

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）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧	2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表	3
2.6.1 緒言	3

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)
LNG	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)

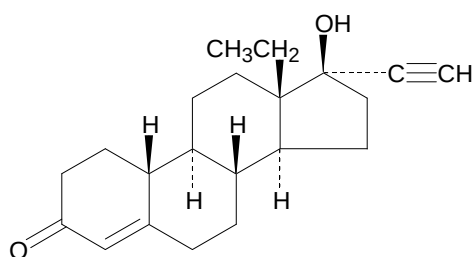
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

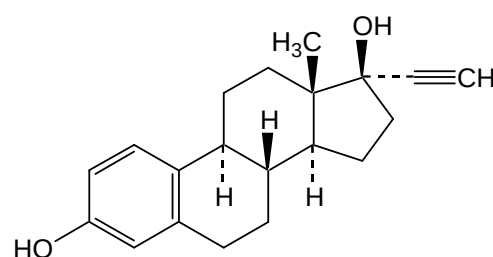
2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理的特性に関する簡潔な情報

(1) 医薬品の構造

ジェミーナ配合錠（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含有する配合剤である。本剤の構造式を以下に示す。



レボノルゲストレル



エチニルエストラジオール

(2) 薬理的特性

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、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。

2.6.1.2 申請された効能・効果及び用法・用量に関する情報

申請品目	ジェミーナ配合錠
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。

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）

2.6.2 薬理試験の概要文

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧	2
2.6.2 薬理試験の概要文	3
2.6.2.1 まとめ	3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	4
2.6.2.3 副次的薬理試験	7
2.6.2.4 安全性薬理試験	7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験	11
2.6.2.6 考察及び結論	11
2.6.2.7 図表	12

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
Gn	性腺刺激ホルモン (Gonadotropin)
LNG	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)
PG	プロスタグランジン (Prostaglandin)

2.6.2 薬理試験の概要文

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薬理試験成績である「効力を裏付ける試験」及び「安全性薬理試験」については、本剤が既承認の経口避妊薬 [REDACTED] と同一有効成分であるので、[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、「副次的薬理試験」及び「その他の薬理試験」は実施していない。

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 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増殖抑制作用等を示すと考えられた。

本剤及び EP 配合剤の臨床薬理試験結果から、本剤の「ホルモン分泌抑制作用」、「子宮内膜増殖抑制作用」、「子宮内膜組織におけるアポトーシス作用」、「プロスタグランジン産生抑制作用」及び「炎症性サイトカイン産生抑制作用」が確認又は示唆されている。

2.6.2.1.2 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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 排卵抑制作用（ホルモン分泌抑制作用）

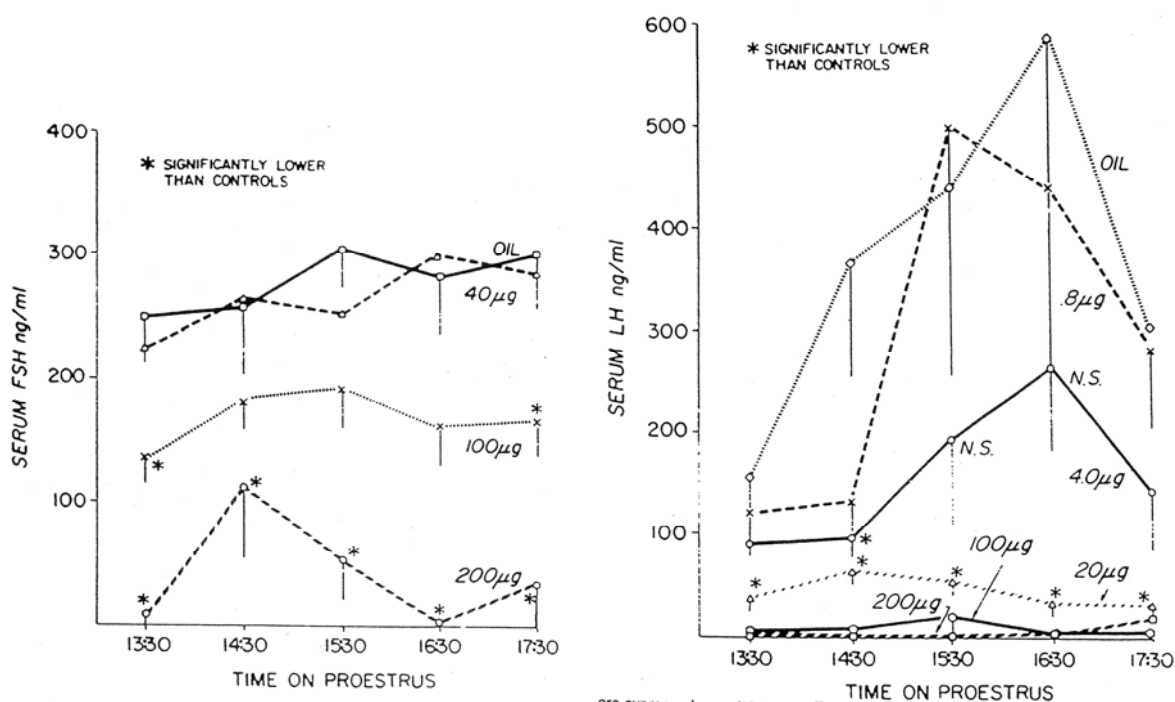
本剤の主たる薬理作用である子宮内膜増殖抑制に関わるホルモン濃度について検討した。

