

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

月経困難症治療剤

レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合製剤

ジェミーナ[®]配合錠

Jemina[®] tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ジェミーナ配合錠 1錠中レボノルゲストレル 0.09 mg 及び エチニルエストラジオール（日局）0.02 mg 含有
一般名	和名：レボノルゲストレル（JAN） エチニルエストラジオール（JAN） 洋名：Levonorgestrel（JAN） Ethinylestradiol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年7月2日 薬価基準収載年月日：2018年8月29日 販売開始年月日：2018年10月4日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社 提携：あすか製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-24 フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日 9:00～18:00（土・日・祝日、会社休日を除く） 医療関係者向け WEB サイト： https://nobelpark.jp/ あすか製薬株式会社 くすり相談室 〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号 TEL：0120-848-339 FAX：03-5484-8358 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日および当社休日を除く）

本 IF は 2022 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	43
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	43
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	43
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	43
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	44
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	44
II. 名称に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
1. 販売名	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
2. 一般名	5	5. 重要な基本的注意とその理由	48
3. 構造式又は示性式	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
4. 分子式及び分子量	5	7. 相互作用	56
5. 化学名（命名法）又は本質	6	8. 副作用	58
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62
III. 有効成分に関する項目	7	10. 過量投与	62
1. 物理化学的性質	7	11. 適用上の注意	62
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	63
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	IX. 非臨床試験に関する項目	65
IV. 製剤に関する項目	8	1. 薬理試験	65
1. 剤形	8	2. 毒性試験	68
2. 製剤の組成	8	X. 管理的事項に関する項目	70
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	70
4. 力価	8	2. 有効期間	70
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	3. 包装状態での貯法	70
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	70
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	70
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	6. 同一成分・同効薬	70
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	70
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	70
11. 別途提供される資材類	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	70
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	71
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	71
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	71
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	71
3. 用法及び用量	12	14. 保険給付上の注意	71
4. 用法及び用量に関連する注意	14	XI. 文献	72
5. 臨床成績	15	1. 引用文献	72
VI. 薬効薬理に関する項目	32	2. その他の参考文献	74
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32	XII. 参考資料	75
2. 薬理作用	32	1. 主な外国での発売状況	75
VII. 薬物動態に関する項目	36	2. 海外における臨床支援情報	75
1. 血中濃度の推移	36	XIII. 備考	76
2. 薬物速度論的パラメータ	38	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	76
3. 母集団（ポピュレーション）解析	39	2. その他の関連資料	76
4. 吸収	39		
5. 分布	40		
6. 代謝	42		
7. 排泄	43		

略語集

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ART	Assisted reproductive technology : 生殖補助医療
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the blood concentration-time curve : 血中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	投与後 24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index : 体格指数
CA125	Cancer antigen 125 or Carbohydrate antigen 125 : 腫瘍抗原 125 または糖鎖抗原 125
CBG	Corticosteroid-binding globulin : コルチコステロイド結合グロブリン
C _{max}	Maximum blood concentration : 最高血中濃度
C _{min}	Minimum blood concentration : 最小血中濃度
COS	Controlled ovarian stimulation : 調節卵巣刺激
CYP	Cytochrome P450 : シトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
EE	Ethinylestradiol : エチニルエストラジオール
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
FDA	Food and drug administration : 米国食品医薬品局
FSH	Follicle stimulating hormone : 卵巣刺激ホルモン
Gn-RH	Gonadotropin-releasing hormone : 性腺刺激ホルモン放出ホルモン
γ -GTP	γ -Glutamyl transferase : γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HIV	Human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
HUS	Hemolytic uremic syndrome : 溶血性尿毒症症候群
LD ₅₀	50% lethal dose : 50%致死量
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LH	Luteinizing hormone : 黄体形成ホルモン
LNG	Levonorgestrel : レボノルゲストレル
log ₁₀	常用対数
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities : 国際医薬用語集
PD	Pharmacodynamics : 薬力学
PFC	Plaque-forming cell : プラーク形成細胞
PG	Prostaglandin : プロスタグランジン
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態
PPS	Per protocol set : 治験実施計画に適合した対象集団
PSP	Phenolsulfonphthalein : フェノールスルホンフタレイン
RH	Relative humidity : 相対湿度
RMP	Risk management plan : 医薬品リスク管理計画
(Q)SAR	Quantitative structure-activity relationship : 定量的構造活性相関
SAR	Specific absorption rate : 比吸収率
SLE	Systemic lupus erythematosus : 全身性エリテマトーデス
t _{1/2}	Half life : 半減期
T ₃	Triiodothyronine : トリヨードサイロニン
T ₄	Thyroxine : サイロキシン
T _{max}	Time to maximum blood concentration : 最高血中濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale
VTE	Venous thromboembolism : 静脈血栓塞栓症
WHO	World health organization : 世界保健機関
WHOMECS	WHO medical eligibility criteria : 避妊法使用に関する医学的適用基準

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

〈月経困難症〉

月経困難症治療の第一選択薬の一つであるエストロゲン・プロゲステロン（EP）配合剤を長期間安全に服用するためには、エストロゲンの低用量化やプロゲステロンの選択が重要となる。海外におけるこれまでの研究では、レボノルゲストレル（LNG）含有製剤において、血栓症リスクが相対的に低いと報告されている¹⁻⁶⁾。

一方、日本では月経困難症を適応とする LNG 含有 EP 配合剤は販売されていなかった。

また、EP 配合剤の連続投与*は、周期投与*に比べ月経回数を減らすことにより疼痛を軽減することが期待され、月経困難症に対する有効性が高いとされている^{7,8)}。周期投与では、連続投与に比べ破綻出血の発生が少ないこともあり、いずれの投与方法も選択可能な薬剤が望まれていた。

このような状況を踏まえ、1 剤で周期投与と連続投与、両方の用法の取得を目指し、エチニルエストラジオール（EE）0.02 mg+LNG 0.09 mg を含有する超低用量 EP 配合剤**の開発に着手した。

本剤の周期投与と連続投与の有効性及び安全性を検証するために、1 年間の国内第Ⅲ相長期投与と比較試験として、プラセボ対照二重盲検試験を実施した。その結果、本剤の月経困難症に対する有効性及び安全性が確認され、本剤は 2018 年 7 月に、「ジェミーナ配合錠」の販売名にて、効能又は効果を月経困難症として承認された。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

生殖補助医療（ART）では、複数の卵胞発育と早発の黄体形成ホルモン（LH）サージの抑制を目的として、治療の効率性を高めるために調節卵巣刺激（COS）が一般的に行われている。卵巣刺激の治療前周期に EP 配合剤を周期投与*することで、一般的な月経周期の 28 日サイクルでの消退出血の月経が起きるため、治療周期の月経開始を起点とした COS の治療開始時期の調整が可能となる。就労等の社会生活の中で、不妊治療を実施している患者にとって、適切なタイミングで治療周期の計画的な調整が可能となり、治療の受けやすさにつながることを期待される。

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の適応については、一般社団法人日本生殖医学会より保険適用に向けた開発要望⁹⁾を受けたことから、公表資料の内容に基づき本剤が ART の治療前周期に投与することで ART における調節卵巣刺激の開始時期を調節できると考え、医薬審第 104 号通知「適応外使用に関わる医療用医薬品の取り扱い」に基づく公知申請を行った。その後 2022 年 3 月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」が追加承認された。

* 周期投与：ホルモン含有剤の服用と休薬を、28 日間を 1 周期として繰り返す方法

連続投与：休薬期間の間隔を周期投与よりも長く設定し、ホルモン含有剤を継続服用する方法

** 超低用量 EP 配合剤：EE の含有量が 0.02 mg

2. 製品の治療学的特性

- ジェミーナ配合錠は月経困難症治療薬として、日本で初めてレボノルゲストレル（LNG）を含有する超低用量エストロゲン・プロゲステロン（EE 0.02mg+LNG 0.09mg）配合剤である（1 ページ参照）。
- ジェミーナ配合錠は周期投与*と連続投与**の 2 通りの投与方法が選択可能な薬剤である（12 ページ参照）。
- 周期投与*及び連続投与**、いずれの投与方法においてもプラセボに比べ、月経困難症スコア合計及び月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した（19、21 ページ参照）。
[月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与比較試験（承認時評価資料）]
- 連続投与**は周期投与*に比べ、月経困難症スコア合計、月経困難症に対する VAS のベースラインからの各変化量において有意な減少を示した（25 ページ参照）。
[月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与比較試験（承認時評価資料）]
- 周期投与*及び連続投与**、いずれの投与方法においても投与前に比べ、子宮内膜の厚さの有意な菲薄化が認められた（33 ページ参照）。
- 公知申請により「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の「効能又は効果」、「用法及び用量」を取得した（「Ⅰ. 概要に関する項目 1. 開発の経緯（1 ページ）」、「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績（1）臨床データパッケージ（16 ページ）」の項参照）。
- ジェミーナ配合錠の重大な副作用として血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（頻度不明）が挙げられている。主な副作用は不正子宮出血、希発月経、月経過多、下腹部痛、頭痛、悪心、無月経である（重大な副作用については 58 ページ、主な副作用については 59～61 ページ参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・患者向け資料： 「患者携帯カード（月経困難症）」 「ジェミーナ配合錠を服用される患者さんへ（月経困難症）」
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

〈公知申請〉

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の適応は、公知申請による承認である（「Ⅰ. 概要に関する項目 1. 開発の経緯（1 ページ）」、「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績（1）臨床データパッケージ（16 ページ）」の項参照）。

※周期投与：21 日投与 7 日休薬 ※連続投与：77 日投与 7 日休薬

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

〈月経困難症〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(「I.6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

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	該当なし
	良性及び悪性の肝腫瘍	
	子宮頸癌	
	器質性疾患の増悪	
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査（月経困難症） 【安全性検討事項】 血栓症 【目的】 初めて本剤を投与する月経困難症患者における使用実態下の安全性及び有効性の把握 【実施計画】 登録期間：2019年6月1日～2020年11月30日 調査期間：2019年6月1日～2021年11月30日 目標症例数：800例（安全性解析対象症例として758例） 実施方法：中央登録方式 観察期間：24週間
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
・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（月経困難症） 【安全性検討事項】 血栓症 【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。 【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。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：市販直後調査終了時及び安全性定期報告時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂及び情報提供の手段を検討する。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジェミーナ配合錠

(2) 洋名

Jemina tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レボノルゲストレル（JAN）

エチニルエストラジオール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Levonorgestrel（JAN）

Ethinylestradiol（JAN）

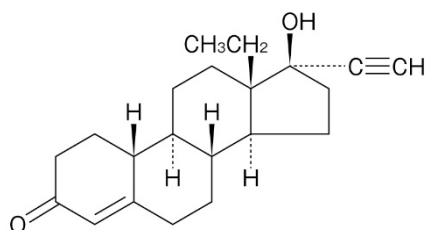
(3) ステム（stem）

Levonorgestrel 黄体ホルモン -gest-

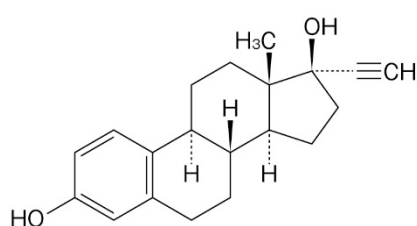
Ethinylestradiol 卵胞ホルモン -estr-

3. 構造式又は示性式

レボノルゲストレル



エチニルエストラジオール



4. 分子式及び分子量

レボノルゲストレル

分子式：C₂₁H₂₈O₂

分子量：312.45

エチニルエストラジオール

分子式：C₂₀H₂₄O₂

分子量：296.40

5. 化学名（命名法）又は本質

レボノルゲストレル

(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one (r-INN)

エチニルエストラジオール

19-Nor-17 α -pregna-1, 3, 5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol (r-INN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略 号 : LNG (レボノルゲストレル)、EE (エチニルエストラジオール)

記号番号 (開発コード) : NPC-16 (ジェミーナ配合錠)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

	レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
(1) 外観・性状	白色の粉末である。	白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
(2) 溶解性	テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール (99.5) 又はアセトンに溶けにくく、水にほとんど溶けない。	ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
(3) 吸湿性	吸湿性は認められない。93% RH の大気条件下で 6 日間保存しても重量増加は認められなかった。	該当資料なし
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	融点 232～239℃	融点 180～186℃又は 142～146℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -30～-35° (0.4 g、クロロホルム、20 mL、100 mm)。	比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -26～-31° (乾燥後、0.1 g、ピリジン、25 mL、100 mm)。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
レボノルゲストレル	長期保存試験	25℃/60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 + 高密度ポリエチレン容器	60 ヶ月	明確な品質の変化なし ^{注1)}
	加速試験	40℃/75%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 + 高密度ポリエチレン容器	6 ヶ月	明確な品質の変化なし ^{注1)}
エチニルエストラジオール	長期保存試験	15℃～25℃及び 25℃/60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋	60 ヶ月	明確な品質の変化なし ^{注2)}
	加速試験	45℃及び 40℃/75%RH	二重の低密度ポリエチレン袋	6 ヶ月	明確な品質の変化なし ^{注2)}

注 1) 測定項目：性状、旋光度、類縁物質、乾燥減量、定量法

注 2) 測定項目：性状、確認試験及び純度試験、水分、類縁物質、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
(1) 赤外線吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)	日本薬局方「エチニルエストラジオール」の確認試験による。 (1) 硫酸/エタノールによる呈色反応 (2) 塩化ベンゾイルによる沈殿物の融点測定

定量法：

レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
液体クロマトグラフィー	日本薬局方「エチニルエストラジオール」の定量法による。 電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

色・剤形		白色のフィルムコーティング錠		
外形		表面 	裏面 	側面 
大きさ	直径	6.1mm		
	厚さ	3.2mm		
	重量	110mg		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：NPC/表面、33/裏面

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1錠中レボノルゲストレル 0.09mg 及びエチニルエストラジオール（日局）0.02mg を含有する。

添加剤：無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

検体の保存条件、形態及び期間を以下に示す。長期保存試験は 24 ヶ月まで終了しており、36 ヶ月まで継続する予定である。

試験	温度	湿度	照度	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C ±2°C	60%RH ±5%RH	—	PTP ^{注1)}	24 ヶ月 (継続中)	24 ヶ月まで規格内 ただし、EE 含量の低下あり
中間的試験	30°C ±2°C	65%RH ±5%RH	—	PTP ^{注1)}	12 ヶ月	EE 含量の低下あり
加速試験	40°C ±2°C	75%RH ±5%RH	—	PTP ^{注1)}	6 ヶ月	EE 含量の低下あり
苛酷試験	熱 50°C ±2°C	—	—	ガラス瓶密栓	3 ヶ月	EE 含量の低下及び類縁物質 の増加あり
	湿度 40°C ±2°C	75%RH ±5%RH	—	ガラス瓶開放	3 ヶ月	明確な品質の変化なし
	光 25°C ±3°C	—	2000 lx (D65 ランプ)	シャーレ開放 (曝光) ^{注2)}	総照度：126.1 万 lx・h、 総近紫外放射エネルギー： 229.5 W・h/m ²	EE 含量の低下あり
シャーレ開放 (遮光) ^{注3)}				明確な品質の変化なし		
PTP ^{注1)} (曝光)				総照度：124.6 万 lx・h、 総近紫外放射エネルギー： 217.2 W・h/m ²	明確な品質の変化なし	

注1) 紫外線吸収性を有するポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装したもの。

注2) シャーレを透明のポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、通気用の穴を開けた。

注3) シャーレを透明のポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、通気用の穴を開けた後、アルミホイルで覆った。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

方法：試験液に水 900 mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行い、本品のレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの 30 分間の溶出率がいずれも 80% 以上のとき適合する。

結果：規格に適合

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

63錠 [21錠 (PTP) ×3]

84錠 [28錠 (PTP) ×3]

患者携帯カードを同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル及びポリ塩化ビニリデンの複合フィルム／アルミニウム箔

台紙：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○月経困難症

(解説)

プラセボ対照の国内第Ⅲ相長期投与比較試験¹⁰⁾において、本剤の周期投与及び連続投与の月経困難症に対する有効性が検証された。また、その効果は約1年間にわたり持続し、耐薬性が発現しないことが確認された。本剤投与で認められた主な副作用は、いずれも本剤と同一有効成分の低用量経口避妊薬であるトリキュラー錠21及びトリキュラー錠28(以下、「トリキュラー錠」)を含む低用量EP配合剤で認められる副作用であり、本剤を長期間投与することにより発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

以上より、本剤の効能又は効果を「月経困難症」とした。

○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

(解説)

本剤は、2018年7月に「月経困難症」の効能又は効果で製造販売承認を取得しており、本剤の有効成分を配合した薬剤は、避妊、月経困難症等の適応を取得し、国内外で広く使用されている現状にある。2021年、一般社団法人日本生殖医学会より不妊治療における本剤の保険適用に向けた開発要望⁹⁾があり、公表資料の内容から、患者の利益と不利益を勘案し使用する場合には、本剤を用いた調節卵巣刺激の開始時期の調整により、月経周期が不整な患者においても適切なタイミングで治療周期の計画的な調整が可能となり、生殖補助医療による治療の選択肢が広がり、不妊治療に貢献するものと考え、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」を効能又は効果とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。[15.1.6 参照]

(解説)

生殖補助医療における調節卵巣刺激の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与しなかった場合に比べ、投与した場合には生産率及び継続妊娠率が低いとの報告¹¹⁾があることから、COSの開始時期の調整の有用性を患者に十分説明した上で、患者毎に治療上の必要性を考慮し、投与の要否を判断する旨、注意喚起を設定する。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈月経困難症〉

下記のいずれかを選択する。

- ・ 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。
- ・ 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。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈月経困難症〉

用法：周期投与は、使用実績が豊富な月経困難症治療剤・ルナベル配合錠LD/ULD、低用量ピル・トリキュラー錠と同様に、「21日投与7日休薬」を投与1周期として繰り返すこととした。連続投与の投与期間に関しては、海外の臨床試験において、約2周期(21日×2=42日間)、3周期(28日×3=84日間)、6周期(28日×6=168日間)及び12周期(28日×12=336日間)連続投与が報告されている。月経困難症治療剤の効果に関しては、国内臨床試験において、ルナベル配合錠LD/ULDが2周期又は3周期(投与1周期：28日)投与後、ヤーズ配合錠が3周期投与後にプラトーに達していたため、有効性を評価するために3周期連続投与が妥当であると判断した。休薬期間は月経周期28日の倍数の中に含むようにし、連続投与は「77日投与7日休薬」を投与1クールとして繰り返すこととした。

用量：月経困難症治療剤ルナベル配合錠LD及びヤーズ配合錠も、海外の避妊の効能又は効果と同じ用量で月経困難症の効能又は効果を取得している。LNGの用量については、海外で避妊の効能又は効果で承認されているLNG及びEEの組合せで連続投与が可能な製剤について検討したところ、血栓症発現リスクの観点から最も低い用量の0.09mg/製剤が妥当であると判断した。EEの用量については、血栓症発現リスクを考慮し、超低用量EP配合剤であるルナベル配合錠ULD及びヤーズ配合錠と同様に、超低用量製剤として0.02mg/製剤が妥当であると判断した。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

