目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　緒言及び DSG/EE 150/20開発の妥当性 7
2.5.1.2　月経困難症の病態生理及び疫学 7
2.5.1.3　月経困難症の現在の治療選択肢及び限界 8
2.5.1.4　本剤の開発の経緯 8
2.5.1.5　本剤の日本における月経困難症を対象とした臨床開発計画 9
2.5.1.6　NDA 時の臨床データパッケージ 9
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1　薬物動態 12
2.5.3.2　薬力学 13
2.5.4　有効性の概括評価 13
2.5.4.1　用量選択の根拠 14
2.5.4.2　有効性解析対象集団 14
2.5.4.2.1　被験者の内訳 14
2.5.4.2.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 15
2.5.4.3　有効性の結果 15
2.5.4.3.1　有効性の主要評価項目 – ベースラインから Day 84までの月経困難症スコア合計（TDS）の変化量 15
2.5.4.3.2　有効性の主な副次評価項目 – Day 84までに月経痛が生じた日数 16
2.5.4.3.3　有効性のその他の副次評価項目 17
2.5.4.4　有効性の結論 23
2.5.5　安全性の概括評価 23
2.5.5.1　安全性解析対象集団（SAF） 24
2.5.5.2　薬剤への曝露 26
2.5.5.2.1　全体的な安全性評価計画 26
2.5.5.2.2　治験薬への曝露 26
2.5.5.3　有害事象 29
2.5.5.3.1　有害事象の解析 29
2.5.5.4　臨床検査値の評価 35

2.5.5.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の観察 35
2.5.5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 35
2.5.5.7　参照試験からの補助的な安全性データ 36
2.5.5.8　市販後データ 37
2.5.5.9　全体的な安全性の結論 38
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 39
2.5.6.1　治療薬としての目的 39
2.5.6.1.1　疾患又は医学的状態 39
2.5.6.1.2　現在の治療法 39
2.5.6.2　本剤のベネフィット 40
2.5.6.2.1　月経困難症に対する有効性 40
2.5.6.2.2　鎮痛薬の使用頻度低下 40
2.5.6.2.3　生活の質の向上 40
2.5.6.2.4　現在の治療法を超えるベネフィット 40
2.5.6.3　本剤のリスク 42
2.5.6.3.1　試験治療下で発現した有害事象（TEAE） 43
2.5.6.3.2　重篤な有害事象 43
2.5.6.3.3　休薬期間が安全性に及ぼす影響 43
2.5.6.3.4　治験薬の投与中止に至った有害事象 43
2.5.6.3.5　その他の LEP 配合剤とのリスクの比較 43
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 43
2.5.6.4.1　ベネフィットの要約 43
2.5.6.4.2　リスクの要約 44
2.5.6.4.3　全体のベネフィット・リスク評価 44
2.5.7　全体的な結論 44
2.5.7.1　有効性のまとめ 44
2.5.7.2　安全性のまとめ 45
2.5.7.3　ベネフィット・リスク評価 45
2.5.8　参考文献 46

表一覧

頁

表 2.5-1: 本剤の NDA を裏付ける臨床試験の概要 11
表 2.5-2: Day 84までに月経痛が生じた日数（FAS）（Imputed in Completers） 17
表 2.5-3: Day 84までの膣出血の発現（FAS）（Imputed in Completers） 18
表 2.5-4: Day 84までに鎮痛剤を使用した日数（FAS）（Imputed in Completers） 19
表 2.5-5: Day 85時点での患者の全般的印象スコア（FAS） 20
表 2.5-6: Day 85の TSQM-9満足度スコア（FAS） 20
表 2.5-7: SF-36スコアのベースラインからの変化（FAS） 22
表 2.5-8: 本剤の安全性情報を収集した臨床試験の要約 25
表 2.5-9: 二重盲検投与期の被験者の内訳（FAS） 27
表 2.5-10: 実薬投与期の被験者の内訳（実薬投与解析対象集団） 27
表 2.5-11: 二重盲検投与期の服薬遵守状況（SAF） 28
表 2.5-12: 実薬投与期の服薬遵守状況（実薬投与解析対象集団） 29
表 2.5-13: 有害事象の要約（OG8276A-301試験） 31
表 2.5-14: 二重盲検投与期に報告頻度が高かった TEAE（SAF） 32
表 2.5-15: 実薬投与期に報告頻度が高かった TEAE（5例以上）（実薬投与解析対象集団） 33

図一覧

頁

図 2.5-1　実薬投与期の最長の投与周期の長さの棒グラフ（事後解析）（実薬投与解析対象集団）.....41

略号及び用語の定義

略語	定義
AE	Adverse event（有害事象）
AESI	Adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
ATE	Arterial thromboembolic event（動脈血栓塞栓症イベント）
AUC	Area under the plasma concentration–time curve（濃度−時間曲線下面積）
BMI	Body mass index（ボディ・マス・インデックス）
C_{max}	Maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度）
COC	Combined oral contraceptive（経口避妊薬配合剤）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
DBTP	Double-blind treatment period（二重盲検投与期）
DSG	Desogestrel（デソゲストレル）
DSG/EE	Desogestrel/ethinylestradiol（デソゲストレル／エチニルエストラジオール）
e-Diary	Electronic diary（電子日誌）
EE	Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）
ENG	Etonogestrel（エトノゲストレル）
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）
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）
LS	Least squares（最小二乗）
MCS	Mental component summary（精神的側面サマリー）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
NDA	New drug application（製造販売承認申請）
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug（非ステロイド性抗炎症薬）
OC	Oral contraceptive（経口避妊薬）
OLTP	Open-label treatment period（非盲検投与期）
PCS	Physical component summary（身体的側面サマリー）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PG	Prostaglandin（プロスタグランジン）
PGF2α	Prostaglandin F2 alpha（プロスタグランジン F2α）
PGI-C	Patient Global Impression of Change（患者の全般的印象の変化）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）

略語	定義
PP	Per protocol（治験実施計画書に適合した）
PSUR	Periodic Safety Update Report（定期的安全性最新報告）
RP	Reference period（参照期間）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SAF	Safety analysis set（安全性解析対象集団）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SE	Standard error（標準誤差）
SHBG	Sex hormone-binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
SMQ	Standardised MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
TCM	Traditional Chinese Medicine（漢方薬）
TDS	Total Dysmenorrhea Score（月経困難症スコア合計）
TEAE	Treatment-emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
TEAESI	Treatment-emergent adverse event of special interest（特に注目すべき試験治療下で発現した有害事象）
TFI	Tablet-free interval（休薬期間）
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (9-item)［薬物療法に対する治療満足度質問票（9 項目）］
VTE	Venous thromboembolic event（静脈血栓塞栓症イベント）

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　緒言及び DSG/EE 150/20開発の妥当性

OG-8276A は、低用量エストロゲン・プロゲスチン（LEP）配合避妊薬と分類される経口避妊薬配合剤（COC）である。OG-8276A（旧 MK-8276A 又は CTR-10）は、デソゲストレル（DSG）とエチニルエストラジオール（EE）のすべての用量の配合剤に使用されるコード名であり、DSG 150 µg 及び EE 20 µg（DSG/EE 150/20）を配合する Mercilon® も OG-8276A に含まれる。

オルガノン株式会社（以下、申請者）は、DSG/EE 150/20（以下、本剤）を「産科婦人科用語集(1)」において「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義されている月経困難症の治療薬として開発している。月経困難症（又は月経痛）は、罹る頻度の最も高い婦人科疾患の1つであり(2)、日本では約900万人が罹患しているが、そのうち実際に治療を受けている患者は約6%に過ぎない(3)。

申請者は今般、日本において本剤の柔軟な投与レジメンを用いた月経困難症の治療に対する製造販売承認申請（NDA）を行った。申請者は、原発性又は続発性月経困難症の日本人患者を対象として第 III 相試験（OG8276A-301試験）を実施し（[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]及び[資料5.3.5.1: P301OG8276A]）、本剤の有効性及び安全性を検討した。

2.5.1.2　月経困難症の病態生理及び疫学

月経困難症は月経期間中に月経に附随して起こる病的症状で、主に下腹部痛及び腰痛を特徴とし、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労、食欲不振、いらいら、下痢、憂うつなどの症状がみられる(1)。月経困難症は、血管収縮、子宮筋収縮及び子宮内膜の虚血が生じるプロスタグランジン（PG）介在性疾患である。正常月経の女性の排卵後、受胎が起こらない場合は、プロゲステロンの低下により子宮内膜で PG が放出され、局所の血管収縮及び子宮筋収縮を引き起こす。血管収縮により子宮内膜の虚血が生じ、内膜がはがれ落ちる際に出血の抑制を助け、子宮筋収縮は月経流出物の排出を助ける(4), (5)。

月経困難症の女性では、子宮内膜及び月経液中のプロスタグランジン F2α（PGF2α）の値が症状のない女性よりも2～4倍高い。その結果、過剰な子宮筋収縮及び子宮内膜の虚血が生じ、典型的な月経痛が生じる。さらに、抗利尿ホルモンの増加は子宮収縮や疼痛の程度と関連があると考えられている(6), (7)。これらの生化学的変化により、月経困難症で一般的にみられる症状の悪心、嘔吐及び下痢が生じる。

18～51歳の日本人女性823例についての前向きコホート研究では、15.8%で月経困難症（平均期間1.75日：範囲1～5日）が報告された(8)。調査に基づいた別の研究では、日本人女性の74%で月経の症状が報告され、50%に疼痛、19%に多量出血があったと報告されている(3)。月経症状の程度が増加すると病院を受診する回数が増え、労働生産性の損失や日常生活への支障が大きくなる。

2.5.1.3　　月経困難症の現在の治療選択肢及び限界

月経困難症に対する第一選択薬は非ステロイド抗炎症薬（NSAID）である。NSAID はシクロオキシゲナーゼを阻害し、PG 産生を抑制し、子宮収縮を抑制して月経痛を緩和する。NSAID は多くの患者に有効であるが、最大で40%の女性では症状の軽減が十分に得られていない(9)。また、NSAID の長期又は反復投与は、胃腸不快感や心血管リスクなどの有害作用と関連する(10)。

ホルモン避妊薬［経口避妊薬（OC）、LEP］は1960年代以来、月経困難症の治療薬として使用されてきた。OC は、月経液の PG 含有量を減少させ(11)、子宮の収縮性を低下させ(12)、排卵を阻害して子宮内膜の PG 産生を抑える。さらに、プロゲスチン成分がエストロゲンに誘導される子宮内膜の増殖を抑え、PG 産生が減少し、月経痛も軽減される(4)。

日本においては、月経困難症に対して、LEP、漢方薬（TCM）、鎮痛剤（例：NSAID）、プロゲスチン、子宮内黄体ホルモン放出システム、鎮痙薬などの多数の治療選択肢を利用できる。最も一般的な治療は LEP（37.7%）及び TCM（30.0%）である。治療法は原発性月経困難症と続発性月経困難症で差があり、原発性月経困難症では LEP が27.4%、TCM が38.8%、続発性月経困難症ではそれぞれ50.2%と19.5%である。手術を受ける患者はまれで、全体の5%未満である(13)。月経周期に従った投与及び長期投与に使用できる LEP はあるものの、患者が休薬期間（TFI）の時期を決めることのできる薬剤はない。

無作為化臨床試験のメタ解析で、第3世代の OC（DSG を含有する製品など）は第2世代の OC（LNG を含有する製品など）に比べて月経困難症の管理により効果的であることが示唆された(14)。

2.5.1.4　　本剤の開発の経緯

本剤は当初 NV Organon により OC として開発され、1986年に英国で初めて販売された。事業主がオルガノン社からシェリング・プラウ社、さらにメルク／MSD 社へ次々と交代した後、現在、世界的に本剤の製造販売承認取得者は Organon & Co.である(2)。

19[redacted]年以来、本剤の避妊効果、月経周期の調節及び安全性を評価する多くの臨床試験が行われてきた。本剤は日本を除く50ヵ国を超える国々で販売され、臨床現場で幅広く使用されている。2025年9月30日時点で、50億を超える本剤の月経周期シートが販売され、患者の曝露は4億5,000万婦人年と推定される。さらに、高用量の製剤である DSG/EE 150/30は、120億を超える月経周期シートが販売され、推定される患者の曝露は9億5,300万婦人年である(2)。

経口投与された DSG は活性代謝物である3-ケトデソゲストレル［エトノゲストレル（ENG）］に急速に代謝され、プロゲステロン受容体に強い親和性を示す。ENG はエストロゲン及びアンドロゲン作用がほぼない選択性の高いプロゲストゲンであるため、アンドロゲン作用による副作用が起こる可能性は低い。この薬物動態（PK）の特性は、非臨床薬理及び毒性評価で確認されている。また本剤では、低エストロゲン値による症状を予防する上で十分に高いエストロゲン値を維持しながら、エストロゲンに起因する副作用の発現リスクを最小限に抑えることを目的として、低用量の EE が使用されている(4)。

2.5.1.5　　本剤の日本における月経困難症を対象とした臨床開発計画

1本の第 I 相試験（RM-9010試験）において、日本人健康成人女性を対象に本剤の安全性が検討され[資料5.3.4.1: RM9010]、その後、経口避妊薬としての長期安全性及び避妊効果が2本の第 III 相非盲検試験（RM-9152試験及び RM-9151試験）で検討された[2.7.6 項]。

さらに、本剤の安全性は1999年以来、日本で承認されたマーベロン®（EE の用量が高い DSG/EE 150/30）の広範な市販後経験によっても裏付けられている。産婦人科診療ガイドライン及び OC/LEP ガイドライン(15)には、LEP が月経困難症の治療に有効であることが記載されており、月経困難症の患者に投与された LEP の有効性及び安全性について多数の報告がある。