(1) LNG 投与時の卵胞刺激ホルモン (FSH) 及び黄体形成ホルモン (LH) 濃度

<添付資料：4.2.1.1-1>

規則的に4日の発情周期を示す成熟雌ラットに、LNGを発情休止期の13:30に皮下投与した。血清中FSH及びLH濃度を測定するために、採血は発情前期の13:30～17:30に経時的に行った。

LNGは排卵前のFSH及びLHのレベルを抑制した（図2.6.2.2-1、左：FSH、右：LH）。



投与量は体重100 gあたりに換算、平均値±SE、* : P<0.05

図2.6.2.2-1 レボノルゲストレル投与によるFSH及びLHの推移

(2) EE投与時の卵胞刺激ホルモン (FSH) 及び黄体形成ホルモン (LH) 濃度

<添付資料 : 4. 2. 1. 1-2>

各群6匹の成熟雌ラットにEEを発情期 (Day1) から4日間連続経口投与した。発情期の18:00 (Day1-18:00) から次回発情期予定日の10:00 (Day5-10:00) の間、毎日10:00及び18:00に血液を採取した。別の各群6匹の成熟雌ラットには、EEを1週間及び3週間経口投与した後の発情休止期並びに3週間経口投与2週間休薬後の発情休止期の10:00に血液を採取した。EEの投与量は0.008 mg/kg/日 (発情周期に影響しない量) 又は0.512 mg/kg/日 (排卵を確実に抑制する量) とし、採取した血液は血清を分離してFSH及びLHの血清中濃度を測定した。

性周期内の変動については、EE:0.512 mg/kg/日の投与で血清中FSH及びLH濃度がいずれも低下した (表2. 6. 2. 2-1, 2)。また、長期投与における変動については、EE:0.512 mg/kg/日の投与で血清中LH濃度の低下がみられ、2週間の休薬後には対照群と同程度に回復していた。一方、FSH濃度には変動がみられなかった (表2. 6. 2. 2-3, 4)。

表2. 6. 2. 2-1 EE 4日間投与時の血清中FSHレベルに及ぼす影響 (平均値±S. E.)

n=6	コントロール	EE	
		0.008 mg/kg	0.512 mg/kg
Day1-18:00	166.46±18.43	177.68± 8.48	178.05± 7.08
Day2-10:00	190.24±12.70	181.04±10.73	222.16±17.72
Day2-18:00	177.02±11.19	186.34±14.60	129.77± 9.18*
Day3-10:00	124.98±10.40	121.62± 3.72	186.68±14.76*
Day3-18:00	127.70± 8.93	127.84±11.26	122.05± 7.04
Day4-10:00	125.90± 5.11	121.68± 7.02	146.19±10.75
Day4-18:00	221.22±26.84	186.52±29.41	126.00± 6.44*
Day5-10:00	251.16±10.24	238.70±73.51	143.73± 4.53*

* : P<0.05 (コントロールvs EE群、t-test) (ng/mL)

表2. 6. 2. 2-2 EE 4日間投与時の血清中LHレベルに及ぼす影響 (平均値±S. E.)

n=6	コントロール	EE	
		0.008 mg/kg	0.512 mg/kg
Day1-18:00	32.50± 3.17	18.78± 0.79*	17.56± 0.71*
Day2-10:00	55.98±10.49	44.55± 7.59	31.85± 3.43
Day2-18:00	62.73±12.39	23.68± 4.07*	52.28±14.85
Day3-10:00	33.70± 5.04	36.62± 4.39	18.75± 0.78*
Day3-18:00	40.97± 3.41	32.29± 5.34	13.75± 1.61*
Day4-10:00	39.48± 3.87	43.86± 2.94	13.72± 0.76*
Day4-18:00	570.52±134.07	354.64±132.74	27.27± 2.23*
Day5-10:00	28.00± 1.87	37.29± 3.83	19.66± 1.14*