本剤は公知申請により2022年3月、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」に対する適応が追加された。

用法：本効能又は効果の用法については、以下の観点から「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」と設定した。

- 1) 本剤の健康成人女性を対象とした臨床薬理試験では、投与7日以降に増加する血清エストラジオール、投与13日以降に増加するプロゲステロンを抑制した(ホルモン分泌抑制効果)¹²⁾。
- 2) 本剤の月経困難症の開発時における連日投与期間は最大77日であったが、日本人での平均的な月経周期は28日とされている。

- 3) 2021年7月に一般社団法人日本生殖医学会学術委員会によって調査・報告された生殖医療に係る医薬品の使用実態調査では、以下に示す通り本剤の投与期間は7～28日間であった。
一般社団法人日本生殖医学会が実施した使用実態調査の結果では、3% (6/172) の産婦人科医がレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。アンケートで投与期間の記載があったものとして7日間が最短であった。主だった使用方法として、1日1錠を服用、月経第1～5日目に服用を開始、生殖補助医療の前周期に7～28日間連日服用する、が挙げられた。しかしながら、具体的な有効性及び安全性については報告されていない¹³⁾。
- 4) 2021年11月に刊行された生殖医療ガイドラインに、本剤の使用方法として21日間連続投与と記載されている¹⁴⁾。
- 5) 本剤の月経困難症開発時の初回周期21日服薬完了後の消退出血（月経）が発来した症例の割合は91.4%、1～5日後の発来は75.3%であった。
- 6) 本剤の投与目的は治療スケジュールの調整であることから、投与期間に一定の範囲を設けることの方が妥当であること。
- 7) 投与期間の上限について、本剤の臨床試験で概ね全例で消退出血の発現が確認できた投与期間は最長77日間であること、及び日本人の平均的な月経周期を考慮すると、28日間とすることが妥当であること。
- 8) 国内の産婦人科診療ガイドラインより、投与期間の下限について、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤により確実に月経（消退出血）を発現させるためには、14日間以上の投与が必要と判断できること¹⁵⁾。

用量：本効能又は効果の用量については、以下の観点から「1日1錠」と設定した。

- 1) 本剤の健康成人女性を対象とした臨床薬理試験では、1日1錠を反復投与することにより、ホルモン分泌抑制効果が確認されている¹²⁾。本剤はホルモン分泌抑制作用に基づく排卵抑制を経て、投与終了に伴う黄体ホルモンと卵胞ホルモンの消失により消退出血（月経）の発来を促すことで、消退出血（月経）の発来日の調整を可能とする。
- 2) 2021年7月に一般社団法人日本生殖医学会学術委員会によって調査・報告された生殖医療に係る医薬品の使用実態調査結果において、本剤の主だった使用方法における用量が1日1錠であった¹³⁾。
- 3) 2021年11月に刊行された生殖医療ガイドラインに、本剤の使用方法として、1錠/日と記載されている¹⁴⁾。
- 4) 本剤の月経困難症開発時の初回周期21日服薬完了後に適切な頻度で消退出血（月経）の発来を確認できた用量は「1日1錠」であった。

4. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 毎日一定の時刻に服用させること。
- 7.2 本剤の服用にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。
- 7.3 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薬時刻に服用する。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とおりに服用を継続すること。

〈月経困難症〉

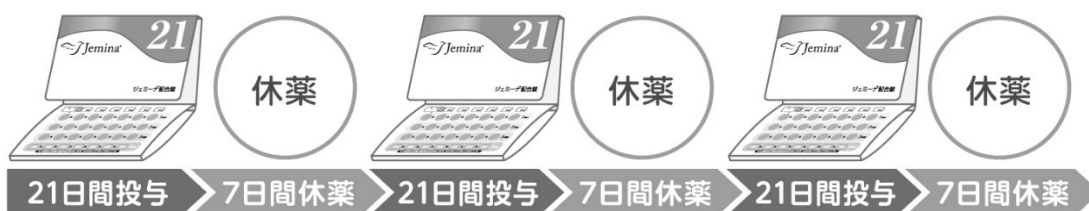
- 7.4 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。

(解説)

本剤が2018年7月に製造販売承認を取得している「月経困難症」の効能・効果における注意事項が、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」においても適用されると判断し〈効能共通〉の注意事項として7.1～7.3を規定した。ただし、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」における本剤の投与対象には月経周期異常の患者も含まれることから投与開始日に関する注意事項は〈月経困難症〉のみとなる。

〈月経困難症〉

- 周期投与：21日投与7日休薬



- 連続投与：77日投与7日休薬



5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈月経困難症〉

評価資料

試験番号 /Phase	試験デザイン	対象	概要	治験薬及び投与方法
NPC-16-1 ¹²⁾ 第Ⅲ相 (反復投与 薬物動態 及び臨床 薬理試験)	無作為化 非盲検試験 (日本、1施設)	日本人健康成人 女性 28 例 NPC-16A 群： 14 (13) 例* NPC-16B 群： 14 (13) 例* *() は解析対 象集団	NPC-16 の健康成 人女性に対する反 復投与時の LNG 及び EE の薬物動 態を検討するとと もに、NPC-16 の 臨床薬理作用 (エ ストラジオール、 プロゲステロン、 FSH 及び LH への 影響) を検討する。	NPC-16A : LNG 0.09 mg+EE 0.03 mg NPC-16B : LNG 0.09 mg+EE 0.02 mg 治験薬 1 日 1 回 1 錠を朝食後 30 分 の 9:00 に 21 日間経口投与した。投与開始 時期は月経 3 日目とした。
NPC-16-2 ¹⁰⁾ 第Ⅲ相 (国内第Ⅲ相 長期投与 比較試験)	多施設共同 二重盲検 無作為化群間 比較試験 (日本、18 施設)	月経困難症患者 248 例 (解析対象： 245 例) 周期投与*群： 82 例 (81 例) 連続投与***群： 86 例 (86 例) プラセボ群： 80 例 (78 例)	プラセボ対照の二 重盲検比較試験に より、NPC-16 の 月経困難症に対す る有効性を検証す るとともに、長期 投与時 (1 年間) の安全性及び有効 性を検討する。	NPC-16 : LNG 0.09 mg+EE 0.02 mg プラセボ錠：治験薬と識別不能な有効成 分を含まないプラセボ錠 以下の群に割り付けられた治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 28 日間連続経 口投与した。以上 28 日間を投与 1 周期 とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与し、以 後同様にこの周期を 13 周期繰り返した。 なお、投与 1 周期目の投与開始時期 は、月経 3 日目としたが、±2 日間の幅 を認めた。 周期投与*群： (実薬 21 日+プラセボ 7 日) ×13 回 投与 連続投与***群： (実薬 28 日+実薬 28 日+ 実薬 21 日+プラセボ 7 日) ×4 回 + (実薬 21 日+プラセボ 7 日) ×1 回 投与 プラセボ群： (プラセボ 28 日) ×4 回 + (実薬 21 日+プラセボ 7 日) ×9 回 投与

※周期投与：21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与：77 日投与 7 日休薬

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号) 及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和 3 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号及び薬生薬審発 0730 第 4 号)*に基づく申請による承認であるため該当しない。

*当該ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果についても 104 号通知の記 2 (3) に記載の「公的な研究事業の委託研究等により実施される等その実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績」と同様に取り扱うことができるものとする。

(2) 臨床薬理試験 (NPC-16-1) ¹²⁾

日本人健康成人女性 28 例を対象として、臨床薬理試験を実施した。治験薬 (NPC-16A : LNG 0.09 mg+EE 0.03 mg [14 例]、NPC-16B : LNG 0.09 mg+EE 0.02 mg [14 例]) 1 日 1 錠を朝食後 30 分の 9:00 に 21 日間経口投与した。投与開始時期は月経 3 日目とした。有害事象は両群とも 14 例中 10 例に認められ、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。重症度別では、重度の有害事象は両群ともに認められなかった。中等度の有害事象は NPC-16A 群で静脈瘤 1 例が認められ、軽快した。軽度の有害事象は NPC-16B 群の頻発月経 (消失せず) の 1 例を除き、いずれも消失又は回復した。副作用は両群ともに 8 例ずつに認められた。両群で 2 例以上に認められた副作用は、本剤と同一有効成分の既承認のトリキュラー錠及び月経困難症治療剤 (低用量 EP 配合剤) の使用上の注意から予想される範囲のものであった。臨床検査、バイタルサイン及び性器出血状況において、特記すべき変動は認められなかった。以上のように、臨床薬理試験において安全性で特に問題は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(参考)

用法 : 周期投与は、使用実績が豊富な月経困難症治療剤・ルナベル配合錠 LD/ULD、低用量ピル・トリキュラー錠と同様に、「21 日投与 7 日休薬」を投与 1 周期として繰り返すこととした。連続投与の投与期間に関しては、海外の臨床試験において、約 2 周期 (21 日×2=42 日間)、3 周期 (28 日×3=84 日間)、6 周期 (28 日×6=168 日間) 及び 12 周期 (28 日×12=336 日間) 連続投与が報告されている。月経困難症治療剤の効果に関しては、国内臨床試験において、ルナベル配合錠 LD/ULD が 2 周期又は 3 周期 (投与 1 周期 : 28 日) 投与後、ヤーズ配合錠が 3 周期投与後にプラトーに達していたため、有効性を評価するために 3 周期連続投与が妥当であると判断した。休薬期間は月経周期 28 日の倍数の中を含むようにし、連続投与は「77 日投与 7 日休薬」を投与 1 クールとして繰り返すこととした。

用量 : 月経困難症治療剤ルナベル配合錠 LD 及びヤーズ配合錠も、海外の避妊の効能又は効果と同じ用量で月経困難症の効能又は効果を取得している。LNG の用量については、海外で避妊の効能又は効果で承認されている LNG 及び EE の組合せで連続投与が可能な製剤について検討したところ、血栓症発現リスクの観点から最も低い用量の 0.09 mg/製剤が妥当であると判断した。EE の用量については、血栓症発現リスクを考慮し、超低用量 EP 配合剤であるルナベル配合錠 ULD 及びヤーズ配合錠と同様に、超低用量製剤として 0.02 mg/製剤が妥当であると判断した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与比較試験（承認時評価資料）¹⁰⁾

目的	プラセボ対照の二重盲検比較試験により月経困難症患者に対する NPC-16 の有効性を検証するとともに、長期投与時（1年間）の安全性及び有効性を検討する。																														
対象	<p>以下のすべての条件を満たした月経困難症患者 248 例</p> <p>(1) 同意取得時に 16 歳以上の外来患者</p> <p>(2) 月経周期が 28±3 日間の患者</p> <p>(3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者</p> <p>【器質性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者 ・経膈超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された患者 <p>【機能性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・問診、内診及び経膈超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者 <p>(4) 月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者</p> <p>月経困難症スコア合計は、月経困難症の程度と鎮痛薬の使用のスコアの合計とした。なお、月経困難症は来院直前の月経時の痛みとした。</p> <p>月経困難症スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>程度</th> <th>内 容</th> <th>月経困難症スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">月経困難症の程度</td> <td>なし</td> <td>なし</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>軽 度</td> <td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>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</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>重 度</td> <td>1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">鎮痛薬の使用</td> <td>なし</td> <td>なし</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>軽 度</td> <td>直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 1日使用した</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 2日使用した</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>重 度</td> <td>直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 3日以上使用した</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>(5) 治験期間中、妊娠を希望しない患者</p>		程度	内 容	月経困難症スコア	月経困難症の程度	なし	なし	0	軽 度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2	重 度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3	鎮痛薬の使用	なし	なし	0	軽 度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 1日使用した	1	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 2日使用した	2	重 度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 3日以上使用した	3
	程度	内 容	月経困難症スコア																												
月経困難症の程度	なし	なし	0																												
	軽 度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1																												
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2																												
	重 度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3																												
鎮痛薬の使用	なし	なし	0																												
	軽 度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 1日使用した	1																												
	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 2日使用した	2																												
	重 度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 3日以上使用した	3																												
デザイン	多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験																														
スケジュール	<p>本試験は、症例登録及び事前検査を-2 周期～-1 周期、ランダム化を-1 周期に行い、治験薬投与期間 1 周期～13 周期及び治験薬投与終了後 2 周期の観察期間で構成された。</p> <p>対象を周期投与[*]群、連続投与^{**}群、プラセボ群の 3 群にランダムに割り付け、治験薬 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 28 日間連続経口投与した。</p> <p>以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与した。</p> <p>なお、投与 1 周期目の投与開始時期は、月経 3 日目とするが、±2 日間の幅を認めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・周期投与[*]群：[実薬 21 日+プラセボ 7 日] × 13 回 ・連続投与^{**}群：[実薬 28 日+実薬 28 日+実薬 21 日+プラセボ 7 日] × 4 回+ [実薬 21 日+プラセボ 7 日] × 1 回 ・プラセボ群：プラセボ 28 日×4 回+ [実薬 21 日+プラセボ 7 日] × 9 回 <p>実薬：NPC-16</p>																														
主要評価項目	月経困難症スコア合計の投与開始前（-1 周期）から 3 周期（1～3 周期）までの変化量																														

※周期投与：21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与：77 日投与 7 日休薬

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 月経困難症に対する VAS の投与開始前から 3 周期（1～3 周期）までの変化量 ・ 子宮内膜の厚さの投与開始前から投与 3 周期までの変化量 <p>[器質性月経困難症に対する検討]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期（0～2 周期）までの変化量 ・ 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期（0～2 周期）までの変化量 ・ 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の投与開始前から 3 周期までの変化量 [変化比] <p>[周期投与※群及び連続投与※※群の比較]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 月経困難症スコア合計の投与開始前から 3 周期ごとの変化量 ・ 月経困難症に対する VAS の投与開始前から 3 周期ごとの変化量 ・ 生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与 3 周期ごとの日数 ・ 月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与 3 周期ごとの日数 ・ 非月経期（投与期間）における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与 3 周期ごとの日数 <p>[周期投与※群及び連続投与※※群の比較：器質性月経困難症に対する検討]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期ごとの変化量 ・ 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期ごとの変化量 ・ 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の経時的変化
安全性評価項目	有害事象及び副作用、臨床検査値、体重、血圧、子宮の大きさ、性器出血状況
解析方法	<p>[主要評価項目]</p> <p>周期投与※群及び連続投与※※群とプラセボ群との差を投与群と観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造に Compound Symmetry を仮定した混合効果モデルにより比較するとともに、月経困難症スコア合計と変化量の 95%信頼区間を求めた（有意水準：両側 5%）。また、ベースラインからの変化についてモデル推定値等を用いてグラフ表示により検討し、参考までに混合効果モデルによる群内比較及び t 検定によるプラセボとの群間比較を行い、シミュレーション法により検定の多重性を調整した。</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>主要評価項目と同様の混合効果モデルにより比較した。</p> <p>主要評価項目及び副次評価項目ともに FAS を対象とし、主要評価項目については PPS を対象とした解析を参考として実施した。主要評価項目の解析では欠測値の補完は行わなかった。</p> <p>FAS (Full Analysis Set) : 登録症例から、不適格症例、治験薬未投与及び治験薬投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた最大の解析対象集団</p> <p>PPS (Per Protocol Set) : 投与開始後における重大な治験実施計画書違反例を除いた症例から構成される有効性評価が可能な集団</p> <p>[部分集団解析]</p> <p>主要評価項目について、混合効果モデルを用いて因子別の部分集団解析を行った。因子としては、年齢（30 歳未満／30 歳以上）、体重（50.0 kg 未満／50.0 kg 以上）、月経困難症スコア合計（3 点・4 点／5 点・6 点）、月経困難症の診断（機能的／器質性）を用いた。</p>

※周期投与：21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与：77 日投与 7 日休薬

i) 主要評価項目

月経困難症スコア合計の変化量

周期投与^{*}群、連続投与^{**}群及びプラセボ群のベースラインからの変化量推定値とその 95% 信頼区間は、それぞれ-1.8 [-2.1~-1.6]、-3.1 [-3.3~-2.8]、-0.9 [-1.1~-0.6] であり、月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期（1~3 周期）までの変化量は、周期投与^{*}群及び連続投与^{**}群のいずれもプラセボ群と比較して有意な減少を示した（多重比較 t 検定：P<0.001）。

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

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

**：プラセボと比較する 2 つの検定をシミュレーション法で調整した。

※周期投与：21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与：77 日投与 7 日休薬

主要評価項目の部分集団による解析
器質性月経困難症

	線形混合モデル*統計量	1~3 周期	
		ベースライン からの変化量	多重比較** P 値
周期投与**群	例数	40	P<0.001
	観察数	120	
	推定値	-1.7	
	95%信頼区間 下限	-2.0	
	95%信頼区間 上限	-1.3	
	標準誤差	0.18	
連続投与***群	例数	42	P<0.001
	観察数	125	
	推定値	-3.3	
	95%信頼区間 下限	-3.7	
	95%信頼区間 上限	-3.0	
	標準誤差	0.17	
プラセボ群	例数	40	/
	観察数	115	
	推定値	-0.9	
	95%信頼区間 下限	-1.3	
	95%信頼区間 上限	-0.6	
	標準誤差	0.18	

* : 観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

** : プラセボと比較する 2 つの検定をシミュレーション法で調整した。

機能性月経困難症

	線形混合モデル*統計量	1~3 周期	
		ベースライン からの変化量	多重比較** P 値
周期投与**群	例数	41	P<0.001
	観察数	121	
	推定値	-1.9	
	95%信頼区間 下限	-2.3	
	95%信頼区間 上限	-1.6	
	標準誤差	0.18	
連続投与***群	例数	44	P<0.001
	観察数	125	
	推定値	-2.8	
	95%信頼区間 下限	-3.2	
	95%信頼区間 上限	-2.5	
	標準誤差	0.17	
プラセボ群	例数	38	/
	観察数	112	
	推定値	-0.8	
	95%信頼区間 下限	-1.2	
	95%信頼区間 上限	-0.5	
	標準誤差	0.18	

* : 観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

** : プラセボと比較する 2 つの検定をシミュレーション法で調整した。

※周期投与 : 21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与 : 77 日投与 7 日休薬

ii) 副次評価項目

月経困難症に対する VAS の変化量

月経困難症患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、月経困難症に対する VAS のベースライン (-1 周期) から 3 周期 (1~3 周期) までの変化量は、周期投与^{*}群及び連続投与^{**}群のいずれもプラセボ群と比較して有意な減少を示した (多重比較 t 検定: P<0.001)。

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

*: 観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

** : プラセボと比較する 2 つの検定をシミュレーション法で調整した。

子宮内膜の厚さの投与開始前から投与 3 周期までの変化量

「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 1) 子宮内膜増殖抑制作用」の項参照

※周期投与 : 21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与 : 77 日投与 7 日休薬

【器質性月経困難症に対する検討】

月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から3周期までの変化量

周期投与[※]群、連続投与^{※※}群及びプラセボ群のベースラインからの変化量推定値とその95%信頼区間は、それぞれ-0.3 [-0.7~0.0]、-0.3 [-0.6~0.0]、0.0 [-0.4~0.3]であり、月経時以外の骨盤痛スコア合計のベースライン(-1周期)から3周期(0~2周期)までの変化量は、周期投与[※]群及び連続投与^{※※}群のいずれもプラセボ群と比較して有意な変化を示さなかった。

