

審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] マルシロン配合錠
[一 般 名] デソゲストレル／エチニルエストラジオール
[申 請 者 名] オルガノン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 25 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和 8 年 6 月 2 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販 売 名] マルシロン配合錠
[一 般 名] デソゲストレル／エチニルエストラジオール
[申 請 者] オルガノン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 25 日

令和 8 年 5 月 8 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
8*	表 8、 脚注 a	投与群、月経困難症診断分類（原発性／続発性）、評価時点（29、57 及び 85 日目）及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの月経困難症スコアを <u>共変量</u> とした MMRM（共分散構造は無構造）	投与群、月経困難症診断分類（原発性／続発性）、評価時点（29、57 及び 85 日目）及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの月経困難症スコアを <u>変量効果</u> とした MMRM（共分散構造は無構造）
10*	表 12 及び表 13、 脚注 a	投与群、評価時点（29、57 及び 85 日目）及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの月経困難症スコアを <u>共変量</u> とした MMRM（共分散構造は無構造）	投与群、評価時点（29、57 及び 85 日目）及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの月経困難症スコアを <u>変量効果</u> とした MMRM（共分散構造は無構造）

*審査報告

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 8 年 5 月 8 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] マルシロン配合錠
[一 般 名] デソゲストレル／エチニルエストラジオール
[申 請 者] オルガノン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 25 日
[剤形・含量] 1 錠中にデソゲストレル 0.15 mg 及びエチニルエストラジオール 0.02 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

月経困難症

[用法及び用量]

1 日 1 錠を 24～80 日間連続経口投与し、その後 4 日間休薬する。以後連続投与と休薬を繰り返す。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告

令和 8 年 5 月 7 日

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

申請品目

- [販 売 名] マルシロン配合錠（メルシロン配合錠（申請時）から変更）
- [一 般 名] デソゲストレル／エチニルエストラジオール
- [申 請 者] オルガノン株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 7 月 25 日
- [剤形・含量] 1 錠中にデソゲストレル 0.15 mg 及びエチニルエストラジオール 0.02 mg を含有する錠剤
- [申請時の効能・効果]
月経困難症

[申請時の用法・用量]

1 日 1 錠を経口で最短 24 日から最長 80 日間連続投与する。24 日連続投与後、消退出血を予定したい場合等患者の希望に応じ、連続投与期間中の任意の日から 4 日間休薬する。連続投与が 80 日間に達した場合は、その次の日から 4 日間休薬する。休薬後は次の連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	17
9. 総合評価	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、合成黄体ホルモンである DSG と合成卵胞ホルモンである EE を有効成分として、それぞれ 0.15 及び 0.02 mg 含有する LEP 配合剤である。

月経困難症は、月経期間中に月経に随伴して発現する病的症状と定義され、下腹部痛、腰痛等の症状を呈する（産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第 5 版．日本産科婦人科学会; 2025.）。本邦において、月経困難症の治療には、NSAIDs 等の鎮痛薬、LEP 配合剤、合成黄体ホルモン製剤、子宮内黄体ホルモン放出システム等が用いられており（産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会; 2023）、現在、複数の LEP 配合剤が月経困難症を効能・効果として承認されている。

本剤の臨床開発は、経口避妊薬として NV Organon 社により 19 年 から開始され、1986 年 2 月に英国で承認されて以降、2026 年 4 月現在、本剤は欧州の 50 を超える国又は地域で避妊に係る効能・効果にて承認されているが、月経困難症に係る効能・効果で承認された国又は地域はない。本邦では、20 年より本剤の臨床開発が開始され、今般、申請者により、国内の臨床試験成績等に基づき、「月経困難症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

なお、本剤と同一の有効成分を含有し、EE の配合量が多い配合剤であるマーベロン 21 及び同 28 (DSG 0.15 mg／EE 0.03 mg) は、経口避妊薬として 1999 年から本邦で製造販売されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 DSG

DSG は、 により として されている。

2.1.1.1 製造方法

DSG の製造方法は、 されているとおりであり、既承認製剤の製造に使用されている 。

2.1.1.2 管理

DSG の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、旋光度、融点、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、乾燥減量及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.1.3 安定性

DSG で実施された主な安定性試験は、表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、DSG は光に安定であった。

表 1 主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	二重の LDPE 袋+HDPE 容器	60 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、DSG のリテスト期間は、二重の LDPE 袋及び HDPE 容器に包装して 15～25℃で保存するとき、60 カ月と設定された。

2.1.2 EE

EE は、日局収載品であり、[REDACTED] により [REDACTED] として [REDACTED] されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に DSG 0.15 mg 及び EE 0.02 mg を含有する素錠である。製剤には、バレイショデンプン、軽質無水ケイ酸、トコフェロール、ステアリン酸、ポビドン及び乳糖水和物が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、原薬の受入れ試験、ポビドン溶液調製、造粒、乾燥、整粒、混合、[REDACTED]、[REDACTED]、混合、篩過、最終顆粒回収、打錠、[REDACTED]、一次包装及び二次包装工程により製造される。なお、[REDACTED] [REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ CQA の特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、TLC）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、確認試験（TLC）が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 3 製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	PVC フィルム／アルミニウム箔ブリスター＋アル	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	ミニウム袋包装品	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PVC フィルム及びアルミニウム箔でブリスター包装し、アルミニウム袋に入れ、遮光して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤と同一の有効成分を含有するマーベロン 21 及び同 28 の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の月経困難症に対する作用について

