

再審査報告書

令和 5 年 6 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジェミーナ配合錠
有 効 成 分 名	レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール
申 請 者 名	ノーベルファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 月経困難症 2. 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<月経困難症> <u>下記のいずれかを選択する。</u> • <u>1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間連続経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 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、29 日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。</u> • <u>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。</u> <生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整> 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に、通常、14～28 日間連続経口投与する。
承 認 年 月 日	1. 平成 30 年 7 月 2 日 2. 令和 4 年 3 月 11 日（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. <u>4 年</u> 2. なし
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジェミーナ配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、今回の再審査対象に関して、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 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が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 - 良性及び悪性の肝腫瘍 - 子宮頸癌 - 器質性疾患の増悪	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
一般使用成績調査	該当なし	患者向け資材（患者携帯カード及びジェミーナ配合錠を服用される患者さんへ）の作成、改訂、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	本剤を初めて投与する月経困難症の患者の使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的とする。
安全性検討事項	血栓症 ^{※1}
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	月経困難症に対し、本剤が初めて使用された患者
実施期間	令和元年 6 月～令和 3 年 11 月
目標症例数	800 例（安全性解析対象症例として 758 例）
観察期間	24 週間
実施施設数	169 施設
収集症例数	1,028 例
安全性解析対象症例数	946 例
有効性解析対象症例数	945 例
備考	※1 MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）「塞栓および血栓」に包含される基本語（以下、「PT」）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の作成、改訂、配布の概要

患者向け資材（患者携帯カード及びジェミナ配合錠を服用される患者さんへ）の作成、改訂、配布	
目的	患者に向けて血栓症に対する注意喚起を行うことで、適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
安全性検討事項	血栓症
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 30 年 10 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

一般使用成績調査の安全性解析対象 946 例のうち 152 例に副作用が認められ、発現した副作用は、月経中間期出血 82 例、悪心 21 例、頭痛及び性器出血 各 12 例等であった。本調査における副作用発現割合は 16.1%（152/946 例）であり、承認時までの臨床試験（月経困難症患者を対象とした観察期間 52 週間の国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 88.8%（214/241 例）に比べて高くなかった。

一般使用成績調査において、「血栓症」に関する副作用は 2 例に 2 件（重篤及び非重篤な血栓症各 1 件）認められた。本調査での血栓症の発現割合は 0.2%（2/946 例）であり、当該調査開始時点で本邦で承認されていた、配合する有効成分のうち少なくとも一方が本剤と同一のエストロゲン／プロゲステンの配合剤の血栓症の発現頻度（～0.6%）を超えないことから、現時点で更なる安全対策は必要ないと判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 21 例 29 件、予測できない重篤な副作用は 6 例 6 件、予測できない非重篤な副作用は 121 例 157 件であった。なお、感染症報告はなかった。

本剤の安全性検討事項の重要な潜在的リスクである「乳癌」¹⁾、「良性及び悪性の肝腫瘍」²⁾、「子宮頸癌」³⁾ 及び「器質性疾患の増悪」⁴⁾ に関する副作用は、収集されなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。いずれの副作用についても、詳細な情報が不足している症例が多く、本剤との明確な因果関係を示す症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は行わないが、今後も同様の副作用に注意して情報収集に努める。

¹⁾ MedDRA PT「乳癌」に該当する事象。

²⁾ MedDRA PT「肝新生物」又は「肝癌」に該当する事象。

³⁾ MedDRA PT「子宮頸部癌」に該当する事象。

⁴⁾ 副作用報告における MedDRA PT を確認し、月経困難症の原因となり得る器質的疾患であり、かつ投与開始時の使用理由、原疾患又は合併症と一致する場合とした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	126	163	6	6	121	157
感染症および寄生虫症	12	12	0	0	12	12
上咽頭炎	6	6	0	0	6	6
精神障害	8	10	0	0	8	10
不安	4	4	0	0	4	4
不眠症	3	3	0	0	3	3
神経系障害	13	13	3	3	10	10
片頭痛	7	7	0	0	7	7
眼障害	7	10	1	1	6	9
視野欠損	3	3	0	0	3	3
視力障害	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	18	22	0	0	18	22
脱毛症	3	3	0	0	3	3
皮膚乾燥	3	3	0	0	3	3
そう痒症	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	42	46	0	0	42	46
胸部不快感	5	5	0	0	5	5
異常感	6	6	0	0	6	6
疼痛	3	3	0	0	3	3
発熱	23	23	0	0	23	23
体調不良	7	7	0	0	7	7
臨床検査	9	9	0	0	9	9
体温上昇	7	7	0	0	7	7