	線形混合モデル*統計量	0~2周期		
		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
周期投与 [※] 群	例数	40		0.210
	観察数	120		
	推定値	-0.3	-0.3	
	95%信頼区間 下限	-0.7	-0.7	
	95%信頼区間 上限	0.0	0.1	
	標準誤差	0.17	0.21	
連続投与 ^{※※} 群	例数	41		0.287
	観察数	123		
	推定値	-0.3	-0.3	
	95%信頼区間 下限	-0.6	-0.7	
	95%信頼区間 上限	0.0	0.1	
	標準誤差	0.16	0.21	
プラセボ群	例数	40		
	観察数	115		
	推定値	0.0		
	95%信頼区間 下限	-0.4		
	95%信頼区間 上限	0.3		
	標準誤差	0.17		

*: 観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

** : プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

月経時以外の骨盤痛に対するVASの投与開始前から3周期までの変化量

周期投与[※]群、連続投与^{※※}群及びプラセボ群のベースラインからの変化量推定値とその95%信頼区間は、それぞれ-6.3 [-11.2~-1.3]、-6.0 [-10.8~-1.1]、1.3 [-3.6~6.3]であり、月経時以外の骨盤痛に対するVASのベースライン(-1周期)から3周期(0~2周期)までの変化量は、周期投与[※]群及び連続投与^{※※}群のいずれもプラセボ群と比較して有意な減少を示した(多重比較 t検定: P<0.05)。

	線形混合モデル*統計量	0~2周期		
		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
周期投与 [※] 群	例数	40		0.033
	観察数	120		
	推定値	-6.3	-7.6	
	95%信頼区間 下限	-11.2	-13.9	
	95%信頼区間 上限	-1.3	-1.3	
	標準誤差	2.50	3.18	
連続投与 ^{※※} 群	例数	41		0.039
	観察数	123		
	推定値	-6.0	-7.3	
	95%信頼区間 下限	-10.8	-13.5	
	95%信頼区間 上限	-1.1	-1.1	
	標準誤差	2.48	3.16	
プラセボ群	例数	40		
	観察数	115		
	推定値	1.3		
	95%信頼区間 下限	-3.6		
	95%信頼区間 上限	6.3		
	標準誤差	2.53		

*: 観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

** : プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

※周期投与：21日投与7日休薬 ※※連続投与：77日投与7日休薬

ダグラス窩の硬結の投与開始前から3周期までの変化量

周期投与※群、連続投与※※群及びプラセボ群のベースラインからの変化量推定値とその95%信頼区間は、それぞれ-0.2 [-0.4~-0.1]、-0.1 [-0.3~0.0]、-0.2 [-0.3~0.0]であり、ダグラス窩の硬結のベースライン（-2周期）から3周期までの変化量は、周期投与※群及び連続投与※※群のいずれもプラセボ群と比較して有意な変化を示さなかった。

	線形混合モデル*統計量	3周期			
		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値	
周期投与※群	例数	40		0.662	
	推定値	-0.2	-0.1		
	95%信頼区間	下限	-0.4		-0.4
		上限	-0.1		0.2
	標準誤差	0.09	0.13		
連続投与※※群	例数	41		0.989	
	推定値	-0.1	0.0		
	95%信頼区間	下限	-0.3		-0.2
		上限	0.0		0.3
	標準誤差	0.09	0.13		
プラセボ群	例数	37			
	推定値	-0.2			
	95%信頼区間	下限	-0.3		
		上限	0.0		
	標準誤差	0.09			

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

子宮可動性の制限の投与開始前から3周期までの変化量

周期投与※群、連続投与※※群及びプラセボ群のベースラインからの変化量推定値とその95%信頼区間は、それぞれ-0.2 [-0.4~-0.1]、-0.2 [-0.4~-0.1]、-0.1 [-0.3~0.1]であり、子宮可動性の制限のベースライン（-2周期）から3周期までの変化量は、周期投与※群及び連続投与※※群のいずれもプラセボ群と比較して有意な変化を示さなかった。

	線形混合モデル*統計量	3周期			
		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値	
周期投与※群	例数	40		0.594	
	推定値	-0.2	-0.1		
	95%信頼区間	下限	-0.4		-0.4
		上限	-0.1		0.1
	標準誤差	0.09	0.13		
連続投与※※群	例数	41		0.613	
	推定値	-0.2	-0.1		
	95%信頼区間	下限	-0.4		-0.3
		上限	-0.1		0.1
	標準誤差	0.09	0.12		
プラセボ群	例数	37			
	推定値	-0.1			
	95%信頼区間	下限	-0.3		
		上限	0.1		
	標準誤差	0.09			

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

※周期投与：21日投与7日休薬 ※※連続投与：77日投与7日休薬

卵巣チョコレート嚢胞の大きさの投与開始前から3周期までの変化比[†]

[†] 評価時点の測定値/ベースライン時の測定値

周期投与[※]群、連続投与^{※※}群及びプラセボ群のベースラインからの変化比幾何平均推定値とその95%信頼区間は、それぞれ0.634 [0.474~0.848]、0.624 [0.478~0.815]、0.939 [0.667~1.323]であり、卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースライン (-1 周期) から3周期までの変化比は、周期投与[※]群及び連続投与^{※※}群のいずれもプラセボ群と比較して有意な変化を示さなかった。

	線形混合モデル*統計量	3 周期			
		ベースラインからの変化比	群間比	多重比較** P 値	
周期投与 [※] 群	例数	25		0.138	
	幾何平均推定値	0.634	0.675		
	95%信頼区間	下限	0.474		0.432
		上限	0.848		1.054
	対数標準誤差***	0.064	0.097		
連続投与 ^{※※} 群	例数	30		0.104	
	幾何平均推定値	0.624	0.664		
	95%信頼区間	下限	0.478		0.432
		上限	0.815		1.021
	対数標準誤差***	0.058	0.094		
プラセボ群	例数	18			
	幾何平均推定値	0.939			
	95%信頼区間	下限	0.667		
		上限	1.323		
	対数標準誤差***	0.075			

* : 観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

** : プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

*** : 対数変換値 (log₁₀) の標準誤差

血清 CA125 濃度の投与開始前から3周期までの変化比[†]

[†] 評価時点の測定値/ベースライン時の測定値

周期投与[※]群、連続投与^{※※}群及びプラセボ群のベースラインからの変化比幾何平均推定値とその95%信頼区間は、それぞれ0.775 [0.682~0.882]、0.647 [0.569~0.734]、1.128 [0.987~1.290]であり、血清 CA125 濃度のベースライン (-2 周期) から3周期までの変化比は、周期投与[※]群及び連続投与^{※※}群のいずれもプラセボ群と比較して有意な低下を示した。

	線形混合モデル*統計量	3 周期			
		ベースラインからの変化比	群間比	多重比較** P 値	
周期投与 [※] 群	例数	40		P<0.001	
	幾何平均推定値	0.775	0.687		
	95%信頼区間	下限	0.682		0.572
		上限	0.882		0.826
	対数標準誤差***	0.028	0.040		
連続投与 ^{※※} 群	例数	41		P<0.001	
	幾何平均推定値	0.647	0.573		
	95%信頼区間	下限	0.569		0.477
		上限	0.734		0.688
	対数標準誤差***	0.028	0.040		
プラセボ群	例数	37			
	幾何平均推定値	1.128			
	95%信頼区間	下限	0.987		
		上限	1.290		
	対数標準誤差***	0.029			

* : 観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

** : プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

*** : 対数変換値 (log₁₀) の標準誤差

※周期投与 : 21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与 : 77 日投与 7 日休薬

【周期投与※群及び連続投与※※群の比較】

月経困難症スコア合計の投与開始前から3周期ごとの変化量

月経困難症スコア合計の3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期の平均値）のベースラインからの変化量は、3周期ごとのいずれにおいても、両群ともベースライン（-1周期）に対して有意な減少を示した（ $P<0.001$ 、混合効果モデル）。

また、連続投与※※群は3周期ごとのいずれにおいても、周期投与※群より有意な減少を示した（多重比較t検定： $P<0.001$ ）。

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

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

月経困難症に対するVASの投与開始前から3周期ごとの変化量

月経困難症に対するVASの3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期の平均値）のベースラインからの変化量は、3周期ごとのいずれにおいても、両群ともベースライン（-1周期）に対して有意な減少を示した（ $P<0.001$ 、混合効果モデル）。

また、連続投与※※群は、3周期ごとのいずれにおいても、周期投与※群より有意な減少を示した（多重比較t検定： $P<0.001$ ）。

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

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

※周期投与：21日投与7日休業 ※※連続投与：77日投与7日休業

生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与3周期ごとの日数
 月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与3周期ごとの日数
 非月経期（投与期間）における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与3周期ごとの日数

「V. 5. 臨床成績（4）検証的試験 2）安全性試験」の項参照

【周期投与[※]群及び連続投与^{※※}群の比較：器質性月経困難症に対する検討】

月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から3周期ごとの変化量

月経時以外の骨盤痛スコア合計の3周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11周期の平均値）のベースラインからの変化量において、周期投与[※]群はベースライン（-1周期）に対して6～8周期、9～11周期に有意な減少を示した（ $P<0.05$ 、混合効果モデル）。連続投与^{※※}群は3～5、6～8、9～11周期に有意な減少を示した（ $P<0.05$ 、混合効果モデル）。

また、連続投与^{※※}群と周期投与[※]群の両群間では有意差を認めなかった。

線形混合モデル*統計量		観察周期（ベースラインからの変化量）				
		0～2周期	3～5周期	6～8周期	9～11周期	
周期投与 [※] 群	例数	40	40	39	39	
	観察数	120	119	117	116	
	推定値	-0.3	-0.3	-0.4	-0.5	
	95%信頼区間	下限	-0.6	-0.6	-0.7	-0.8
		上限	0.0	0.0	-0.2	-0.2
	標準誤差	0.15	0.15	0.15	0.15	
	群内比較 P 値	0.053	0.053	0.003	$P<0.001$	
連続投与 ^{※※} 群	例数	41	41	40	37	
	観察数	123	123	116	110	
	推定値	-0.2	-0.3	-0.6	-0.3	
	95%信頼区間	下限	-0.5	-0.6	-0.8	-0.6
		上限	0.1	-0.1	-0.3	0.0
	標準誤差	0.15	0.15	0.15	0.15	
	群内比較 P 値	0.108	0.017	$P<0.001$	0.034	
群間差	推定値	-0.1	0.1	0.1	-0.2	
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.3	-0.2	-0.5
		上限	0.3	0.4	0.5	0.2
	標準誤差	0.18	0.18	0.18	0.18	
	P 値	0.775	0.720	0.524	0.311	

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

月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から3周期ごとの変化量

月経時以外の骨盤痛に対する VAS の3周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11周期の平均値）のベースラインからの変化量は、3周期ごとのいずれにおいても、両群ともベースライン（-1周期）に対して有意な減少を示した（ $P<0.01$ 、混合効果モデル）。

また、連続投与^{※※}群と周期投与[※]群の両群間では有意差を認めなかった。

線形混合モデル*統計量		観察周期（ベースラインからの変化量）				
		0～2周期	3～5周期	6～8周期	9～11周期	
周期投与 [※] 群	例数	40	40	39	39	
	観察数	120	119	117	116	
	推定値	-5.6	-7.1	-10.8	-10.7	
	95%信頼区間	下限	-9.6	-11.1	-14.9	-14.8
		上限	-1.6	-3.1	-6.8	-6.7
	標準誤差	2.05	2.05	2.06	2.07	
	群内比較 P 値	0.007	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	
連続投与 ^{※※} 群	例数	41	41	40	37	
	観察数	123	123	116	110	
	推定値	-5.3	-7.2	-10.3	-6.5	
	95%信頼区間	下限	-9.3	-11.2	-14.4	-10.6
		上限	-1.3	-3.2	-6.3	-2.4
	標準誤差	2.03	2.03	2.06	2.08	
	群内比較 P 値	0.009	$P<0.001$	$P<0.001$	0.002	
群間差	推定値	-0.3	0.1	-0.5	-4.2	
	95%信頼区間	下限	-5.1	-4.7	-5.4	-9.2
		上限	4.5	4.9	4.4	0.7
	標準誤差	2.45	2.46	2.48	2.51	
	P 値	0.912	0.971	0.840	0.092	

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

※周期投与：21日投与7日休業 ※※連続投与：77日投与7日休業

ダグラス窩の硬結の経時的変化

ダグラス窩の硬結の観察周期（3、6、9、13 周期）のベースラインからの変化量において、周期投与※群は、いずれの周期においても、ベースライン（-2 周期）に対して有意な改善を示した（ $P<0.05$ 、混合効果モデル）。連続投与※※群は、9、13 周期において、有意な改善を示した（ $P<0.01$ 、混合効果モデル）。

また、連続投与※※群と周期投与※群の両群間では有意差を認めなかった。

線形混合モデル*統計量		観察周期（ベースラインからの変化量）				
		3 周期	6 周期	9 周期	13 周期	
周期投与※群	例数	40	39	39	37	
	推定値	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4	
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.5	-0.5	-0.5
		上限	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2
	標準誤差	0.08	0.08	0.08	0.08	
	群内比較 P 値	0.004	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	
連続投与※※群	例数	41	41	37	37	
	推定値	-0.1	-0.1	-0.3	-0.2	
	95%信頼区間	下限	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4
		上限	0.0	0.0	-0.1	-0.1
	標準誤差	0.08	0.08	0.08	0.08	
	群内比較 P 値	0.113	0.113	0.002	0.006	
群間差	推定値	-0.1	-0.2	-0.1	-0.1	
	95%信頼区間	下限	-0.3	-0.4	-0.3	-0.3
		上限	0.1	0.1	0.2	0.1
	標準誤差	0.11	0.11	0.12	0.12	
	P 値	0.321	0.148	0.615	0.322	

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

子宮可動性の制限の経時的変化

子宮可動性の制限の観察周期（3、6、9、13 周期）のベースラインからの変化量において、いずれの周期においても、両群ともベースライン（-2 周期）に対して有意な改善を示した（ $P<0.05$ 、混合効果モデル）。

また、連続投与※※群と周期投与※群の両群間では有意差を認めなかった。

線形混合モデル*統計量		観察周期（ベースラインからの変化量）				
		3 周期	6 周期	9 周期	13 周期	
周期投与※群	例数	40	39	39	37	
	推定値	-0.2	-0.5	-0.5	-0.5	
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.7	-0.7	-0.7
		上限	0.0	-0.3	-0.3	-0.3
	標準誤差	0.10	0.10	0.10	0.10	
	群内比較 P 値	0.016	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	
連続投与※※群	例数	41	41	37	37	
	推定値	-0.2	-0.3	-0.5	-0.6	
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.5	-0.7	-0.8
		上限	0.0	-0.1	-0.3	-0.4
	標準誤差	0.10	0.10	0.10	0.10	
	群内比較 P 値	0.023	0.003	$P<0.001$	$P<0.001$	
群間差	推定値	0.0	-0.2	0.1	0.0	
	95%信頼区間	下限	-0.3	-0.5	-0.2	-0.2
		上限	0.3	0.1	0.3	0.3
	標準誤差	0.14	0.14	0.14	0.14	
	P 値	0.905	0.170	0.622	0.741	

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

※周期投与：21 日投与 7 日休業 ※※連続投与：77 日投与 7 日休業

卵巣チョコレート嚢胞の大きさの経時的変化

† 評価時点の測定値/ベースライン時の測定値

卵巣チョコレート嚢胞の大きさの観察周期（3、6、9、13 周期）のベースラインからの幾何平均推定値変化比[†]において、いずれの周期においても、両群ともベースライン（-1 周期）に対して有意な縮小を示した（ $P<0.05$ 、混合効果モデル）。

また、連続投与^{***}群と周期投与^{**}群の両群間では有意差を認めなかった。

線形混合モデル*統計量		観察周期（ベースラインからの変化比）				
		3 周期	6 周期	9 周期	13 周期	
周期投与 ^{**} 群	例数	25	25	25	24	
	幾何平均推定値	0.635	0.551	0.467	0.344	
	95%信頼区間	下限	0.412	0.357	0.303	0.222
		上限	0.979	0.849	0.720	0.533
	対数標準誤差**	0.095	0.095	0.095	0.097	
	群内比較 P 値	0.040	0.007	$P<0.001$	$P<0.001$	
連続投与 ^{***} 群	例数	30	30	26	26	
	幾何平均推定値	0.619	0.568	0.547	0.288	
	95%信頼区間	下限	0.416	0.382	0.360	0.190
		上限	0.922	0.845	0.830	0.438
	対数標準誤差**	0.088	0.088	0.092	0.092	
	群内比較 P 値	0.018	0.005	0.005	$P<0.001$	
群間比	幾何平均推定値	1.026	0.969	0.854	1.191	
	95%信頼区間	下限	0.581	0.549	0.477	0.661
		上限	1.812	1.713	1.531	2.144
	対数標準誤差**	0.125	0.125	0.129	0.130	
	P 値	0.930	0.914	0.596	0.559	

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

群間比較は変化量対比統計量の t 検定。多重性調整は行っていない。

**：対数変換値（ \log_{10} ）の標準誤差

血清 CA125 濃度の経時的変化

† 評価時点の測定値/ベースライン時の測定値

血清 CA125 濃度の観察周期（3、6、9、13 周期）のベースラインからの幾何平均推定値変化比[†]において、いずれの周期においても、両群ともベースライン（-2 周期）に対して有意な低下を示した（ $P<0.01$ 、混合効果モデル）。

また、連続投与^{***}群が 3 周期において、周期投与^{**}群より有意な低下を示した（多重比較 t 検定： $P<0.05$ ）。

線形混合モデル*統計量		観察周期（ベースラインからの変化比）				
		3 周期	6 周期	9 周期	13 周期	
周期投与 ^{**} 群	例数	40	39	39	37	
	幾何平均推定値	0.776	0.760	0.763	0.833	
	95%信頼区間	下限	0.690	0.675	0.677	0.738
		上限	0.872	0.855	0.859	0.939
	対数標準誤差**	0.026	0.026	0.026	0.027	
	群内比較 P 値	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	0.003	
連続投与 ^{***} 群	例数	41	41	37	37	
	幾何平均推定値	0.646	0.684	0.682	0.746	
	95%信頼区間	下限	0.576	0.609	0.604	0.661
		上限	0.726	0.768	0.769	0.841
	対数標準誤差**	0.026	0.026	0.027	0.027	
	群内比較 P 値	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	
群間比	幾何平均推定値	1.200	1.110	1.119	1.116	
	95%信頼区間	下限	1.019	0.943	0.947	0.943
		上限	1.412	1.308	1.322	1.320
	対数標準誤差**	0.036	0.036	0.037	0.037	
	P 値	0.029	0.209	0.185	0.201	