申請者は、本剤の月経困難症に対する作用について、以下のように説明した。EP配合剤は、下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌の阻害による排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、子宮内膜におけるプロスタグランジンの産生を抑制し、月経困難症に対する治療効果を示す（Cochrane Database Syst Rev 2009; 2009: CD002120）。本剤と同一の有効成分を含有する避妊薬であるマーベロン21及び同28は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用による子宮内膜の菲薄化等により避妊効果を示すことから（Expert Rev Clin Pharmacol 2020; 13: 163-82）、本剤は同一の作用機序に基づき、子宮内膜におけるプロスタグランジンの産生を抑制することで、月経困難症に対する治療効果を示すと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤と同一の有効成分を含有するマーベロン 21 及び同 28 の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は本剤と同一の有効成分を含有するマーベロン 21 及び同 28 の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

食事の影響試験（OG8276A-101 試験）及び国内第Ⅲ相試験（OG8276A-301 試験）では市販予定製剤が用いられた。DSG は経口投与後に肝臓で活性代謝物の ENG に迅速に代謝されるため、血漿中濃度の測定対象は ENG とされた。また、ENG 及び EE の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ 25 及び 1 pg/mL であった。国内第Ⅰ相試験（RM-9010 試験）では、ENG 及び EE の血清中濃度は RIA により測定され、ENG 及び EE の定量下限は 65 pg/mL 及び相対結合率¹⁾ 90%に相当する濃度であった。

6.1.1 食事の影響試験（OG8276A-101 試験、CTD 5.3.1.1、実施期間 20 月 月～ 月 月）

日本人の閉経前健康成人女性 16 例を対象に、本剤を空腹時又は食後に単回経口投与したときの PK が 2 期クロスオーバー試験により検討された（休薬期間は 7 日間）。空腹時投与に対する食後投与の ENG の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 [90%CI] は、それぞれ 0.66 [0.55, 0.80] 及び 1.28 [1.21, 1.34] であった。また、空腹時投与に対する食後投与の EE の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 [90%CI] は、それぞれ 0.71 [0.60, 0.84] 及び 1.09 [1.02, 1.17] であった。ENG 及び EE の t_{max} （中央値）は空腹時投与（それぞれ 1.52 h 及び 1.50 h）と比較して食後投与（それぞれ 2.99 h 及び 4.00 h）で遅延する傾向が認められた。

申請者は、以下の点から、食事の有無による ENG 及び EE の PK の差異は臨床的に意味のある変動ではなく、本剤投与時の食事摂取に関する規定は必要ないと説明している。

- ・ 食事の影響試験において、食事摂取により ENG 及び EE の C_{max} に低下傾向が認められたものの、持続的なホルモン低下作用に基づく本剤の薬効発現により重要と考えられる AUC には大きな変化は認められなかったこと。
- ・ 食事摂取に関する規定を設けず実施した国内第Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び許容可能な安全性が示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第Ⅰ相試験（RM-9010 試験、CTD 5.3.4.1（参考資料）、実施期間 19 年 月～19 年 月）

日本人の閉経前健康成人女性に、本剤を単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの ENG 及び EE の PK パラメータは表 4 のとおりであった。また、本剤投与期間中の LH、FSH、エストラジオール及びプロゲステロン値は、投与前と比較していずれも抑制された。

¹⁾ 非標識抗原非存在下における最大結合量 (B_0) に対する標識抗原量 (B) の割合。

表 4 本剤を単回又は反復経口投与したときの PK パラメータ

測定物質	投与群	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)	AUC ₀₋₄₈ (pg・h/mL)
ENG	単回投与	6	1850±740	1.0	8787±2105	10834±2804
	反復投与	7	2840±982	2.0	31833±8110	—
EE	単回投与	6	57.3±23.5	1.5	548±215	748±317
	反復投与	7	79.9±17.6	1.0	632±142	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

a：中央値

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の結果からは、本剤の臨床使用にあたって特段の懸念は示唆されていないと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 5 に示す 1 試験が提出された。

表 5 主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名 (jRCT 番号)	相	対象患者	治験薬投 与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	OG8276A-301 (jRCT2031230276)	Ⅲ	月経困難症患者	211 例	二重盲検投与期： 本剤又はプラセボを 1 日 1 錠 24～80 日間 経口投与した後 4 日間休薬する用法・用量 を 84 日間継続する。 継続投与期 ^a ： 本剤を 1 日 1 錠 24～80 日間経口投与した 後 4 日間休薬する用法・用量を、二重盲検 投与期と合わせて 364 日間となるまで継 続する。	有効性 安全性

a：二重盲検投与期にプラセボ群であった被験者は、本剤投与に切り替えられた。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（OG8276A-301 試験、CTD 5.3.5.1、2023 年 7 月～2025 年 5 月）