申請者は、原発性及び続発性月経困難症の日本人患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する第 III 相試験を実施した。試験の詳細な説明は[2.7.3 項: 1.1]に示す。この第 III 相試験（OG8276A-301）では、プラセボに比べて月経困難症スコア合計（TDS）が統計学的に有意に低下し、月経困難症患者において OG-8276A の臨床的有効性及び生活の質が改善される可能性が確認された[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]。本剤の忍容性は良好であり、既知の経口避妊薬と一致する安全性プロファイルが示された[2.7.4 項]。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）からの要請に応じ、日本人女性を対象として食事の摂取が DSG/EE の吸収に及ぼす影響を検討する第 I 相試験も実施している[資料5.3.1.1: P101V01OG8276A]。

現在、日本では月経困難症の治療に3種類の異なる LEP 配合剤が利用可能であり、そのうち2種類［ジェミーナ®（LNG／EE 配合剤）及びヤーズフレックス®（ドロスピレノン／EE 配合剤）］は、従来の28日周期の投与に加え、期間を延長した投与が可能である。また、原発性月経困難症を対象とした無作為化臨床試験のメタ解析から、第3世代の OC（DSG を含有する製品など）は、第2世代の OC（LNG を含有する製品など）よりも月経困難症の改善にベネフィットが大きいことが示唆された(14)。

OC・LEP ガイドライン(26)には、経口避妊薬の継続投与が毎月の消退出血を予防し、ホルモン剤休薬期間に伴う症状を軽減する可能性があると示されている。さらにこのガイドラインでは、旅行や学業の試験に合わせた月経の時期の変更など、月経周期の柔軟な管理を可能にする医学的アプローチに対する社会的な必要性が高まりつつあることにも言及している。

本治験製剤の開発コンセプトは、これらの必要性に応えるために本剤の臨床的有用性を示すことである。DSG を含有し、かつ固定周期及び延長投与の両方を利用できる LEP が加われば、選択肢が広がるだけでなく、患者に医学的なメリットも提供できる。

2.5.1.6　　NDA 時の臨床データパッケージ

機構との間で行われた20[redacted]年の[redacted]相談及び20[redacted]年の[redacted]相談で合意された通り、申請者は、月経困難症に対する本剤の使用を裏付けるために OG8276A-301試験及び OG8276A-101試験の2つの試験を開始した[2.7.4 項: 1.1.1]。現在、両試験とも完了している。完了

済みの試験及び入手可能な原資料を含めた完全な臨床データパッケージを以下の[表 2.5-1]に示す。OG8276A-301試験については、二重盲検投与期（DBTP）の結果に関する Primary の治験総括報告書（CSR）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]及び実薬投与期の結果に関する Supplemental CSR（試験開始から本剤を投与された患者及び非盲検投与期（OLTP）に本剤に切り換えた被験者を含む、本剤を投与したすべての被験者の結果を評価した報告書）[資料5.3.5.1: P301OG8276A]を提出する。

表 2.5-1: 本剤の NDA を裏付ける臨床試験の概要

Study ID	Phase	Study Period	Study Population	Key Endpoint	Number of Patients	Study Status	Evaluation or Reference (Type of Document)	Supports Flexible-Dosing/ Safety/ Pharmacokinetics	E-data Available (Yes/No)
New Studies (Indication: Dysmenorrhea)									
OG8276A-301 *(Double-Blind Phase followed by and open-label extension)*	Japan Phase 3 (DSG/EE 150/20)	Jul 2023 – May 2025 *(Data cut-off for DBTP: [redacted] 20[redacted])*	- Patients with primary and secondary dysmenorrhea	- Primary: Efficacy - Secondary: Safety	211 (**DBTP**-[159 DSG/EE, 52 Placebo], **OLTP**-[155 DSG/EE, 50 Placebo-DSG/EE])	Completed	Evaluation (Primary CSR [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A] and Supplemental CSR[1] [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A])	Flexible-dosing regimen and safety	Yes
OG8276A-101	Japan Phase 1 (DSG/EE 150/20)	[redacted] – [redacted] 20[redacted]	- Healthy Premenopausal Japanese Females	- Food-effect PK	16	Completed	Evaluation (CSR) [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A]	Pharmacokinetics	Yes
Supportive Studies (Originally for Contraception)									
RM-9010	Japan Phase 1 (DSG/EE 150/20)	[redacted]19[redacted] – [redacted]19[redacted]	- Healthy female adults in Japan	- Safety - PK (single and repeat dose) – PD	6 (Single dose), 7 (Repeat dose), 5 (PD)	Completed	Reference [Ref. 5.3.4.1: RM-9010]	Supportive: Safety and Pharmacokinetics	No
RM-9152	Japan Phase 3 (DSG/EE 150/20)	[redacted]19[redacted] – [redacted]19[redacted]	- Healthy Japanese women wishing contraception	- Contraceptive efficacy - Safety - Ovarian function	100	Completed	Reference [Sec. 2.7.6]	Supportive: Safety	No
RM-9151	Japan Phase 3 (DSG/EE 150/20)	[redacted]19[redacted] – [redacted]19[redacted]	- Healthy Japanese women wishing contraception	- Contraceptive efficacy - Safety - Ovarian function	240	Completed	Reference [Sec. 2.7.6]	Supportive: Safety	No
SDGRR 2727	Europe Phase 3 (DSG/EE 150/20)	[redacted]19[redacted] – [redacted]19[redacted]	- Healthy fertile women in Europe	- Efficacy (pregnancy rate) – Safety	1,736	Completed	Reference [Sec. 2.7.6]	Supportive: Safety	No
SDGRR 2667	Comparison of oral contraceptives	19[redacted] – 19[redacted]	- Healthy fertile women	- Efficacy - Safety	18,632	Completed	Reference [Sec. 2.7.6]	Supportive: Safety	No

[1] The Supplemental CSR includes results from the active treatment period, which included all participants treated with DSG/EE, i.e., participants who were treated with DSG/EE from the start of the study and participants who switched to DSG/EE treatment from placebo in the OLTP.

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = Clinical Study Report; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; NDA = new drug application; PK = pharmacokinetics; PD = pharmacodynamics.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に申請者と機構の間で行われた対面助言で機構から得た助言に従い、日本人健康女性被験者を対象として食事の影響を評価する PK 試験（OG8276A-101）が実施された[資料 5.3.1.1: P101V01OG8276A]。

閉経前の日本人健康成人女性に対して、高脂肪・高カロリー食の摂取後に本剤1錠を単回投与したところ、ENG 及び EE の吸収率は低下した。空腹時の投与と比べて ENG の曝露量（AUC）はやや増加したが、EE の曝露量はほぼ変化がなかった。本試験では、閉経前の健康な日本人女性において本剤の忍容性は良好であった。試験治療下で発現した軽度の有害事象（TEAE）の全体的な数は、食後投与でも空腹時投与でも予想されたとおりであった[2.7.1 項: 2]。

食後投与では、吸収された ENG 及び EE の最高血漿中濃度（C_{max}）は低下したが、ENG 及び EE の吸収の程度（AUC で評価）は上昇したか維持されていたため、食事が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。本剤を長期的に投与したときの有効性を主に左右するのは C_{max} ではないため、本剤を食後に投与した際に観察された吸収率の低下は臨床的な重要性はないと考えられる。これは、本剤を食事と無関係に投与した OG8276A-301試験において、安全性に問題はなく忍容性も良好で、有効性の評価項目が達成されたことによって示されている[資料 5.3.5.1: P301V01OG8276A]。市販されている他の経口避妊薬の臨床試験においても、食事と無関係に投与したときの食事の影響について同様の結果が示されている(15), (16), (17)。要約すると、食事が ENG と EE の PK に対して安全性にも有効性にも臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えている。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

第 I 相 RM-9010試験[資料 5.3.4.1: RM-9010]は日本人健康成人女性を対象として19[redacted]～[redacted]年に実施され、本剤を反復投与したときの安全性、PK（単回投与及び21日間の連続投与）及び薬力学（PD）を評価した。

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、血清中濃度の測定対象は ENG とした。DSG の C_{max} 平均値と AUC 平均値を単回投与時と反復投与時で比較したところ、それぞれ約1.5倍と3.6倍の蓄積が示された。海外で行われた複数の臨床試験では、本剤を連続投与すると性ホルモン結合グロブリン（SHBG）が2～3倍に増加すると報告されている(18)。RM-9010試験では、本剤の連続投与で SHBG が約2倍（Day 1に45.36 ± 20.61 nmol/L、Day 21に129.47 ± 43.32 nmol/L）に増加した。ENG は SHBG との親和性が高いため、DSG を21日間連続投与すると SHBG の増加により ENG と SHBG の結合が増加し、血清中 ENG 濃度が上昇したと考えられる。同用量の DSG（150 µg）と EE 30 µg を含む経口避妊薬（販売名：マーベロン®21及び28）を連続経口投与したときにも、血清中 ENG 濃度の同様の増加が観察された(19)。全体として、反復投与後の ENG の蓄積（AUC_{0-24}）は、SHBG の増加により薬剤が蓄積し ENG 濃度が上昇した結果である可能性がある。

EE の C_{max} 平均値及び AUC 平均値を単回投与時と反復投与時で比較すると、反復投与時には C_{max} が約1.4倍、AUC_{0-24}が1.1倍蓄積した。

全体として、日本人健康成人女性に本剤を反復投与したとき、ENG はやや蓄積したが、EE はほとんど蓄積しなかった。さらに重要なこととして、ENG と EE が定常状態に達したのは、それぞれ連続投与の約14日目と約9日目であった。

RM-9010試験の単回投与パート（[表 2.7.2-1]及び[表 2.7.2-2]）と、最近実施した日本人女性被験者を対象として食事の影響を評価した試験の投与期1（空腹時投与）[2.7.1 項: 付録 2.7.1-1]との間で ENG と EE の PK パラメータを比較すると、AUC、C_{max} 及び T_{max} は2つの試験間で同様［±1標準偏差（SD）以内］であった。

2.5.3.2　薬力学

RM-9010試験[資料 5.3.4.1: RM-9010]では、日本人健康成人女性に本剤を反復投与して PD を評価した。

モニタリング周期（治験薬投与前の観察期間）に、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール及びプロゲステロンを測定したところ、いずれも典型的な経時的変化を示した。FSH 値は、LH 値がピークに達した時に概してピークに達した。エストラジオール値は二峰性のプロファイルを示した。プロゲステロン値は LH ピーク後に上昇し始め、8～10日後にピークに達し、その後低下した。投与期間中（本剤の21日間連続投与）、LH、FSH、エストラジオール及びプロゲステロン値は、モニタリング周期と比較すると、いずれも抑制されており、排卵の抑制を反映するものであった。

2.5.4　有効性の概括評価

月経困難症の治療における本剤の有効性は、主要第 III 相試験 OG8276A-301で示された[2.7.3 項: 2.2]。本試験には、3ヵ月間のプラセボ対照期（DBTP）、及びその後の9ヵ月間の非盲検投与期（OLTP）（OLTP ではすべての被験者に本剤を投与した）が含まれた。月経困難症の治療における本剤の有効性は、主として3ヵ月間の DBTP において示された。実薬投与期（本剤を投与したすべての被験者、すなわち本試験の開始時点から本剤を投与した被験者及び OLTP にプラセボから本剤の投与に切り換えた被験者が含まれる）において、本剤のベネフィットが維持されたというエビデンスが示された。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから Day 84までの TDS の変化量であり、主な副次評価項目は、Day 84までの月経痛スコアの記録に基づいた軽度以上の月経痛の日数であった。その他の副次評価項目は、鎮痛剤の使用、膣出血パターン、及び患者報告アウトカム［患者の全般的印象（PGI-C）、薬物療法に対する治療満足度質問票（TSQM-9）及び36項目の健康状態調査票（SF-36）のスコア］などであった。有効性解析の大部分は DBTP にて完了した。軽度以上の月経痛が生じた日数、鎮痛剤の使用、膣出血パターン、及び TSQM-9を指標とする治療満足度については実薬投与期の EOT 時までの期間においても評価した。

機構の提案に基づき、部分集団解析を実施し、月経痛困難症のタイプ（原発性／続発性）、連続投与期間（80日以上／80日未満）及び TFI の回数別に治療効果を評価した。部分集団解析の結果は[2.7.3 項: 2.2.1, 2.2.2]に詳述する。

本剤はプラセボに比べて、月経困難症の症状に対して統計学的に有意（P 値：<0.001）かつ臨床的に意味のある改善を示した[2.7.3 項: 2.2.1]。

これらの有効性データは全体として、本剤が日本人集団において月経困難症の効果的な治療選択肢になることを裏付けている。

2.5.4.1　用量選択の根拠

第 III 相 OG8276A-301試験で使用した用量は、21種類の多様な用量を含有する DSG/EE 配合剤を評価した多施設共同の用量設定試験である SDGRR 2667試験の結果[2.7.6 項]に基づいて選択した。この試験では、避妊効果、月経周期の調節及び忍容性を評価した。

DSG/EE 150/30は良好な避妊効果と月経周期の調節をもたらすことが示された。重要なこととして、DSG/EE 150/20配合剤は EE 含有量が少ないにもかかわらず、EE をより多く含む製剤と同様の有効性及び月経周期の調節を示した。これらの結果に基づき、OG8276A-301試験ではエストロゲン曝露量を減らしながら臨床的ベネフィットが維持されるように、DSG/EE 150/20を選択して開発を進めた[2.7.3 項: 4]。

2.5.4.2　有効性解析対象集団

2.5.4.2.1　被験者の内訳

被験者285例をスクリーニングし、211例（74.0%）を日本各地の治験実施医療機関21施設において本剤群159例、プラセボ群52例に無作為化した[2.7.3 項: 2.1.2.1]。

最大の解析対象集団（FAS）には無作為化した211例全員を含め、この集団を有効性の主要評価及び副次評価に使用した。この211例から、投与周期を完了しなかった又は治験実施計画書からの大きな逸脱があった6例を除外し、残った205例を治験実施計画書に適合した（PP）対象集団とした。

全体として、205例が DBTP を完了し（本剤群97.5%、プラセボ群96.2%）、OLTP へと移行した。早期中止した6例の理由は、有害事象（AE）と追跡不能（各2例）、同意撤回及び／又は服薬遵守違反（各1例）であった。