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

群間比較は変化量対比統計量の t 検定。多重性調整は行っていない。

**：対数変換値（ \log_{10} ）の標準誤差

※周期投与：21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与：77 日投与 7 日休薬

2) 安全性試験

月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与比較試験（承認時評価資料）¹⁰⁾

月経困難症患者 241 例を対象とした試験において、副作用の発現率は、88.8% (214/241 例) であった。10%以上の高頻度で認められた副作用は、不正子宮出血 77.6% (187/241 例)、希発月経 48.1% (116/241 例)、月経過多 23.7% (57/241 例)、下腹部痛 20.3% (49/241 例)、無月経 11.6% (28/241 例)、悪心 10.0% (24/241 例) であった。死亡を含む重篤な副作用は認められなかった。重要な副作用（治験薬投与中止に至った副作用）の発現率は、2.1% (5/241 例) であり、その内訳は周期投与*群で月経困難症が 1 例に、連続投与***群で悪心、倦怠感、不正子宮出血がそれぞれ 1 例に、プラセボ群の NPC-16 周期投与*開始以降の期間で悪心が 1 例に認められた。

周期投与*群（プラセボからの切り替え症例を含む）における副作用の発現頻度は 83.2% (129/155 例) であった。10%以上の高頻度で認められた副作用は、不正子宮出血 67.7% (105/155 例)、希発月経 27.1% (42/155 例)、月経過多 18.7% (29/155 例)、下腹部痛 14.2% (22/155 例) であった。連続投与***群における副作用の発現頻度は 98.8% (85/86 例) であった。10%以上の高頻度で認められた副作用は、不正子宮出血 95.3% (82/86 例)、希発月経 86.0% (74/86 例)、月経過多 32.6% (28/86 例)、無月経 31.4% (27/86 例)、下腹部痛 31.4% (27/86 例)、頭痛 12.8% (11/86 例)、悪心 11.6% (10/86 例) であった。

副作用で最も発現率の高かった不正子宮出血に関連した評価項目である出血日数を以下に示す。出血日数は、1～3 周期で最も多く、その後一定となった。

また、月経期では周期投与*群で、非月経期では連続投与***群で出血日数が多かった。

生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与 3 周期ごとの日数

	線形混合モデル*統計量	投与期間				
		1～3 周期	4～6 周期	7～9 周期	10～12 周期	
周期投与*群	例数	81	78	74	72	
	観察数	81	78	74	72	
	推定値	16.1	12.2	12.2	11.5	
	95%信頼区間	下限	14.2	10.2	10.2	9.5
		上限	18.0	14.1	14.1	13.5
	標準誤差	0.97	0.98	0.99	1.00	
	群内比較**	P 値	—	P<0.001	P<0.001	P<0.001
連続投与***群	例数	86	79	77	71	
	観察数	86	79	77	71	
	推定値	20.1	13.5	11.1	10.4	
	95%信頼区間	下限	18.3	11.6	9.2	8.4
		上限	22.0	15.4	13.0	12.3
	標準誤差	0.94	0.96	0.97	0.99	
	群内比較**	P 値	—	P<0.001	P<0.001	P<0.001
群間差	推定値	-4.0	-1.4	1.1	1.1	
	95%信頼区間	下限	-6.7	-4.1	-1.7	-1.6
		上限	-1.4	1.3	3.8	3.9
	標準誤差	1.34	1.37	1.39	1.41	
	P 値	0.003	0.325	0.448	0.420	

各周期に移行した症例を対象とした。

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

群間比較は変化量対比統計量の t 検定。多重性調整は行っていない。

**：1～3 周期を基準とした群内比較。

※周期投与：21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与：77 日投与 7 日休薬

月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与3周期ごとの日数

		投与期間				
		1~3 周期	4~6 周期	7~9 周期	10~12 周期	
周期投与**群	線形混合モデル*統計量					
	例数	81	78	74	72	
	観察数	81	78	74	72	
	推定値	10.7	9.2	9.4	8.4	
	95%信頼区間	下限	10.0	8.6	8.7	7.7
		上限	11.3	9.9	10.1	9.1
	標準誤差	0.34	0.34	0.34	0.35	
群内比較**	P 値	—	P<0.001	P<0.001	P<0.001	
連続投与***群	例数	86	79	77	71	
	観察数	86	79	77	71	
	推定値	3.4	2.7	2.1	2.1	
	95%信頼区間	下限	2.7	2.1	1.4	1.4
		上限	4.0	3.4	2.8	2.8
	標準誤差	0.33	0.33	0.34	0.34	
	群内比較**	P 値	—	0.023	P<0.001	P<0.001
群間差	推定値	7.3	6.5	7.3	6.3	
	95%信頼区間	下限	6.4	5.5	6.4	5.3
		上限	8.2	7.4	8.2	7.3
	標準誤差	0.47	0.48	0.48	0.49	
	P 値	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	

各周期に移行した症例を対象とした。

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

**：1~3 周期を基準とした群内比較。

非月経期（投与期間）における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった投与3周期ごとの日数

		投与期間				
		1~3 周期	4~6 周期	7~9 周期	10~12 周期	
周期投与**群	線形混合モデル*統計量					
	例数	81	78	74	72	
	観察数	81	78	74	72	
	推定値	5.4	2.9	2.8	3.1	
	95%信頼区間	下限	3.8	1.2	1.0	1.3
		上限	7.1	4.6	4.5	4.8
	標準誤差	0.86	0.87	0.88	0.89	
群内比較**	P 値	—	0.002	0.002	0.006	
連続投与***群	例数	86	79	77	71	
	観察数	86	79	77	71	
	推定値	16.7	10.8	9.0	8.3	
	95%信頼区間	下限	15.1	9.1	7.3	6.6
		上限	18.4	12.5	10.7	10.0
	標準誤差	0.83	0.86	0.86	0.88	
	群内比較**	P 値	—	P<0.001	P<0.001	P<0.001
群間差	推定値	-11.3	-7.9	-6.3	-5.2	
	95%信頼区間	下限	-13.6	-10.3	-8.7	-7.7
		上限	-8.9	-5.5	-3.9	-2.8
	標準誤差	1.19	1.22	1.23	1.25	
	P 値	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	

各周期に移行した症例を対象とした。

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

**：1~3 周期を基準とした群内比較。

※周期投与：21 日投与 7 日休薬 ※※連続投与：77 日投与 7 日休薬

主な副作用発現率の推移

周期投与※群

投与周期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	13超
例数	82	81	80	79	78	77	74	73	73	73	72	71	70	18
副作用等の種類	% (例数)													
不正子宮出血	41.5 (34)	22.2 (18)	23.8 (19)	22.8 (18)	17.9 (14)	13.0 (10)	23.0 (17)	24.7 (18)	15.1 (11)	15.1 (11)	18.1 (13)	25.4 (18)	18.6 (13)	27.8 (5)
希発月経	4.9 (4)	4.9 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (4)	3.9 (3)	1.4 (1)	2.7 (2)	2.7 (2)	1.4 (1)	2.8 (2)	5.6 (4)	0.0 (0)	11.1 (2)
下腹部痛	2.4 (2)	2.5 (2)	2.5 (2)	0.0 (0)	1.3 (1)	3.9 (3)	2.7 (2)	1.4 (1)	2.7 (2)	2.7 (2)	2.8 (2)	2.8 (2)	1.4 (1)	0.0 (0)
月経過多	2.4 (2)	2.5 (2)	2.5 (2)	3.8 (3)	3.8 (3)	2.6 (2)	0.0 (0)	2.7 (2)	5.5 (4)	2.7 (2)	2.8 (2)	2.8 (2)	4.3 (3)	5.6 (1)
無月経	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
悪心	8.5 (7)	0.0 (0)	1.3 (1)	1.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	3.7 (3)	6.2 (5)	3.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)

連続投与※※群

投与周期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	13超
例数	86	85	83	81	79	79	78	77	76	74	71	71	71	29
副作用等の種類	% (例数)													
不正子宮出血	47.7 (41)	62.4 (53)	33.7 (28)	28.4 (23)	46.8 (37)	44.3 (35)	28.2 (22)	53.2 (41)	34.2 (26)	21.6 (16)	54.9 (39)	36.6 (26)	16.9 (12)	13.8 (4)
希発月経	25.6 (22)	28.2 (24)	6.0 (5)	37.0 (30)	20.3 (16)	7.6 (6)	42.3 (33)	14.3 (11)	5.3 (4)	37.8 (28)	19.7 (14)	5.6 (4)	2.8 (2)	17.2 (5)
下腹部痛	8.1 (7)	5.9 (5)	12.0 (10)	1.2 (1)	10.1 (8)	1.3 (1)	1.3 (1)	9.1 (7)	6.6 (5)	4.1 (3)	7.0 (5)	7.0 (5)	1.4 (1)	0.0 (0)
月経過多	8.1 (7)	7.1 (6)	4.8 (4)	8.6 (7)	3.8 (3)	5.1 (4)	6.4 (5)	3.9 (3)	2.6 (2)	4.1 (3)	1.4 (1)	0.0 (0)	2.8 (2)	3.4 (1)
無月経	5.8 (5)	2.4 (2)	0.0 (0)	3.7 (3)	3.8 (3)	2.5 (2)	7.7 (6)	2.6 (2)	1.3 (1)	6.8 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
悪心	7.0 (6)	3.5 (3)	0.0 (0)	2.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	5.8 (5)	2.4 (2)	4.8 (4)	3.7 (3)	1.3 (1)	2.5 (2)	1.3 (1)	3.9 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査

「I. 6. RMP の概要 医薬品安全性監視計画 一般使用成績調査」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

※周期投与：21日投与7日休薬 ※※連続投与：77日投与7日休薬

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レボノルゲストレル：ノルエチステロンなどの合成黄体ホルモン

エチニルエストラジオール：メストラノールなどの合成卵胞ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〈月経困難症〉

月経困難症では、月経時のプロスタグランジン (PG) の産生亢進と、PG による過度な子宮収縮、虚血、痛覚過敏が、疼痛発現の大きな原因となっている¹⁶⁾。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、以下に示す薬理作用及び作用機序に基づき疼痛を緩和させると考えられた^{10,12)}。

- ①視床下部、脳下垂体に作用し、ゴナドトロピンの産生・分泌を抑制し、排卵を抑制する。同時に内因性の性ホルモンの周期的な変動を抑制し、子宮内膜の増殖を抑制する。
- ②子宮内膜のアポトーシスを誘導し、内膜組織を萎縮させることにより、子宮内膜の増殖を抑制する。
- ③子宮内膜の増殖抑制に伴う PG の産生抑制により、子宮平滑筋収縮及び神経末端刺激を抑制する。

以上のように、①、②により子宮内膜の増殖が抑制された結果、③の PG 産生が低下し、月経困難症が改善すると考えられた。なお、器質性月経困難症の代表的疾患である子宮内膜症では、炎症性サイトカインが炎症の進展に関与しており、合成黄体ホルモンがサイトカインの産生を抑制することにより、抗炎症作用を発現していることが報告されている¹⁷⁾。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

本剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、本剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、本剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。調節卵巣刺激は、生理学的に卵胞の選択的発育が始まる時期から薬剤による卵巣刺激を行うために月経開始日を起点として薬剤の開始時期が規定されており、月経周期が不整で生殖補助医療が適切に開始できない不妊患者や、休暇取得や予定変更した上での頻回の通院が困難で生殖補助医療を受けることができない不妊患者に対して、治療機会を提供できる可能性がある。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 子宮内膜増殖抑制作用¹⁰⁾

月経困難症患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、子宮内膜の厚さのベースライン(0周期月経直前)から3周期(3周期月経直前)の混合効果モデルによる変化量(推定値)を検討したところ、周期投与※群及び連続投与※※群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して、子宮内膜の厚さの有意な菲薄化を示した(多重比較 t 検定: P<0.001)。以上により、NPC-16 の子宮内膜増殖抑制作用が確認された。

	線形混合モデル*統計量	投与3周期****			
		ベースライン***からの変化量	群間差	多重比較** P 値	
周期投与※群	例数	66		P<0.001	
	推定値	-5.3	-5.3		
	95%信頼区間	下限	-6.0		-6.3
		上限	-4.6		-4.4
	標準誤差	0.36	0.49		
連続投与※※群	例数	51		P<0.001	
	推定値	-6.2	-6.2		
	95%信頼区間	下限	-7.0		-7.2
		上限	-5.4		-5.2
	標準誤差	0.40	0.52		
プラセボ群	例数	57			
	推定値	0.0			
	95%信頼区間	下限	-0.8		
		上限	0.7		
	標準誤差	0.38			

*: 観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

** : プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

*** : 0周期月経直前

**** : 3周期月経直前

※周期投与 : 21日投与7日休薬 ※※連続投与 : 77日投与7日休薬

2) 排卵抑制作用¹²⁾

・血清中エストラジオール及びプロゲステロンの血中濃度

日本人健康成人女性 13 例に NPC-16 を月経 3 日目から 1 日 1 錠 21 日間経口投与した。投与群におけるエストラジオールの投与周期 AUC は 562.73 pg·day/mL、投与後周期 AUC は 3244.77 pg·day/mL であり、投与周期 AUC は投与後周期 AUC より低値を示し、周期間で統計的有意差が認められた (P<0.0001)。また、プロゲステロンの投与周期 AUC は 8.888 ng·day/mL、投与後周期 AUC は 78.853 ng·day/mL であり、投与周期 AUC は投与後周期 AUC より低値を示し、周期間で統計的有意差が認められた (P=0.0003)。これらのことから、血清中エストラジオール及びプロゲステロンの分泌抑制が確認された。

血清中エストラジオール濃度 AUC 及び変化量

	観察期間	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
エストラジオール (pg·day/mL)	投与周期	13	562.73	939.98	33.0	133.50	2658.5	-5.30~ 1130.76	
	投与後周期	13	3244.77	921.19	1666.5	3152.50	4543.0	2688.10~ 3801.44	
	変化量	13	2682.04	1381.85	-860.5	3047.00	4228.5	1846.99~ 3517.08	P<0.0001

* : 対応ある t 検定

血清中プロゲステロン濃度 AUC 及び変化量

	観察期間	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
プロゲステロン (ng·day/mL)	投与周期	13	8.888	5.640	4.35	6.715	25.22	5.480~ 12.297	
	投与後周期	13	78.853	50.669	8.69	84.330	169.45	48.234~ 109.472	
	変化量	13	69.965	49.259	-0.06	78.560	164.33	40.198~ 99.732	P=0.0003

* : 対応ある t 検定

・血清中 FSH 及び LH の AUC の治験薬投与周期と投与後周期の変化量

日本人健康成人女性 13 例に NPC-16 を月経 3 日目から 1 日 1 錠 21 日間経口投与した。投与群における FSH の投与周期 AUC は 89.979 mIU・day/mL、投与後周期 AUC は 101.743 mIU・day/mL であり、投与周期の値は投与後周期に比べ低いものの周期間で統計的有意差が認められなかった (P=0.2209)。また、LH の投与周期 AUC は 77.844 mIU・day/mL、投与後周期 AUC は 154.657 mIU・day/mL であり、投与周期 AUC は投与後周期 AUC より低値を示し、周期間で統計的有意差が認められた (P=0.0006)。これらのことから、血清中 FSH の分泌抑制が示唆され、血清中 LH の分泌抑制が確認された。

血清中 FSH 濃度 AUC 及び変化量

	観察期間	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
FSH (mIU・day/mL)	投与周期	13	89.979	27.092	28.99	91.245	130.70	73.608～ 106.350	
	投与後周期	13	101.743	22.748	62.16	109.850	133.48	87.996～ 115.489	
	変化量	13	11.764	32.843	-43.97	11.765	80.86	-8.083～ 31.611	P=0.2209

* : 対応ある t 検定

血清中 LH 濃度 AUC 及び変化量

	観察期間	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
LH (mIU・day/mL)	投与周期	13	77.844	37.394	20.27	83.405	141.65	55.247～ 100.441	
	投与後周期	13	154.657	50.618	95.27	152.505	277.46	124.069～ 185.245	
	変化量	13	76.812	60.641	-21.58	90.625	160.11	40.167～ 113.457	P=0.0006

* : 対応ある t 検定

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹²⁾

日本人健康成人女性 14 例を対象に、月経 3 日目より NPC-16 を 1 日 1 回朝食後 30 分に 21 日間反復投与し、投与 2、4、6、8、10、13、16、18 日目の投与直前、及び投与 21 日目の投与直前、投与 0.5、1、1.5、2、4、6、9、12、15、24、36、48 時間後に採血して LNG 及び EE の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを求めた。

LNG については投与 13 日目、EE については投与 6 日目に定常状態となり、薬剤の蓄積性は認められなかった。また、LNG 及び EE の薬物動態パラメータに関しては表に示す結果であった。

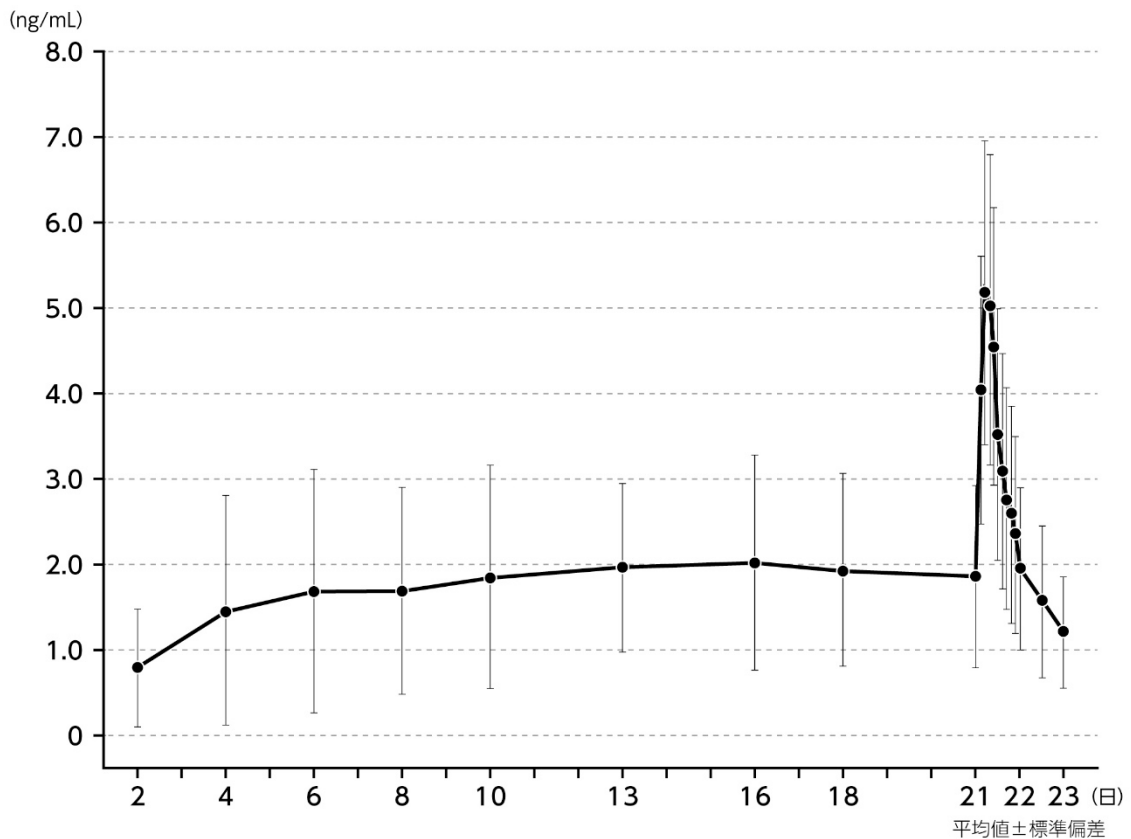
21 日反復投与後の薬物動態パラメータ

		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
LNG	n=13*	67.0±29.6	5.26±1.82	1.27±0.39	28.4±6.98
EE	n=13*	0.603±0.241	0.067±0.032	1.62±0.82	14.3±3.42

