪心	24	10.0
神経系障害	頭痛	20	8.3
生殖系および乳房障害	無月経	28	11.6
	月経過多	57	23.7
	不正子宮出血	187	77.6
	希発月経	116	48.1

［プラセボ群との比較検討］

プラセボ群との比較は、プラセボ投与期間及び NPC-16 連続群が 3 周期連続投与であることを考慮した投与 1～3 周期の期間で行った。投与 1～3 周期においてプラセボ群と有意差の認められた副作用を表 2.5.5-8 に示した。

プラセボ群に比べ NPC-16 周期群で有意に発現率が高い副作用は、「不正子宮出血」であった。プラセボ群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い副作用は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「下腹部痛」、「月経過多」、「無月経」であった。これらは本剤のような低用量 EP 配合剤に特徴的な副作用と考えられた。

表 2.5.5-8　プラセボ群に比べ有意に発現率が高い副作用［投与 1～3 周期］（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16周期群①		NPC-16連続群②		プラセボ群③		Fisherの直接確率法	
対象例数		82例		86例		80例		①vs③	②vs③
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	p値	p値
胃腸障害	下腹部痛	6	7.3	19	22.1	7	8.8	0.780	0.020
生殖系および乳房障害	無月経	0	0.0	7	8.1	0	0.0	-	0.014
	月経過多	6	7.3	15	17.4	1	1.3	0.117	<0.001
	不正子宮出血	41	50.0	78	90.7	20	25.0	0.001	<0.001
	希発月経	8	9.8	51	59.3	3	3.8	0.211	<0.001

2.5.5.4.2 有害事象発現率の推移及び長期投与時の安全性

本剤の主な副作用の NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群における発現率の推移を表 2.5.5-9 及び表 2.5.5-10 に示した。

本剤で最も高頻度に発現した副作用である不正子宮出血の発現率は、NPC-16 周期群では投与 1 周期に最も高く（41.5%）、それ以降は 20%前後で推移した。NPC-16 連続群は NPC-16 周期群に比べ、投与 1～12 周期のいずれの周期においても発現率が高く推移し、特に、投与 2、5、8、11 周期と 3 周期ごとに発現率が高くなっていた。これは 3 周期連続投与の投与 2 周期目に破綻出血が多く発現することが原因と考えられた。なお、投与 5、8、11 周期は投与 2 周期の発現率を上回ることはなかった。

周期投与において、その他の主な副作用は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

連続投与において、希発月経の発現率は、投与 3、6、9、12 周期と 3 周期ごとに発現率が低くなっていた。無月経は、全体的に発現率が低く、希発月経のように明確ではないが、同様の傾向を示した。これらは休薬によって月経が発来したためである。その他の主な副作用は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

また、CTD 2.7.4.2.1.1.2.5 に示すとおり、発現率が 5%未満の副作用で、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すものは、いずれの群においてもなかった。

以上より、本剤の長期投与により上昇傾向を示す副作用はないことが確認された。

表 2.5.5-9　主な副作用の NPC-16 周期群での経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間	
対象例数		82例		81例		80例		79例		78例		77例		74例	
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
胃腸障害	下腹部痛	2	2.4	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	1.3	3	3.9	2	2.7
	悪心	7	8.5	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4
神経系障害	頭痛	3	3.7	5	6.2	3	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4
生殖系および乳房障害	無月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4
	月経過多	2	2.4	2	2.5	2	2.5	3	3.8	3	3.8	2	2.6	0	0.0
	不正子宮出血	34	41.5	18	22.2	19	23.8	18	22.8	14	17.9	10	13.0	17	23.0
	希発月経	4	4.9	4	4.9	0	0.0	0	0.0	4	5.1	3	3.9	1	1.4

投与周期	8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間	～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数	73例		73例		73例		72例		71例		70例		18例	
基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
下腹部痛	1	1.4	2	2.7	2	2.7	2	2.8	2	2.8	1	1.4	0	0.0
悪心	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	1	1.4	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
無月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経過多	2	2.7	4	5.5	2	2.7	2	2.8	2	2.8	3	4.3	1	5.6
不正子宮出血	18	24.7	11	15.1	11	15.1	13	18.1	18	25.4	13	18.6	5	27.8
希発月経	2	2.7	2	2.7	1	1.4	2	2.8	4	5.6	0	0.0	2	11.1