* : P<0.05 (コントロールvs EE群、t-test) (ng/mL)

表2.6.2.2-3 EE 1週間及び3週間投与時の血清中FSHレベルに及ぼす影響（平均値±S.E.）

n=6	コントロール	EE	
		0.008 mg/kg	0.512 mg/kg
1week	159.53±12.45	160.92± 8.55	123.91±12.72
3weeks	148.62± 7.27	155.46± 7.78	133.10± 5.09
3+2weeks	138.79± 8.29	117.69±13.03	155.06±11.71

3+2weeks：3週間投与2週間休薬後

(ng/mL)

表2.6.2.2-4 EE 1週間及び3週間投与時の血清中LHレベルに及ぼす影響（平均値±S.E.）

n=6	コントロール	EE	
		0.008 mg/kg	0.512 mg/kg
1week	49.74± 8.80	32.93± 4.68	17.00± 1.39*
3weeks	64.28±17.45	33.28± 3.73	14.52± 0.55*
3+2weeks	41.92± 1.78	57.85±13.17	36.00± 5.40

3+2weeks：3週間投与2週間休薬後

(ng/mL)

*：P<0.05（コントロールvs EE群、t-test）

以上より、LNG及びEEの投与により、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）の分泌が抑制されることが確認された。

(3) 本剤の臨床試験におけるホルモン分泌抑制作用

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、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、プロゲステロン及びエストラジオールの分泌が抑制されており、本剤の排卵抑制作用が示唆された（CTD2.7.2 参照）。

2.6.2.2.2 子宮内膜増殖抑制作用

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（CTD2.7.2 参照）。

2.6.2.2.3 子宮内膜組織におけるアポトーシス作用

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（CTD2.7.2 参照）。

2.6.2.2.4 プロスタグランジン産生抑制作用

月経困難症患者において、EP 配合剤による総月経血量、PGF_{2α}量の抑制作用が報告されている（CTD2.7.2 参照）。

2.6.2.2.5 炎症性サイトカイン産生抑制作用

培養ヒト子宮内膜症細胞において、合成黄体ホルモンは、IL-6 及び IL-8 産生を抑制することが報告されている（CTD2.7.2 参照）。

2.6.2.3 副次的薬理試験

実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

＜添付資料：4.2.1.3-1, 2＞

LNG/EE 配合剤（LNG/EE 配合比 50/30）の安全性薬理試験の試験方法及び試験成績を表 2.6.2.4-1～7 に示した。なお、いずれの試験も GLP 適用ではない。

LNG/EE 配合剤で認められた作用は、臨床用量に比べはるかに高用量投与時にのみ軽度であったことから、これらの影響は LNG/EE 配合剤の大量投与による非特異的なものと考えられる。なお、尿量及び尿中電解質量の増加に対して、LNG 及び EE に比べ LNG/EE 配合剤がやや大きい影響を与えたのは、LNG 及び EE の相乗作用によるものと考えられる。このような作用は海外での報告にもみられ、今回の結果も軽度なものである。以上の結果から、LNG/EE 配合剤はその臨床用量においては問題となるような副作用を惹起しないと考えられる。