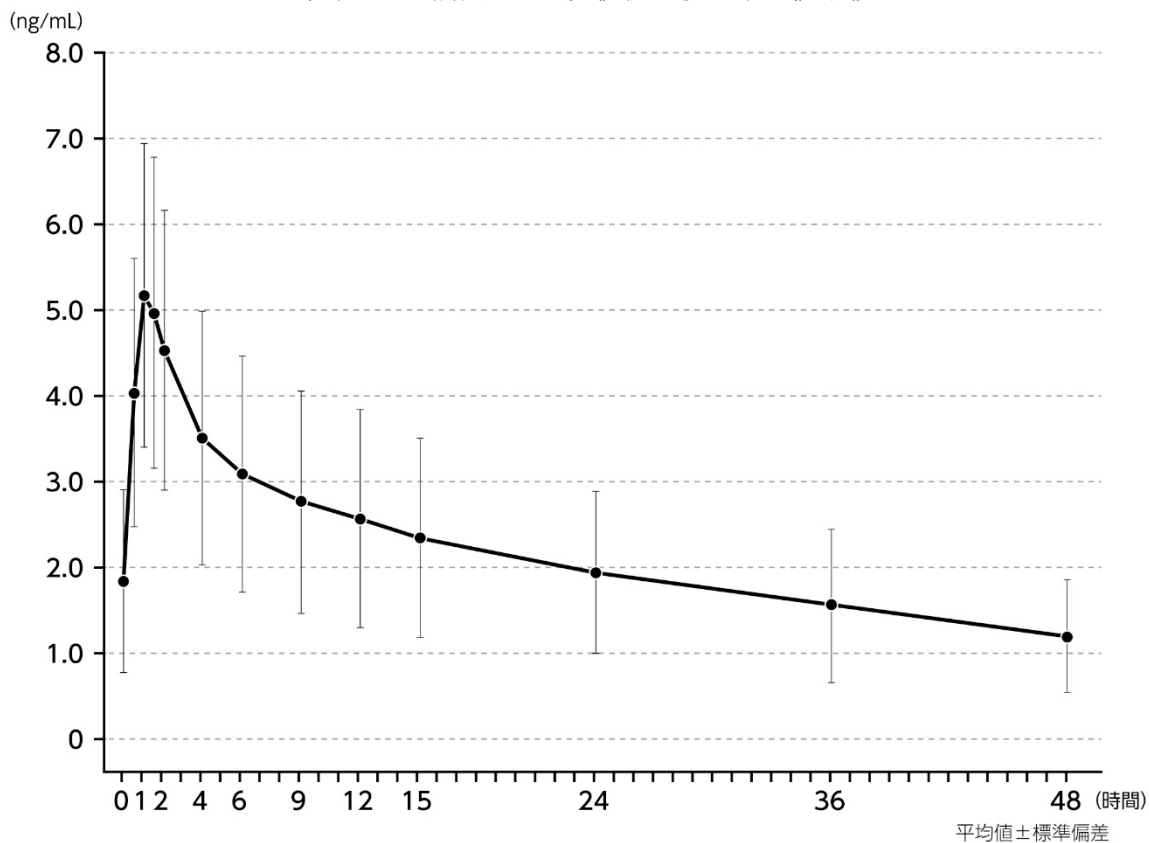
*：薬物動態パラメータの解析対象集団

(平均値±標準偏差)

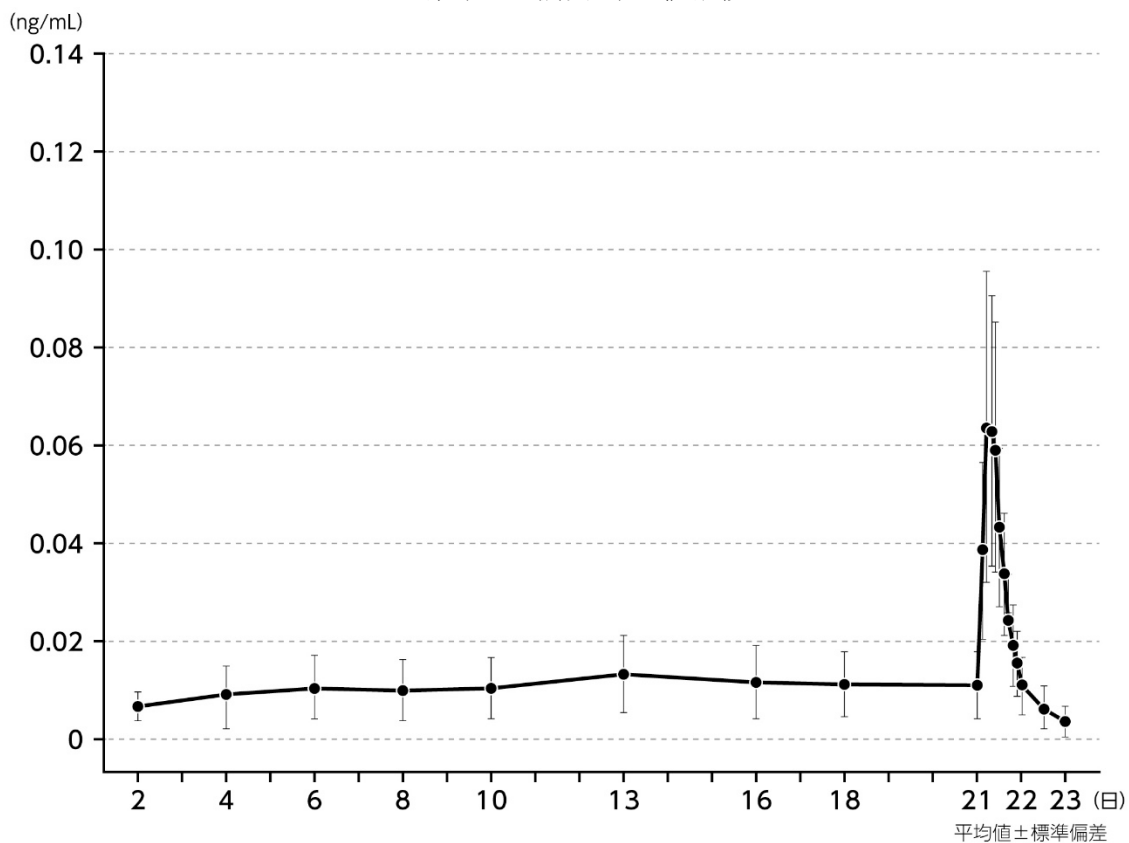
血漿中 LNG 濃度 平均値推移



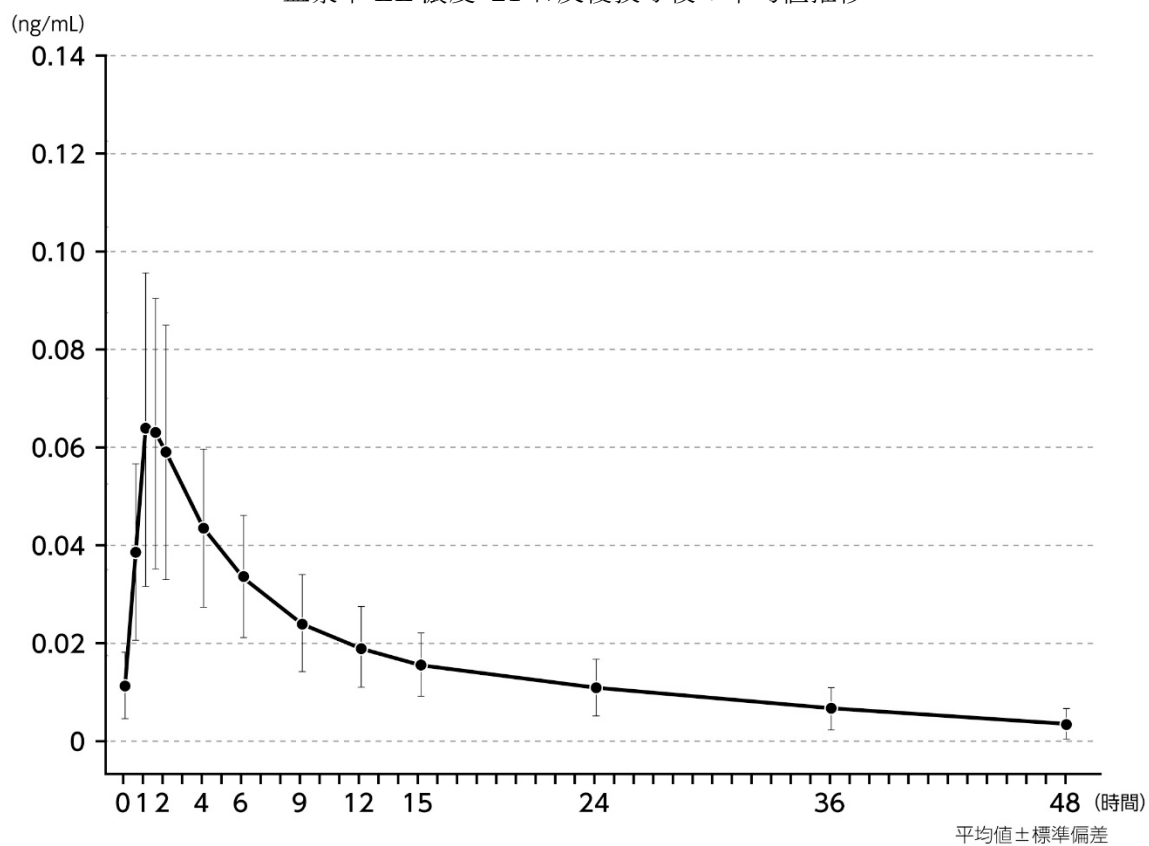
血漿中 LNG 濃度 21 日反復投与後の平均値推移



血漿中 EE 濃度 平均値推移



血漿中 EE 濃度 21 日反復投与後の平均値推移



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

消化管より吸収

〈参考〉ラット 18,19)

1) 単回投与

雌ラットに ^{14}C -LNG (375 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ^3H -EE (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 配合剤を絶食及び非絶食下で経口単回投与し、血液中放射能濃度を測定したところ、絶食下では、投与後 1 時間 (LNG) 及び 0.6 時間 (EE) で最高血液中濃度に達し速やかな血液中 LNG 及び EE 放射能濃度の上昇が認められた。消失はともに 2 相性であり、その末端相の消失はやや緩徐で LNG の半減期は 66.8 時間、EE は 80.2 時間であった。非絶食下では、血液中 LNG 及び EE 放射能濃度は吸収過程において食餌の影響を受けやや複雑な推移を示した。投与後 24 時間以降の消失は絶食下投与時とほぼ等しかった。しかし、絶食下と非絶食下の実験は被験薬の投与方法及び実験時期が異なり、両実験結果から食餌の影響を考察することは困難であった。

2) 反復投与

雌ラットに ^{14}C -LNG (375 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ^3H -EE (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 配合剤を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、投与期間中の各投与後 1、24 時間及び最終投与後 1、24、48、72 及び 96 時間の血液中 LNG 及び EE 放射能濃度推移を調べたところ、LNG は反復投与により、血液中放射能濃度はやや増加傾向にあるが、投与開始後約 10 日目にほぼ定常状態に達した。EE の血液中放射能濃度は LNG とほぼ同様の推移を示し、投与開始後約 9 日目にほぼ定常状態に達した。また、最終投与後 96 時間において LNG は初回投与後の C_{\min} の 2.4 倍、EE は 2.2 倍を示した。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉ラット¹⁸⁾

雌ラットに¹⁴C-LNG (375 µg/kg) /³H-EE (200 µg/kg) 配合剤を絶食下経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。LNG 及び EE の組織内放射能濃度は血液で中程度であり、脳で低かった。LNG の脳内放射能濃度の平均値は、投与後 1 時間、24 時間及び 96 時間でそれぞれ 40.48、3.61 及び 0.75 ng eq./mL であった。平均値の脳-血中濃度比 (脳内濃度/血中濃度) は、投与後 1 時間、24 時間及び 96 時間でそれぞれ約 0.53、0.30 及び 0.48 であった。

EE の脳内放射能濃度の平均値は、投与後 1 時間及び 24 時間でそれぞれ 11.10 及び 2.26 ng eq./mL であった。平均値の脳-血中濃度比 (脳内濃度/血中濃度) は、投与後 1 時間及び 24 時間でそれぞれ約 0.79 及び 0.23 であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考〉ラット²⁰⁾

妊娠 17 日目のラットに¹⁴C-LNG (375 µg/kg) /³H-EE (200 µg/kg) 配合剤を経口投与後 1 時間及び 48 時間の母動物及び胎児の組織内放射能濃度を測定した。組織内 LNG 及び EE 放射能濃度は、母動物胎盤及び子宮への分布が少なく、胎児肝での濃度がやや高かったものの母動物胎盤と同程度であり、胎児全身及び羊水での濃度が低く胎盤通過性は低かった。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉ラット²⁰⁾

分娩後 14 日目の授乳ラットに¹⁴C-LNG (375 µg/kg) /³H-EE (200 µg/kg) 配合剤を経口投与し、投与後 1、6 及び 24 時間の乳汁中及び血漿中の LNG 及び EE 放射能濃度推移を測定した。投与後 1 時間では、乳汁/血漿濃度比は LNG 0.61、EE 0.60 と低かったが、投与 6 時間以降乳汁中濃度は、血漿中濃度にはほぼ平行して減衰し、24 時間では乳汁/血漿濃度比は LNG 1.45、EE 0.77 となった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉ラット¹⁸⁾

雌ラットに ^{14}C -LNG (375 $\mu\text{g}/\text{kg}$) / ^3H -EE (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 配合剤を絶食下経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。

組織内 LNG 放射能濃度は、投与後 24 時間までは胃腸管で極めて高かった。胃腸管を除くと、肝、腎及び副腎の濃度は他の組織に比し高く、脳、筋肉及び眼球の濃度は低かった。血漿及び血液の濃度は中程度であり、卵巣及び子宮の濃度は血液と同程度であった。投与量に対する割合では、投与後 1 及び 24 時間で胃腸管の比が高く、胃腸管を除く組織内分布量は少ないが、その中では屍体及び肝での比が高かった。投与後 96 時間では投与量のほとんどは排泄され、胃腸管を含め体内量は少なかったが、皮膚、肝及び屍体には分布しており、これらの組織での消失はやや遅かった。

組織内 EE 放射能濃度は、LNG と同様投与後 24 時間までは胃腸管で極めて高かった。胃腸管を除くと、肝の濃度は他の組織に比し高く、脳、筋肉の濃度は低かった。血漿及び血液の濃度は中程度であり、卵巣及び子宮の濃度は血液と同程度であった。投与量に対する割合では、投与後 1 及び 24 時間で胃腸管の比が高く、胃腸管を除く組織内分布量は少ないが、その中では屍体及び肝での比が高かった。投与後 96 時間では投与量のほとんどは排泄され、胃腸管を含め体内量は少なかったが、肝、屍体及び血液等には分布しており、これらの組織での消失はやや遅かった。なお、甲状腺も濃度推移からみて消失は遅かった。

(6) 血漿蛋白結合率

ラット²¹⁾

雌ラットに ^{14}C -LNG/ ^3H -EE 配合剤を単回あるいは 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、血漿蛋白結合率を測定した。

LNG 及び EE の血漿蛋白結合率はともに 80~90% と高く、単回及び反復投与後の時間にかかわらず、ほとんど変化がなかった。

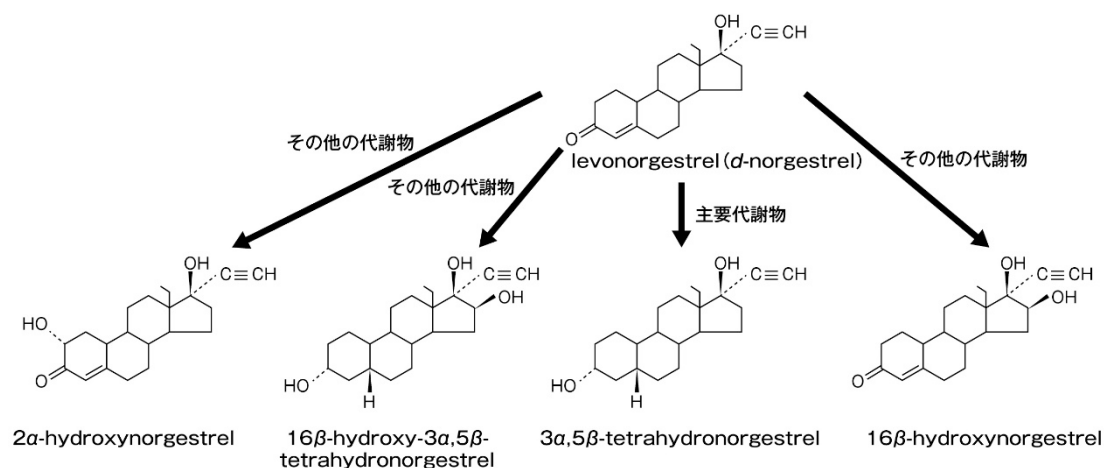
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉ヒト〈海外データ〉 22,23)

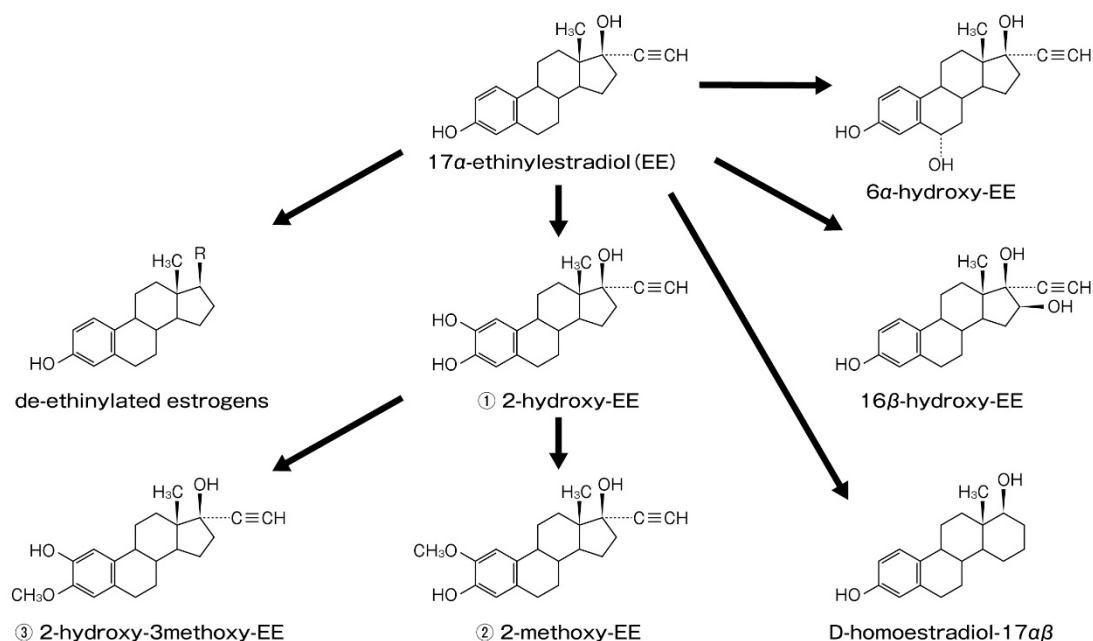
ジェミーナ配合錠は主に肝臓で代謝される。

LNGは主に未変化体として排泄され、肝臓で一部が主にA環の還元によって代謝される。主要代謝物は3 α ,5 β -tetrahydrogestrelである。その他、16 β -hydroxy-3 α ,5 β -tetrahydrogestrel、16 β -hydroxynorgestrel、2 α -hydroxynorgestrelなどがわずかに認められる。代謝物のほとんどはグルクロン酸抱合体として存在する。