実薬投与解析対象集団には209例（無作為化した211例のうちの99.1%）が含まれ、その内訳は本剤群が159例（100%）及びプラセボ-本剤群（DBTP でプラセボを投与され、OLTP で本剤の投与を投与された被験者）が50例（96.2%）であった[2.7.3 項: 2.1.2.1]。このうち、本剤群の132例（83.0%）の被験者及びプラセボ-本剤群の46例（88.5%）が本試験を完了した。

全体として、33例が本試験を早期に中止した。試験を完了しなかった主な理由は、AE［本剤群9例（5.7%）、プラセボ-本剤群4例（8.0%）］及び被験者による同意の撤回［本剤群9例（5.7%）、プラセボ-本剤群0例］であった。

2.5.4.2.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

OG8276A-301試験において、ベースライン時の人口統計学的特性と臨床特性は本剤群とプラセボ群で同様であった。被験者全員が月経困難症と診断された日本人女性であった。

FAS における被験者のベースライン特性を以下に記載する。

平均（SD）年齢は本剤群で32.4（7.63）歳、プラセボ群で31.9（7.41）歳であった。ボディ・マス・インデックス（BMI）は両群間で同様であり（本剤群で21.85 kg/m²、プラセボ群で22.22 kg/m²）、平均体重と身長も同様であった[2.7.3 項: 2.1.2.2]。

喫煙や飲酒などの生活習慣も投与群間でバランスがとれていた。現在の喫煙者の割合は、本剤群で3.8%、プラセボ群で5.8%、飲酒している被験者はそれぞれ84.3%と76.9%であった。違法薬物の使用は報告されなかった。

高頻度であった既往歴は、季節性アレルギー（32.7%）と頭痛（26.1%）であった。

産科婦人科歴は本剤群とプラセボ群で一致していた。初経の平均（SD）年齢はそれぞれ12.2（1.49）歳と12.5（1.57）歳、月経周期の平均（SD）日数はそれぞれ28.6（2.63）日間と28.7（2.49）日間であった。

プラセボ-本剤群のベースライン特性に関する詳細は、[2.7.3 項: 2.1.2.2]に記載する。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　有効性の主要評価項目 – ベースラインから Day 84までの月経困難症スコア合計（TDS）の変化量

主要解析は DBTP 中に完了した[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 11.1.1 項]。解析は FAS について行い、結果は PP 解析対象集団の結果と一致していた。OG8276A-301試験における有効性の主要評価項目は、月経痛の程度、持続期間及び鎮痛薬の使用を組み合わせた複合尺度である TDS とした。84日間の投与期間中の TDS に基づき、月経困難症の症状の抑制効果はプラセボに比べて本剤群で有意に高かった[2.7.3 項: 2.2.1.1]。

本剤群では、プラセボ群と比較して、ベースラインから Day 84までに TDS が統計学的に有意に低下することが示された。TDS の変化の全体的な最小二乗（LS）平均値［標準誤差（SE）］は、本剤群で-2.50（0.113）、プラセボ群で-0.84（0.187）であり、投与効果の差は-1.67（95% CI: -2.08, -1.26、P 値：＜0.001）であった。

さらに、TDS の低下はすべての評価時点（Day 29、Day 57及び Day 85）で統計学的に有意であった。

月経困難症のタイプ、投与期間、及び TFI の回数による部分集団別に有効性を解析した結果を[2.7.3 項: 2.2.1.1.1, 2.2.1.1.2, 2.2.1.1.3]に示す。解析の結果、本剤群は評価したすべての部分集団間で一貫した有効性を示した。

2.5.4.3.2　有効性の主な副次評価項目 – Day 84までに月経痛が生じた日数

OG8276A-301試験では、有効性の主な副次評価項目として軽度以上の月経痛が発現した日数を評価した。被験者は、電子日誌に毎日の月経痛を4段階（なし、軽度、中等度、重度）で記録した[2.7.3 項: 2.2.2.1]。

84日間の DBTP 中では、大部分の被験者に軽度以上の月経痛が生じた（本剤群で96.0%、プラセボ群で100%）。中等度及び重度の月経痛が生じた被験者の割合は、本剤群のほうがプラセボ群よりも低かった（中等度の月経痛はそれぞれ84.0%と98.0%、重度の月経痛は23.3%と40.8%）。

軽度の月経痛の持続期間は群間で同様であったが、本剤群では中等度の月経痛の日数は数字的に少なく、重度の月経痛の日数も少ない傾向であった[表 2.5-2]。

表 2.5-2: Day 84 までに月経痛が生じた日数（FAS）（Imputed in Completers）

Severity of Dysmenorrheic Pain	DSG/EE 150/20 (LS Mean [SE])	Placebo (LS Mean [SE])	Treatment Difference (95% CI)
At Least Mild Pain	12.9 (0.99)	12.1 (1.65)	0.8 [−2.8, 4.4]
At Least Moderate Pain	4.8 (0.43)	6.5 (0.72)	−1.7 [−3.3, −0.1]
Severe Pain	0.8 (0.17)	1.1 (0.29)	−0.3 [−0.9, 0.3]

Abbreviations: CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error.
Source: [表 2.7.3-7]

月経困難症のタイプ、投与期間及び TFI の回数による部分集団別に月経痛が生じた日数を解析し、結果を[2.7.3 項: 2.2.2.1.1, 2.2.2.1.2, 2.2.2.1.3]に示す。解析の結果、本剤群は全般的にほとんどの部分集団で中等度と重度の月経痛の日数を減少させ、TFI が3回の被験者で最も一貫した効果がみられた。

2.5.4.3.3　有効性のその他の副次評価項目

有効性のその他の副次評価項目の解析を DBTP 中（鎮痛薬の使用、膣出血のパターン、患者報告アウトカム）及び実薬投与期中（軽度以上の月経痛が生じた日数、鎮痛薬の使用、膣出血のパターン、TSQM-9満足度スコア）に実施した。実薬投与解析対象集団では、本剤群の被験者は12ヵ月間（DBTP で3ヵ月間及び OLTP で9ヵ月間）実薬を投与されており、プラセボ-本剤群の被験者は9ヵ月間（OLTP のみで9ヵ月間）実薬を投与されていた。実薬投与期では、ほとんどの副次評価項目を参照期間（RP）別（RP1～RP5）に評価した。詳細は[2.7.3 項: 2.2.3]に記載する。

2.5.4.3.3.1　投与終了時までの月経痛が生じた日数

実薬投与期では、本剤群及びプラセボ-本剤群の両群の被験者はおおむね月経痛の軽減傾向を示した（[2.7.3 項: 2.2.3.1]及び[資料5.3.5.1：P301OG8276A: 11.1.2.1 項]）。

継続的な実薬投与により、両群で中等度以上の月経痛が生じた被験者の割合が低下し、月経痛が生じた日数も低下した[2.7.3 項: 2.2.3.2]。

継続的な実薬投与により、重度の月経痛が生じた被験者の割合が低下した。重度の月経痛が生じた日数は、両群及びすべての RP にわたって1日未満（0.6日以下）であった[2.7.3 項: 2.2.3.2]。

2.5.4.3.3.2　膣出血の発現

2.5.4.3.3.2.1　Day 84までの膣出血の発現

84日間の投与期間中、両群の全被験者で1回以上の膣出血（サニタリー製品が必要となった膣出血事象と定義）及び／又は点状出血（サニタリー製品を必要としない膣出血事象）が報告された。

DBTP では、本剤群はプラセボ群と比較して出血及び／又は点状出血が生じた日数が多く、出血及び／又は点状出血が持続した期間も長かった。エピソードとエピソードの間で出血及び／又は点状出血がなかった日数は、投与群間で同様であった。結果を[表 2.5-3]に要約する[2.7.3 項:

2.2.3.3.1]。

表 2.5-3: Day 84 までの膣出血の発現（FAS）（Imputed in Completers）

Characteristic	DSG/EE (LS Mean [SE])	Placebo (LS Mean [SE])	Treatment Difference (95% CI)
Number of Bleeding and/or Spotting Days	24.3 (1.13)	17.5 (1.87)	6.9 (2.7, 11.0)
Number of Bleeding Days	22.3 (1.07)	17.0 (1.79)	5.2 (1.3, 9.1)
Number of Spotting Days	2.1 (0.41)	0.4 (0.69)	1.6 (0.1, 3.1)
Length of Bleeding and/or Spotting Episodes (days)	6.19 (0.300)	4.82 (0.498)	1.37 (0.27, 2.46)
Length of Bleeding and/or Spotting-Free Episodes (days)	21.51 (0.885)	20.69 (1.472)	0.82 (−2.42, 4.05)

Abbreviations: CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SE = standard error.
Source: [表 2.7.3-13]

2.5.4.3.3.2.2　投与終了時までの膣出血の発現

実薬投与期では、本剤群及びプラセボ-本剤群の両群で、すべての RP にわたり、ほぼすべての被験者に膣出血及び／又は点状出血が発現した[2.7.3 項: 2.2.3.3.2]。

膣出血及び点状出血が生じた日数は、実薬投与下で本剤群及びプラセボ-本剤群の両群で減少した[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 11.1.2.2 項]。

事後解析では、実薬投与期全体での出血エピソードの時期の特徴をさらに明らかにした[2.7.3 項: 2.2.3.3.2]。消退出血は、TFI の間に始まったすべての出血エピソードと定義し、出血日が次の投与周期まで延びた場合も含めた。破綻出血は、投与期間中に始まったすべての出血エピソードと定義した。解析では、実薬投与期全体での出血と月経痛の有無の関係も評価した。

投与期間をとおして以下の傾向が認められた。

- 月経痛を伴わない破綻出血エピソードの頻度が増加した（注：破綻出血の総発現率は増加したが、月経痛を伴う破綻出血の頻度は低下した）。
- 消退出血エピソード間の間隔が延長しており、投与パターンは時間の経過とともに延長投与レジメンに向かってシフトすることが示唆された。
- 消退出血エピソードは、投与期間の後期段階でも依然として月経痛を伴っていた。
- 出血エピソードの頻度と月経痛の発現割合が同時に低下していた。

2.5.4.3.3.3　鎮痛薬を使用した日数

2.5.4.3.3.3.1　Day 84までに鎮痛薬を使用した日数

OG8276A-301試験では、有効性の副次評価項目として Day 84までに鎮痛薬を使用した日数を評価した[2.7.3 項: 2.2.3.4]。被験者は鎮痛薬の使用の有無を毎日電子日誌に記録し、使用した合計日

数を被験者別に算出した。

鎮痛薬を使用した日数は投与群間で同様であったが、特に月経痛のために使用した日数は本剤群がプラセボ群と比較して少なかった。結果を[表 2.5-4]に要約する。

表 2.5-4: Day 84 までに鎮痛剤を使用した日数（FAS）（Imputed in Completers）

Characteristic	DSG/EE (LS Mean [SE])	Placebo (LS Mean [SE])	Treatment Difference (95% CI)
Number of Days with Analgesic Use	8.7 (0.85)	8.4 (1.41)	0.2 (−2.9, 3.3)
Number of Days with Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain	4.5 (0.42)	6.1 (0.70)	−1.7 (−3.2, −0.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SE = standard error.
Source: [表 2.7.3-16]

月経困難症のタイプ、投与期間及び TFI の回数による部分集団別に鎮痛薬の使用を解析した結果を[2.7.3 項: 2.2.3.4.1.1, 2.2.3.4.1.2, 2.2.3.4.1.3]に示す。解析の結果、鎮痛薬の使用は本剤群で少ない傾向であり、特に原発性月経困難症の被験者及び TFI が3回であった被験者で少ない傾向となった。

2.5.4.3.3.3.2　投与終了時までの鎮痛薬を使用した日数

実薬投与期において鎮痛薬を使用した日数及び鎮痛薬の使用量は、本剤群とプラセボ-本剤群で同様であった（[2.7.3 項: 2.2.3.4.2]及び[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 13 項]）。

2.5.4.3.3.4　Day 85時点での患者の全般的印象スコア

PGI-C は、治験薬投与開始後に被験者が感じた月経痛の程度の変化を評価するために使用する自己評価式質問票である。PGI-C スコアは「はるかに良くなった（much better）」、「少し良くなった（a little better）」、「変わらない（no change）」、「少し悪くなった（a little worse）」、「はるかに悪くなった（much worse）」の5段階で、Day 85に電子日誌に記録した[2.7.3 項: 2.2.3.5]。

Day 85時点の PGI-C の回答を[表 2.5-5]に要約する。

本剤群では80%超の被験者が月経痛の改善を報告し、「はるかに良くなった」が63例（39.6%）、「少し良くなった」が65例（40.9%）であった。対照的に、プラセボ群で良くなったと報告した被験者は28.8%で、「はるかに良くなった」は2例（3.8%）のみ、「少し良くなった」は13例（25.0%）であった。

「変わらない」と報告した被験者の割合は、プラセボ群で本剤群よりも高かった（それぞれ65.4%、9.4%）。これらの結果は、本剤群ではプラセボ群と比較して月経痛が軽減されたと感じた被験者の割合が高かったことを示している。

表 2.5-5: Day 85 時点での患者の全般的印象スコア（FAS）

PGI-C Category	DSG/EE (N=159) n (%)	Placebo (N=52) n (%)	Difference (DSG/EE vs. Placebo) % [95% CI]
Much Better	63 (39.6)	2 (3.8)	35.8 [24.8, 44.5]
A Little Better	65 (40.9)	13 (25.0)	15.9 [0.8, 28.7]
No Change	15 (9.4)	34 (65.4)	-56.0 [-68.3, -41.5]
A Little Worse	10 (6.3)	1 (1.9)	4.4 [-4.2, 9.7]
Much Worse	2 (1.3)	0	1.3 [-5.7, 4.5]
Missing	4 (2.5)	2 (3.8)	—

Abbreviations: CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; PGI-C = Patient Global Impression of Change.
Source: [表 2.7.3-21]