表 2.6.2.4-1 LNG/EE 配合剤の安全性薬理試験の試験方法及び成績
－中枢神経系に及ぼす影響－

試験項目	試験方法	使用動物	投与経路	動物数(/群)	結果
1) 一般症状	Irwin の多次元行動観察法に準拠	マウス	経口	3	48 mg/kg : 無影響 160 mg/kg 以上 : 自発運動の軽度低下、 正向反射の軽度抑制、軽度の散雑 480 mg/kg 以上 : 体温低下 1600 mg/kg : 上記以外には無影響
2) 自発運動	アニメックスを用いた運動量測定	マウス	経口	10	48 及び 160 mg/kg : 無影響 480 mg/kg : 低下
3) ヘキソバルビタール睡眠		マウス	経口	10	0.48～16 mg/kg : 無影響 48～480 mg/kg : 延長
4) 抗痙攣作用	最大電撃痙攣	マウス	経口	10	48～480 mg/kg : 無影響
	ペンチレンテトラゾール痙攣	マウス	経口	10	48 mg/kg : 無影響 160 及び 480 mg/kg : 抑制
	ストリキニーネ痙攣	マウス	経口	10	48～480 mg/kg : 無影響
5) 鎮痛作用	酢酸 writhing 法	マウス	経口	15	48 及び 160 mg/kg : 無影響 480 mg/kg : writhing 数減少
	Haffner 変法	マウス	経口	10	48～480 mg/kg : 無影響
6) 筋弛緩作用	Courvoisier らの懸垂法	マウス	経口	10	48～480 mg/kg : 無影響
7) 協調運動	Dunham らの回転棒試験	マウス	経口	10	48～480 mg/kg : 無影響
8) 馴化作用	Tedeschi らの闘争行動	マウス	経口	20 (10 対)	48～480 mg/kg : 無影響
9) 体温	正常体温	ラット	経口	6～8	16～480 mg/kg : 無影響
10) 抗オキソトレモリン振戦作用		マウス	経口	10	48～480 mg/kg : 無影響
11) 脊髄反射	頸髄切断、ガラミン不動化脛骨神経刺激時の脊髄反射電位	ネコ	腹腔内	6	48 mg/kg : 単及び多シナプス反射電位及び後根反射電位に無影響
12) 脳波	慢性実験 (無麻酔、無拘束)	ウサギ	腹腔内	3	48 mg/kg : 大脳皮質運動領、扁桃核及び海馬の自発脳波に無影響、またベル音刺激による覚醒反応に無影響、行動上餌摂取量減少
	急性実験 (ガラミン不動化)	ウサギ	腹腔内	3	48 mg/kg : 大脳皮質運動領、扁桃核及び海馬の自発脳波に無影響、また中脳網様体刺激時の覚醒反応に無影響

動物種(系統) : マウス(雄性 ddY)、ラット(雄性ウィスター系)、ネコ(雌・雄性雑種)、ウサギ(雄性日本白色種)

表 2. 6. 2. 4-2 LNG/EE 配合剤の安全性薬理試験の試験方法及び成績
－呼吸器系及び循環器系に及ぼす影響－

試験項目	試験方法	使用動物	投与経路	動物数(/群)	結果
1) 血圧、呼吸、心拍数及び心電図	麻酔動物	イヌ	静脈内	5	4. 8～48 mg/kg：心拍数及び呼吸数の一過性の増加傾向
		ラット	静脈内	5	4. 8～48 mg/kg：一過性の血圧下降 48 mg/kg：持続的な血圧下降、心拍数及び呼吸数の減少傾向
2) 血圧、心拍数及び心電図	無麻酔動物	イヌ	経口	5	48 及び 160 mg/kg：無影響
3) 摘出右心房	拍動数及び収縮力を測定	モルモット	－	5	1. 6 及び $4. 8 \times 10^{-6}$ g/mL：無影響 $1. 6 \times 10^{-5} \sim 1. 6 \times 10^{-4}$ g/mL：拍動数及び収縮力の低下
4) 気道抵抗	Konzett-Rössler 法	モルモット	静脈内	5	4. 8～48 mg/kg：気道抵抗及びヒスタミンによる気道抵抗増大に無影響

動物種(系統)：イヌ(雌・雄性雑種)、ラット(雄性ウィスター系)、モルモット(雄性ハートレー系)

表 2. 6. 2. 4-3 LNG/EE 配合剤の安全性薬理試験の試験方法及び成績
－自律神経系に及ぼす影響－

試験項目	試験方法	使用動物	投与経路	動物数(/群)	結果
1) 血圧反応	麻酔動物	イヌ	静脈内	5	4. 8～48 mg/kg：両側頸動脈閉塞及びノルエピネフリン、アセチルコリン及びヒスタミンによる血圧反応に無影響
2) 節遮断作用	上頸神経節節前線維を電気刺激、瞬膜収縮	ネコ	静脈内	5	4. 8～48 mg/kg：無影響
3) 摘出平滑筋	空腸、Magnus 法	ウサギ	－	5	$1. 6 \times 10^{-6}$ g/mL：無影響 $1. 6 \times 10^{-5} \sim 1. 6 \times 10^{-4}$ g/mL：自動運動を抑制
	回腸、Magnus 法	モルモット	－	4～6	$1. 6 \times 10^{-6}$ g/mL：無影響 $5. 3 \times 10^{-6} \sim 1. 6 \times 10^{-4}$ g/mL：アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、ニコチン及び BaCl_2 による収縮を濃度依存的に抑制
	輸精管、Magnus 法	ラット	－	5	$1. 6 \times 10^{-6} \sim 1. 6 \times 10^{-4}$ g/mL：ノルエピネフリンによる収縮に無影響

動物種(系統)：ラット(雄性ウィスター系)、モルモット(雄性ハートレー系)、ウサギ(雄性日本白色種)
イヌ(雌・雄性雑種)、ネコ(雌・雄性雑種)