Reprinted from followed by Sisenwine SF *et al*, 1975, Drug Metab Dispos., 3(3): 180-188

EEは肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物へ変換され、その後、硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主な代謝経路は、2位の水酸化であり、主要代謝物は① 2-hydroxy-EEと② 2-methoxy-EE又は③ 2-hydroxy-3methoxy-EEである。また、EEは3位で直接硫酸及びグルクロン酸と抱合体を形成する。



Reprinted by permission from Springer International Publishing: Springer Nature, Clinical Pharmacokinetics, Clinical pharmacokinetics of oral contraceptive steroids, Orme ML *et al*, © 1983

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

LNG : 該当資料なし

EE : CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈参考〉ヒト〈海外データ〉^{22,24)}

ヒトでは LNG 及び EE が尿糞中に排泄されると報告されている。

ラット²⁵⁾

雌ラットに放射性標識体を単回静脈内投与又は単回／反復経口投与した際の自然排泄された尿糞中放射能の測定により検討した。

LNG 及び EE は尿中排泄が少なく、その多くが腸肝循環した後、主として糞中に排泄された。尿中排泄率は EE よりも LNG で高いことが示された。LNG 及び EE は反復投与により尿糞中排泄に変化はみられず、体内動態の変化は少ないと考えられる。また、投与後 120 時間で投与量のほとんどが排泄され、残留性はほとんどみられなかった。LNG 及び EE は、経口投与時の配合比にかかわらず、それぞれの尿、糞及び胆汁への排泄率がほぼ等しく、線形性を示した。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

（解説）

一般的な使用上の注意の記載に準じた。

2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.9-8.11、8.13 参照]

（解説）

エストロゲン依存性悪性腫瘍及びその疑いのある患者にエストロゲンを含む本剤が投与されると腫瘍の増悪を招くおそれがある。また、外国での疫学調査の結果、経口避妊薬服用により乳癌²⁶⁾及び子宮頸癌²⁷⁻³⁰⁾になる可能性が高くなるとの報告がある。

2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.9、8.11、8.13 参照]

（解説）

異常性器出血をきたす疾患は多岐にわたるが、その中には性器癌も含まれる。性器癌に罹患している場合には、本剤に含まれるエストロゲンが、それを増悪させるおそれがある。

2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 [血液凝固能が増進され、これらの症状が増悪することがある。] [11.1.1 参照]

（解説）

外国の疫学調査の結果では経口避妊薬の服用が静脈血栓症^{31,32)}、脳卒中³³⁻³⁵⁾、心筋梗塞^{36,37)}の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに経口避妊薬の服用により血液凝固系の増進や血液線溶系が抑制されるとの報告がある^{38,39)}。

2.5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者 [心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [8.7、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]

(解説)

経口避妊薬服用者の喫煙は心血管系の重篤な副作用の危険を高めることが知られている。外国の疫学調査の結果、心筋梗塞による死亡者の相対危険率を年齢別に喫煙、経口避妊薬服用の有無について比較すると、経口避妊薬服用者の34歳未満の女性ではその危険率は非常に低いが、35歳以上の女性、特に喫煙者では急激に増加することが報告されている⁴⁰⁾。また、脳血管障害(脳卒中)についても喫煙する35歳以上の女性で危険率は急激に上昇するとの報告がある⁴¹⁾。

米国経口避妊薬添付文書ガイダンスでは警告の項に下記のように記載されている⁴²⁾。

喫煙は経口避妊薬使用による重篤な循環器系副作用のリスクを増大させる。このリスクは加齢とヘビースモーキング(1日15本以上)により増加し、35歳以上の女性で特に顕著である。経口避妊薬を使用する女性には禁煙を強くすすめること。

以上のことから、経口避妊薬による血栓症等の重篤な心血管系副作用の危険性を増大させる要因として、「35歳以上」、「喫煙者(1日15本以上)」が考えられるため、本剤を服用する人には禁煙させることが望まれる。

2.6 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者 [前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。] [11.1.1 参照]

(解説)

経口避妊薬服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であり、前兆のある片頭痛は、前兆のない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いとの報告がある^{43,44)}。

2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [9.1.9、11.1.1 参照]

(解説)

心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であり、肺高血圧症や心房細動を合併している場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある場合には、特に血栓塞栓症のリスクが高くなる⁴⁵⁾。

2.8 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等) [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [11.1.1 参照]

(解説)

糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は高血糖によって末梢の細い血管で起こった障害が主な原因であり、糖尿病が進行し血管に障害のある場合に本剤を服用すると血栓症が発現する可能性が高くなる。

2.9 血栓性素因のある患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
[11.1.1 参照]

(解説)

先天性血栓性素因には多数の異常症があるが、日本人を含むアジア人の血栓症患者では Protein S の活性低下を示す症例が多く、また、日本人の血栓性素因は Protein S の遺伝子変異であるとの報告がある⁴⁶⁾。一方で、欧米白人種では、経口避妊薬服用と第V因子 Leiden 突然変異の保有はそれぞれ深部静脈血栓症のリスクを上昇させ、2つの因子が重なるとそのリスクは相乗的に上昇するとの報告がある⁴⁷⁾。また、後天性血栓症素因としては、悪性腫瘍、高脂血症、高血圧、感染症、抗リン脂質抗体症候群などがあり、これらの疾患のある女性では、血栓が生じやすいと考えることができ⁴⁸⁾、経口避妊薬の服用により血液凝固能が亢進され血栓症の発生リスクが高くなる可能性がある。

2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [11.1.1 参照]

(解説)

抗リン脂質抗体症候群は、血栓性素因の一つとして考えられ、全身性エリテマトーデス患者では、抗リン脂質抗体の代表的なものである抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントが、それぞれ 36.3%、25.3%検出され、そのうち 47.2%、59.5%でそれぞれ血栓症が認められたとの報告がある⁴⁹⁾。

2.11 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者 [血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。] [8.6、11.1.1 参照]

(解説)

外国において経口避妊薬を 6 ヶ月間服用後中止し、服用前、服用 6 ヶ月目 (中止時点)、中止後 1、2、4、6、8、12 週目に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値の服用前への回復時期は服用中止後 4 週間必要との報告がある⁵⁰⁾。また、経口避妊薬服用により、手術後の血栓塞栓症の発症の危険性が 2~4 倍に増加するとの報告もある⁵¹⁾。手術後の血液凝固能・線溶能の異常も 2 週間ではほぼ正常閾値内に戻ると考えられている⁵²⁾。

2.12 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

(解説)

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤 (治療用) の服用により黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が引き起こされたとの報告がある⁵³⁾。

2.13 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]

(解説)

米国経口避妊薬添付文書ガイダンスでは、「肝腺腫又は肝癌」は禁忌とされている⁴²⁾。また、長期投与により、良性肝腫瘍⁵⁴⁾及び悪性肝腫瘍⁵⁵⁾のリスクが上昇したとの報告もある。

2.14 脂質代謝異常のある患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。] [11.1.1 参照]

(解説)

外国においては経口避妊薬服用者と高トリグリセライド血症とは関連のあることが報告されている⁵⁶⁾。深部静脈血栓症患者では、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症を高い頻度で合併するとの報告がある⁵⁷⁾。さらに、経口避妊薬の服用により血清脂質、リポ蛋白の変化についても、心筋梗塞などの心血管系疾患を進行させるリスクが高いとの報告がある⁵⁸⁾。

2.15 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く） [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。] [9.1.10、11.1.1 参照]

(解説)

米国経口避妊薬添付文書ガイダンスでは、経口避妊薬の服用により心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中等の重篤な疾患の危険性が増大し、さらに高血圧等の危険因子の存在下では、これらの疾患の発症及び死亡のリスクが有意に高くなるとされている⁴²⁾。外国の経口避妊薬服用者で血圧の上昇がみられたとの報告がある⁵⁹⁾。また、世界保健機構（WHO）の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは高血圧の既往により上昇し、高血圧の既往歴のある患者の静脈血栓症のリスクは 0.95 倍（ヨーロッパ）、1.82 倍（発展途上国）であるとの報告がある³¹⁾。

2.16 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]

(解説)

経口避妊薬の服用により耳硬化症が悪化し、服用中止により改善したとの報告がある⁶⁰⁾。

2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者 [症状が再発するおそれがある。]

(解説)

外国の疫学調査の結果、経口避妊薬を服用し黄疸に罹患した 32 症例のうち、24 例（75%）は妊娠期間中にそう痒感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告がある⁶¹⁾。外国で 50 例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊薬服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した 42 例の経産婦がおり、このうち 27 例（64%）は妊娠中にそう痒感又は黄疸の病歴を有していたとの報告がある⁶²⁾。また、妊娠ヘルペス並びに妊娠中に全身性の皮疹をきたした女性が経口避妊薬を服用したところ、皮疹や水疱が発生し、服用中止により軽快したとの報告がある⁶³⁾。

2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [9.4.1、9.4.2、9.4.4、9.5.1 参照]

(解説)

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照

2.19 授乳婦 [9.6 参照]

(解説)

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（6）授乳婦」の項参照

2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者 [骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

(解説)

エストロゲンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが報告されているため⁶⁴⁾、骨成長が終了していない可能性がある患者への投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

〈効能共通〉

8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。

(解説)

本剤を避妊目的で使用しないように注意喚起した。

8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.1 参照]

(解説)

血栓症のリスクファクターのため、服用中このような症状・状態になった場合には、直ちに医師に相談するよう、あらかじめ患者へ十分説明すること。そして、服用を中止させること⁶⁵⁾。

8.3 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

(解説)

血栓症が疑われる症状であるため、服用中このような症状・状態になった場合には、直ちに医師に相談するよう、あらかじめ十分説明すること。

8.4 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

(解説)

血栓症のリスクが高まる状態であるため、服用中このような症状・状態になった場合には、投与を中止し⁶⁵⁾、直ちに医師に相談するよう、あらかじめ十分説明すること。

- 8.5 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1 参照]
- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
 - ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
 - ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

(解説)

本剤投与開始時及び継続時に血栓症のリスクや初期症状等について患者へ十分説明すること。また、血栓症を疑い他の診療科、医療機関を受診する際に速やかな診断・治療が受けられるように、患者携帯カードを提示するなどして、本剤の使用を医師に告知するよう指導すること。

- 8.6 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[2.11、11.1.1 参照]

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」2.11の項を参照。本剤投与を受けている患者で緊急に手術が必要になった場合には、肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン⁶⁶⁾の内容を踏まえ、静脈血栓塞栓症が発生する可能性があるため、血栓塞栓症の予防に十分に配慮し、患者に十分説明すること。

- 8.7 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告があるので、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」2.5の項参照

- 8.8 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

(解説)

本剤以外の黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させ、また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう類薬の記載に合わせた併用注意を記載した。

〈月経困難症〉

- 8.9 本剤の投与に際しては、患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月毎の検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1 参照]

(解説)

本剤の投与に際して、「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」に該当するかどうかを確認するために病歴調査及び検診等十分なチェックが必要である。外国の疫学調査の結果、経口避妊薬服用により血栓症、乳癌及び子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告があり²⁶⁻³²⁾、安全に服用するためには病歴調査及び定期検診が重要である。定期検診の頻度として、血圧測定、乳房、腹部の検査及び臨床検査を6ヵ月毎に、子宮卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査、特に子宮頸部の細胞診の実施を1年に1回考慮するよう注意喚起した。

8.10 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4 参照]

(解説)

本剤の服用により発症の可能性がある乳癌を早期に発見するために、自己検診の実施⁶⁷⁾が重要であるため設定した。なお、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」9.1.4の項も参照のこと。

8.11 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞(卵巣チョコレート嚢胞)は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。[2.2、2.3 参照]

(解説)

器質性疾患の増悪、特に卵巣癌の発生を見逃さないように、器質性月経困難症患者での定期検診を促すこと及び器質性疾患が増悪した患者への投与継続の可否や他の治療法の選択等の判断も必要であると考え記載した。なお、本剤の臨床試験において、器質性月経困難症に本剤を投与した場合の器質的疾患の増悪傾向は認められていない。

8.12 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

(解説)

本剤の効果が認められないにもかかわらず漫然と投与されることを防ぐために記載した。

8.13 服用中に不正性器出血が長期間持続する場合は、膣細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3 参照]

(解説)

本剤の臨床試験(国内第Ⅲ相長期投与比較試験)において、不正性器出血(不正子宮出血)は77.6%(187/241例)に認められた¹⁰⁾。低用量EP配合剤に特徴的な副作用と考えられるが、長期間不正性器出血が持続する場合には、子宮頸癌等の悪性疾患の可能性も考えられるため、膣細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認すること。

8.14 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の臨床試験(国内第Ⅲ相長期投与比較試験)において、不正性器出血は、67.7%(105/155例; 21日投与7日休薬群)及び95.3%(82/86例; 77日投与7日休薬群)に認められた¹⁰⁾。本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられることから、患者には十分にその旨を説明すること。しかしながら、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合や月経の発来がない場合には、必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

8.15 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良をきたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。

(解説)

外国において、経口避妊薬を正しく服用していたにもかかわらず避妊に失敗した 163 例について調査した結果、避妊に失敗した因子として、下痢、嘔吐が大きく関与しており、少なくともその一方が関与していた妊娠例は 56 例 (34%) であったとの報告がある⁶⁸⁾。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

8.16 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.17 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、予定した時期に消退出血が発生しない可能性があるため、医師に相談すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮筋腫のある患者

定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。[8.9 参照]

(解説)

子宮筋腫は、開発時に得られた臨床試験成績で特に安全性について問題とすべき点が認められなかったため、「特定の背景を有する患者に関する注意」とした。なお、本剤と同一成分の経口避妊薬においても、子宮筋腫は「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載されている。

9.1.2 40 歳以上の患者（ただし、1 日 15 本以上の喫煙者には投与しないこと）

一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[2.5、8.7、11.1.1 参照]

(解説)

一般に血栓症等の心血管系障害が発生するリスクは年齢とともに上昇するとされている。WHO の疫学調査の結果、経口避妊薬を服用していない女性と比較すると心筋梗塞のリスクはヨーロッパで 5.01 倍、発展途上国では 4.78 倍との報告があり³⁶⁾、他にも経口避妊薬を服用した場合の心筋梗塞のリスクは 2.26 倍との報告がある³⁷⁾。また、外国女性で 15～19 歳の静脈血栓症リスクを 1.0 とした場合、20～24 歳で 1.32、25～29 歳で 1.99、30～34 歳で 2.91、35～39 歳で 4.01、40～44 歳で 5.29、45～49 歳で 6.58 と、加齢とともに上昇するとの報告がある⁶⁹⁾。従って、40 歳以上の患者に対しては心血管系の障害の発生を十分考慮し、本剤を慎重に投与する必要がある。

9.1.3 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。[8.10 参照]

(解説)

エストロゲン製剤共通の注意として、乳癌の既往歴のある患者への投与は、乳癌を再発するおそれがあることを記載した。

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.10 参照]

(解説)

家族歴によるリスクの増加は認められていないが⁶⁵⁾、母親又は姉妹に閉経前両側乳癌の家族歴があった場合に、乳癌発症リスクが高いとの報告もある⁷⁰⁾。また、現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘍が大部分を占めているため、その腫瘍の発症時期、症状を聞くことが重要であるとの報告がある⁷⁰⁾。

9.1.5 喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.5、8.7、11.1.1 参照]

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」2.5の項参照

9.1.6 肥満の患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

(解説)

WHOの疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクはBMI（肥満度）の上昇により有意に上昇し、経口避妊薬非服用者でもBMI 25 kg/m²以下の女性に対し、BMI 25 kg/m²を超える女性の静脈血栓症のリスクは1.52倍（ヨーロッパ）、1.63倍（発展途上国）となるとの報告がある³¹⁾。

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

(解説)

WHOの「避妊法使用に関する医学的適用基準(WHOMEC, 2015)」において静脈血栓塞栓症(VTE)の家族歴について、第1度近親者の家族歴がある場合はリスクを上回る利益を条件として処方基準が定められている⁷¹⁾。血栓症の家族歴のある女性はない女性に比し、深部静脈血栓症のリスクが2.9倍と報告され、経口避妊薬服用によりそのリスクが上昇するとの報告がある⁴⁷⁾。

9.1.8 前兆を伴わない片頭痛の患者

脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

(解説)

前兆のない片頭痛は、前兆のある片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが低いとの報告があるが、経口避妊薬服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であり、片頭痛の患者が経口避妊薬を服用する場合は注意が必要である^{43,44)}。

9.1.9 心臓弁膜症の患者（ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと）

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.7、11.1.1 参照]

(解説)

肺高血圧症や心房細動を合併していない場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がない場合には、血栓塞栓症のリスクは低いものの、心臓弁膜症は、脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であるため⁴⁵⁾、本剤を服用する場合には注意が必要である。

9.1.10 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[2.15、11.1.1 参照]

(解説)

WHOの疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、高血圧の既往又は妊娠中の高血圧の既往により上昇すると報告されている。高血圧の既往のある患者の静脈血栓症のリスクは0.95倍（ヨーロッパ）、1.82倍（発展途上国）であり、妊娠中の高血圧の既往のある患者のリスクは1.66倍（ヨーロッパ）、1.16倍（発展途上国）であるとの報告がある³¹⁾。

9.1.11 耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

(解説)

米国経口避妊薬添付文書ガイダンスでは、経口避妊薬服用者において耐糖能が低下するとの記載がある⁴²⁾。外国の疫学調査の結果、経口避妊薬はインスリン感受性を30～40%低下させるとの報告がある⁷²⁾。

9.1.12 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

(解説)

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）でポルフィリン症が発症したとの報告がある^{73,74)}。ポルフィリン症は、ポルフィリン体が大量に組織に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性などの症状が生じてくるとされている⁷⁴⁾。

9.1.13 心疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

(解説)

本症はレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留をきたす⁷⁵⁾。経口避妊薬はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、水の貯留傾向・浮腫傾向がみられる⁷⁶⁾。従って、このような患者が本剤を服用すると症状が悪化することが考えられるため慎重に投与すること。

9.1.14 てんかん患者

症状が増悪することがある。

(解説)

月経時の本症については、経口避妊薬の服用中、特に消退出血時に発作が増悪したとの報告がある⁷⁷⁾。

9.1.15 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

(解説)

本症は副甲状腺機能低下症やビタミンD欠乏症等が原因で発症し、低カルシウム血症、アルカローシスを伴うことが多いとされている。経口避妊薬の服用によりレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、血清カルシウムが低下し発症したとの報告がある⁷⁸⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患又はその既往歴のある患者

ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

(解説)

本症はレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留をきたす⁷⁵⁾。経口避妊薬はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、水の貯留傾向・浮腫傾向がみられる⁷⁶⁾。従って、このような患者が本剤を服用すると症状が悪化することが考えられるため慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.12 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害の患者を除く）

代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。

(解説)

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の服用により黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が引き起こされたとの報告がある⁵³⁾。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

〈月経困難症（用法及び用量共通）〉

9.4.1 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.18、9.5.1 参照]

9.4.2 本剤の服用方法を遵守していない場合等何等かの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師に相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。[2.18、9.5.1 参照]

9.4.3 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

〈月経困難症（21日投与7日休薬の用法及び用量）〉

9.4.4 本剤を服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だてて妊娠していないことを確認すること。[2.18、9.5.1 参照]

(解説)

9.4.1 妊婦に対する安全性は確立していないため「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」は禁忌とされている。本剤服用前のチェック事項として、問診、内診、及び必要であれば免疫学的妊娠診断により妊娠していないことを確認することが重要である。

9.4.2 妊婦に対する安全性は確立していないため「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」は禁忌とされている。妊娠の可能性が疑われる場合は、直ちに医師に相談するよう、あらかじめ患者へ十分説明すること。

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照

- 9.4.3 米国の経口避妊薬添付文書ガイダンスでは下記のように記載されており、本剤の服用を中止後の妊娠は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望まれるとされている⁴²⁾。

ピル服用中止後の妊娠：

経口避妊薬の服用中止後には、とりわけ服用開始前に月経周期が不順であった女性において、妊娠の成立が多少遅れるかもしれない。ピル服用を中止して妊娠を希望する女性は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましい。ピル服用中止後もなく妊娠が成立した場合でも、新生児に先天異常の増加はみられないようである。

- 9.4.4 消退出血欠如の原因として、子宮内膜の肥厚が不十分なことが考えられるが、妊娠による可能性も考えられる。正しく服用していた場合は、1回だけ消退出血が発来しないだけで必ずしも妊娠しているということはないが、2周期連続して発来していない場合には妊娠している可能性があるため、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.2、9.4.4 参照]
- 9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

(解説)

- 9.5.1 承認時まで実施された臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象から除外されており、安全性は確立されていない。そのため、妊婦は適応外である。服用前に妊娠が確認されている場合には、禁忌としている。しかし、妊娠初期においては妊娠が確認できず、本剤が投与される可能性もある。服用中に妊娠が確認された時点で投与を中止すること。また、本剤を21日投与7日休薬の用法及び用量で服用中に2周期連続して消退出血が発来していない場合には妊娠している可能性が高いため服用を中止し、妊娠の有無について確認すること。
- 9.5.2 妊娠マウスにエチニルエストラジオールを単独投与した結果、出生児の成長後、膈上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する報告がある^{79,80)}。また、マウスの新生児にエチニルエストラジオールを投与した場合、成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある^{81,82)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が起こるとの報告がある。[2.19 参照]

(解説)

米国の経口避妊薬添付文書ガイダンスに「経口避妊薬を服用した授乳婦において母乳の量、質ともに低下するとの報告がある。」と記載されている⁴²⁾。また、ヒトに50 μ gのエチニルエストラジオールを経口投与後、哺乳中の乳児に移行するエチニルエストラジオール量は、24時間で母親が服用した量の0.02%に相当するとの報告がある⁸³⁾。外国において、乳汁移行により乳児に黄疸、乳房腫大を発現したとの報告もある^{84,85)}。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床試験では、小児に対する使用経験がないため、安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素（CYP1A2）を阻害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブチン	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素（CYP3A4等）を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート		これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル（リトナビル併用時）		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
エファビレンツ	レボノルゲストレルの血中濃度が低下するおそれがある。	
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		この薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。本剤がボリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の効果が減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

(解説)

本剤と作用機序が同一であり月経困難症を効能又は効果として承認された低用量・超低用量 EP 配合剤の添付文書情報に基づいて設定した。本剤の臨床試験成績から新たに設定した事項はないが、米国の緊急避妊薬 (レボノルゲストレル) とエファビレンツの併用により、レボノルゲストレルの血中濃度が低下するおそれがあるため、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤にエファビレンツを追加した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症 (四肢、肺、心、脳、網膜等) (頻度不明)

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.7、9.1.2、9.1.5-9.1.10 参照]

(解説)

本剤と作用機序が同一であり月経困難症を効能又は効果として承認された低用量・超低用量 EP 配合剤の添付文書情報に基づいて設定した。本剤の臨床試験において発現は認められなかった。本剤の服用により、血栓症があらわれ、致命的な経過をたどることがあるため、血栓症が疑われる上記のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を服用中に、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう、患者に説明すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類 \ 頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症			発疹
血液		貧血、鉄欠乏性貧血	
内分泌代謝		浮腫、体重増加	
精神神経	頭痛 (11.2%)	不快気分、浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、回転性めまい、倦怠感	神経過敏、抑うつ
眼		閃輝暗点	網膜血流障害による視力障害
循環器		動悸、静脈瘤、ほてり、末梢性浮腫、血圧上昇	
消化器	悪心 (10.4%)	食欲亢進、食欲減退、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、痔核、胃炎、嘔吐、口渇	口内炎
肝臓			肝機能異常、黄疸
皮膚		ざ瘡	色素沈着 ^{注)}
筋・骨格		背部痛、四肢痛	肩こり
卵巣		卵巣嚢胞	
子宮	下腹部痛(20.3%)、無月経(10.4%)、月経過多(21.6%)、不正子宮出血(72.9%)、希発月経(44.6%)	子宮平滑筋腫、月経困難症、過少月経、頻発月経、月経前症候群、膣分泌物	経血量変化
乳房		乳房硬結、乳房痛、乳汁漏出症、乳房不快感	乳房腫大、乳汁分泌、乳房萎縮
臨床検査		ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血中 LDH 増加、血中トリグリセリド増加、フィブリン D ダイマー増加、γ-GTP 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、プラスミノーゲン減少、プラスミノーゲン増加、プロテイン C 減少、プロトロンビン時間延長、赤血球数減少、アンチトロンビンⅢ減少、プロテイン S 減少、血小板数増加	総コレステロール上昇
その他		突発性難聴、呼吸困難、腋窩痛	カンジダ膣炎、熱感、冷感、代償性鼻出血

注) 長時間太陽光を浴びないように注意すること

(解説)

本剤の臨床試験(国内第Ⅲ相長期投与比較試験¹⁰⁾及び PK/PD 試験¹²⁾において認められた副作用を 5%以上及び 0.1～5%未満の頻度区分を設定し記載した。また、頻度不明の副作用については、本剤と同一成分の製剤の添付文書情報に基づいて記載した。

【項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（承認時）¹⁰⁾】

安全性解析対象症例数	241 例
副作用発現症例数	214 例

副作用発現症例率	88.8%
----------	-------

1) 全投与群の副作用一覧

副作用等の種類	例数 (%)
血液及びリンパ系障害	8 (3.3)
貧血	3 (1.2)
鉄欠乏性貧血	5 (2.1)
心臓障害	3 (1.2)
動悸	3 (1.2)
耳及び迷路障害	3 (1.2)
回転性めまい	2 (0.8)
突発性難聴	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
閃輝暗点	1 (0.4)
胃腸障害	80 (33.2)
腹部不快感	2 (0.8)
腹痛	3 (1.2)
下腹部痛	49 (20.3)
上腹部痛	4 (1.7)
便秘	4 (1.7)
胃炎	1 (0.4)
悪心	24 (10.0)
嘔吐	4 (1.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (2.1)
倦怠感	4 (1.7)
浮腫	2 (0.8)
口渇	1 (0.4)
臨床検査	26 (10.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)
血中フィブリノゲン増加	2 (0.8)
血中鉄減少	7 (2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)
血圧上昇	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)
ヘマトクリット減少	6 (2.5)
ヘモグロビン減少	8 (3.3)
プラスミノーゲン減少	1 (0.4)
プラスミノーゲン増加	1 (0.4)
プロテインC減少	1 (0.4)
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)

副作用等の種類	例数 (%)
赤血球数減少	1 (0.4)
体重増加	5 (2.1)
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.4)
プロテインS減少	2 (0.8)
血小板数増加	1 (0.4)
代謝及び栄養障害	1 (0.4)
食欲亢進	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	4 (1.7)
背部痛	4 (1.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	2 (0.8)
子宮平滑筋腫	2 (0.8)
神経系障害	24 (10.0)
浮動性めまい	2 (0.8)
頭痛	20 (8.3)
感覚鈍麻	1 (0.4)
傾眠	1 (0.4)
精神障害	2 (0.8)
不快気分	2 (0.8)
生殖系及び乳房障害	202 (83.8)
無月経	28 (11.6)
乳房硬結	1 (0.4)
乳房痛	1 (0.4)
月経困難症	1 (0.4)
乳汁漏出症	1 (0.4)
過少月経	9 (3.7)
月経過多	57 (23.7)
不正子宮出血	187 (77.6)
希発月経	116 (48.1)
卵巣嚢胞	3 (1.2)
頻発月経	2 (0.8)
月経前症候群	1 (0.4)
膣分泌物	1 (0.4)
乳房不快感	5 (2.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.4)
ざ瘡	1 (0.4)
血管障害	2 (0.8)
ほてり	2 (0.8)

MedDRA 20.0 版

2) 周期投与※群及び連続投与※※群別の副作用一覧

	周期投与※群	連続投与※※群
	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象症例数	82 例	86 例
副作用発現症例数	69 (84.1)	85 (98.8)
副作用等の種類		
血液及びリンパ系障害	3 (3.7)	2 (2.3)
貧血	2 (2.4)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (1.2)	2 (2.3)
心臓障害	1 (1.2)	1 (1.2)
動悸	1 (1.2)	1 (1.2)
耳及び迷路障害	1 (1.2)	2 (2.3)
回転性めまい	0 (0.0)	2 (2.3)
突発性難聴	1 (1.2)	0 (0.0)
胃腸障害	22 (26.8)	40 (46.5)
腹部不快感	1 (1.2)	1 (1.2)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.2)
下腹部痛	10 (12.2)	27 (31.4)
上腹部痛	2 (2.4)	2 (2.3)
便秘	1 (1.2)	3 (3.5)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.2)
悪心	10 (12.2)	10 (11.6)
嘔吐	3 (3.7)	1 (1.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (1.2)	4 (4.7)
倦怠感	1 (1.2)	3 (3.5)
浮腫	1 (1.2)	1 (1.2)
口渇	0 (0.0)	1 (1.2)
臨床検査	6 (7.3)	13 (15.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.2)
血中フィブリノゲン増加	1 (1.2)	1 (1.2)
血中鉄減少	1 (1.2)	3 (3.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (1.2)
血圧上昇	1 (1.2)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (1.2)
フィブリンDダイマー増加	0 (0.0)	1 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.2)
ヘマトクリット減少	1 (1.2)	4 (4.7)
ヘモグロビン減少	2 (2.4)	4 (4.7)
プラスミノーゲン減少	1 (1.2)	0 (0.0)

副作用等の種類	周期投与※群	連続投与※※群
	例数 (%)	例数 (%)
プラスミノーゲン増加	0 (0.0)	1 (1.2)
プロテインC減少	1 (1.2)	0 (0.0)
プロトロンビン時間延長	1 (1.2)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (1.2)
体重増加	1 (1.2)	3 (3.5)
アンチトロンビンIII減少	1 (1.2)	0 (0.0)
プロテインS減少	1 (1.2)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (1.2)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (1.2)	2 (2.3)
背部痛	1 (1.2)	2 (2.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	0 (0.0)	2 (2.3)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	2 (2.3)
神経系障害	9 (11.0)	13 (15.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (2.3)
頭痛	8 (9.8)	11 (12.8)
感覚鈍麻	1 (1.2)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.2)	1 (1.2)
不快気分	1 (1.2)	1 (1.2)
生殖系及び乳房障害	63 (76.8)	83 (96.5)
無月経	1 (1.2)	27 (31.4)
乳房痛	0 (0.0)	1 (1.2)
月経困難症	1 (1.2)	0 (0.0)
過少月経	2 (2.4)	5 (5.8)
月経過多	16 (19.5)	28 (32.6)
不正子宮出血	59 (72.0)	82 (95.3)
希発月経	20 (24.4)	74 (86.0)
卵巣嚢胞	2 (2.4)	0 (0.0)
頻発月経	0 (0.0)	1 (1.2)
月経前症候群	1 (1.2)	0 (0.0)
膣分泌物	1 (1.2)	0 (0.0)
乳房不快感	3 (3.7)	2 (2.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (0.0)	1 (1.2)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.2)
皮膚及び皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.2)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.2)
血管障害	0 (0.0)	2 (2.3)
ほてり	0 (0.0)	2 (2.3)

注) プラセボからの切り替え症例は含まない。

MedDRA 20.0 版

※周期投与：21日投与7日休薬 ※※連続投与：77日投与7日休薬

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白（コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、総 T₃、総 T₄ の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

(解説)

[コルチゾール]

経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオールの作用により血中総コルチゾールは有意に上昇するが、生理活性を有する遊離型は変化しないため临床上は問題ないとされている。この上昇はエストロゲンによって肝臓でのコルチコイド結合性グロブリン（CBG）の合成が促進され、この上昇した CBG にコルチゾールが結合するためコルチゾール値が有意に上昇したと考えられている⁸⁶⁾。なお、コルチゾールは妊娠経過に伴って上昇する⁸⁷⁾。

[T₃、T₄：甲状腺機能]

経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオールの作用により結合型 T₃ 並びに T₄ が有意に上昇する。経口避妊薬に含有されるエストロゲンが肝臓でのサイロキシン結合型のグロブリン(TBG)の合成を促進するため、結合型 T₃、T₄ が上昇するが、生物活性は示さないと考えられている。なお、T₃、T₄ は妊娠に伴って上昇する⁸⁸⁾。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP シートの誤飲防止対策のため、PTP 製剤に共通の注意事項（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0 倍高くなるとの報告がある。

また、静脈血栓症のリスクは経口避妊薬服用開始の最初の 1 年間に於いて最も高くなるとの報告がある。

さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に服用を再開した時又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後 3 ヶ月間が特に高いとの報告がある。

(解説)

WHO は経口避妊薬を服用している女性は経口避妊薬を服用していない女性と比較すると静脈血栓症のリスクはヨーロッパで 3.53 倍、発展途上国では 3.25 倍と報告しており³¹⁾、また、Spitzer らは 4.0 倍と報告している³²⁾。欧州医薬品委員会からは、いわゆる第三世代の経口避妊薬と静脈血栓症に関する評価の結論の中で、「経口避妊薬を初めて服用する最初の 1 年間の静脈血栓症のリスクが最も高い」との報告がある⁸⁹⁾。外国での大規模市販後調査において、4 週間以上の中断後に経口避妊薬の服用を再開した時、又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊薬に切り替えた時に、静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後 3 ヶ月間が特に高かったとの報告がある^{90,91)}。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

(解説)

外国での疫学調査結果及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意に基づき記載した。経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤共通の注意事項である。

[乳癌]

25 ヶ国で行われた経口避妊薬服用者を対象とした疫学調査の結果、現在経口避妊薬を服用している女性は経口避妊薬を服用したことがない女性と比較するとリスクは 1.24 倍であり、また、経口避妊薬服用を中止してからのリスクは、中止後 1～4 年で 1.16 倍、中止後 5～9 年で 1.07 倍、中止後 10 年以降では 1.01 倍に減少すると報告されている²⁶⁾。

経口避妊薬服用開始年齢別の乳癌発現リスクは、20 歳未満で 1.22 倍、20～24 歳で 1.04 倍、25～29 歳で 1.06 倍、30～34 歳で 1.06 倍、35 歳以上で 1.11 倍であったが、傾向検定で有意差は認められなかった²⁶⁾。

[子宮頸癌]

疫学調査において、経口避妊薬を服用したことがある女性は経口避妊薬を服用したことがない女性と比較すると、子宮頸癌のリスクは 1.3～2.1 倍と推定される²⁷⁻³⁰⁾。なお、経口避妊薬開始年齢別のリスクは、20 歳未満で 3.3 倍、20～24 歳で 1.6 倍、25～29 歳で 1.2 倍、30～34 歳で 1.1 倍、35 歳以上で 1.9 倍と 20 歳未満と 35 歳以上でリスクの増加が認められたと報告されている³⁰⁾。一方、25 歳以上の服用者を対照（リスク値 1.0）とした場合、リスクは 16 歳以下で 1.1 倍、17～20 歳で 1.0 倍、21～24 歳で 1.0 倍となり、服用開始年齢の違いによるリスクの有意な増加は認められないとの報告もある²⁸⁾。

(参考) 子宮頸癌の発症リスクはヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある^{92,93)}。

15.1.3 外国で、経口避妊薬を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。
また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

(解説)

[良性肝腫瘍]

外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇（1年以下の服用者を1とすると、1～3年で1.3倍、3～5年で2.5倍）するとの報告がある⁵⁴⁾。また、経口避妊薬を長期間（2年以上）服用した場合の良性肝腫瘍の発生頻度は10万人当たり3.4人と推定されるとの報告がある^{42,94)}。良性肝腫瘍は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いものの、肝腫大、右季肋部痛を訴えるケースもある。また、この疾患の特徴として、腫瘍が破裂して腹腔内出血を引き起こすことがあるので十分な注意が必要である⁹⁵⁾。

[悪性肝腫瘍]

外国での疫学調査の結果、7年までの経口避妊薬服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められなかったが、8年以上の服用者では発生率が増加すると報告されている^{55,96)}。しかし、米国においては悪性肝腫瘍は極めて稀であり、経口避妊薬服用によるリスクは100万人当たり1人に満たないと報告されている⁴²⁾。

15.1.4 外国で、経口避妊薬の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。

(解説)

[全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化]

外国においてSLEが悪化したと報告されている⁹⁷⁾。SLEは代表的な自己免疫疾患の一つで、その発症原因は不明だが、20～30歳以上の女性で多いことから発症に女性ホルモンの関与が考えられている。

[溶血性尿毒症症候群（HUS）]

外国においてHUSが発症したとの報告がある⁹⁸⁾。経口避妊薬との関連性は明らかではない。また、HUSは血栓性微小血管障害に分類される極めて稀な症候群である。

15.1.5 外国で、経口避妊薬の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

(解説)

性ホルモンの角膜に及ぼす影響を検討するために性周期に伴う角膜の厚みの変化を観察した結果、性周期の変化に伴って角膜厚が変化する（排卵後数日間は角膜厚が増加し、月経開始日に向かって減少する）ことが観察されている⁹⁹⁾。また、FDA添付文書ガイダンスでは、経口避妊薬服用者でコンタクトレンズを着用している場合、不快感を生じることがあると記載されている⁴²⁾。

15.1.6 調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある¹¹⁾。[5. 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験^{100,101)}

安全性薬理試験結果から、LNG/EE 配合剤は、中枢神経系、呼吸器系及び循環器系、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。

なお、投与量は LNG/EE 比 50/30 で、LNG+EE 合計量として表記した。

1) 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、軽度の散撞 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
	ベ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)