投与52週間超：治験薬投与終了後であるため、対象例数は有害事象発現例数とした

表 2.5.5-10　主な副作用の NPC-16 連続群での経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間	
対象例数		86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例	
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
胃腸障害	下腹部痛	7	8.1	5	5.9	10	12.0	1	1.2	8	10.1	1	1.3	1	1.3
	悪心	6	7.0	3	3.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	頭痛	5	5.8	2	2.4	4	4.8	3	3.7	1	1.3	2	2.5	1	1.3
生殖系および乳房障害	無月経	5	5.8	2	2.4	0	0.0	3	3.7	3	3.8	2	2.5	6	7.7
	月経過多	7	8.1	6	7.1	4	4.8	7	8.6	3	3.8	4	5.1	5	6.4
	不正子宮出血	41	47.7	53	62.4	28	33.7	23	28.4	37	46.8	35	44.3	22	28.2
	希発月経	22	25.6	24	28.2	5	6.0	30	37.0	16	20.3	6	7.6	33	42.3

投与周期	8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間	～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数	77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
下腹部痛	7	9.1	5	6.6	3	4.1	5	7.0	5	7.0	1	1.4	0	0.0
悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	3	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
無月経	2	2.6	1	1.3	5	6.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経過多	3	3.9	2	2.6	3	4.1	1	1.4	0	0.0	2	2.8	1	3.4
不正子宮出血	41	53.2	26	34.2	16	21.6	39	54.9	26	36.6	12	16.9	4	13.8
希発月経	11	14.3	4	5.3	28	37.8	14	19.7	4	5.6	2	2.8	5	17.2

投与52週間超：治験薬投与終了後であるため、対象例数は有害事象発現例数とした

2.5.5.4.3 性器出血状況

EP 配合剤は、連続投与により破綻出血の発現率が高くなることがよく知られていることから[34)]、連続投与の投与方法を考慮した投与 3 周期ごとの出血状況について投与 12 周期までの検討を行った。非月経期における投与 3 周期ごとの出血状況の推移を表 2.5.5-11 に、月経期における投与 3 周期ごとの出血状況の推移を表 2.5.5-12 に、投与 3 周期ごとの出血状況の推移を表 2.5.5-13 に示した。

非月経期における生理用品の必要な出血日数は、NPC-16 連続群が NPC-16 周期群に比べ、いずれの期間においても有意に多かった。これは、周期投与に比べ連続投与で不正子宮出血（破綻出血）の発現率が高かったことと一致するものであった（CTD 2.7.4.2.1.1.2.3 参照）。一方、月経期における生理用品の必要な出血日数は、NPC-16 連続群が NPC-16 周期群に比べ、いずれの期間においても有意に少なかった。これは、周期投与に比べ連続投与で希発月経及び無月経の発現率が高く、月経の発来が少なかったことと一致するものであった。なお、月経困難症の治療において月経の頻度を低減することは疼痛の軽減につながり、NPC-16 連続群の高い効果とも一致する結果であった。月経期及び非月経期を合わせた出血日数については、連続投与は投与初期の投与 1～12 週間において周期投与に比べ多かった。しかし、投与 13～24 周期には出血日数は同程度となり、それ以降も同様の推移を示したことから、連続投与の安全性に大きな問題はないと考えられた。

表 2.5.5-11　非月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数の投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の平均値の混合効果モデルによる推定値の群間比較（第Ⅲ相長期投与比較試験）

			投与期間			
線形混合モデル*統計量			1～12週間	13～24週間	25～36週間	37～48週間
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		240	229	220	214
	推定値		0.8	0.3	0.4	0.5
	95%信頼区間	下限	0.2	-0.3	-0.2	-0.1
		上限	1.3	0.8	1.0	1.0
	標準誤差		0.28	0.28	0.29	0.29
	群内比較**	P値	-	0.100	0.241	0.345
NPC-16連続群	例数		86	79	77	71
	観察数		247	237	225	213
	推定値		3.5	2.2	2.0	1.6
	95%信頼区間	下限	3.0	1.6	1.4	1.1
		上限	4.1	2.7	2.5	2.2
	標準誤差		0.27	0.28	0.28	0.29
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		-2.8	-1.9	-1.6	-1.2
	95%信頼区間	下限	-3.5	-2.7	-2.3	-2.0
		上限	-2.0	-1.2	-0.8	-0.4
	標準誤差		0.39	0.40	0.40	0.41
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	0.005