日本人の月経困難症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された〔目標症例数：224 例²⁾（本剤群 168 例、プラセボ群 56 例）〕。本試験はスクリーニング期（治験薬投与開始直前の 2 月経周期）、二重盲検投与期（治験薬投与開始から 84 日間）、継続投与期（二重盲検投与期完了から 280 日間）及び追跡調査期（治験薬投与終了から 28 日間）で構成された。

²⁾ ジェミーナ配合錠の臨床試験成績を参考に、主要評価項目である治験薬投与開始から 84 日目までにおける月経困難症スコアのベースラインからの変化量について、本剤群で－3.1、プラセボ群で－0.9、両群共通の標準偏差を 1.2 と仮定した。有意水準を 5%（両側）、割付け比を 3：1（本剤群：プラセボ群）とし、脱落割合を 40%と想定した場合に、主要評価項目についてプラセボ群に対する本剤群の優越性を示すための検出力を 80%確保するのに必要な症例数は 27 例（本剤群 20 例、プラセボ群 7 例、以下同順）であった。本剤を 1 年間投与された 100 例程度のデータに基づき本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価するために、脱落割合を 40%と想定して、目標症例数は 224 例（168 例、56 例）とされた。なお、試験開始後に脱落割合が 40%を下回る見込みとなったため、211 例（159 例、52 例）で組入れを終了した。

主な選択基準は、 28 ± 7 日の規則的な月経周期を有し、ベースライン³⁾の月経困難症スコア（各項目のスコアの和、表 6）が 3 以上である 16 歳以上の原発性又は続発性月経困難症患者とされた。

表 6 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	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す	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	過去 28 日間に、月経痛のために鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	過去 28 日間に、月経痛のために鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重度	過去 28 日間に、月経痛のために鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

本試験に組み入れられた被験者は、月経困難症診断分類（原発性／続発性）を層別因子として、本剤群又はプラセボ群に 3 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量は、表 7 のとおりとされ、連続投与期間（24～80 日間）は患者の希望に応じて設定された。

表 7 OG8276A-301 試験の用法・用量

	用法・用量の概略
二重盲検投与期	本剤又はプラセボを 1 日 1 錠 24～80 日間経口投与した後 4 日間休薬する用法・用量を 84 日間継続する。
継続投与期	本剤を 1 日 1 錠 24～80 日間経口投与した後 4 日間休薬する用法・用量を、二重盲検投与期と合わせて 364 日間となるまで継続する。

① 二重盲検投与期（治験薬投与開始から 84 日間）

無作為化された 211 例（本剤群 159 例、プラセボ群 52 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検投与期における中止例は 6 例（4 例、2 例）であり、中止理由の内訳は、有害事象（2 例、1 例）、追跡不能（1 例、1 例）、及び服薬遵守違反（1 例、0 例）であった。

本剤の有効性は、以下のとおり評価された。本試験では、本剤の 1 投与周期は 28～84 日間の間で被験者が選択可能な設定とされたことから、月経困難症スコアは 28 日ごとに 3 つの期間に分けて評価され、被験者ごとの連続投与期間の影響を考慮した解析⁴⁾が行われた。主要評価項目とされた治験薬投与開始から 84 日目までにおける月経困難症スコアのベースライン³⁾からの変化量は表 8 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

³⁾ スクリーニング期の 2 月経周期における平均値。

⁴⁾ 1～28 日、29～56 日、57～84 日の月経困難症スコアはそれぞれ 29 日目、57 日目及び 85 日目に評価され、各期間における月経困難症スコアの経時的推移を考慮したモデルが用いられた。各期間における月経困難症スコア（平均値±標準偏差（例数））は、本剤群で 1.50 ± 1.805 (158)、 2.05 ± 1.934 (157)、 2.10 ± 1.847 (155)、プラセボ群で 3.54 ± 1.809 (52)、 3.39 ± 1.790 (51)、 3.62 ± 1.748 (50) であった。

表 8 治験薬投与開始から 84 日目までにおける
月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤群 (159 例)	プラセボ群 (52 例)
ベースライン 平均値±標準偏差 (例数)	4.54±0.910 (159)	4.43±0.913 (52)
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^a (例数)	-2.50±0.113 (158 ^b)	-0.84±0.187 (52)
プラセボ群との差 (本剤群-プラセボ群) 最小二乗平均値 [95%CI] ^a p 値 ^c	-1.67 [-2.08, -1.26] p<0.001	—

a: 投与群、月経困難症診断分類 (原発性/続発性)、評価時点 (29、57 及び 85 日目) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)

b: 治験薬投与開始後最初の評価時点である 29 日目より前に中止され、治験薬投与開始後の月経困難症スコアが欠測であった 1 例は主要評価項目の解析からは除外された。

c: 有意水準 5% (両側)

安全性について、二重盲検投与期における有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表 9 二重盲検投与期における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (159 例)	プラセボ群 (52 例)
すべての有害事象	76.1 (121)	50.0 (26)
いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象		
月経中間期出血	39.6 (63)	11.5 (6)
上咽頭炎	15.1 (24)	11.5 (6)
悪心	8.8 (14)	0 (0)
インフルエンザ	5.0 (8)	1.9 (1)
頭痛	5.0 (8)	1.9 (1)
胃腸炎	2.5 (4)	5.8 (3)
% (例数)		