2) 循環器系及び呼吸器系に及ぼす影響

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 x 10 ⁻⁶ g/mL : 無影響 1.6 x 10 ⁻⁵ ~ 1.6 x 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 (雄性ウイスター系)、モルモット (雄性ハートレー系)

3) 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 x 10 ⁻⁶ g/mL : 無影響 1.6 x 10 ⁻⁵ ~ 1.6 x 10 ⁻⁴ g/mL : 自動運動を抑制
	回腸、Magnus 法	モルモット	-	4~6	1.6 x 10 ⁻⁶ g/mL : 無影響 5.3 x 10 ⁻⁶ ~ 1.6 x 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 x 10 ⁻⁶ ~ 1.6 x 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 (雄性ウイスター系)、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)

4) 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サーで測定	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	総胆管にカニューレを挿入し、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)、ラット (雄性ウイスター系)、ウサギ (雄性日本白色種)、イヌ (雌・雄性雑種)

5) 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	1.6 x 10 ⁻⁷ ~ 1.6 x 10 ⁻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	1.6 x 10 ⁻⁷ ~ 4.8 x 10 ⁻⁶ g/mL : 軽度亢進 1.6 x 10 ⁻⁵ ~ 1.6 x 10 ⁻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) と類似の作用

動物種 (系統) : ラット a) (雄性ウイスター系)、ラット b) (雌性ウイスター系)

6) 血液系に及ぼす影響

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 ~ 480 mg/kg : 無影響
2) 溶血作用	<i>in vitro</i> での溶血	めん羊赤血球	-	3	1.6 x 10 ⁻⁶ ~ 1.6 x 10 ⁻⁴ g/mL : 無影響

動物種 (系統) : ラット (雄・雌性スプラグドローリー系)

7) その他の作用

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	-	5	1.6 x 10 ⁻⁶ ~ 1.6 x 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 ~ 5mg : 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 ~ 1250µg : 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 (雄性ウイスター系)、モルモット (雄性ハートレー系)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) LNG/EE 配合剤の単回投与毒性試験（マウス及びラット）¹⁰²⁾

マウス（ICR 系）及びラット（SD 系）に LNG/EE 配合剤を単回投与（経口、皮下又は腹腔内）後 14 日間観察した。なお、LNG/EE 配合剤の LNG/EE 配合比は、A：50/30、B：75/40、C：125/30 である。LNG/EE 配合剤で認められた変化は EE 単独投与の場合と質的な差がなく、主に EE の作用を反映するもので中枢神経系及び性腺系への影響であった。毒性発現量は臨床用量に比較し極めて大量であった。3 種の LNG/EE 配合剤を比較すると、ほぼ EE の配合比に対応した毒性の強さを示し、 $A \approx B > C$ の順であった。また、毒性はマウスに比較しラットでやや強い傾向を示した。しかし、性差は認められなかった。

動物種（系統）	被験薬	投与経路	匹数/群	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	
				雄	雌
マウス (ICR 系)	LNG/EE 配合剤 A	経口	8	2010	2130
		皮下	8	>8000	>8000
		腹腔内	8	680	700
	LNG/EE 配合剤 B	経口	5	1880	2030
	LNG/EE 配合剤 C	経口	5	2330	2450
	ラット (SD 系)	LNG/EE 配合剤 A	経口	8	1140
皮下			8	>8000	>8000
腹腔内			8	610	480
LNG/EE 配合剤 B		経口	5	1190	1260
LNG/EE 配合剤 C		経口	5	2150	1920

LD₅₀ 値算出：Miller and Tainter 法

(2) 反復投与毒性試験

1) LNG/EE 配合剤の 1 ヶ月間経口投与毒性試験（ラット）¹⁰³⁾

雌ラットに LNG/EE 配合剤 A (LNG/EE 配合比は 50/30) を 0.00032、0.016、0.8、40 mg/kg で 1 ヶ月間経口投与したところ、体重増加抑制、貧血、血中コレステロール減少、肝細胞肥大、性周期消失、卵巣萎縮、腔粘膜細胞増生及び子宮膜肥厚などがみられた。しかし、これらは本剤のプロゲステロン作用あるいはエストロゲン作用などに関連するもので、大量投与に伴った変化であり、かつ、休薬（1 ヶ月間）によりほとんど回復したことから、臨床使用においては特に問題はないと思われた。最大無影響量は 0.00032 mg/kg と考えられる。

2) LNG/EE 配合剤の 3 ヶ月間経口投与毒性試験（ラット）¹⁰⁴⁾

雌ラットに LNG/EE 配合剤 A (LNG/EE 配合比は 50/30) を 0.0004、0.04、0.4、4 及び 40 mg/kg で 3 ヶ月間経口投与したところ、大量投与で被毛状態悪化、体重増加抑制、貧血、血中コレステロール減少及び肝細胞肥大などの変化とともに、性周期消失、卵巣萎縮、腔粘膜細胞増生、子宮内膜肥厚、乳腺発育及び下垂体ゴナドトロピン分泌細胞萎縮などがみられた。しかし、これらは本剤の主作用又はそれに関連したものとして予知された変化であり、かつ、休薬（1 ヶ月間）によりほとんど回復したことから毒性学的に注目されるものではなかった。最大無影響量は 0.0004 mg/kg と考えられる。

3) LNG の 1 年間経口投与毒性試験 (サル) ¹⁰⁵⁾

雌サルに LNG を 0.00025、0.025、0.25、2.5 mg/kg で 52 週間経口投与したところ、大量投与で下痢、嘔吐、軟便、体重増加促進、性皮腫脹出現頻度減少、血中コレステロール減少、乳頭未発達、陰核突出、子宮壁肥厚、子宮脱落膜形成、子宮頸部腺性分泌亢進、子宮粘膜角化抑制、卵胞閉鎖及び黄体欠如がみられた。これらは LNG の性成熟や性周期に対する薬理的な作用に基づくものであった。また、肝及び腎障害、乳腺の発育異常並びに血液凝固異常などはみられず、臨床使用に当たって特に問題となる毒性は認められなかった。最大無影響量は 0.00025 mg/kg と考えられる。

(3) 遺伝毒性試験

1) LNG 及び EE の類縁物質の変異原性試験 (*in silico* 試験) ¹⁰⁶⁾

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン」に準拠し、本剤の製剤中に存在が予想される有効成分の分解生成物の化学構造について、対象となる 13 物質 (エチニルエストラジオール類縁物質 E1、同 E2、同 E3、同 E4、同 E5、同 E6、レボノルゲストレル類縁物質 L1、同 L2、同 L3、同 L4、同 L5、同 L6、同 L7) の *in silico* 変異原性予測を実施した。変異原性試験結果を予測する (Q) SAR 法は、知識ベースの Derek 及び統計ベースの MultiCASE を用い、変異原性 (Ames 試験) をエンドポイントとして対象物質の警告構造の有無を判断し、*in silico* 総合評価を行った。

In silico 予測の結果、対象となる本剤中の有効成分の分解生成物 13 物質のすべてについて化学構造に警告構造のないことが示されたことから、これら 13 物質には変異原性に関する懸念がないことが確認された。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「患者携帯カード」

「ジェミーナ配合錠を服用される患者さんへ（月経困難症）」

「I. 6. RMP の概要」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アンジュ 21 錠・28 錠、トリキュラー錠 21・28、ラベルフィーユ 21 錠・28 錠

同 効 薬：ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合剤

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデクス配合剤

7. 国際誕生年月日

2018 年 7 月 2 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2018 年 7 月 2 日

承認番号：23000AMX00484000

薬価基準収載年月日：2018 年 8 月 29 日

販売開始年月日：2018 年 10 月 4 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2022 年 3 月 11 日

公知申請により、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」について「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加が承認された。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈月経困難症〉

4年間（2018年7月2日～2022年7月1日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

名 称		ジェミーナ配合錠	
包 装		63錠 [PTP 21錠×3]	84錠 [PTP 28錠×3]
統 一 商 品 コ ー ド		846112011	846112110
G S 1 コード	調剤包装単位 コード (01)	04987846112097	04987846112196
	販売包装単位 コード (01)	14987846112018	14987846112117
H O T（13桁）番号		1264623010101	1264623010201
厚生労働省薬価基準収載 医 薬 品 コ ー ド		2482012F1025	
個別医薬品（YJ）コード		2482012F1025	
レセプト電算コード		622646201	

14. 保険給付上の注意

本剤が避妊の目的で処方された場合には、保険給付の対象とはしないこと。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) de Bastos M, *et al.* Cochrane Database Syst Rev. 2014; (3): CD010813. (PMID: 24590565)
- 2) Plu-Bureau G, *et al.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27: 25-34. (PMID: 23384743)
- 3) Martínez F, *et al.* Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012; 17: 7-29. (PMID: 22239262)
- 4) Lidegaard Ø, *et al.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2012; 91: 769-778. (PMID: 22568831)
- 5) Maxwell WD, *et al.* J Womens Health (Larchmt). 2014; 23: 318-326. (PMID: 24552487)
- 6) Stegeman BH, *et al.* BMJ. 2013; 347: f5298. (PMID: 24030561)
- 7) Kwiecien M, *et al.* Contraception. 2003; 67: 9-13. (PMID: 12521651)
- 8) Vercellini P, *et al.* Fertil Steril. 2003; 80: 560-563. (PMID: 12969698)
- 9) 社内資料：一般社団法人日本生殖医学会：要望書（レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠）
- 10) 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験-無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 11) Farquhar C, *et al.* Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5: CD006109. (PMID: 28540977)
- 12) 社内資料：健康成人女性への反復経口投与試験（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 13) 社内資料：生殖医療に関わる医薬品の国内使用実態調査（2022年3月11日承認、申請資料概要 2.5.1.5.1）
- 14) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会編, 2021; CQ7, 26-28.
- 15) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020. 公益社団法人日本産科婦人科学会編, 2020; 104-105.
- 16) Chan WY, *et al.* Adv Prostaglandin Thromboxane Res. 1980; 8: 1443-1447. (PMID: 7376995)
- 17) Horie S, *et al.* Fertil Steril. 2005; 83(5): 1530-1535. (PMID: 15866594)
- 18) 塚本國雄ほか, 薬理と治療 1992; 20: 2107-2129.
- 19) 塚本國雄ほか, 薬理と治療 1992; 20: 2131-2144.
- 20) 塚本國雄ほか, 薬理と治療 1992; 20: 2145-2153.
- 21) 社内資料：LNG/EE 配合剤の分布に関する検討（蛋白結合性）（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 22) Sisenwine SF, *et al.* Drug Metab Dispos. 1975; 3: 180-188. (PMID: 238817)
- 23) Orme ML, *et al.* Clin Pharmacokinet. 1983; 8: 95-136. (PMID: 6342899)
- 24) Speck U, *et al.* Contraception. 1976; 14: 151-163. (PMID: 949892)
- 25) 社内資料：LNG/EE 配合剤の排泄に関する検討（ラット）（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.4.6）
- 26) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996; 347: 1713-1727. (PMID: 8656904)
- 27) WHO. Int J Cancer 1993; 55: 228-236. (PMID: 8370621)
- 28) Ursin G, *et al.* Lancet 1994; 344: 1390-1394. (PMID: 7968074)
- 29) Ye Z, *et al.* Int J Epidemiol. 1995; 24: 19-26. (PMID: 7797343)
- 30) Thomas DB, *et al.* Am J Epidemiol. 1996; 144: 281-289. (PMID: 8686697)
- 31) WHO. Lancet 1995; 346: 1575-1582. (PMID: 7500748)
- 32) Spitzer WO, *et al.* Br Med J. 1996; 312: 83-88. (PMID: 8555935)
- 33) WHO. Lancet 1996; 348: 498-505. (PMID: 8757151)
- 34) WHO. Lancet 1996; 348: 505-510. (PMID: 8757152)
- 35) Petitti DB, *et al.* N Engl J Med. 1996; 335: 8-15. (PMID: 8637557)
- 36) WHO. Lancet 1997; 349: 1202-1209. (PMID: 9130941)
- 37) Lewis MA, *et al.* Contraception 1997; 56: 129-140. (PMID: 9347202)
- 38) WHO. Special Program of Research. Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98: 1117-1128. (PMID: 1760424)
- 39) Jespersen J, *et al.* Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 396-403. (PMID: 2196812)

- 40) Layde PM, *et al.* Lancet 1981; 1: 541-546. (PMID: 6111642)
- 41) Stadel BV, N Engl J Med. 1981; 305: 672-677. (PMID: 7022211)
- 42) Corfman PA, Contraception 1988; 37: 434-455. (PMID: 3044694)
- 43) MacGregor EA, *et al.* Br J Fam Plan. 1998; 24: 55-60. (PMID: 9719712)
- 44) Becker WJ, Neurology 1999; 53(4 Suppl 1): S19-S25. (PMID: 10487509)
- 45) Elam MB, *et al.* Arch Intern Med. 1986; 146: 73-77. (PMID: 2935107)
- 46) 濱崎直孝, 長崎国際大学論叢 2008; 8: 275-281.
- 47) Bloemenkamp KW, *et al.* Lancet 1995; 346: 1593-1596. (PMID: 7500751)
- 48) 丸山征郎, 血栓と循環 1996; 4: 21-23.
- 49) 野島順三ほか, 臨床病理 1998; 46: 1181-1187.
- 50) Robinson GE, *et al.* Br Med J. 1991; 302: 269-271. (PMID: 1998792)
- 51) Vessey MP, *et al.* Br Med J. 1970; 3: 123-126. (PMID: 5431081)
- 52) 篠木信敏ほか, Medicina 1996; 33: 1308-1310.
- 53) 厚生省医薬品副作用情報 1977; No. 28: 33-35.
- 54) Edmondson HA, *et al.* N Engl J Med. 1976; 294: 470-472. (PMID: 173996)
- 55) Neuberger J, *et al.* Br Med J. 1986; 292: 1355-1357. (PMID: 3011185)
- 56) Crook D, *et al.* Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1612-1620. (PMID: 3287933)
- 57) Kawasaki T, *et al.* Thromb Res. 1995; 79: 147-151. (PMID: 7676401)
- 58) 高木繁夫ほか, 総合臨牀 1985; 34: 1115-1119.
- 59) Fisch IR, *et al.* JAMA. 1977; 237: 2499-2503. (PMID: 576962)
- 60) Jorge A, *et al.* Rev Bras Oto-Rino-Laringol. 1975; 41: 46-50.
- 61) Drill VA, Am J Obstet Gynecol. 1974; 119: 165-174. (PMID: 4595936)
- 62) Orellana-Alcalde JM, *et al.* Lancet 1966; 2: 1279-1280. (PMID: 4163418)
- 63) Koide SS, *et al.* J Reprod Med. 1975; 15: 214-224. (PMID: 1104827)
- 64) 吉本雅昭ほか, ホルモンと臨床 1996; 44: 597-605.
- 65) 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン (改訂版). 日本産科婦人科学会編, 2005.
- 66) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会編, メディカルフロントインターナショナルリミテッド 2007.
- 67) 乳がんの診断と治療. 大阪府立成人病センター 他編, 医薬ジャーナル 1995.
- 68) Sparrow MJ, NZ Med J. 1987; 100: 102-105. (PMID: 3470667)
- 69) Lidegaard Ø, *et al.* BMJ. 2011; 343: d6423. (PMID: 22027398)
- 70) プリンシプル産科婦人科学婦人科編, メジカルビュー社 1987; 618-623.
- 71) WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition: WHO, 2015. (PMID: 26447268)
- 72) Godsland IF, *et al.* J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74: 64-70. (PMID: 1530790)
- 73) 二宮涼子ほか, 臨床皮膚科 1994; 48: 281-283.
- 74) 降旗謙一ほか, 最新医学 1980; 35: 2522-2527.
- 75) Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth Edition 1977; 176-182, 1450-1457.
- 76) 岡田弘二, ステロイド療法のあり方 産婦人科領域 金芳堂 1982; 171-178.
- 77) Zimmerman AW, Neurol Clin. 1986; 4: 853-861. (PMID: 3540587)
- 78) Burckhardt P, *et al.* Horm Res. 1975; 6: 321-328. (PMID: 820624)
- 79) 安田佳子ほか, 医学のあゆみ 1976; 98: 537-538.
- 80) 安田佳子ほか, 医学のあゆみ 1976; 99: 611-612.
- 81) Takasugi N, *et al.* J Nat Cancer Inst. 1964; 33: 855-865. (PMID: 14231158)
- 82) 守隆夫, 医学のあゆみ 1975; 95: 599-602.
- 83) Nilsson S, *et al.* Contraception 1978; 17: 131-139. (PMID: 630883)
- 84) Wong YK, *et al.* Br Med J. 1971; 4: 403-404. (PMID: 5166361)
- 85) Madhavapeddi R, *et al.* Contraception 1985; 32: 437-443. (PMID: 4085247)
- 86) van der Vange N, *et al.* Contraception 1990; 41: 345-352. (PMID: 2139843)
- 87) 野口實, 日産婦誌 1988; 40: 14-20.
- 88) Schatz DL, *et al.* Can Med Assoc J. 1968; 99: 882-886. (PMID: 4177069)

- 89) Position Statement. CPMP concludes its assessment of ‘Third generation’ Combined Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism, 2001
- 90) Dinger JC, *et al.* Contraception 2007; 75: 344-354. (PMID: 17434015)
- 91) Dinger J, *et al.* Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010; 94(4 Suppl 1): S3.
- 92) Becker TM, *et al.* Int J Epidemiol. 1994; 23: 913-922. (PMID: 7860171)
- 93) 永井宣隆, 臨婦産 1997; 51: 429-436.
- 94) Rooks JB, *et al.* JAMA 1979; 242: 644-648. (PMID: 221698)
- 95) Mays ET, *et al.* Semin Liver Dis. 1984; 4: 147-157. (PMID: 6087460)
- 96) Forman D, *et al.* Br Med J. 1986; 292: 1357-1361. (PMID: 3011186)
- 97) Jungers P, *et al.* Arthritis Rheum. 1982; 25: 618-623. (PMID: 7092961)
- 98) Hoorntje SJ, *et al.* Ann Intern Med. 1981; 94: 355-357. (PMID: 7013594)
- 99) 今釜秀一ほか, 臨床眼科 1987; 41: 751-753.
- 100) 宮坂克彦ほか, 薬理と治療 1990; 18: 2973-3005.
- 101) 社内資料：LNG/EE 配合剤のウサギ脳波および行動に及ぼす影響（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.2.4）
- 102) 社内資料：LNG/EE 配合剤の毒性試験（単回投与毒性試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6.2）
- 103) 社内資料：LNG/EE 配合剤の毒性試験（30日間投与毒性試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6.3）
- 104) 社内資料：LNG/EE 配合剤の毒性試験（3ヵ月間投与毒性試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6.3）
- 105) 社内資料：LNG/EE 配合剤の毒性試験（12ヵ月間投与毒性試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6.3）
- 106) 社内資料：LNG/EE 配合剤の毒性試験（NPC-16の不純物13物質の *in silico* による変異原性評価）（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

販売名：Amethyst

販売国：米国

上記品目は、ライセンス関係のない企業が販売している。また、本邦の承認内容と対象疾患が異なっている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当資料なし
2. その他の関連資料
「患者携帯カード」
「ジェミーナ配合錠を服用される患者さんへ（月経困難症）」