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：1～12週間を基準とした群内比較

表 2.5.5-12　月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数の投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の平均値の混合効果モデルによる推定値の群間比較（第Ⅲ相長期投与比較試験）

			投与期間			
線形混合モデル*統計量			1～12週間	13～24週間	25～36週間	37～48週間
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		240	229	220	214
	推定値		4.7	3.9	3.8	3.5
	95%信頼区間	下限	4.3	3.6	3.4	3.1
		上限	5.0	4.3	4.1	3.9
	標準誤差		0.18	0.18	0.19	0.19
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	79	77	71
	観察数		247	237	225	213
	推定値		3.5	2.5	2.0	2.0
	95%信頼区間	下限	3.1	2.1	1.6	1.7
		上限	3.8	2.8	2.4	2.4
	標準誤差		0.18	0.18	0.18	0.19
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		1.2	1.4	1.8	1.4
	95%信頼区間	下限	0.7	0.9	1.3	0.9
		上限	1.7	1.9	2.3	2.0
	標準誤差		0.25	0.26	0.26	0.27
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：1～12週間を基準とした群内比較

表 2.5.5-13　生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数の投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の平均値の混合効果モデルによる推定値の群間比較（第Ⅲ相長期投与比較試験）

			投与期間			
線形混合モデル*統計量			1～12週間	13～24週間	25～36週間	37～48週間
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		240	229	220	214
	推定値		5.4	4.2	4.2	4.0
	95%信頼区間	下限	4.8	3.5	3.5	3.3
		上限	6.1	4.8	4.8	4.6
	標準誤差		0.33	0.33	0.34	0.34
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	79	77	71
	観察数		247	237	225	213
	推定値		7.0	4.7	3.9	3.6
	95%信頼区間	下限	6.3	4.0	3.3	3.0
		上限	7.6	5.3	4.6	4.3
	標準誤差		0.32	0.33	0.33	0.34
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		-1.5	-0.5	0.3	0.3
	95%信頼区間	下限	-2.4	-1.4	-0.7	-0.6
		上限	-0.6	0.4	1.2	1.3
	標準誤差		0.46	0.47	0.48	0.48
	P値		<0.001	0.299	0.596	0.520

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：1～12週間を基準とした群内比較

2.5.5.5 重篤な有害事象

2.5.5.5.1 死亡

いずれの試験においても、死亡例は認められなかった。

2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象

(1) 健康成人女性（PK/PD 試験）

重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 月経困難症患者（第Ⅲ相長期投与比較試験）

本剤投与 241 例において認められた、その他の重篤な有害事象の発現率は 3.3%（8/241 例）であった。重篤な有害事象の内訳は、「埋伏歯」、「顎骨嚢胞」、「感染性腸炎」、「子宮内膜症」、「発熱」、「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」、「虫垂炎」、「サイトメガロウイルス感染」各 1 件の計 10 件（8 例）であり、いずれも重篤性は「治療のために入院が必要なもの」であった。いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。各有害事象の詳細を CTD 2.7.4.2 の表 2.7.4.2-15 に示した。

2.5.5.6 その他の重要な有害事象

本剤の臨床試験においては、①著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常を認めたもの、②治験薬の投与を中止すべきであったもの、③重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかったもののいずれかに該当するものを重要な有害事象として定義しており、①及び③に該当する有害事象が発現した場合は結果的に治験薬の投与が中止されることから、②の定義に該当する有害事象を重要な有害事象とした。

(1) 健康成人女性（PK/PD 試験）

重要な有害事象は認められなかった。

(2) 月経困難症患者（第Ⅲ相長期投与比較試験）

本剤投与 241 例において認められた、その他の重要な有害事象の発現率は 4.1%（10/241 例）であり、プラセボ群のプラセボ投与期間における発現率 3.8%（3/80 例）と同程度であった。その他の重要な副作用の発現率は 2.1%（5/241 例）で、内訳は「悪心」2 例、「月経困難症」、「倦怠感」、「不正子宮出血」各 1 例であり、原疾患の悪化である月経困難症以外はすべて本剤と同一有効成分のトリキュラー錠を含む低用量 EP 配合剤の使用上の注意から予測される範囲のものであった。各有害事象の詳細を CTD 2.7.4.2 の表 2.7.4.2-17 に示した。