2.5.4.3.3.5　TSQM-9満足度スコア

TSQM-9満足度スコアは、被験者の薬物療法に対する満足度を効果、利便性、全般的満足度の3つのドメインで評価するために使用される自己評価式質問票である。各ドメインのスコアは0～100の範囲で、値が高いほど満足度が高いことを示す。被験者は Day 85に TSQM-9を電子日誌に記入した[2.7.3 項: 2.2.3.6]。

2.5.4.3.3.5.1　Day 85時点の TSQM-9満足度スコア

FAS について Day 85時点の TSQM-9スコアを以下の[表 2.5-6]に要約する。

表 2.5-6: Day 85 の TSQM-9 満足度スコア（FAS）

TSQM-9 Domain (0-100)	DSG/EE (N=159) LS Mean (SE)	Placebo (N=52) LS Mean (SE)	Difference (DSG/EE vs. Placebo) LS Mean [95% CI]
Global Satisfaction	63.69 (1.725)	36.62 (2.848)	27.06 [20.82, 33.30]
Effectiveness	62.86 (1.576)	35.50 (2.602)	27.36 [21.66, 33.06]
Convenience	72.96 (1.367)	67.31 (2.256)	5.65 [0.70, 10.59]

Abbreviations: CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error; TSQM-9 = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.
Source: [表 2.7.3-22]

2.5.4.3.3.5.2　投与終了時の TSQM-9満足度スコア

実薬投与期では、全般的満足度、効果及び利便性に対する治療満足度スコアは、本剤群とプラセボ-本剤群で同程度であった（[2.7.3 項: 2.2.3.6.2]及び[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 13 項]）。

2.5.4.3.3.6　　健康状態調査票（SF-36）の概要

SF-36は、身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康の8つの下位尺度で健康関連の生活の質を評価するために使用する、検証済みの自己評価式調査票である。SF-36 v2.0調査票による評価はベースラインと Day 85に行われ、スコアは0（考えられる最も悪い健康状態）から100（考えられる最も良い健康状態）の範囲である。身体的側面サマリースコア及び精神的側面サマリースコアの2つの標準化されたサマリースコアも算出した[2.7.3 項: 2.2.3.7]。

ベースライン時点と Day 85時点の SF-36スコアを以下の[表 2.5-7]に要約する。

身体的側面サマリースコア

ベースライン時の身体的側面サマリースコア平均値（SD）は投与群間で同様であり、本剤群で50.08 (5.79)、プラセボ群で50.40 (5.60) であった。ベースラインから Day 85までの LS 平均値 (SE) の変化はそれぞれ3.13（0.45）と0.87（0.73）であり、投与効果の差は2.26（95% CI：0.66、3.85）であった。

精神的側面サマリースコア

ベースライン時の精神的側面サマリースコア平均値（SD）は両群で同様であり、本剤群で44.72（8.81）、プラセボ群で46.27（9.58）であった。ベースラインから Day 85までの変化量も両群で同様であり、LS 平均値（SE）の変化はそれぞれ1.04（0.76）と1.34（1.25）、投与効果の差は-0.30（95% CI：-3.04、2.44）であった。

各健康状態ドメインスコア

8つの下位尺度のうち身体の痛み及び日常役割機能（身体）について、本剤群ではプラセボ群と比較して正常化値のベースラインからのプラスの変化が大きく、投与効果の差の LS 平均値はそれぞれ4.90（95% CI：1.99、7.81）と2.67（95% CI：0.81、4.53）であった。その他の下位尺度の変化は全般に投与群間で同様であった[資料 5.3.5.1: P301V01OG8276A: 11.1.2.2.5 項]。

表 2.5-7: SF-36 スコアのベースラインからの変化（FAS）

Subscale Score	DSG/EE (N=159) Baseline Mean (SD)	Change from Baseline LS Mean (SE)	Placebo (N=52) Baseline Mean (SD)	Change from Baseline LS Mean (SE)	Treatment Difference (95% CI)
Physical Component Summary	50.08 (5.79)	3.13 (0.45)	50.40 (5.60)	0.87 (0.73)	2.26 (0.66, 3.85)
Mental Component Summary	44.72 (8.81)	1.04 (0.76)	46.27 (9.58)	1.34 (1.25)	−0.30 (−3.04, 2.44)
Physical Functioning	54.94 (4.68)	0.76 (0.32)	54.78 (5.54)	1.32 (0.52)	−0.56 (−1.70, 0.58)
Role Physical	48.63 (6.57)	3.22 (0.51)	47.44 (5.93)	0.55 (0.85)	2.67 (0.81, 4.53)
Bodily Pain	40.47 (10.07)	5.80 (0.81)	43.17 (10.48)	0.90 (1.32)	4.90 (1.99, 7.81)
General Health	48.58 (8.05)	1.71 (0.52)	49.78 (7.46)	1.73 (0.85)	−0.02 (−1.90, 1.85)
Vitality	48.03 (7.38)	1.43 (0.66)	49.63 (8.36)	2.45 (1.09)	−1.02 (−3.42, 1.38)
Social Functioning	47.85 (8.23)	1.64 (0.67)	49.34 (8.14)	0.30 (1.11)	1.34 (−1.10, 3.77)
Role Emotional	45.46 (8.85)	1.59 (0.70)	45.59 (9.35)	1.43 (1.15)	0.16 (−2.35, 2.68)
Mental Health	45.37 (8.02)	1.72 (0.69)	47.04 (8.66)	1.40 (1.14)	0.32 (−2.19, 2.83)

Abbreviations: CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error; SF-36 = Short Form Health Survey version 2.0.

Note: Inclusion of the final data from 1 participant that was collected after the primary analysis data cut-off date did not change the interpretation of the results [2.7.3 項: 2.2.3.7].

Source: [表 2.7.3-24]

2.5.4.4　　有効性の結論

有効性は、主に OG8276A-301試験の3ヵ月間のプラセボ対照 DBTP で示された。有効性の主要評価項目であるベースラインから Day 84までの TDS の変化に基づくと、本剤群はプラセボと比較して月経困難症の症状を統計学的に有意に改善した（P 値：＜0.001）。TDS 値の低下は臨床的に意味のある改善を示しており、月経痛が軽減され、月経痛緩和を目的とした鎮痛薬の使用頻度が低下した。

中等度以上の月経痛が生じた日数は本剤群でプラセボ群より少なく、重度の月経痛が生じた日数も数字的に小さかった。軽度の月経痛が生じた日数は群間で同様であった。副次評価項目として評価した Day 84までの膣出血は、すべての被験者で報告された。本剤群ではプラセボ群と比較して出血及び／又は点状出血が生じた日数が多かったが、出血がなかった期間は群間で同様であった。これらの結果は、柔軟な延長投与レジメンの経口避妊薬で予想される出血パターンと一致している。

患者報告アウトカムも、これらの結果を支持している。Day 85に PGI-C で月経痛が改善したと報告した被験者の割合は本剤群のほうが高く、80%超が「はるかに良くなった」又は「少し良くなった」と回答した。TSQM-9による評価では、全般的満足度、効果及び利便性の満足度スコアは本剤群のほうが高く、最も大きな差は全般的満足度及び効果でみられた。SF-36による評価では、本剤群でプラセボ群と比較して PCS スコアが大きく改善した。MCS のスコアは群間で同様であった。各健康状態領域のうち、身体の痛み及び日常役割機能（身体）では本剤群でより大きな改善がみられた。

実薬投与期では、本剤群及びプラセボ-本剤群の両群の被験者がおおむね月経痛の軽減傾向を示し、膣出血及び点状出血が生じた日数並びに鎮痛薬を使用した日数及び使用量は同程度であった。全般的満足度、効果及び利便性に対する治療満足度スコアも同程度であった[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 13 項]。

要約すると、本剤の投与により月経困難症の症状が緩和され、月経困難症のために鎮痛薬を使用する頻度が低下し、患者報告アウトカム（治療満足度及び SF-36の PCS スコア）も改善した。これらの結果は、本剤が試験対象集団において月経困難症の管理に有効であることを裏付けている[資料 5.3.5.1: P301V01OG8276A]。

2.5.5　　安全性の概括評価

本剤の安全性プロファイルは、第 III 相試験 OG8276A-301（DBTP と実薬投与期）、第 I 相 PK 試験である OG8276A-101試験、及び日本人を対象として以前に行われた第 I 相試験と第 III 相試験（RM9010、RM9152、RM9151）で評価され、そのほかにも国際共同第 III 相試験及び欧州で行われた第 III 相試験（SDGRR 2667、SDGRR 2727）などの多くの臨床試験で評価されている。詳細は[2.7.6 項]を参照のこと。

市販後データの検討でも新たな安全性の懸念は特定されず、安全性は DSG/EE 製剤で既知のプロファイルと一致していた。

2.5.5.1　　安全性解析対象集団（SAF）

安全性解析対象集団（SAF）には、無作為化された被検者のうち、治験薬（本剤又はプラセボ）が1回以上投与されたすべての被験者を含めた。OG8276A-301試験には、被験者211例（本剤159例、プラセボ52例）が登録された。これらの被験者のうち205例が DBTP から OLTP（この期間ではすべての被験者に本剤を投与）に移行した。OG8276A-301試験の実薬投与期で本剤を投与した209例全員（実薬投与解析対象集団）の安全性データも記載する。月経困難症のタイプ（原発性／続発性）及び投与期間に基づいた部分集団解析は、[2.7.4 項]に記載する。

本剤の安全性の評価に使用した臨床試験の一覧を[表 2.5-8]に示す。

表 2.5-8: 本剤の安全性情報を収集した臨床試験の要約

Study	Phase	Study Design	Treatment Regimen	Study Population	Sample Size (N)	Duration of Treatment
OG8276A-301	Phase 3 (Dysmenorrhea)	Double-blind, placebo-controlled followed by and open-label extension	DSG/EE 150/20 once daily	Patients with primary or secondary dysmenorrhea	211 allocated to treatment **DBTP**- DSG/EE: 159, Placebo: 52 **OLTP**- DSG/EE: 155 Placebo-DSG/EE: 50	3 months (DBTP) followed by 9 months (OLTP)
OG8276A-101	Phase 1 PK Study	Single-dose, food-effect study	Single administration of DSG/EE 150/20	Healthy premenopausal Japanese women	16	Single dose
RM-9010	Phase 1 PK/PD	Open-label	Single and continuous dose of DSG/EE 150/20	Healthy Japanese women (20–35 years)	18	1 cycle (19[redacted]-19[redacted])
RM-9152	Phase 3 Efficacy & Safety	Open-label	DSG/EE 150/20, cyclic regimen (21/7)	Healthy Japanese women	100	2 years (19[redacted]-19[redacted])
RM-9151	Phase 3 Long-Term	Open-label	DSG/EE 150/20, cyclic regimen (21/7)	Healthy Japanese women	240	3 years (19[redacted]-19[redacted])
SDGRR 2667	Phase 3(global)	Dose-comparison	DSG/EE combinations including DSG/EE 150/20	Premenopausal women (multiple countries)	18,632	Variable (comparative; multi-arm) (19[redacted]-19[redacted])
SDGRR 2727	Phase 3(Europe)	Open-label	DSG/EE 150/20	Healthy premenopausal women	1,736	Up to 4 years (yearly follow-up)

Abbreviations: DBTP = double-blind treatment period; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; N = number of participants; OLTP = open-label treatment period; PK = pharmacokinetics; Phase 1 = first phase of clinical trials; Phase 3 = third phase of clinical trials; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event.
Source: [表 2.7.4-1] [2.7.6 項]

2.5.5.2　　薬剤への曝露

2.5.5.2.1　　全体的な安全性評価計画

臨床安全性評価に使用したすべての試験を[表 2.5-8]に要約する。

本剤の安全性プロファイルは、国際共同臨床試験（SDGRR 2667、SDGRR 2727）、日本で行われた試験（RM9010、RM9152、RM9151 [2.7.6 項]）、及び1986年以降の各国における広範な市販後経験により十分に確立されている。

月経困難症を適応とする本 NDA は、主に第 III 相試験（OG8276A-301）と第 I 相 PK 試験（OG8276A-101）によって裏づけされている。本剤での既知の安全性プロファイルは、日本では DSG/EE 150/30、各国では DSG/EE 150/20について得られている市販後の安全性データによっても裏づけされている[2.7.4 項: 6]。各国では1986年に初めて承認されて以来、50億を超える DSG/EE 150/20製剤の月経周期シートが、日本では1999年以来、2億3600万を超える DSG/EE 150/30製剤の月経周期シートが避妊薬として販売されている。

2.5.5.2.2　　治験薬への曝露

2.5.5.2.2.1　　被験者の内訳

被験者の内訳は主に、第 III 相 OG8276A-301試験（DBTP と OLTP）で評価されており、追加で第 I 相 PK 試験（OG8276A-101）でも評価されている。

OG8276A-301試験（DBTP）では被験者の試験継続率は高く、無作為化した被験者の97.2%が投与期間を完了した。早期中止はまれであり、主な理由は AE、追跡不能、被験者による同意撤回又は服薬遵守違反であった[表 2.5-9]。DBTP 後、205例が OLTP に移行した。

全体として、被験者の84.4%が投与を完了した。実薬投与期の早期中止の主な理由は AE、被験者による同意撤回、追跡不能、医師の判断又は服薬遵守違反などであった[表 2.5-10]。

OG8276A-101試験では登録した被験者全員が治験実施計画書に記載された両投与条件下での投与を完了し、中止した被験者はいなかった。被験者の内訳を[2.7.4 項: 1.2.1]に詳述する。

表 2.5-9: 二重盲検投与期の被験者の内訳（FAS）

Characteristics	DSG/EE (N=159)	Placebo (N=52)	Total (N=211)
Completed DBTP, n (%)	155 (97.5)	50 (96.2)	205 (97.2)
Not completed DBTP, n (%)	4 (2.5)	2 (3.8)	6 (2.8)
Reason for not completing DBTP, n (%)			
Adverse Event	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
Lost to Follow-Up	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
Withdrawal by Participant	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Non-Compliance With Study Drug	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Duration of Treatment (days)			
Mean (SD)	90.2 (8.12)	90.0 (10.19)	90.1 (8.65)
Median	92.0	88.0	92.0
Min – Max	15 – 96	28 – 96	15 – 96