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 2 例 (悪心・頸部痛、うつ病)、プラセボ群 1 例 (高血圧) に認められ、悪心、頸部痛及びうつ病は治験薬との因果関係が否定されなかった。

② 継続投与期

二重盲検投与期を完了した 205 例 (155 例、50 例) 全例が継続投与期に移行した。継続投与期における中止例は 27 例 (二重盲検投与期に本剤が投与された「本剤一本剤群」23 例、二重盲検投与期にプラセボが投与された「プラセボ一本剤群」4 例、以下同順) であり、中止理由の内訳は、有害事象 (8 例、4 例)、同意撤回 (8 例、0 例)、医師の判断 (4 例、0 例)、及び追跡不能 (3 例、0 例) であった。

有効性について、治験薬投与開始から 336 日目までに軽度以上、中等度以上又は重度の月経痛が生じた被験者の割合及び日数は表 10 のとおりであった。

表 10 治験薬投与開始から 336 日目までに月経痛が生じた被験者の割合及び日数^a

		本剤－本剤群				プラセボ－本剤群			
治験薬投与開始からの日数		例数	軽度以上	中等度以上	重度	例数	軽度以上	中等度以上	重度
月経痛が生じた被験者の割合 ^b									
二重盲検投与期 (FAS)	1～84	150	96.0 (144)	84.0 (126)	23.3 (35)	49	100.0 (49)	98.0 (48)	40.8 (20)
継続投与期 (実薬投与解析対象集団 ^c)	85～168	142	91.5 (130)	73.9 (105)	19.0 (27)	46	87.0 (40)	73.9 (34)	17.4 (8)
	169～252	136	89.0 (121)	73.5 (100)	16.2 (22)	43	88.4 (38)	62.8 (27)	14.0 (6)
	252～336	125	88.8 (111)	71.2 (89)	18.4 (23)	42	83.3 (35)	54.8 (23)	14.3 (6)
月経痛が生じた日数 ^d									
二重盲検投与期 (FAS)	1～84	150	11.5±12.95	4.2±5.46	0.6±2.09	49	10.6±5.18	5.9±3.08	0.9±1.49
継続投与期 (実薬投与解析対象集団 ^c)	85～168	142	9.0±10.25	3.5±3.94	0.5±1.94	46	7.5±7.47	3.0±3.11	0.4±1.29
	169～252	136	9.1±11.45	3.5±4.55	0.6±2.51	43	7.2±7.99	2.7±3.81	0.5±1.70
	252～336	125	9.4±13.44	3.4±4.22	0.6±2.67	42	6.2±8.56	2.1±2.94	0.4±1.11

a: 月経痛の重症度別に集計された。

b: % (例数)

c: 本剤を少なくとも 1 回投与された被験者

d: 平均値±標準偏差

安全性について、二重盲検投与期及び継続投与期の本剤投与時における有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 二重盲検投与期及び継続投与期の本剤投与時における有害事象の発現状況

(実薬投与解析対象集団^a)

事象名	本剤－本剤群 (159 例)	プラセボ－本剤群 (50 例)	全体 (209 例)
すべての有害事象	91.2 (145)	78.0 (39)	88.0 (184)
いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象			
月経中間期出血	54.1 (86)	42.0 (21)	51.2 (107)
上咽頭炎	27.7 (44)	26.0 (13)	27.3 (57)
悪心	8.8 (14)	2.0 (1)	7.2 (15)
頭痛	8.2 (13)	2.0 (1)	6.7 (14)
インフルエンザ	6.3 (10)	4.0 (2)	5.7 (12)
COVID-19	5.0 (8)	8.0 (4)	5.7 (12)
コロナウイルス感染	5.0 (8)	4.0 (2)	4.8 (10)
胃腸炎	5.0 (8)	2.0 (1)	4.3 (9)
膀胱炎	5.0 (8)	0 (0)	3.8 (8)
副鼻腔炎	5.0 (8)	0 (0)	3.8 (8)
咳嗽	1.9 (3)	10.0 (5)	3.8 (8)

% (例数)

a: 本剤を少なくとも 1 回投与された被験者

継続投与期において死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤－本剤群 3 例（歯冠周囲炎、椎骨脳底動脈解離、肺塞栓症・深部静脈血栓症、各 1 例）、プラセボ－本剤群 1 例（深部静脈血栓症）に認められ、本剤－本剤群に認められた肺塞栓症・深部静脈血栓症及びプラセボ－本剤群に認められた深部静脈血栓症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

継続投与期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤－本剤群 8 例（月経中間期出血 2 例、肝機能異常、頭痛、椎骨脳底動脈解離、重度月経出血、鼻中隔彎曲、肺塞栓症・深部静脈血栓症、各 1 例）、プラセボ－本剤群 4 例（腹部不快感・倦怠感、自律神経失調、肝臓血管腫、深部静脈血栓症、各