2.5.5.7 有害事象に関する重要な文献情報

トリキュラー錠の添付文書に、重大な副作用として、血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）が記載されている。血栓症は、本剤投与において認められなかった。

本剤投与による副作用として、血栓症の初期症状の可能性がある浮腫[浮腫、むくみ]*が 2 例、閃輝暗点[閃輝暗点]*が 1 例、呼吸困難[息切れ]*が 1 例認められたが、いずれも消失が確認されており、血栓症と判断された事象はなかった。

血栓症に関連する凝固・線溶系の臨床検査では、プラスミノーゲン、フィブリノーゲン、PT、APTT、AT-Ⅲ、プロテイン S において変動は認められたが、いずれも基準値内の変動であった。

*：[　]内は症例報告書の医師記載有害事象名

2.5.5.8 部分集団における有害事象発現率

本剤投与 241 例における副作用について、年齢（30 歳未満／30 歳以上）、体重（50.0 kg 未満／50.0 kg 以上）、合併症（なし／あり）、既往歴（なし／あり）、月経困難症の診断（器質性／機能性）、ベースラインの月経困難症スコア合計（3,4 点／5,6 点）の部分集団で層別し、発現率のオッズ比の信頼区間を比較したところ、背景因子別の層間オッズ比の最小～最大は 0.15（合併症）～16.50（既往歴）であり、各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に有意差は認められなかった。

主な副作用についての背景因子別の解析を CTD 2.7.4.5 の表 2.7.4.5-1 に示した。

2.5.5.9 安全性に基づく効能・効果、用法・用量の設定根拠

今回認められた副作用は、同一有効成分のトリキュラー錠を含む低用量 EP 配合剤の使用上の注意から予測される範囲のものであり、臨床的に大きな問題となる事象は発現せず、忍容性に大きな問題は認められなかった。また、本剤を長期間投与することにより、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

以上より、本剤の月経困難症患者に対する用法・用量は安全性の観点から妥当であると考えられた。

2.5.5.10 まとめ

本剤の臨床試験結果から、安全性に関する以下の点を確認した。

(1) 本剤投与で認められた発現率 5%以上の主な副作用は、いずれもトリキュラー錠を含む低用量 EP 配合剤で認められる副作用であった。

(2) 本剤を長期間投与することにより、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

(3) 投与方法に関しては、周期投与に比べ連続投与で不正子宮出血（破綻出血）が多く認められた。また、出血日数についても、連続投与は投与初期の投与 1～12 週間において周期投与に比べ多かった。しかし、出血日数は投与 13～24 週間には同程度となり、それ以降も同様の推移を示したことから、連続投与の安全性に大きな問題はないと考えられた。

(4)「重篤な有害事象」の重篤性はいずれも「治療のために入院が必要なもの」であり、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。その他の重要な有害事象（治験薬投与中止に至った有害事象）の発現率は 4.1%（10/241 例）であり、プラセボ群のプラセボ投与期間における発現率 3.8%（3/80 例）と同程度であった。その他の重要な副作用の発現率は 2.1%（5/241 例）であり、原疾患の悪化である月経困難症以外はすべて本剤と同一有効成分のトリキュラー錠を含む低用量 EP 配合剤の使用上の注意から予測される範囲のものであった。

(5) 本剤による重大な副作用と考えられる血栓症は認められなかった。血栓症の初期症状の一つと考えられる、浮腫[浮腫、むくみ]*が 2 例、閃輝暗点[閃輝暗点]*が 1 例、呼吸困難[息切れ]*が 1 例認められたが、いずれも消失したことが確認されており、血栓症と判断され

た事象はなかった。血栓症に関連する凝固・線溶系の臨床検査では、変動は認められたが、いずれも基準値内の変動であった。

＊：[　]内は症例報告書の医師記載有害事象名

(6) 月経困難症に対する本剤の用法・用量が、安全性の観点から妥当であることが確認された。

以上より、本剤は月経困難症患者に対して、安全に長期間の使用が可能であることが確認された薬剤である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）の黄体ホルモンLNGは、海外では多くの調査結果から血栓症の発現リスクが最も低い黄体ホルモンとして位置付けられ、日本では三相性の低用量ピルとして投与実績は豊富であるが、LNGを配合した月経困難症治療剤は販売されていない。そこで、血栓症のリスクの低減が期待できるLNGを配合した一相性の超低用量EP配合剤「LNG 0.09mg＋EE 0.02mg」を開発した。投与方法については、従来の周期投与に加え、高い効果が期待される連続投与も選択可能とした。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 有効性