Abbreviations: DBTP = double-blind treatment period; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
Source: [表 2.7.4-2]

表 2.5-10:　実薬投与期の被験者の内訳（実薬投与解析対象集団）

Characteristics	DSG/EE (N=159)	Placebo--DSG/EE (N=50)	Total (N=209)
Completed Treatment, n (%)	132 (83.0)	46 (92.0)	178 (85.2)
Not Completed Treatment, n (%)	27 (17.0)	4 (8.0)	31 (14.8)
Reason for Treatment Discontinuation, n (%)			
Adverse Event	10 (6.3)	4 (8.0)	14 (6.7)
Lost to Follow-Up	4 (2.5)	0	4 (1.9)
Withdrawal by Participant	8 (5.0)	0	8 (3.8)
Non-Compliance With Study Drug	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Physician Decision	4 (2.5)	0	4 (1.9)
Duration of Treatment (days)			
Mean (SD)	325.8 (80.30)	253.5 (45.16)	308.5 (79.60)
Median	360.0	264.0	351.0
Min – Max	15 – 378	8 – 277	8 – 378

Active Treatment Period is defined as Day 1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group. In the Placebo-DSG/EE group, the day that the participant switched from Placebo to DSG/EE (Switch Day) is considered Day 1 for Active Treatment Period.
Percentages are based on the number of participants in the active treatment DSG/EE analysis set.
Abbreviations: DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
Modified from: [表 2.7.4-3]

2.5.5.2.2.2　曝露期間

OG8276A-301試験では、本剤群の被験者は12ヵ月間（DBTP で3ヵ月間及び OLTP で9ヵ月間）実薬を投与され、プラセボ群の被験者は9ヵ月間（OLTP のみで9ヵ月間）実薬を投与された。本剤の

投与期間は、柔軟な延長投与レジメン毎に両群間で一致していた。DBTP 中の平均投与期間は本剤群とプラセボ群で同様であった[表 2.7.4-5]。

実薬投与期の投与期間は、DBTP から継続して本剤が投与された被験者において、プラセボから本剤に切り替えた被験者よりも長く[表 2.7.4-7]、試験デザイン（DBTP と実薬投与期）間で一致していた[2.7.4 項: 1.2.2.2.1]。

実薬投与期に被験者で最も多く観察された投与間隔の延長は77～84日間であり、被験者の33.0%がこの期間を1回以上経験していた[2.7.4 項: 1.2.2.2.1]。

OG8276A-101試験では、計画どおりに治験薬を食後と空腹時に単回投与した。投与期間については、[2.7.4 項: 1.2.2.3]に記述する。

2.5.5.2.2.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験全体で、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でバランスがとれていた。被験者は主に、妊孕期のアジア人、非ヒスパニック女性であり、予定されている月経困難症の適応に一致していた。平均年齢及び BMI も試験全体で同様であった[2.7.4 項: 1.2.3]。

2.5.5.2.2.4　服薬遵守状況

本剤の服薬遵守率は、各試験及び各投与期間で一貫して高かった。OG8276A-301試験では、一部の被験者でまれに服薬忘れが報告されたが、合計平均服薬遵守率は DBTP も実薬投与期も97%超であった[表 2.5-11], [表 2.5-12]。服薬遵守状況を月経困難症の診断名別の部分集団で解析し、[2.7.4 項: 1.2.5.2]に詳述する。OG8276A-101試験でも服薬遵守率は同様に高く、わずかな逸脱はあったが全体のアドヒアランスには影響はなかった。

表 2.5-11:　二重盲検投与期の服薬遵守状況（SAF）

Characteristic	DSG/EE (N=159)	Placebo (N=52)
Participants with at Least One Tablet Missing, n (%)	70 (44.0)	24 (46.2)
Number of Days with Missing Tablets, Mean (SD)	2.4 (1.87)	2.8 (3.43)
Median (Min–Max)	2.0 (1–11)	1.0 (1–14)
Study Treatment Compliance (%), Mean (SD)	98.26 (2.38)	97.98 (3.48)
Median (Min–Max)	98.81 (86.9–100.0)	98.81 (82.1–100.0)
Compliance Category, n (%)		
<80%	0	0
≥80% and <90%	1 (0.6)	3 (5.8)
≥90% and ≤100%	158 (99.4)	49 (94.2)

Abbreviations: DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
Source: [表 2.7.4-12]

表 2.5-12:　実薬投与期の服薬遵守状況（実薬投与解析対象集団）

Characteristic	DSG/EE (N=159)	Placebo-DSG/EE (N=50)	Total (N=209)
Participants with at Least One Tablet Missing, n (%)	115 (72.3)	37 (74.0)	152 (72.7)
Number of Days with Missing Tablets, Mean (SD)	9.7 (10.56)	10.3 (10.25)	9.8 (10.45)
Median (Min–Max)	5.0 (1–52)	7.0 (1–40)	6.0 (1–52)
Study Treatment Compliance (%), Mean (SD)	97.30 (3.403)	96.66 (3.993)	97.15 (3.553)
Compliance Category, n (%):			
<80%	0	0	0
≥80% and <90%	7 (4.4)	5 (10.0)	12 (5.7)
≥90% and ≤100%	152 (95.6)	45 (90.0)	197 (94.3)

Abbreviations: DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation
Modified from: [表 2.7.4-14]

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　有害事象の解析

本項では、OG8276A-301試験の DBTP と実薬投与期で報告された AE の解析を記載する。実薬投与期の期間は、本剤群では最長12ヵ月間、プラセボ-本剤群では最長9ヵ月間であった。特に TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な有害事象（SAE）及び治験薬の投与中止に至った AE を中心として AE を評価した。

OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）では、AE を2つの投与期（食後と空腹時）で記録した。AE の詳細を[資料 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 5.2 項]に記載する。

2.5.5.3.1.1　比較的よく見られる有害事象

OG8276A-301試験の DBTP では、SAF に211例が含まれた。TEAE の頻度は、本剤を投与された被験者のほうがプラセボを投与された被験者より高かった（本剤群76.1%、プラセボ群50.0%、以下同様）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合も本剤群のほうがプラセボよりも高かった（52.8%、17.3%）。この期間中、重篤な TEAE、重度の TEAE、及び特に注目すべき TEAE（TEAESI）の報告はなかった。2例（各群1例）が TEAE のため投与を中止した。DBTP から得た安全性情報を、[表 2.5-13]及び[2.7.4 項: 2.1.1.1]に詳述する。

DBTP の部分集団解析を[2.7.4 項: 2.1.10, 2.1.11, 2.1.12]に詳述する。

OG8276A-301試験の実薬投与期（実薬投与解析対象集団、209例）では、被験者の92.8%で AE が報告された。AE が報告された被験者の割合は、本剤群とプラセボ-本剤群で同程度であった。治験薬と関連のある TEAE はそれぞれ67.9%と48.0%で観察された。重篤な TEAE はまれで（各群約2%）、重度の TEAE も同様にまれであった。TEAE のため治験薬投与を中止した被験者は14例（6.7%）

であった。死亡に至った TEAE はなかった。実薬投与期の AE を表 2.5-13及び[2.7.4 項: 2.1.1.3]に詳述する。

OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）では16例中5例（31.3%）で軽度の AE が報告され、そのうち3件は治験薬に関連があると判断された。重篤な TEAE、重度の TEAE、TEAESI、治験薬の投与中止に至った AE の報告はなかった。詳細を[資料 5.3.1.1: P101V01OG8276A, 5.2.2-5.2.3 項]に記載する。

表 2.5-13:　有害事象の要約（OG8276A-301 試験）

Characteristics	DBTP (DSG/EE, N=159)	DBTP (Placebo, N=52)	ATP (DSG/EE, N=159)	ATP (Placebo-DSG/EE, N=50)
Participants with Any AE, n (%)	126 (79.2)	27 (51.9)	148 (93.1)	46 (92.0)
TEAE During Treatment Period, n (%)	121 (76.1)	26 (50.0)	145 (91.2)	39 (78.0)
Serious TEAE, n (%)	0	0	3 (1.9)	1 (2.0)
Severe TEAE, n (%)	0	0	2 (1.3)	1 (2.0)
TEAE of Special Interest, n (%)	0	0	1 (0.6)	1 (2.0)
Drug-Related TEAE, n (%)	84 (52.8)	9 (17.3)	108 (67.9)	24 (48.0)
Serious Drug-Related TEAE, n (%)	0	0	1 (0.6)	1 (2.0)
Severe Drug-Related TEAE, n (%)	0	0	0	1 (2.0)
TEAE Leading to Discontinuation, n (%)	1 (0.6)	1 (1.9)	10 (6.3)	4 (8.0)
Serious TEAE Leading to Discontinuation, n (%)	0	0	2 (1.3)	1 (2.0)
TEAE of Special Interest Leading to Discontinuation, n (%)	0	0	1 (0.6)	1 (2.0)
TEAE Leading to Death, n (%)	0	0	0	0
Drug-Related TEAE Leading to Death, n (%)	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; ATP = active treatment period; DBTP = double-blind treatment period; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; n = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Modified from: [表 2.7.4-15, 16]

2.5.5.3.1.2　　報告頻度の高い有害事象

DBTP 中、TEAE の報告頻度は本剤群でプラセボ群と比較して高かった（76.1%、50.0%）。多くみられた TEAE は、本剤を投与した被験者で月経中間期出血、次に上咽頭炎と悪心、プラセボ群で上咽頭炎と月経中間期出血であった。DBTP 中に5%以上の被験者で生じた TEAE の詳細は[表 2.5-14]に要約し、追加情報を[2.7.4 項: 2.1.2.1]に記載する。

部分集団解析で原発性月経困難症と続発性月経困難症を比較したところ、TEAE の発現割合やパターンに著明な差はなかった。詳細を[2.7.4 項: 2.1.2.2]に記載する。

表 2.5-14:　　二重盲検投与期に報告頻度が高かった TEAE（SAF）

Preferred Term	DSG/EE (N=159), n (%)	Placebo (N=52), n (%)	Total (N=211), n (%)
Participants with at Least One TEAE	121 (76.1)	26 (50.0)	147 (69.7)
月経中間期出血	63 (39.6)	6 (11.5)	69 (32.7)
上咽頭炎	24 (15.1)	6 (11.5)	30 (14.2)
悪心	14 (8.8)	0	14 (6.6)
インフルエンザ	8 (5.0)	1 (1.9)	9 (4.3)
頭痛	8 (5.0)	1 (1.9)	9 (4.3)
胃腸炎	4 (2.5)	3 (5.8)	7 (3.3)

Abbreviations: DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; n = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: [表 2.7.4-17]

実薬投与期では、TEAE が報告された被験者は、本剤群で91.2%、プラセボ-本剤群で78.0%であった。報告が多かった TEAE のパターンは DBTP 中と同様であり、月経中間期出血の報告頻度が高かった。その他の報告頻度が高かった TEAE は、上咽頭炎、悪心、頭痛、インフルエンザ及び COVID-19などであった。実薬投与期に報告頻度が高かった TEAE（5%以上）を[表 2.5-15]に要約し、追加情報を[2.7.4 項: 2.1.2.3]に記載する。

全体として、両試験期間中すべての投与群で最も報告頻度が高かった TEAE は月経中間期出血であった。その他の多くみられた TEAE は上咽頭炎、悪心、インフルエンザ及び頭痛であり、本剤の AE プロファイルと一致していた。

OG8276A-101試験では、5例（31.3%）で軽度の TEAE が報告された。報告頻度が高かった TEAE は消化不良、血管穿刺部位内出血、不規則月経、咳嗽及び気分動揺であった。食後投与と空腹時投与に発現した TEAE を[2.7.4 項: 2.1.2.4]に詳述する。

表 2.5-15:　実薬投与期に報告頻度が高かった TEAE（5 例以上）（実薬投与解析対象集団）

Preferred Term	DSG/EE (N=159), n (%)	Placebo-DSG/EE (N=50), n (%)	Total (N=209), n (%)
Participants with at Least One TEAE	145 (91.2)	39 (78.0)	184 (88.0)
月経中間期出血	86 (54.1)	21 (42.0)	107 (51.2)
上咽頭炎	44 (27.7)	13 (26.0)	57 (27.3)
悪心	14 (8.8)	1 (2.0)	15 (7.2)
頭痛	13 (8.2)	1 (2.0)	14 (6.7)
インフルエンザ	10 (6.3)	2 (4.0)	12 (5.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	8 (5.0)	4 (8.0)	12 (5.7)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; n = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Modified from: [表 2.7.4-18]

2.5.5.3.1.3　治験薬投与に関連する有害事象

DBTP 中、治験薬に関連する TEAE の発現頻度は本剤群のほうがプラセボ群よりも高かった（52.8%、17.3%）。治験薬に関連する TEAE として報告頻度が高かった TEAE は月経中間期出血、次に悪心であり、主に本剤が投与された被験者で報告された。治験薬に関連する TEAE は全般に軽度で、この期間に治験薬に関連する重度の TEAE はなかった。発現割合及び追加情報を[2.7.4 項: 2.1.3.1]に詳述する。

実薬投与期では、治験薬に関連する TEAE の報告頻度は高く、継続して本剤が投与された被験者のほうがプラセボから本剤に切り替えた被験者よりも発現割合は高かった（67.9%、48.0%）。高頻度に報告された治験薬に関連する TEAE は、月経中間期出血及び悪心であった。プラセボから本剤に切り替えた被験者1例で、治験薬に関連する重度の TEAE が報告された[2.7.4 項: 2.1.4.2]。全体として、実薬投与期に観察された治験薬に関連する TEAE は、本剤で既知の安全性プロファイルと一致していた。詳細を[2.7.4 項: 2.1.3.2]に記載する。