1 例) に認められ、本剤一本剤群で認められた椎骨脳底動脈解離及び鼻中隔彎曲、プラセボ一本剤群で認められた自律神経失調及び肝臓血管腫を除き治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のとおり説明した。

国内第Ⅲ相試験では、下記の点を考慮し、主要評価項目として「治験薬投与開始から 84 日目までにおける月経困難症スコアのベースラインからの変化量」を設定した。

- 本邦で月経困難症の効能・効果を有する LEP 配合剤の臨床試験において、月経困難症スコアのベースラインからの変化量は有効性の評価指標として用いられていること
- 既承認の LEP 配合剤では投与開始から 84 日目までに十分な治療効果が認められていること (Fertility and Sterility 2011; 95: 1928-31、Reprod Med Biol. 2021; 20: 215-23)

国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目について、プラセボに対する本剤の優越性が示された (7.1.1 項参照)。また、月経困難症の診断分類別及び休薬回数別の結果はそれぞれ表 12 及び表 13 のとおりであり、診断分類及び休薬回数により明確な差異は認められなかった。

表 12 治験薬投与開始から 84 日目までにおける診断分類別の
月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	原発性月経困難症		続発性月経困難症	
	本剤群 (114 例)	プラセボ群 (38 例)	本剤群 (45 例)	プラセボ群 (14 例)
ベースライン 平均値±標準偏差 (例数)	4.50±0.891 (114)	4.34±0.871 (38)	4.64±0.957 (45)	4.68±1.012 (14)
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^a (例数)	-2.72±0.123 (114)	-1.18±0.214 (38)	-2.38±0.189 (44 ^b)	-0.39±0.338 (14)

a: 投与群、評価時点 (29、57 及び 85 日目) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)

b: 治験薬投与開始後最初の評価時点である 29 日目より前に中止され、治験薬投与開始後の月経困難症スコアが欠測であった 1 例は主要評価項目の解析からは除外された。

表 13 治験薬投与開始から 84 日目までにおける休薬回数別の
月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	1 回		2 回		3 回	
	本剤群 (68 例)	プラセボ群 (27 例)	本剤群 (57 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (34 例)	プラセボ群 (21 例)
ベースライン 平均値±標準偏差 (例数)	4.62±0.943 (68)	4.54±0.990 (27)	4.45±0.910 (57)	3.63±0.479 (4)	4.53±0.852 (34)	4.45±0.820 (21)
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^a (例数)	-2.7±0.17 (67 ^b)	-0.8±0.26 (27)	-2.4±0.19 (57)	-1.0±0.68 (4)	-2.2±0.26 (34)	-0.8±0.31 (21)

a: 投与群、評価時点 (29、57 及び 85 日目) 及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)

b: 治験薬投与開始後最初の評価時点である 29 日目より前に中止され、治験薬投与開始後の月経困難症スコアが欠測であった 1 例は主要評価項目の解析からは除外された。

加えて、副次評価項目に設定された、軽度以上、中等度以上又は重度の月経痛が発現した被験者の割合及び日数について、本剤群ではプラセボ群と比較して改善傾向が認められ、継続投与期においても改善傾向は維持された（表 10）。

以上の結果より、本剤の月経困難症に対する有効性が示されたと考える。

機構は、申請者の説明に加え、国内第Ⅲ相試験の二重盲検投与期において、プラセボ群と比較して本剤群で 1 段階超の月経困難症スコアの改善が認められたことは臨床的に意義があると考えられることから、当該試験結果に基づき、本剤の月経困難症に対する有効性が示されたと判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、既承認の LEP 配合剤と比較して新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、本剤の月経困難症における安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1 性器出血について

申請者は、本剤投与時の性器出血について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験の本剤投与時に認められた性器出血に関連する有害事象は、いずれも非重篤かつ軽度であり、投与中止に至った有害事象（月経中間期出血 2 例及び重度月経出血 1 例）はいずれも治療介入を必要とせず、転帰は回復であった。

また、28 日以上を 1 周期として投与する LEP 配合剤で発現することが想定される破綻出血について、国内第Ⅲ相試験における、被験者日誌に基づく発現割合及び発現日数の推移は表 14 のとおりであった。破綻出血の発現割合は、本剤投与開始からの日数に伴い減少する傾向が認められ、この傾向は、28 日以上を 1 周期として投与される既承認の LEP 配合剤の出血プロファイルと一致していた（Contraception 2003; 68: 89-96、Obstet Gynecol 2003; 101: 653-61）。

以上より、本剤投与時の性器出血について、安全性上の懸念はないと考える。

表 14 二重盲検投与期及び継続投与期における本剤投与時の破綻出血の発現割合及び発現日数の推移（実薬投与解析対象集団^a）

本剤投与開始からの日数	例数	破綻出血 ^b	
		発現割合 ^c	発現日数 ^d
1～28	209	75.6 (158)	5.75±5.284
29～56	207	57.5 (119)	8.83±6.868
57～84	206	67.5 (139)	8.75±7.056
85～112	204	49.5 (101)	7.47±5.922
169～196	192	42.2 (81)	6.98±6.251
253～280	183	41.5 (76)	5.78±5.905
337～364	132	31.8 (42)	7.17±5.530

a：本剤を少なくとも 1 回投与された被験者

b：被験者日誌に基づき収集された本剤投与中に始まる出血エピソード。本剤投与中に始まり休薬中に続く場合、最初の出血日から最初の休薬日の前日までとされた。

c：%（例数）

d：平均値±標準偏差

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、患者が本剤の投与方法を選択する際の参考情報として、本剤投与時の性器出血プロファイルについて、資材で情報提供することが適切と考える。