(1) 月経困難症に対するベネフィット

プラセボ対照の第Ⅲ相長期投与比較試験において、客観性及び再現性が確認されている評価基準「月経困難症スコア合計」及び「VAS」で、本剤の周期投与及び連続投与の月経困難症に対する有効性が検証された。また、その効果は約1年間にわたり持続し、耐薬性が発現しないことが確認された。

以上のように、本剤の周期投与及び連続投与は、いずれも既承認のEP配合剤と同様に月経困難症に有効な薬剤である。

(2) 連続投与のベネフィット

第Ⅲ相長期投与比較試験において、3周期ごと（1～3周期、4～6周期、7～9周期、10～12周期）の全期間で連続投与は周期投与に比べ、「月経困難症スコア合計」及び「VAS」は有意な減少を示した。また、周期投与及び連続投与の月経困難症スコア合計の変化量のプラセボ群との差は、それぞれ「-0.9±0.16」及び「-2.2±0.16」であり、VASの変化量の差はそれぞれ「-13.1±2.46」及び「-30.2±2.43」であり、いずれの評価においても連続投与は周期投与に比べ2倍以上の変化を示した。以上より、連続投与は、既承認の月経困難症治療薬であるルナベル配合錠ULDと同程度の効果があることが示唆された周期投与に比べ、有意に高い効果を示す投与方法である。

2.5.6.2.2 安全性

(1) 重大な副作用に対するベネフィット

EP配合剤の重大な副作用として、血栓症があげられる。1990年代中頃からのEP配合剤の研究において、第3世代の黄体ホルモンであるデソゲストレル、ゲストデンの血栓症の発現リスクが、第2世代のLNG、ノルエチステロンと比較して約2倍高かったことが報告されて以降[9-11]、黄体ホルモンの種類と血栓症の発現リスクについて多くの調査が行われてきた[12-25]。

2013年にStegemanらは、26件の研究を統合解析したシステマティックレビューを報告している[26]。表2.5.6-1に示すとおり、LNG（EE:30μg）の血栓症の発生リスクを基準（1）としたとき、ゲストデン、デソゲストレル及びドロスピレノンのリスク比は、それぞれ1.5(95%

信頼区間：1.2-2.0)、1.8（95%信頼区間：1.4-2.2)、1.6（95%信頼区間：1.2-2.1）であり、LNG に比べゲストデン、デソゲストレル及びドロスピレノンの血栓症の発現リスクが有意に高かった。

表 2.5.6-1　黄体ホルモンの種類別の静脈血栓症の発生リスク*

黄体ホルモンの種類	卵胞ホルモン(EE)の量	リスク比**(95%信頼区間)
レボノルゲストレル	30μg	1
ゲストデン	30μg	1.5(1.2-2.0)
デソゲストレル	30μg	1.8(1.4-2.2)
ドロスピレノン	30μg	1.6(1.2-2.1)

* Stegeman [26]の Table 3 より再構成した
** レボノルゲストレル(EE:30μg)の静脈血栓症発生のリスクを基準(1)とした時のリスク比

また、Alain らは、2010～2012 年にフランスにおいて、500 万人の女性を対象に、経口避妊薬と肺塞栓症、脳卒中、心筋梗塞の発生リスクの関連を調査する大規模なコホート研究を実施し[36]、表 2.5.6-2 に示すとおり、EE:20μg 又は EE:30～40μg のいずれの用量においても、LNG に比べデソゲストレル及びゲストデンの血栓症の発生リスクが有意に高かったことを報告している。

表 2.5.6-2　黄体ホルモンの種類別の肺塞栓症の発生リスク*

卵胞ホルモン(EE)の量	黄体ホルモンの種類		
	レボノルゲストレル**	デソゲストレル	ゲストデン
20μg	1	2.30(1.86-2.86)	1.96(1.47-2.61)
30～40μg	1	2.19(1.93-2.48)	1.41(1.05-1.84)

*：Alain [36]の Table 5 より再構成した
**：レボノルゲストレルの肺塞栓症発生のリスクを基準(1)とした時の年齢、リスク因子等で調整したリスク比