OG8276A-101試験では、治験薬に関連する TEAE が3例で3件報告され、不規則月経及び気分動揺などであった。これらの事象は軽度で、治験薬と関連している可能性あり又はおそらく関連ありと判定された。追加情報を[2.7.4 項: 2.1.3.3]に記載する。

2.5.5.3.1.4　重症度及び／又は毒性

DBTP 中に報告された TEAE の多くは軽度（52.6%）又は中等度（17.1%）であり、重度の TEAE はいずれの投与群でも生じなかった。高頻度に報告された中等度の TEAE は上咽頭炎（主に本剤群）及び胃腸炎（本剤群及びプラセボ群）であった。TEAE の程度を[2.7.4 項: 2.1.4.1]に詳述する。

実薬投与期での TEAE も多くが軽度又は中等度であった（57.9%、28.7%%）。重度の TEAE はまれであり、両群全体で3例（1.4%）に報告された。詳細を[2.7.4 項: 2.1.4.2]に記載する。

OG8276A-101試験で報告された治験薬に関連する TEAE はいずれも軽度であった[2.7.4 項: 2.1.4.3]。

2.5.5.3.1.5　死亡及び重篤な有害事象

OG8276A-301試験（DBTP 及び実薬投与期）でも OG8276A-101試験でも死亡の報告はなかった[2.7.4 項: 2.1.5]。

重篤な有害事象

OG8276A-301試験の DBTP では重篤な TEAE の報告はなかった。

実薬投与期では、4例（1.9%）に重篤な TEAE が報告され、3例は本剤継続群、1例はプラセボ-本剤群であった。これらの重篤な事象は、歯冠周囲炎、椎骨脳底動脈解離、肺塞栓症、及び深部静脈血栓症などであった[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 12.2.1 項]。肺塞栓症及び深部静脈血栓症は継続して本剤が投与された被験者1例で発現し、治験薬に関連すると判定された。もう1件の深部静脈血栓症も治験薬に関連すると判定され、当該事象は被験者がプラセボから本剤に切り換えた後に発現した。この被験者は、本事象を発現する 1 週間前に COVID-19感染症に罹患していた。血栓塞栓事象は AESI であるとも判定された。これらの血栓塞栓事象については[2.7.4 項: 2.1.6.1.2]に詳述する。

OG8276A-101試験では、重篤な TEAE の報告はなかった。

2.5.5.3.1.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

OG8276A-301試験では DBTP 中に本剤群とプラセボ群で1例ずつ、合計2例（0.9%）が TEAE のために治験薬の投与を中止した。本剤群の1例は軽度の悪心と頚部痛のため治験薬の投与を中止し、いずれの事象についても治験薬と関連している可能性があると判定された。プラセボ群の1例は中等度の高血圧のため治験薬の投与を中止したが、この事象については治験薬投与との関連はないと判定された。DBTP 中に治験薬の投与中止に至った TEAE については[2.7.4 項: 2.1.7.1.1]に詳述する。また、Primary CSR のデータベースロック後、DBTP 中に本剤の投与を受けた1例に軽度のうつ病が特定された。本被験者については Supplemental CSR に含まれている[資料5.3.5.1: P301OG8276A]。

実薬投与期では、継続して本剤が投与された10例［6.3%（10例中2例は DBTP 中に本剤の投与、8例は OLTP 中に本剤の投与）。DBTP については[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 16.2.7.1 項]、OLTP については[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 16.2.7.1 項]をそれぞれ参照のこと）］）とプラセボから本剤に切り換えた4例（8.0%）の計14例（6.7%）が、TEAE のために治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った TEAE の内訳は、継続して本剤が投与された被験者では月経中間期出血（1.3%）、悪心、肝機能異常、頚部痛、頭痛、椎骨脳底動脈解離、うつ病、重度月経出血、鼻中隔弯曲、肺塞栓症及び深部静脈血栓症［各1例（0.6%）］などであった。プラセボから本剤に切り換えた群では、腹部不快感、倦怠感、自律神経失調、肝臓血管腫及び深部静脈血栓症［各1例（2.0%）］などであった。実薬投与期に治験薬の投与中止に至った TEAE を[2.7.4 項: 2.1.7.1.2]に詳述する。

OG8276A-301試験では、治験薬の投与中止又は用量変更に至った TEAE はなかった。

2.5.5.3.1.7　　特に注目すべき有害事象（AESI）

OG8276A-301試験において特に注目すべき有害事象（AESI）は、静脈血栓塞栓症イベント（VTE）、動脈血栓塞栓症イベント（ATE）及び Hy's Law に該当する可能性がある事象などであった。DBTP 中に AESI の報告はなかった[2.7.4 項: 2.1.8.1]。

実薬投与期には2例（1.0%）で AESI が報告された。1例は継続して本剤が投与された被験者で、深部静脈血栓症と肺塞栓症が発現し、もう1例はプラセボから本剤に切り換えた被験者で、投与を本剤に切り換えた後に深部静脈血栓症が発現した。いずれの被験者も治験薬の投与を中止した。これらの血栓塞栓 AESI を[2.7.4 項: 2.1.8.2]に詳述する。

OG8276A-101試験では、AESI の報告はなかった。

2.5.5.4　　臨床検査値の評価

OG8276A-301試験の DBTP では、血液学的検査、血清生化学検査及び尿検査のパラメータに臨床的に重要な異常又は傾向はみられず、臨床検査に関連する AE の報告もなかった。臨床検査値の評価については[2.7.4 項: 3.1]に詳述する。

実薬投与期では、1例で血液学的検査及び尿検査に臨床的に重大な所見が報告された[2.7.4 項: 3.1.2, 3.3.2]。さらに、臨床的に重要な肝機能異常の TEAE が6例で8件報告された。これらの TEAE は軽度又は中等度であった[2.7.4 項: 3.2.2]。薬剤に起因する症候性の肝細胞損傷は報告されなかった。OG8276A-101試験では、臨床的に重要な臨床検査値の変化はなかった。

2.5.5.5　　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の観察

OG8276A-301試験の DBTP では、バイタルサインや体重に臨床的に重大な変化は認められなかった。本剤群の2例でバイタルサイン値の著明な異常がみられたが、臨床的な意味はないと判定された。各群1例で TEAE として高血圧が報告された。詳細を[2.7.4 項: 4.1]に記載する。

実薬投与期では、TEAE として報告された臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の異常値に高血圧及び体重増加が含まれており、両事象とも3例（1.9%）で報告された。これらの事象に関する詳細を[2.7.4 項: 4.2]に記載する。

この期間では、そのほかに安全性に関連のある著明な身体所見の報告はなかった。

OG8276A-101試験では、身体検査で臨床的に重大な所見はなく、2投与期の間でバイタルサインに意味のある差は観察されていない。

2.5.5.6　　特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因：月経困難症のタイプ別に安全性アウトカムを解析したところ、群間で臨床的に意味のある差はなかった。

外因性要因：本試験では柔軟な投与レジメン［投与期間（連続投与期間80日未満／80日以上）、

4日間の休薬期間の回数］を採用したが、安全性に有意差はなかった。

薬物相互作用：本剤について特に薬物相互作用を検討した試験は行われておらず、既知の相互作用は確立された PK データに基づいている。ミクロソーム酵素、特にチトクロム P450（CYP）酵素を誘導する薬剤、例えば抗痙攣薬（例：フェニトイン、カルバマゼピン）、感染症治療薬（例：リファンピシン）及び植物性製品（例：セイヨウオトギリソウ）などは本剤の血漿中濃度を低下させ、有効性を損なう可能性がある。HIV 治療薬（例：リトナビル、エファビレンツ）及び C 型肝炎ウイルス治療薬（例：boceprevir）は、DSG/EE 成分の血漿中濃度を変える可能性がある。強力又は中等度の CYP3A4阻害薬（例：ケトコナゾール、フルコナゾール）は本剤の血清中濃度を上げる可能性があり、逆に本剤はシクロスポリンなどの血漿中濃度を上げ、ラモトリギンなどの血漿中濃度を下げる可能性がある。

妊娠中及び授乳中の使用：OG8276A-301試験では妊娠した被験者はいなかった。本剤は妊娠中の投与は禁忌であり、本剤投与中に妊娠が確認された場合には投与を中止しなければならない。しかし、多くの疫学研究では、妊娠初期に意図せずに COC を服用していた場合でも先天異常リスクの上昇は示されていない。

COC は母乳の量を減少させ、その組成を変える可能性がある。一般的には、完全に断乳するまで COC の投与は推奨されない。母乳に少量のステロイドが移行する場合があるが、これが乳児の健康に悪影響を及ぼすというエビデンスはない。本剤の臨床試験では、授乳時の安全性は評価されていない。

過量投与及び薬物乱用：過量投与の AE の報告はない。過量投与後の症状には、悪心、嘔吐又は軽度の膣出血などがある。本剤について乱用の可能性は検討されていないが、作用機序に基づくと乱用又は依存のリスクはないと考えられる。誤用や乱用を示す兆候も認められていない。

離脱及び反跳現象：臨床データからは、本剤中止後の離脱症状や反跳現象はみられていない。

自動車の運転又は機械操作に及ぼす影響：臨床データからは、本剤には自動車運転能力、機械操作及び認知機能に対する悪影響はないことが示唆されている。

詳細は[2.7.4 項: 5]を参照のこと。

2.5.5.7　参照試験からの補助的な安全性データ

本剤の安全性プロファイルは、主要試験の OG8276A-301試験及び補助的 PK 試験の OG8276A-101試験に加え、以下の参照試験のデータによって更に支持される[表 2.7.4-28], [2.7.6 項]。

RM-9010試験（第 I 相、日本）：乳房痛、悪心及び不正出血などの AE が報告されたが、これらの事象によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。観察された臨床検査値の変化は臨床的に重要ではなかった。全体的な安全性所見は、本剤について確立されている安全性プロファイルと同様であった[資料 5.3.4.1: RM9010]。

RM-9152試験（非盲検第 III 相試験、日本人女性）：報告頻度が高かった AE は頭痛、悪心、乳房痛及び不正出血などであった。臨床検査値の変化は、予想されたホルモン作用と一致していた（性ホルモン結合グロブリン、セルロプラスミン及びチロキシン結合グロブリンの増加）。肝機能障害及び脂肪代謝異常などの事象がまれに単発的に生じた。バイタルサインに臨床的に重大な変化は

なかった。

RM-9151試験（長期、非盲検）：報告頻度が高かった AE は悪心、頭痛、乳房痛及び不正出血などであった。臨床検査関連の AE はまれであり、インスリンとトリグリセリドの増加などが報告されたが、臨床的に意味のある安全上の懸念はなかった。

SDGRR 2667試験（国際共同用量比較）: AE プロファイルは本剤について知られている安全性と一致しており、悪心、頭痛、神経過敏、うつ病及び乳房圧痛などが生じたが、発現割合は低かった。非重篤な理由による中止がまれに報告され、主に不正出血、頭痛、体重増加、悪心、うつ病、乳房圧痛及び性欲減退などに関連していた。高血圧及び深部静脈血栓症の発現割合は観察試験で報告された発現割合よりも低かった。

SDGRR 2727試験（欧州、第 III 相）：悪心、頭痛、神経過敏、うつ病及び乳房圧痛などが報告されたが発現割合は低かった。血圧に対して臨床的に重大な影響はなかったが、体重がわずかに増加した。年間中止率は4年間で次第に低下した。

これらの参考試験は総合的に、本剤について知られている安全性プロファイルと忍容性を一貫して支持している。

2.5.5.8　市販後データ

海外の市販後データ

本剤は1986年以降、日本を除く50ヵ国を超える国々で、21日又は28日周期の固定レジメンで販売されている。各国では1986年2月11日から2025年9月30日までに避妊を適応症として50億を超える月経周期シートが販売されている。定期的安全性最新報告（PSUR）最新版（報告期間：2024年10月1日～2025年9月30日）における市販後データの解析では、確立された安全性プロファイルが確認されており、安全性の懸念として特定されたリスクは予定外妊娠、ATE 及び VTE など、重要な潜在的リスクは乳癌などとされている。18歳未満の女性による本剤の使用は不足情報である。この安全性最新報告では、新たな安全上の懸念は特定されていない[2.7.4 項: 6.1]。

各国の市販後データ（日本）

現在、DSG/EE 150/20の月経困難症を適応症とした柔軟な延長投与レジメンは日本を含め、いずれの市場でも承認されておらず、市販後データは得られていない。しかし、日本では1999年からDSG/EE 150/30配合剤が避妊薬として市販されており、2025年9月30日時点で2億3600万を超える月経周期シートが販売された。この期間中に、7,105例から12,786件の AE が報告されており、そのうち508件は重篤な事象であった[1]。報告頻度が高かった SAE（10件以上）は深部静脈血栓症（57件）、肺塞栓症（56件）、血栓症（30件）、脳梗塞（21件）、未承認の適応に対する製品使用（18件）、頭痛（13件）、流産（11件）、虫垂炎（10件）及び月経中間期出血（10件）であった[2.7.4 項: 6.2]。

重要な特定されたリスク

避妊を効能・効果とした本剤について、重要な特定されたリスクは、予定外妊娠（月経困難症

[1] 申請者のグローバル安全性監視データベースにおいて、販売開始から 2025 年 9 月 30 日までに日本の医療関係者と消費者からの自発報告及び非介入報告として累積した AE の症例を検索した。

の適応症には関連がない）及び動脈血栓事象と静脈血栓事象などである。申請者のグローバル安全性監視データベースにおいて、販売開始から2025年9月30日までに日本の医療関係者と消費者からの自発報告及び非介入報告として累積した AE の有効な症例を ICH 国際医薬用語集（MedDRA v28.0）の「塞栓および血栓［MedDRA 標準検索式（SMQ）］」（広域検索）で PT 別に検索した[2.7.4項: 6.2]。この結果、204例で268件の AE の報告が確認され、そのうち245件は重篤な AE と考えられた。致死的な症例は4例特定され、そのうち3例は肺塞栓に関連していた。