表 2.6.2.4-4 LNG/EE 配合剤の安全性薬理試験の試験方法及び成績
－消化器系に及ぼす影響－

試験項目	試験方法	使用動物	投与経路	動物数(/群)	結果
1) 生体位胃及び小腸運動	モルヒネ処置、ウレタン麻酔、フォーストランスデュースーで測定	イヌ	十二指腸内	4	48 及び 160 mg/kg : 一定した影響なし
2) 胃排出能	胃内残存フェノールレッド量を指標	ラット	腹腔内	8	4.8~48 mg/kg : 無影響
3) 腸管輸送能	活性炭末の小腸内移動距離を指標	マウス	経口	12	48~480 mg/kg : 無影響
4) 胃液分泌	胃幽門部結紮法	ラット	経口	8	48 及び 160 mg/kg : 無影響 480 mg/kg : 抑制
5) 唾液分泌	口腔内に挿入したキムワイプ重量の増加を指標	ラット	静脈内	6	4.8~48 mg/kg : 無影響
6) 胆汁分泌	総胆管にカニユーレを挿入し、分泌量計測	ウサギ	静脈内	4	4.8~48 mg/kg : 無影響

動物種(系統) : マウス(雄性 ddY 系)、ラット(雄性ウィスター系)、ウサギ(雄性日本白色種)、イヌ(雌・雄性雑種)

表 2.6.2.4-5 LNG/EE 配合剤の安全性薬理試験の試験方法及び成績
－泌尿器系及び生殖器系に及ぼす影響－

試験項目	試験方法	使用動物	投与経路	動物数(/群)	結果	備考
1) 尿量及び尿中電解質質量	35 mL/kg 生理食塩液負荷、5 時間尿	ラット ^{a)}	経口	7~8	48 mg/kg : 無影響 160 及び 480 mg/kg : 尿量及び尿中 Na ⁺ 及び Cl ⁻ 量増加	LNG 及び EE は 30~300 mg/kg で無影響
2) PSP 排泄	血清中 PSP 濃度を指標	ラット ^{a)}	経口	10	48 及び 160 mg/kg : 無影響 480 mg/kg : 血清 PSP 濃度増加	
3) 生体位子宮運動	非妊娠及び妊娠子宮、自動運動を等尺性に測定	ラット ^{b)}	静脈内	4	4.8 mg/kg : 無影響 16 及び 48 mg/kg : 軽度抑制	
4) 摘出子宮運動	非妊娠子宮、Magnus 法	ラット ^{b)}	—	6	1.6x10 ⁻⁷ ~1.6x10 ⁻⁴ g/mL:濃度依存的に抑制	LNG 及び EE は 10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ g/mL で濃度依存的に抑制
	妊娠子宮、Magnus 法	ラット ^{b)}	—	6	1.6x10 ⁻⁷ ~4.8x10 ⁻⁶ g/mL:軽度亢進 1.6x10 ⁻⁵ ~1.6x10 ⁻⁴ g/mL:収縮振幅減少及び収縮頻度増加	LNG は 10 ⁻⁷ mg/mL 以上で軽度亢進、EE は 10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ g/mL で LNG/EE 配合剤(配合比 50/30)と類似的作用

動物種(系統) : ラット^{a)}(雄性ウィスター系)、ラット^{b)}(雌性ウィスター系)

表 2.6.2.4-6 LNG/EE 配合剤の安全性薬理試験の試験方法及び成績
ー血液系に及ぼす影響ー

試験項目	試験方法	使用動物	投与経路	動物数 (/群)	結果
1) 血液凝固・線溶系	血液中の血液凝固・線溶系パラメーターを指標	ラット	経口	8	48～480mg/kg：無影響
2) 溶血作用	in vitro での溶血	めん羊赤血球	ー	3	$1.6 \times 10^{-6} \sim 1.6 \times 10^{-4}$ g/mL：無影響

動物種(系統)：ラット(雌・雄性スプラグドローリー系)