MedDRA/J version 25.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 一般使用成績調査

有効性解析対象 945 例の月経困難症に対する有効性評価⁵⁾は、「有効」780 例及び「無効」64 例であり、有効率⁶⁾は 92.4% (780/844 例) であった。本剤の用法別の有効率は、21 日間連続経口投与の症例で 91.9% (409/445 例)、77 日間連続経口投与の症例で 92.6% (313/338 例)、その他（用法変更を含む）の症例で 95.1% (58/61 例) であり、有効率に 21 日間連続経口投与と 77 日間連続経口投与の用法の違いによる大きな差はなかった。

⁵⁾ 担当医師が観察期間終了時又は中止時の本剤の月経困難症に関する効果を「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で評価した。

⁶⁾ 有効性解析対象症例から「判定不能」と評価された症例を除いた症例のうち、「有効」と評価された症例の割合 (%) を算出した。

有効性解析対象のうち本剤投与前後の月経困難症の程度（スコア）⁷⁾ が評価された症例における月経困難症の程度（スコア）の推移と変化量は表 6 のとおりであった。承認時までの臨床試験における本剤周期群（本調査での 21 日間連続経口投与症例に相当）及び本剤連続群（本調査での 77 日間連続経口投与症例に相当）の本剤投与開始 12 週後の月経困難症の程度（スコア）の変化量はそれぞれ -1.1 ± 0.85 （評価例数 79 例）及び -1.3 ± 0.96 （80 例）であり、当該結果と比較して本調査結果に特段の問題はないと判断した。

表 6 月経困難症の程度（スコア）の推移

		投与 開始前	投与開始 4 週後	投与開始 8 週後	投与開始 12 週後	投与開始 18 週後	投与開始 24 週後	最終 評価時
症例数		820	653	507	476	371	430	820
月経困難症の 程度(スコア)	平均値	1.9	1.0	0.6	0.4	0.3	0.2	0.4
	標準偏差	0.7	0.8	0.7	0.6	0.5	0.5	0.6
	中央値	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
投与前と比較した スコアの変化量	平均値	—	−1.0	−1.4	−1.6	−1.7	−1.8	−1.5
	標準偏差	—	0.8	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9
	中央値	—	−1.0	−1.0	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 25 件であり、研究報告は 5 件であった（表 7）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告の概要

措置報告	① 本剤と同一成分を含有する海外製剤の特定ロットの回収に関する報告（6 件） ② 海外規制当局のウェブサイト公表された本剤と同じ有効成分を含有する製剤の添付文書、製品概要等の改訂に関する報告（17 件） ③ 欧州医薬品規制首脳会議（EU-HMA）のウェブサイトに、レボノルゲストレル（以下、「LNG」）を含有する子宮内避妊具の髄膜腫リスク評価のため、自発報告や文献の累積レビュー提供の必要性について掲載されたとの報告（令和 3 年 1 月） ④ ニュージーランド規制当局のウェブサイトに Medicines Adverse Reactions Committee（MARC）の会合議事録が掲載され、本剤と同一成分を含有する外国製剤による脳梗塞の症例について処方者に強調されるべきと勧告したとの報告（令和 4 年 4 月）
研究報告	① 機構が提供する医薬品副作用データベース（以下、「JADER」）を用いた、エチニルエストラジオール（以下、「EE」）・プロゲステロン配合剤と血栓塞栓症の関連性に関する研究報告（平成 30 年 7 月） ② EE 及びノルエチステロンを含む経口妊娠検査薬の服用と出産した子供の先天性奇形の

⁷⁾ 担当医師が本剤投与前及び投与後に、下記に示した基準にて評価した。

月経困難症の程度（スコア）の基準

程度	内容	スコア
なし	なし	0
軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
重度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3

	関連性に関するレビューとメタ解析の報告（令和元年 10 月） ③ ケニアで実施された LNG 単独による緊急避妊薬の使用と子宮外妊娠のリスクに関する研究報告（令和元年 10 月） ④ LNG 放出子宮内システム（以下、「LNG-IUS」）とパニック発作に関する WHO Pharmaceuticals Newsletter の報告（令和 2 年 1 月） ⑤ LNG-IUS を使用した女性の乳癌発症リスクに関する 8 報の文献を用いたメタ解析の報告（令和 2 年 11 月）
--	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上