2025年9月30日までの日本における血栓関連 AE に関する累積報告頻度は、1万婦人年あたり0.15件と推定された[表 2.7.4-27]。

全体として、日本では血栓関連事象の報告はまれであり、ホルモン避妊薬を投与している患者に発現している事象と一致している。また、現在の DSG/EE 製剤の添付文書には、動脈及び静脈の血栓症及び血栓塞栓症（心筋梗塞、脳卒中、深部静脈血栓症、肺塞栓症など）のリスクが上昇するとされており、上記の報告は、これらの注意喚起とも一致する。このデータは新たな安全性シグナルを示していない。

重要な潜在的リスク

避妊を適応症とする本剤の重要な潜在的リスクは乳癌などである。申請者のグローバル安全性監視データベースにおいて、販売開始から2025年9月30日までに日本の医療関係者と消費者からの自発報告及び非介入報告として累積した AE の有効な症例を ICH 国際医薬用語集（MedDRA v28.0）の「悪性乳房腫瘍（SMQ）」（広域検索）で PT 別に検索した。この結果、重篤な症例が2例報告された。1例は39歳の女性で、マーベロン21を開始してから5ヵ月後に浸潤性乳管癌と診断されており、もう1例は詳細が不十分で評価できなかった。

現在の DSG/EE 製剤の添付文書には、ホルモン避妊配合剤の投与により乳癌のリスクが上昇する可能性を示唆する報告がある旨が記載されており、全体として、日本で乳癌に関して報告されている事象はこの表記に一致する。このデータは新たな安全性シグナルを示していない。

2.5.5.9　全体的な安全性の結論

本剤の臨床試験及び広範な市販後経験に基づいた安全性プロファイルは、確立されているベネフィット・リスクプロファイルと一致している。OG8276A-301試験で報告された AE は主に軽度から中等度であり、頻度が高かった治験薬と関連のある TEAE は月経中間期出血と悪心であった。SAE はまれであり、2例で静脈血栓塞栓症（LEP 及び経口避妊薬の既知のリスク）の AESI が3件みられ、そのうち1例は AE 発現の 1 週間前に COVID-19感染症に罹患していた。

内因性要因（月経困難症のタイプ）及び外因性要因（投与期間、TFI の回数）に基づいて部分集団解析を行ったところ、新たな安全性の懸念はみられなかった。臨床検査、バイタルサイン、身体検査、及び過量投与や薬物乱用リスクの評価でも、重大な所見や安全性シグナルはみられなかった。

市販後調査では、確立された安全性プロファイルが引き続き裏付けられ、血栓塞栓イベントは重要な特定された事象であり、乳癌は重要な潜在的リスクであった。新たな又は予期されない安

全性シグナルは、最新の国際的な PSUR で特定されていない。

全体として本剤の柔軟なレジメンの安全性プロファイルは良好であり、ホルモン避妊薬配合剤で予想される安全性プロファイルと一致していた。目的とする治療薬としての本剤のベネフィット・リスクバランスは依然として良好である。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療薬としての目的

本申請において、治療薬としての本剤の目的は、生活の質に重大な影響を及ぼす月経痛を特徴とする月経困難症を管理することである。本項では、疾病負荷と現在使用できる治療選択肢を概観する。

2.5.6.1.1　疾患又は医学的状態

月経困難症はよくみられる婦人科疾患であり、生活の質と日常生活動作が大きく損なわれる月経痛を主な特徴とする。月経困難症は、原発性（骨盤に基礎疾患がない）と続発性（子宮内膜症又は骨盤癒着症などに付随する）に分類される。原発性月経困難症の主な原因は子宮内膜の過剰な PG（特に PGF2α）産生であり、過剰な PG により子宮の収縮性、子宮内膜の虚血が亢進し、全身症状が現れる。続発性月経困難症は、生殖器内の構造的又は病的な異常が原因で生じる。

月経困難症の有病率は高く、月経のある女性の約50%が罹患しており、約10～20%の症例では日常生活に支障がでるほど重度の症状が現れる。月経困難症は、やむを得ない欠勤や生活の質の低下につながる。

2.5.6.1.2　現在の治療法

月経困難症の一般的な第一選択薬は、PG 合成を阻害し、子宮収縮を抑える NSAID である。しかし、約40%の女性では適切な緩和が得られず、NSAID は特に長期に使用すると消化器官に有害作用がある。

LEP 配合剤などのホルモン避妊薬は、排卵を抑制して PG 値を低下させ、子宮の収縮と症状を緩和するため、月経困難症の治療として広く使用されてきた。COC の長期継続レジメン又は連続投与レジメンは従来の月経周期投与と比較して、症状の管理に追加のベネフィットがある。

日本で現在使用できる LEP 治療薬は、ドロスピレノン／EE（ヤーズフレックス®）、ノルエチステロン／EE（ルナベル®）及び LNG／EE（ジェミーナ®）等の月経周期投与及び長期継続投与である。月経困難症は使用可能な治療薬があるにもかかわらず治療につながりにくく、罹患している日本人女性のうち治療薬を使用している女性は約6%に過ぎない。

月経困難症の大きな疾病負荷及び既存の治療法の限界に鑑み、有効性、忍容性及び投与の柔軟性が改善された治療に対するアンメットメディカルニーズがあることは明らかである。

2.5.6.2　本剤のベネフィット

臨床開発プログラムでは、原発性及び続発性月経困難症治療薬としての本剤の有効性と安全性が示された。本剤は月経困難症における疼痛緩和及び鎮痛剤使用頻度の低下、さらに個々の使用者が選択することができる柔軟な投与レジメンという点で大きなベネフィットがあり、安全性プロファイルは既存の LEP 避妊薬と同様であった。

2.5.6.2.1　月経困難症に対する有効性

主要第 III 相試験の二重盲検プラセボ対照試験 OG8276A-301では、本剤はプラセボと比較して月経痛を有意に緩和した（TDS による評価）。原発性月経困難症と続発性月経困難症を含めた試験対象集団全体で一貫した有効性がみられた。

2.5.6.2.2　鎮痛薬の使用頻度低下

本剤はプラセボと比較して月経痛のための鎮痛薬の使用頻度を低下させた。NSAID には長期使用に伴う消化器リスクと心血管リスクが知られているため、鎮痛薬の使用頻度の低下は特に重要である。

2.5.6.2.3　生活の質の向上

第 III 相試験で評価した患者報告アウトカム（SF-36 v2.0、PGI-C 及び TSQM-9）では、日常機能、及び疼痛による生活の支障に関するスコアが改善し、治療満足度や効果も良好であり、本剤はプラセボと比較して生活の質に良い影響を及ぼすことが示された。

2.5.6.2.4　現在の治療法を超えるベネフィット

日本では、月経困難症に対して複数の治療薬が選択可能であり、このうちジェミーナ配合錠®［レボノルゲストレル/EE（LNG/EE）］とヤーズフレックス配合錠®［ドロスピレノン/EE］は、通常の28日周期に加えて延長投与が可能な低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤である。

これら二つの製剤は固定された投与スケジュールのみ使用できるため、投与方法における柔軟性は高くない。ジェミーナ配合錠は21日間または77日間の連続投与後に7日間の休薬期間を設ける必要があり、この周期は変更できない。

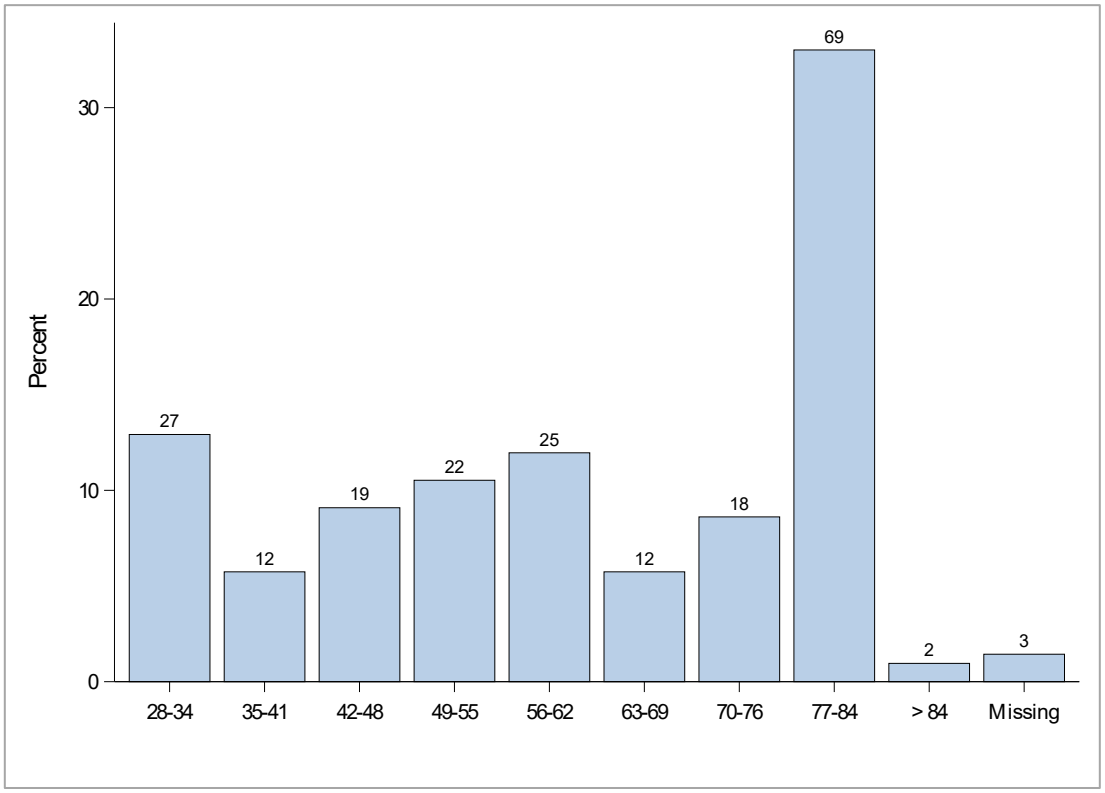
ヤーズフレックス配合錠は、24日間投与と4日間休薬を1サイクルとする通常レジメンでの使用が可能である。また延長投与として、少なくとも24日間連続で投与した後、3日間続けて出血が認められた場合、又は連続投与が120日間に達した場合は4日間の休薬が必要となる。一方、本剤は、投与レジメンの観点から患者主導のアプローチを提供するものであり、患者は24日から80日までの連続投与期間の中で、自身のニーズに応じて周期の長さを選択できる。この仕組みにより、女性は自身のスケジュール、症状、生活上の優先事項に合わせて月経を積極的にコントロールすることが可能となる。

具体的には、患者は次のいずれかのレジメンを選択できる。(1) 24日投与＋4日休薬を1サイクル

とする投与方法、(2) 24日から80日の任意の期間で連続投与し、その後4日間休薬する stop and go レジメン、(3) 80日間連続投与後に4日間休薬する延長投与レジメン。これらの選択肢により、破綻出血が生じたとしても投与を中断する必要はなく、月経痛を伴う出血を避けながら治療を継続することが可能となる。日本では800万人の女性が月経困難症に罹患しているが、現在治療を受けているのはそのうちわずか11～20%である(3), (20)。この状況を踏まえると、柔軟な延長投与が可能な本剤の新規上市は、患者の治療選択肢を拡大する意義が大きいと考えられる。本剤は、女性が自ら月経周期を管理しやすい投与レジメンを提供するものであり、多様なライフスタイルや治療に対する希望を持つ患者に適した選択肢となる。現在使用可能な治療法と比較して、より柔軟な投与方法を選べる点が特徴であり、患者のニーズに応じた治療の実現に寄与する。

図 2.5-1に示すように、OG8276A-301試験では、ほとんどの被験者が試験期間中に1回以上28日を超える連続投与期間を選択した。これらの結果は、本剤の柔軟な投与レジメンが患者の多様なニーズに十分合致していることを示唆している。

図 2.5-1 実薬投与期の最長の投与周期の長さの棒グラフ（事後解析）（実薬投与解析対象集団）



Note: The x axis is the longest cycle length participants chose during active treatment period. The y axis is the percentage of participants. The numbers above the bars are the number of participants.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: f_14_3_1_1]

第 III 相 OG8276A-301試験は、本剤と他の有効成分を含む治療薬を比較評価するように設計さ

れていなかったため、他の薬剤と直接比較をした考察をすることはできない。しかし、出血エピソードに関していくつかの類似点を特定することができる。OG8276A-301試験の投与最初の84日間中、DSG/EE 群はプラセボ群と比較して、出血及び／又は点状出血の日数が多く、出血及び／又は点状出血のエピソードが長かった。

現在公表されている試験結果からは LNG/EE、DSG/EE、及びドロスピレノン/EE は直接比較できないが、これらの他の製剤のいずれかによる治療が開始されると不正出血の発生率が上昇することが報告されている(21), (22), (23)。本剤の場合、OG8267A-301試験の二重盲検投与期の最初の84日間における出血及び／又は点状出血の合計日数及びエピソードの期間の LS 平均値（SE）は、それぞれ24.3（1.13）日及び6.19（0.300）日であった。月経困難症の治療におけるジェミーナ配合錠を評価した試験では、投与開始後最初の3ヵ月間に、周期群（50.0%）及び連続群（90.7%）において、プラセボ群（25.0%）と比較して不正出血の発生率が有意に上昇したことが報告された(24)。一方、ヤーズフレックス配合錠については、投与開始後最初の140日間における出血及び／又は点状出血の日数及び出血及び／又は点状出血のエピソードの期間の平均値（SD）は、延長レジメン群でそれぞれ46.8（16.2）日及び7.8（2.1）日、周期レジメン群で46.0（14.9）日及び5.3（1.6）日であった(25)。