表 2.6.2.4-7 LNG/EE 配合剤の安全性薬理試験の試験方法及び成績
ーその他の作用ー

試験項目	試験方法	使用動物	投与経路	動物数 (/群)	結果
1) 神経筋接合部	横隔膜神経筋標本	ラット	ー	5	$1.6 \times 10^{-6} \sim 1.6 \times 10^{-4}$ g/mL：無影響
2) 局所麻酔作用	刺激毛刺激時の皮膚局所収縮反応を指標	モルモット	皮内	5	0.05～5 mg：無影響
3) 毛細血管透過性	色素透過性を指標	ラット	皮内	5	12.5～1250 μ g：無影響
4) 抗炎症作用	カラゲニン足浮腫法	ラット	経口	10	48 及び 160 mg/kg：無影響 480 mg/kg：浮腫抑制
5) 胃粘膜障害作用	胃粘膜出血及び損傷の肉眼的観察	ラット	経口	10	48 及び 160 mg/kg：無影響 480 mg/kg：軽度な胃粘膜障害
6) 免疫能	PFC 反応	マウス	経口	4～5	48～480 mg/kg：無影響
7) 肝機能検査並びに脂質、糖質及び蛋白質代謝	血清生化学検査	ラット	経口	8	48～480 mg/kg：無影響

動物種(系統)：マウス(雌性 BALB/c 系)、ラット(雄性ウィスター系)、モルモット(雄性ハートレー系)

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

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から、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①、②により子宮内膜の増殖を抑制した結果として、③の PG 産生を低下させることにより、月経困難症を改善するものと考えられた。

- ① 視床下部、脳下垂体に作用し、Gn 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。

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対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。

以上より、本剤は月経困難症に対する効果が期待できると考えられた。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に挿入した。

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）

2.6.3 薬理試験概要表

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧	2
2.6.3 薬理試験概要表	3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	5
2.6.3.3 副次的薬理試験	5
2.6.3.4 安全性薬理試験	6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	9

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)
LNG	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：レボノルゲストレル(LNG)、エチニルエストラジオール(EE)、LNG/EE 配合剤（LNG/EE 配合比 50/30）

試験一覧表

試験の種類	試験系		投与方法	実施施設	添付資料
効力を裏付ける試験	LNG 投与時の卵胞刺激ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)濃度		皮下		4.2.1.1-1
	EE 投与時の卵胞刺激ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)濃度		経口		4.2.1.1-2
副次的薬理試験	実施していない		—	—	—
安全性薬理試験	中枢神経系	一般症状	経口		4.2.1.3-1
		自発運動	経口		4.2.1.3-1
		ヘキソバルビタール睡眠	経口		4.2.1.3-1
		抗痙攣作用	経口		4.2.1.3-1
		鎮痛作用	経口		4.2.1.3-1
		筋弛緩作用	経口		4.2.1.3-1
		協調運動	経口		4.2.1.3-1
		馴化作用	経口		4.2.1.3-1
		体温	経口		4.2.1.3-1
		抗オキソトレモリン振戦作用	経口		4.2.1.3-1
		脊髓反射	腹腔内		4.2.1.3-1
		脳波	腹腔内		4.2.1.3-2
	呼吸器系・循環器系	血圧、呼吸、心拍数及び心電図	静脈内		4.2.1.3-1
		血圧、心拍数及び心電図	経口		4.2.1.3-1
		摘出右心房	—		4.2.1.3-1
		気道抵抗	静脈内		4.2.1.3-1
	自律神経系	血圧反応	静脈内		4.2.1.3-1
		節遮断作用	静脈内		4.2.1.3-1
		摘出平滑筋	—		4.2.1.3-1
	消化器系	生体位胃及び小腸運動	十二指腸内		4.2.1.3-1

		胃排出能	腹腔内		4.2.1.3-1
		腸管輸送能	経口		4.2.1.3-1
		胃液分泌	経口		4.2.1.3-1
		唾液分泌	静脈内		4.2.1.3-1
		胆汁分泌	静脈内		4.2.1.3-1
	泌尿器系・生殖器系	尿量及び尿中電解質量	経口		4.2.1.3-1
		PSP 排泄	経口		4.2.1.3-1
		生体位子宮運動	静脈内		4.2.1.3-1
		摘出子宮運動	—		4.2.1.3-1
	血液系	血液凝固・線溶系	経口		4.2.1.3-1
		溶血作用	—		4.2.1.3-1
	その他	神経筋接合部	—		4.2.1.3-1
		局所麻酔作用	皮内		4.2.1.3-1
		毛細血管透過性	皮内		4.2.1.3-1
		抗炎症作用	経口		4.2.1.3-1
		胃粘膜障害作用	経口		4.2.1.3-1
		免疫能	経口		4.2.1.3-1
		肝機能検査並びに脂質、糖質及び蛋白質代謝	経口		4.2.1.3-1
薬力学的薬物相互作用試験	実施していない		—	—	—