7.R.2.2 血栓症について

申請者は、本剤投与時の血栓症の発現リスクについて、以下のように説明した。血栓症は、LEP 配合剤のリスクとして知られている（Lancet 1981; 1: 541-6、N Engl J Med 1981; 305: 672-7 等）。国内第Ⅲ相試験の継続投与期に、本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓症関連事象が 2 例（肺塞栓症・深部静脈血栓症、深部静脈血栓症、各 1 例）で認められた。これらの事象の概要は以下のとおりである。

- 3■ 歳の患者において、本剤投与 108 日目（3 回目の投与周期）に中等度の肺塞栓症・深部静脈血栓症が発現した。本剤の投与中止に至ったものの、処置により回復した。BMI は 19.3 kg/m² であり、喫煙歴、血栓症関連疾患の既往歴等はなかった。
- 3■ 歳の患者において、プラセボからの切替え後の本剤投与 218 日目（8 回目の投与周期）に重度の深部静脈血栓症が発現した。本剤の投与中止に至ったものの、処置により回復した。BMI は 23.1 kg/m² であり、喫煙歴、血栓症関連疾患の既往歴等はなかったが、深部静脈血栓症の発現 8 日前に COVID-19 に感染したこと、並びに当該感染に伴う安静及びロキソプロフェンナトリウム水和物の投与が発現に影響した可能性がある。

また、定期的安全性最新報告（PSUR）において、本剤及び DSG 0.15 mg/EE 0.03 mg⁵⁾ を配合する製剤の海外での製造販売後の 2020 年 10 月 1 日から 2025 年 9 月 30 日までに 87 例（116 件）の血栓症関連事象⁶⁾ が報告されている。そのうち 3 例の転帰は死亡であったが、いずれも因果関係の評価に必要な詳細な情報が不足している。

国内第Ⅲ相試験において血栓症関連事象は 2 例（1.0%）に認められたが、以下の点を踏まえると、本剤による血栓症の発現リスクが既承認の LEP 配合剤より高いとは言えないと考える。

- 国内第Ⅲ相試験における血栓症関連事象の発現例のうち 1 例は、COVID-19 感染が影響した可能性が考えられること。
- 本剤の避妊に係る有効性等を検討するための国内臨床試験（RM-9152 試験（6 周期、100 例）及び RM-9151 試験（24 周期、239 例））において、血栓症関連事象は認められていないこと。
- 本剤の連続投与期間（24～80 日間）は、マーベロン 21 及び同 28 の連続投与期間（21 日間）より長いものの、LEP 配合剤を 28 日周期で投与する方法（連続投与期間/休薬期間：21 日/7 日、以下同様）と長期間連続的に投与する方法（84 日/7 日又は 365 日/0 日）で静脈血栓塞栓症のリスクが大きく異なる旨の報告（JAMA Intern Med 2018; 178: 1482-8）を踏まえると、本剤とマーベロン 21 及び同 28 の静脈血栓塞栓症のリスクが大きく異なる可能性は低いと考えられること。
- マーベロン 21 及び同 28 の血栓症関連事象は、国内での製造販売後の 1999 年から 2025 年 9 月までに 204 例（268 件）（10,000 人年あたり 0.15 件）報告されており、2009～2013 年に LEP 配合剤が使用された日本人月経困難症患者における血栓症の発現率（10,000 人年あたり 4.28 件、Thrombosis Research 2016; 137: 11-6）を上回っていないこと。

⁵⁾ 海外の製造販売後において、本剤（DSG 0.15 mg/EE 0.02 mg）と DSG 0.15 mg/EE 0.03 mg の安全性情報は区別されずに収集されている。

⁶⁾ MedDRA SMQ「塞栓性および血栓塞栓性事象」（広域検索）に該当する事象。

しかしながら、本剤により血栓症が発現する可能性は否定できないことから、血栓症のリスクについては既承認の LEP 配合剤と同様に添付文書等で注意喚起するとともに、患者に対して血栓症の初期症状等を情報提供し、異常が認められた場合に受診を促すための資材（患者携帯カード及び患者用指導箋）を作成する予定である。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験における血栓症関連事象の発現割合は、既承認の LEP 配合剤の臨床試験における発現割合（「ヤーズフレックス配合錠」審査報告書（平成 28 年 11 月 2 日）、「ジェミーナ配合錠」審査報告書（平成 30 年 5 月 22 日））と同等又はより高い傾向が認められた。しかしながら、申請者の説明に加え、LEP 配合剤に含有される EE の量が 0.03～0.04 mg の場合と比較して 0.02 mg の場合に静脈血栓塞栓症の発現リスクが低くなるとの報告（BMJ. 2009; 339: b2890、BMJ. 2016; 353: i2002）を踏まえると、本剤の血栓症の発現リスクが既承認のマーベロン 21 及び同 28 を上回る可能性は低いと考える。したがって、血栓症リスクについては、既承認の LEP 配合剤と同様に添付文書等で注意喚起し、患者向け資材を用いて血栓症の初期症状等について情報提供を行うことにより、臨床的に大きな問題とならない範囲で管理可能と判断する。