DSG/EE の臨床的有用性の評価を補完するため、実薬投与期間中の出血と月経痛の時間的関係を示すための追加のデータの可視化を行った。投与開始時には、多くの被験者が高レベルの月経痛を経験していたが、治療の継続により月経痛の強さが徐々に減少した。この傾向は、投与の過程で月経困難症症状が徐々に緩和されることを示唆している[図 2.7.3- 2]。また、治療の継続により、月経痛を伴う破綻出血エピソードの減少傾向も報告された[図2.7.3- 4]。

本剤はアンメットニーズに応えている：

- 本剤で可能となる柔軟な投与レジメンと疼痛緩和の効果は、DSG/EE が避妊薬として示す既知の作用機序と整合している（ただし本試験では避妊薬としての有効性は評価していない）。本剤では、女性が周期レジメン、延長レジメン、又は最長80日までの連続投与レジメンを自らの意思で選択できる。これにより、消退出血を起こす時期を柔軟に調整しやすくなり、症状が生じやすい時期をより適切にコントロールできる可能性が広がる。
- 高用量 NSAID の長期投与に代わる、安全で忍容性の高い治療薬である。

要約すると、本剤には重要な臨床的ベネフィット及び優れた忍容性が示されており、生活の質に意味のある改善をもたらす可能性がある。本剤が月経困難症の治療薬に加われば、使用できる治療選択肢が更に増える。

2.5.6.3　　本剤のリスク

第 III 相試験、食事の影響を評価した第 I 相試験（OG8276A-101）、及び市販後経験を含む補助的な安全性データに基づいて評価した本剤の安全性プロファイルは、市販されているその他の LEP 配合剤と一致している。新たな又は予期されない安全性の懸念は特定されていない。

2.5.6.3.1　　試験治療下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE の発現頻度は本剤のほうがプラセボよりも高かった。多くみられた TEAE は、月経中間期出血、上咽頭炎、悪心及び頭痛であった。月経中間期出血の頻度は、投与期間が長く TFI が少ないほど増加した。

2.5.6.3.2　　重篤な有害事象

DBTP では SAE の報告はなかった。実薬投与期では治験薬に関連する SAE の発現割合は低く、VTE（深部静脈血栓症、肺塞栓症）のみであり、ホルモン避妊薬配合剤について知られているリスクと一致していた。

2.5.6.3.3　　休薬期間が安全性に及ぼす影響

予定された TFI の回数が少ない被験者では、治験薬に関連する TEAE、特に月経中間期出血の頻度が高かった。TFI の回数が多くなると出血関連の TEAE は減少した。

2.5.6.3.4　　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE はまれであり（DBTP で0.9%、実薬投与期で6.7%）、投与期間が短い被験者ほど発現割合は低かった。

2.5.6.3.5　　その他の LEP 配合剤とのリスクの比較

SAE や AESI の発現割合などの安全性プロファイルは、市販されているほかの LEP 避妊薬と同様であった。2例に静脈血栓塞栓症の AESI が発現した。静脈血栓塞栓症は LEP 及び経口避妊薬について既知で特徴が良く理解されているリスクである。この2例のうち1例には重大な交絡リスク因子があった（1週間前に COVID-19感染症に罹患した）。

新たな又は予期されない安全性シグナルはなかった。

全体として本剤の安全性プロファイルは良好で予想可能であり、月経困難症の管理に現在使用できる LEP 製剤と一致している。

2.5.6.4　　ベネフィット・リスク評価

本剤のベネフィット・リスクプロファイルは、第 III 相臨床試験で得た有効性及び安全性のデータに基づいて評価され、広範な市販後経験に裏付けられており、これらのデータは有意な治療効果と、特徴が明らかな安全性プロファイルを示している。

2.5.6.4.1　　ベネフィットの要約

本剤はプラセボと比較して、原発性月経困難症及び続発的月経困難症の集団において月経痛を臨床的及び統計学的に有意に緩和し、この効果は、ベースラインから Day 85までの TDS の全体的な変化に反映されている。

ベネフィットの例：

- 本剤の投与により、DBTP 中ではプラセボに比べて月経痛が緩和された（P 値：< 0.05）。
- 月経困難症のための鎮痛剤の使用頻度が低下し、月経困難症管理を目的とした鎮痛薬への依存を減らすという追加のベネフィットも示された。

本剤投与期間中の出血パターンは、COC を延長レジメンで投与したときに予想されるパターンと一致していた。月経中間期出血は、投与期間が長く、予定された TFI が少ないほど頻度が高くなった。さらに、患者報告アウトカムは、本剤が生活の質及び日常生活動作を改善する可能性があり、鎮痛を超える治療効果があることを示した。実薬投与期中、治療効果は維持された。DBTP 中にプラセボを投与した被験者も、本剤の投与期間中に追加の及び持続的なベネフィットを示した。両群とも、実薬投与の延長期に同様の月経痛の軽減を示した。

2.5.6.4.2　　リスクの要約

本剤の安全性プロファイルはほかの LEP 避妊薬と一致している：

- 本剤の忍容性は良好で、他の低用量 LEP 製剤及び既知の経口避妊薬［マーベロン®（DSG/EE 150/30）を含む］と一致する安全性プロファイルを示した。
- OG8276A-301試験及び OG8276A-101試験において、新たな安全性の懸念はみられなかった。
- 2例に静脈血栓塞栓症（LEP 及び経口避妊薬の既知のリスク）の AESI が発現した。
- 月経中間期出血はレジメンによって異なり、連続投与期間が80日以上であった被験者及び TFI の回数が少なかった被験者のほうが発現割合が高かった。

2.5.6.4.3　　全体のベネフィット・リスク評価

本剤の臨床的ベネフィット、特に十分な疼痛緩和、月経困難症に対する鎮痛剤の使用頻度低下、柔軟な投与レジメン、及び生活の質が向上する可能性は、同定されているリスクを上回る。月経中間期出血の報告は多かったが管理可能であり、治験薬の投与中止に至ることはまれであった。安全性プロファイルは予測可能であり、治療効果は既存の治療よりも優れているため、月経困難症治療薬としての本剤のベネフィット・リスクは良好である。

2.5.7　　全体的な結論

本剤の臨床開発プログラムでは、原発性及び続発性月経困難症で有意な有効性が示され、安全性プロファイルはほかの LEP 配合剤と一致していた。

2.5.7.1　　有効性のまとめ

主要第 III 相試験の二重盲検プラセボ対照試験により、本剤が月経痛を臨床的及び統計学的に有意に緩和することが確認された。観察された主なベネフィットは以下のとおりである：

- 月経痛及び鎮痛剤使用頻度を有意に低下させた（TDS を指標とする）。
- 月経痛による NSAID の使用頻度を下げ、疼痛管理のための鎮痛剤への依存を抑制した。

- 患者報告アウトカムでは生活の質が改善され、SF-36 v2.0で身体的及び精神的健康のスコアが改善され、治療満足度も上昇した。
- 部分集団解析では、種々の被験者集団（投与期間や予定された TFI の回数が異なる集団など）間で一貫した有効性がみられた。

2.5.7.2　安全性のまとめ

本剤の安全性プロファイルの特徴は良く理解されており、ほかの市販の LEP 製剤と一致している。予期されない安全性の懸念は特定されていない。報告頻度が高い TEAE は以下のとおりである：

月経中間期出血は TEAE として報告される頻度が高く、連続投与期間が80日以上の場合及び TFI の回数が少ない場合ほど報告回数が多かった。その他の LEP でも長期使用レジメンで破綻出血の発現割合が高くなっており、本剤とその他の LEP レジメンで一致している。

2例に静脈血栓塞栓症（LEP 及び経口避妊薬について既知で特徴が良く理解されているリスク）の AESI が発現した。SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、本剤の忍容性プロファイルが良好であることと一致する。

2.5.7.3　ベネフィット・リスク評価

月経困難症の治療において、本剤のベネフィットは関連するリスクを上回る。月経中間期出血は生じるものの、観察された疼痛緩和、月経痛のための鎮痛剤使用頻度の低下、及び生活の質の改善は、本剤投与の妥当性を強く示している。

安全性プロファイルが良好であること、有意な疼痛緩和効果がみられること、及び患者報告アウトカムに鑑み、本剤は月経困難症に対して忍容性良好で有効な治療選択肢である。

臨床試験の結果は、避妊薬としての DSG/EE 150/20について得られている広範な市販後経験によって更に裏付けられる。各国では1986年以降、50億を超える月経周期シートが販売されているが、最新の PSUR でも新たな安全性の懸念は示されていない。この実臨床における広範囲な投与経験により、本剤の十分確立された安全性プロファイルが更に確認され、引き続き月経困難症の治療薬として使用することが支持される。

臨床から得たエビデンスに基づき、本剤が NSAID や月経周期に従った従来のホルモン剤レジメンの代替となり、特に避妊と月経痛管理というベネフィットを兼ね備えた柔軟な延長投与レジメンを求める声に応えることのできる貴重な治療選択肢となることが支持される。

2.5.8　参考文献

1. [Ref. 5.4: 0FMKCK] Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Glossary of Obstetrics and Gynecology terms and terms revised. 5th ed. Tokyo, Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology; 2025. Dysmenorrhoea.
2. [Ref. 5.4: 00WF2G] Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. BMJ. 2006;332:1134-1138.
3. [Ref. 5.4: 0FJSQ2] Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, et al. Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study. J Med Econ. 2013;16(11):1255-1266.
4. [Ref. 5.4: 03JB4T] Dawood MY. Primary Dysmenorrhea; Advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol. 2006;108(2):428-441.
5. [Ref. 5.4: 03YYGD] Mannix LK. Menstrual-related pain conditions: dysmenorrhea and migraine. J Womens Health (Larchmt). 2008;17(5):879-891.
6. [Ref. 5.4: 03P2WQ] Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reproduction. Am J Obstet Gynecol. 1993;169(5):1255-1265.
7. [Ref. 5.4: 03YWSD] Ekstrom P, Akerlund M, Forsling M, et al. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhoea and after oral contraceptive treatment-effect on uterine contractility. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(8):680-684.
8. [Ref. 5.4: 0FJSQ4] Ohde S, Tokuda Y, Takahashi O, Yanai H, Hinohara S, Fukui T. Dysmenorrhea among Japanese women. Int J Gynaecol Obstet. 2008;100:13-17.
9. [Ref. 5.4: 00WF23] Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. Am J Med. 1988;84(Suppl 5A):23-29.
10. [Ref. 5.4: 0FJT29] Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea (review). Cochrane Database Syst Rev. 2015;(7):CD001751.
11. [Ref. 5.4: 0FJSPV] Chan WY, Hill JC. Determination of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects. Prostaglandins. 1978;15(2):365-375.
12. [Ref. 5.4: 0FJSPY] Lalos O, Joelsson I. Effect of an oral contraceptive on uterine tonicity in women with primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand. 1981;60:229-232.
13. [Ref. 5.4: 0FJSPS] Akiyama S, Tanaka E, Cristeau O, et al. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women, using a claims database. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:295-306.
14. [Ref. 5.4: 0FJT2C] Wong CL, Farquhar C, Roberts H, et al. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea (review). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD002120.
15. [Ref.5.4:0FKG2D] Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA. The Effect of Food on the Bioavailability of Norethindrone and Ethinyl Estradiol from Norethindrone Acetate/Ethinyl Estradiol Tablets Intended for Continuous Hormone Replacement Therapy. J Clin Pharmacol 2003;43:52-58.
16. [Ref. 5.4: 0FKG29] Yaz (drospirenone/ethinyl estradiol) tablets. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. US Prescribing Information (USPI). Revised 5/2023.

17. [Ref.5.4:0FJSQF]　Drovelis (drospirenone/estetrol) 3 mg/14.2 mg film-coated tablets. Gedeon Richter Plc., Hungary. Summary of Product Characteristics (SmPC). First published: 02/06/2021. Last updated: 13/02/2025.
18. [Ref. 5.4: 03TH56]　Fotherby K. Clinical Experience and Pharmacological Effects of an Oral Contraceptive Containing 20 µg Oestrogen. Contraception. 1992; 46: 477–488.
19. [Ref. 5.4: 0FKG0C]　Product Monograph – MARVELON® 21 and MARVELON® 28, Organon Canada Inc., March 23, 2021.
20. [Ref. 5.4: 0FLWCZ]　Koga, K. et al. Epidemiological study on women's health issues: Survey on the prevalence, medical consultation rate, and information sources regarding dysmenorrhea and premenstrual syndrome among Japanese women. FY2023 Health and Labour Sciences Research Grant, Comprehensive Support Policy Research Project for Women's Health. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan
21. [Ref. 5.4: 0FMKL5]　Hadji P, Neulen J, Schaudig K, Schwenkhagen A, Grimmbacher S, Wiegratz I. Extended-cycle versus conventional treatment with a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol (30 micrograms) and levonorgestrel (150 micrograms) in a randomized controlled trial. Gynecol Endocrinol. 2020;36(6):513-20.
22. [Ref, 5.4: 0FMKLF]　Burness CB. Extended-cycle levonorgestrel/ethinylestradiol and low-dose ethinylestradiol (Seasonique): a review of its use as an oral contraceptive. Drugs. 2015;75:1019-26.
23. [Ref. 5.4: 0FMKLR]　Machado RB, Pompei LM, Andrade R, Nahas E, Guazzelli C, Wender MC, et al. Bleeding pattern and management of unexpected bleeding/spotting with an extended regimen of a combination of ethinylestradiol 20 microgram and drospirenone 3 milligram. Int J Womens Health. 2020;12:235-42.
24. [Ref. 5.4: 0FLTXW]　Harada T, Momoeda M. Efficacy of cyclic and extended regimens of ethinylestradiol 0.02 mg -levonorgestrel 0.09 mg for dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Reprod Med Biol. 2021;20:215-23.
25. [Ref. 5.4: 0FLTYY]　Momoeda M, Kondo M, Elliesen J, Yasuda M, Yamamoto S, Harada T. Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study. Int J Womens Health. 2017;9:295-305.
26. [Ref. 5.4: 0FLTLR]　Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Low-dose oral contraceptives and low-dose estrogen-progestin combination drugs guidelines 2020 edition. Tokyo, Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology; 2021. 5 p.