米国生殖医学会のガイドライン[37]においては、「ドロスピレノンと第 3 世代の黄体ホルモンを配合した混合ホルモン剤の血栓症の発現リスクが、LNG、ノルエチステロンと比較してわずかではあるが高くなる。」ということが、Grade B（Grade B:There is fair evidence to support the recommendations, either for or against）のエビデンスとして記載されている。

以上より、LNG は他の黄体ホルモンに比べ血栓症の発現リスクの低減が期待できると考えられた。

EE の用量については、1970 年の FDA からの勧告以降、EE の低用量化が進み、現在国内では EE:0.02 mg まで減量した超低用量 EP 配合剤が承認されている。

Alain らは[36]、表 2.5.6-3 に示すとおり、LNG 及びデソゲストレルにおいて、EE:20μg は EE:30-40μg に比べ、血栓症の発生リスクが有意に低かったと報告している。

以上より、「LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg」の LNG を配合した超低用量製剤である本剤は、他の EP 配合剤に比べて血栓症のリスクの低減を期待できると考えられる。

表 2.5.6-3　卵胞ホルモンの用量別の肺塞栓症の発生リスク*

黄体ホルモンの種類	卵胞ホルモン(EE)の量	
	20μg	30-40μg*
レボノルゲストレル	0.74(0.59-0.91)	1
デソゲストレル	0.75(0.63-0.88)	1
ゲストデン	0.94(0.68-1.29)	1

* Alain [36]の Table 4 より再構成した
** 卵胞ホルモン 30-40μg における肺塞栓症発生のリスクを基準(1)とした時の年齢、リスク因子等で調整したリスク比

(2) 周期投与のベネフィット
・本剤の主な副作用である不正子宮出血について、周期投与は連続投与に比べその発現率が低く推移するというベネフィットを有する（CTD 2.5.5.4.2 参照)。
・定期的な月経がないことに心理的に耐えられず、regimen を拒否される場合があるとの報告があることより [33]、周期投与は定期的に月経があることを好ましく思う患者に適した投与方法である。

2.5.6.3 リスク

(1) 本剤の臨床試験において認められた副作用は、同一有効成分のトリキュラー錠と類似していた。従って、本剤のリスクとしてトリキュラー錠同様の副作用が考えられ、注意すべき事象として血栓症が挙げられる。なお、本剤の臨床試験において血栓症は発現しなかった。
(2) 投与方法に関わるリスク
1) 周期投与のリスク
上記以外に特筆すべきリスクは認められなかった。
2) 連続投与のリスク
EP 配合剤は、連続投与により破綻出血の発現率が高くなることがよく知られており [34]、本剤の臨床試験において周期投与に比べ連続投与で不正子宮出血（破綻出血）が多く認められた。また、出血日数についても、連続投与は投与初期の投与 1～3 周期において周期投与に比べ多かった。しかし、出血日数は投与 4～6 周期には同程度となり、それ以降も同様の推移を示したことから、連続投与の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 リスク管理

本剤の添付文書は、月経困難症治療剤（低用量・超低用量 EP 配合剤）に共通の情報をベースにトリキュラー錠並びに本剤の臨床試験結果の情報を加えて作成した。
(1) 血栓症
血栓症については、月経困難症治療剤をベースに作成した本剤の添付文書で必要かつ十分な注意喚起がなされていると考えられた。従って、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」を遵守することにより、血栓症のリスク管理は可能と考えられた。
(2) 不正子宮出血

不正子宮出血については、月経困難症治療剤をベースに作成した本剤の添付文書で必要かつ十分な注意喚起がなされていると考えられた。従って、添付文書の「重要な基本的注意」を遵守することにより、不正子宮出血のリスク管理は可能と考えられた。

以上より、本剤のリスクを適切に管理することにより、医療現場に本剤のベネフィットを提供できるものと考える。

2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価を踏まえた本剤の臨床的位置付け

月経困難症の薬物療法においては、低用量・超低用量EP配合剤はNSAIDsと共に第一選択薬とされている。本剤と同類である超低用量EP配合剤については、月経困難症に対する「有効性」及び注意すべき事象である「血栓症」に関する現在の位置付けは以下のとおりである。

有効性	ヤーズフレックス	＞	ルナベルULD ヤーズ
血栓症のリスク	ルナベルULD	＜	ヤーズ ヤーズフレックス

ルナベルULD：ルナベル配合錠ULD、 ヤーズ：ヤーズ配合錠、 ヤーズフレックス：ヤーズフレックス配合錠

本剤の黄体ホルモンLNGは海外の調査結果から血栓症の発現リスクの低減が期待され、卵胞ホルモンEEについても血栓症の発現リスクの低減が期待される超低用量（0.02 mg）とした。さらに、本剤は、性器出血の観点から有用な周期投与に加え、月経困難症治療において周期投与に比べ有意に高い効果を示した連続投与も可能としたことから、それぞれの投与方法の長所・短所を踏まえた処方を可能とした。従って、本剤上市後の超低用量EP配合剤の「有効性」及び「血栓症」に関する位置付けは以下のようになると考えられる。

有効性	NPC-16連続 ヤーズフレックス	＞	NPC-16周期 ルナベルULD ヤーズ
血栓症のリスク	NPC-16連続 NPC-16周期 ルナベルULD	＜	ヤーズ ヤーズフレックス

以上より、本剤は月経困難症治療のEP配合剤の中で、第一選択肢として位置づけられるものと考える。

2.5.7 参考文献一覧

	書籍名
1)	原田 省. 低用量経口避妊薬－月経困難症に対する効果. 産婦人科の世界 2006;58:661-4.
2)	日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2017:143-4.
3)	北脇 城. 機能性月経困難症と器質性月経困難症 Update. 日本エンドメトリオーシス会誌 2011;32:103.
4)	南 佐和子. 生活指導と対処療法. 臨床婦人科産科 2005;59(7):994-7.
5)	日本産科婦人科学会/編. 子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編. 2010:15-32.
6)	武谷 雄二, 堤 治, 寺川 直樹, 星合 昊, 林 邦彦, 小林 廉毅, 他. リプロダクティブ・ヘルス（性と生殖に関する健康）から見た子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究. 平成12年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書 2001;4:503-50.
7)	Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Hayakawa M, et al. Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study. Journal of medical economics 2013;16(11):1255-66.
8)	低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版). 日本産科婦人科学会編 2005.
9)	Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. BMJ.1996;312(7023):83-8.
10)	World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. Lancet. 1995;346(8990):1582-8.
11)	Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components. Lancet 1995;346(8990):1589-93.
12)	Lewis MA, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestogens: role of bias in observational research. Contraception 1996;54:5-13.
13)	Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921.
14)	Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339:b2890.
15)	Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011;343:d6423.
16)	Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL, Steffensen FH, Sorensen HT, Baech J, et al. Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non-fatal venous thromboembolism. Thromb Haemost 1998;79:28-31.
17)	Black C, Kaye JA, Jick H. Clinical risk factors for venous thromboembolus in users of the combined oral contraceptive pill. British journal of clinical Pharmacology 2002;53:637-40.

	書籍名
18)	Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. Archive of internal medicine 1999; 159:65-70.
19)	Hedenmalm K, Samuelsson E, Spigset O. Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83(6):576-85.
20)	Herings RM, Urquhart J, Leufkens HGM. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. Lancet 1999;354:127-8.
21)	Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. Contraception 2006;73:566-70.
22)	Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001;323:131-4.
23)	Parkin L, Skegg DCG, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. Lancet 2000;355:2133-4.
24)	Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:674-81.
25)	Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 2015;350:h2135.
26)	de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane database of systematic reviews 2014;CD010813.
27)	Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;27:25-34.
28)	Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. European Journal Contraception and Reproductive Health Care 2012;17:7-29.
29)	Lidegaard O, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2012;91:769-78.
30)	Maxwell WD, Jacob M, Spiryda LB, Bennett CL. Selection of contraceptive therapy for patients with thrombophilia: a review of the evidence. Journal of Women's Health 2014;23(4):318-26.
31)	Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347:f5298.
32)	Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. Contraception 2003;67:9-13.

	書籍名
33)	Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertility and Sterility 2003;80:560-3.
34)	Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S, Waldenstrom U, Olsson SE, Sikstrom B. Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. Contraception 1993;48:205-16.
35)	Lybrel 添付文書 2016年6月16日改訂版
36)	Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotiere PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke and myocardial infarction in five million French women: cohort study. BMJ 2016;353:i2002.
37)	Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. ASRM 2017.