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

試験の種類	動物種/ 性別	例数/ 群	投与方法		投与量 (mg/kg)	特記すべき所見	CTD 記載場所
LNG 投与時の卵胞刺激ホルモン(FSH)及び 黄体形成ホルモン(LH)濃度	雌ラット	3～7	皮下	単回	LNG : 0.008, 0.04, 0.2, 0.4, 1, 2	FSH : 用量依存的な濃度低下 LH : 用量依存的な濃度低下	2.6.2.2
EE 投与時の卵胞刺激ホルモン(FSH)及び 黄体形成ホルモン(LH)濃度	雌ラット	6	経口	4日間 1週間 3週間	EE : 0.008, 0.512	FSH : 0.512 mg/kg 4日間投与で有意な低下 LH : 0.512 mg/kg 4日間、1週間、3週間投 与で有意な低下	2.6.2.2

2.6.3.3 副次的薬理試験

実施していない。

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：LNG/EE 配合剤（LNG/EE 配合比 50/30）

試験の種類			動物種/ 性別	例数/群	投与方法		投与量 (LNG+EE mg/kg)	特記すべき所見	GLP 適用	CTD 記載場所
中枢 神経 系	一般症状	Irwin の多次元行動観察法に準拠	雄性マウス	3	経口	単回	48, 160, 480, 1600	特になし	非適	2.6.2.4
	自発運動	アニメックスを用いた運動量測定	雄性マウス	10	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	ヘキソバルビタール睡眠		雄性マウス	10	経口	単回	0.48, 1.6, 4.8, 16, 48, 160, 480	48～480 mg/kg で延長	非適	2.6.2.4
	抗痙攣作用	最大電撃痙攣	雄性マウス	10	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
		ペンチレンテトラゾール痙攣	雄性マウス	10	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
		ストリキニーネ痙攣	雄性マウス	10	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	鎮痛作用	酢酸 writhing 法	雄性マウス	15	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
		Haffner 変法	雄性マウス	10	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	筋弛緩作用	Courvoisier らの懸垂法	雄性マウス	10	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	協調運動	Dunham らの回転棒試験	雄性マウス	10	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	馴化作用	Tedeschi らの闘争行動	雄性マウス	20(10 対)	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	体温	正常体温	雄性ラット	6～8	経口	単回	16, 48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	抗オキソトレモリン振戦作用		雄性マウス	10	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	脊髄反射	頸髄切断、ガラミン不動化脛骨神経刺激時の脊髄反射電位	雌雄性ネコ	6	腹腔内	単回	48	特になし	非適	2.6.2.4
呼吸 器系 ・ 循環 器系	脳波	慢性実験（無麻酔、無拘束）	雄性ウサギ	3	腹腔内	単回	48	特になし	非適	2.6.2.4
		急性実験（ガラミン不動化）	雄性ウサギ	3	腹腔内	単回	48	特になし	非適	2.6.2.4
	血压、呼吸、心拍数及び心電図	麻酔動物	雌雄性イヌ	5	静脈内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4
			雄性ラット	5	静脈内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4
	血压、心拍数及び心電図	無麻酔動物	雌雄性イヌ	5	経口	単回	48, 160	特になし	非適	2.6.2.4
	摘出右心房	拍動数及び収縮力を測定	雄性モルモット	5	—	—	1.6x10 ⁻⁶ , 4.8x10 ⁻⁶ , 1.6x10 ⁻⁵ , 4.8x10 ⁻⁵ , 1.6x10 ⁻⁴ g/mL	特になし	非適	2.6.2.4
	気道抵抗	Konzett-Rössler 法	雄性モルモット	5	静脈内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4

試験の種類			動物種/ 性別	例数/群	投与方法		投与量 (LNG+EE mg/kg)	特記すべき所見	GLP 適用	CTD 記載場所
自律 神経 系	血圧反応	麻酔動物	雌雄性イヌ	5	静脈内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4
	節遮断作用	上頸神経節節前線維を電気刺激、瞬膜収縮	雌雄性ネコ	5	静脈内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4
	摘出平滑筋	空腸、Magnus 法	雄性ウサギ	5	—	—	1.6×10^{-6} , 1.6×10^{-5} , 1.6×10^{-4} g/mL	特になし	非適	2.6.2.4
		回腸、Magnus 法	雄性モルモット	4～6	—	—	1.6×10^{-6} , 5.3×10^{-6} , 1.6×10^{-5} , 5.3×10^{-5} , 1.6×10^{-4} g/mL	5.3×10^{-6} ～ 1.6×10^{-4} でアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、ニコチン、BaCl ₂ による収縮を濃度依存的に抑制	非適	2.6.2.4
		輸精管、Magnus 法	雄性ラット	5	—	—	1.6×10^{-6} , 1.6×10^{-5} , 1.6×10^{-4} g/mL	特になし	非適	2.6.2.4
消化 器系	生体位胃及び小腸運動	モルヒネ処置、ウレタン麻酔、フォーストランスジューサーで測定	雌雄性イヌ	4	十二指腸内	単回	48, 160	特になし	非適	2.6.2.4
	胃排出能	胃内残存フェノールレッド量を指標	雄性ラット	8	腹腔内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4
	腸管輸送能	活性炭末の小腸内移動距離を指標	雄性マウス	12	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	胃液分泌	胃幽門部結紮法	雄性ラット	8	経口	単回	48, 160, 480	480 mg/kg で抑制	非適	2.6.2.4
	唾液分泌	口腔内に挿入したキムワイプ重量の増加を指標	雄性ラット	6	静脈内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4
	胆汁分泌	総胆管にカニューレを挿入し、分泌量計測	雄性ウサギ	4	静脈内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4