7.R.2.3 その他の安全性について

申請者は、性器出血及び血栓症以外の本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。

1) 国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況について

国内第Ⅲ相試験の二重盲検投与期で認められた主な有害事象は表 9 のとおりであり、月経中間期出血の他、悪心及び頭痛の発現割合がプラセボ群より高い傾向が認められた。当該事象はいずれも、マーベロン 21 及び同 28 並びに既承認の LEP 配合剤でも認められており、発現割合も同程度である。

2) 長期投与時の安全性について

国内第Ⅲ相試験の二重盲検投与期及び継続投与期の本剤投与時に認められた主な有害事象は表 11 のとおりであった。本剤の長期投与時の安全性プロファイルは、既承認の LEP 配合剤と同様であり、投与期間の延長とともに発現割合が増加する有害事象は認められなかった。したがって、本剤を月経困難症に対して長期間使用した場合に、臨床使用において大きな問題となる懸念はないと考える。

3) EP 配合剤投与に関連するその他の有害事象について

EP 配合剤投与に関連して発現する可能性のある有害事象として、乳癌、子宮頸癌、良性及び悪性の肝腫瘍等が知られている（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版）。国内第Ⅲ相試験において、肝臓血管腫が 1 例報告されたが、本剤との因果関係は否定されており、乳癌及び子宮頸癌は報告されなかった。なお、マーベロン 21 及び同 28 の販売開始から 2026 年 4 月 15 日までに、乳癌、肝線腫が各 2 例報告されており、子宮頸癌の報告はない。

上記の有害事象については、本剤においても既承認の LEP 配合剤と同様に注意喚起を行い、製造販売後に引き続き情報収集を行う。

4) 卵巣機能への影響について

国内第Ⅲ相試験では本剤投与終了後の卵巣機能の回復状況は評価していないが、DSG 0.15 mg/EE 0.02 mg を含有する製剤（38 例）及び DSG 0.15 mg/EE 0.03 mg を含有する製剤（33 例）を 6 月経周期投与した患者において、血清中プロゲステロン濃度は投与終了後の最初の月経周期に投与前のレベルまで回復した旨が報告されていることから（Female Contraception 1988; 97-105）、本剤投与終了後には卵巣機能が速やかに回復すると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明した。LEP 配合剤の投与方法には、28 日を 1 周期として投与する方法と、28 日以上を 1 周期として投与する方法があり、後者の方が疼痛日数を減少させるとの報告がある（産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会; 2023）。本邦既承認の LEP 配合剤のうち、28 日以上を 1 周期とした投与が可能な製剤として、ジェミーナ配合錠及びヤーズフレックス配合錠があるが、連続投与期間は固定されており⁷⁾、柔軟に変更することはできない。本剤は、患者の嗜好や予定（検査、旅行等）を踏まえて連続投与期間を 24～80 日間の間で任意に選択できる製剤である。したがって、本剤を医療現場に提供することは、多様な生活様式等に応じた治療選択肢を増やすことになり、意義があると考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において本剤の有効性及び許容可能な安全性が示されたことから（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）、本剤の効能・効果を、申請どおり「月経困難症」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。外国人健康成人女性を対象とした海外臨床試験（SDGRR 2667 試験）において、DSG と EE の含量の組合せが異なる 21 種類の配合剤の避妊効果、月経周期の調節効果等を検討した結果、DSG 0.15 mg/EE 0.02 mg を含有する製剤は、DSG 0.15 mg/EE 0.03 mg（マーベロン 21 及び同 28 と同一）を含有する製剤と同様の効果を示した。上記の結果に加え、エストロゲン関連の副作用の発現を低減させる観点からはエストロゲン含量がより少ない用量が望ましいこと、並びに DSG の活性代謝物である ENG 及び EE の PK について日本人と外国人で

⁷⁾ 各製剤の 28 日以上を 1 周期とした投与に係る承認用法・用量は以下のとおり。

ジェミーナ配合錠：1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 77 日間連続経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 84 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85 日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。

ヤーズフレックス配合錠：1 日 1 錠を経口投与する。24 日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25 日目以降に 3 日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が 120 日に達した場合は、4 日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

差は認められてないこと（日不妊会誌 1991; 36: 35-48）を考慮し、DSG 0.15 mg／EE 0.02 mg を月経困難症の適応症に対する国内第Ⅲ相試験の用量として選択した。

また、LEP 配合剤の用法は 28 日又は 28 日以上を 1 周期として投与する方法が承認されており（7.R.3 項参照）、これらの製剤の使用実績から、連続投与期間によらず月経困難症の治療効果が得られることが確認されていること等を踏まえ、国内第Ⅲ相試験の連続投与期間を最短 24 日、最長 80 日とした。休薬期間は、既承認の LEP 配合剤の用法を参考に 4 日間とした。

さらに、LEP 配合剤は一般的に月経開始日に投与開始するが、月経開始日まで待機することによる治療開始の遅延や受診機会の逸失につながる可能性があること、月経開始日に投与開始する方法と月経開始を待たずに投与開始する方法で経口避妊薬の有効性及び安全性に差が認められない旨が報告されていることから（Obstet Gynecol 2007: 109; 1270-6）、国内第Ⅲ相試験では月経周期のいずれの日からでも投与開始可能とした。ただし、月経開始日以外に投与開始する場合は、妊娠を避けるため、最初の 1 週間はホルモン剤以外の避妊法を用いることが適切と考える。

国内第Ⅲ相試験の結果、月経困難症患者に対する本剤の有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下記のとおり設定することが適切と考える。

[用法・用量]

1 日 1 錠を経口で最短 24 日から最長 80 日間連続投与する。24 日連続投与後、消退出血を予定したい場合等患者の希望に応じ、連続投与期間中の任意の日から 4 日間休薬する。連続投与が 80 日間に達した場合は、その次の日から 4 日間休薬する。休薬後は次の連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

[用法・用量に関連する注意]

- 毎日一定の時刻に服用させること。
- 連続投与 25 日目から 80 日目の間に出血が認められた場合、患者の希望に応じて服用を中止することも継続することもできる。
- 服用開始日
本剤を初めて服用する場合、月経開始日（第 1 日目）から服用を開始することができる。月経開始日以外の日から服用を開始する場合は、服用開始前に妊娠していないことを確認すること。また、妊娠を避けるため、飲み始めの最初の 1 週間は他の非ホルモン性の避妊法を併用させること。
- 本剤の投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服用方法等を十分指導すること。
- 休薬期間は 4 日間を超えないこと。
- 本剤の連続投与期間（最短 24 日以上最長 80 日以下）は患者が設定可能であり、各 4 日間の休薬期間後の連続投与期間は前回と同一の日数でも、あるいは異なる日数でもよい。
- 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服用時刻に服用する。2 日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の 1 錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。
1 日 2 錠を超えて服用しないよう、患者に指導すること。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、以下のように整備して設定することが適切と判断した。また、連続投与期間の選択方法等、本剤の使用方法については、説明資材を用いて医療現場に情報提供することが適切と考える。

[用法・用量]

1日1錠を24～80日間連続経口投与し、その後4日間休薬する。以後連続投与と休薬を繰り返す。

[用法・用量に関連する注意]

- 毎日一定の時刻に服用すること。
- 服用開始日
本剤を初めて服用する場合、月経周期のいずれの日からでも服用を開始することができるが、月経開始日以外の日から服用を開始する場合は、服用開始前に妊娠していないことを確認すること。また、妊娠を避けるため、飲み始めの最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。
- 本剤の投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服用方法等を十分指導すること。
- 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服用時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。

7.R.6 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.1 項及び7.R.2 項における検討を踏まえ、現時点における本剤のRMP（案）について、表15に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断する。

表 15 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 血栓症	・ 乳癌 ・ 子宮頸癌 ・ 良性及び悪性の肝腫瘍	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、以下の点を踏まえると、製造販売後調査で検討すべき事項は認められないことから、現時点では市販直後調査及び製造販売後調査を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性について情報収集し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否を検討することで差し支えないと判断する。

- 月経困難症を効能・効果とする LEP 配合剤が既に複数承認されており、それらの使用実績から LEP 配合剤の安全性プロファイルは明らかになっていること
- 本剤と同一の有効成分を含有し、EE の配合量が多い経口避妊薬であるマーベロン 21 及び同 28 (DSG 0.15 mg/EE 0.03 mg) について、十分な使用実績があること
- 本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験等における有害事象の発現状況から、既承認の LEP 配合剤と比較して新たな懸念は示唆されていないこと（7.R.2 項参照）

したがって、現時点における本剤の RMP（案）について、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断する。

表 16 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
なし	・患者向け資材（患者携帯カード及び患者用指導箋）の作成及び提供

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。また、本品目は新医療用配合剤であることから、再審査期間は4年、製剤は毒薬及び劇薬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24～80日間連続経口投与し、その後4日間休薬する。以後連続投与と休薬を繰り返す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	—	投与 0 時間後から投与 24 時間後までの AUC
AUC ₀₋₄₈	—	投与 0 時間後から投与 48 時間後までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DSG	Desogestrel	デソゲストレル
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
ENG	Etonogestrel	エトノゲストレル
EP	Estrogen-progestin	エストロゲン・プロゲスチン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HDPE	High Density Polyethylene	高密度ポリエチレン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectroscopy	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDPE	Low Density Polyethylene	低密度ポリエチレン
LEP	Low dose estrogen-progestin	低用量エストロゲン・プロゲスチン
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合モデル
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC・LEP ガイドライン 2020 年度版	—	OC・LEP ガイドライン、公益社団法人 日本産科婦人科学会／一般社団法人 日本女性医学学会; 2020
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RH	Relative humidity	相対湿度
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
t _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
本剤	—	マルシロン配合錠