試験の種類			動物種/ 性別	例数/ 群	投与方法		投与量 (LNG+EE mg/kg)	特記すべき所見	GLP 適用	CTD 記載場所
泌尿 器系 ・ 生殖 器系	尿量及び尿中電 解質量	35 ml/kg 生理食塩液負荷、5 時間尿	雄性ラット	7～8	経口	単回	48, 160, 480	160 mg/kg 以上で尿 量、尿中 Na ⁺ , Cl ⁻ 増加	非適	2.6.2.4
	PSP 排泄	血清中 PSP 濃度を指標	雄性ラット	10	経口	単回	48, 160, 480	480 mg/kg で増加	非適	2.6.2.4
	生体位子宮運動	非妊娠及び妊娠子宮、自動運動を等 尺性に測定	雌性ラット	4	静脈内	単回	4.8, 16, 48	特になし	非適	2.6.2.4
	摘出子宮運動	非妊娠子宮、Magnus 法	雌性ラット	6	—	—	1.6x10 ⁻⁷ , 4.8x10 ⁻⁷ , 1.6x10 ⁻⁶ , 4.8x10 ⁻⁶ , 1.6x10 ⁻⁵ , 4.8x10 ⁻⁵ , 1.6x10 ⁻⁴ g/mL	濃度依存的に抑制	非適	2.6.2.4
		妊娠子宮、Magnus 法	雌性ラット	6	—	—	1.6x10 ⁻⁷ , 4.8x10 ⁻⁷ , 1.6x10 ⁻⁶ , 4.8x10 ⁻⁶ , 1.6x10 ⁻⁵ , 4.8x10 ⁻⁵ , 1.6x10 ⁻⁴ g/mL	1.6x10 ⁻⁷ ～ 4.8x10 ⁻⁶ で 軽 度 亢 進 、 1.6x10 ⁻⁵ ～ 1.6x10 ⁻⁴ で収縮振幅減少・収 縮頻度増加	非適	2.6.2.4
血液 系	血液凝固・線溶系	血液中の血液凝固・線溶系パラメー ターを指標	雌雄性ラット	8	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	溶血作用	in vitro での溶血	めん羊赤血球	34	—	—	1.6x10 ⁻⁶ , 1.6x10 ⁻⁵ , 1.6x10 ⁻⁴ g/mL	特になし	非適	2.6.2.4
その 他	神経筋接合部	横隔膜神経筋標本	雄性ラット	5	—	—	1.6x10 ⁻⁶ , 4.8x10 ⁻⁶ , 1.6x10 ⁻⁵ , 4.8x10 ⁻⁵ , 1.6x10 ⁻⁴ g/mL	特になし	非適	2.6.2.4
	局所麻酔作用	刺激毛刺激時の皮膚局所収縮反応 を指標	雄性モルモット	5	皮内		0.05, 0.5, 5 mg	特になし	非適	2.6.2.4
	毛細血管透過性	色素透過性を指標	雄性ラット	5	皮内		12.5, 125, 1250 mg	特になし	非適	2.6.2.4
	抗炎症作用	カラゲニン足浮腫法	雄性ラット	10	経口	単回	48, 160, 480	480 mg/kg で浮腫抑 制	非適	2.6.2.4
	胃粘膜障害作用	胃粘膜出血及び損傷の肉眼的観察	雄性ラット	10	経口	単回	48, 160, 480	480 mg/kg で軽度障 害	非適	2.6.2.4
	免疫能	PFC 反応	雌性マウス	4～5	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4
	肝機能検査並び に脂質、糖質及び 蛋白質代謝	血清生化学検査	雄性ラット	8	経口	単回	48, 160, 480	特になし	非適	2.6.2.4

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない。