

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



剤形	素錠
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	1錠中 デソゲストレルとして0.15 mg/日局 エチニルエストラジオールとして0.02 mgを含有
一般名	和名：デソゲストレル（JAN）／エチニルエストラジオール（JAN） 洋名：Desogestrel（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：2026年6月19日 薬価基準収載年月日： 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/ja-jp/

本IFは2026年6月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(1) 用法及び用量の解説	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
6. RMP の概要.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
II. 名称に関する項目	3	5. 臨床成績	13
1. 販売名	3	(1) 臨床データパッケージ	13
2. 一般名	3	(2) 臨床薬理試験	14
3. 構造式又は示性式.....	4	(3) 用量反応探索試験	14
4. 分子式及び分子量.....	4	(4) 検証的試験	15
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	51
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	51
III. 有効成分に関する項目	5	(7) その他	51
1. 物理化学的性質.....	5	VI. 薬効薬理に関する項目	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群... ..	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 薬理作用	52
IV. 製剤に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	57
1. 剤形.....	7	1. 血中濃度の推移	57
2. 製剤の組成.....	7	2. 薬物速度論的パラメータ	62
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	62
4. 力価.....	7	4. 吸収	63
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 分布	63
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 代謝	64
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 排泄	65
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	8. トランスポーターに関する情報.....	65
9. 溶出性.....	9	9. 透析等による除去率	65
10. 容器・包装.....	9	10. 特定の背景を有する患者	65
11. 別途提供される資材類.....	10	11. その他	65
12. その他.....	10		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ...	66	XI. 文献	95
1. 警告内容とその理由.....	66	1. 引用文献.....	95
2. 禁忌内容とその理由.....	66	2. その他の参考文献.....	95
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...	69	XII. 参考資料	96
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...	69	1. 主な外国での発売状況.....	96
5. 重要な基本的注意とその理由.....	70	2. 海外における臨床支援情報.....	97
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	72	XIII. 備考	98
7. 相互作用.....	76	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.....	98
8. 副作用.....	79	2. その他の関連資料.....	98
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	83		
10. 過量投与.....	83		
11. 適用上の注意.....	83		
12. その他の注意.....	84		
IX. 非臨床試験に関する項目	87		
1. 薬理試験.....	87		
2. 毒性試験.....	88		
X. 管理的事項に関する項目	93		
1. 規制区分.....	93		
2. 有効期間.....	93		
3. 包装状態での貯法.....	93		
4. 取扱い上の注意.....	93		
5. 患者向け資材.....	93		
6. 同一成分・同効薬.....	93		
7. 国際誕生年月日.....	93		
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.....	93		
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.....	94		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	94		
11. 再審査期間.....	94		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	94		
13. 各種コード.....	94		
14. 保険給付上の注意.....	94		

略語表

略語	日本語	英語
AUC	濃度-時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve
CHO	チャイニーズハムスター卵巢	Chinese hamster ovary
CI	信頼区間	Confidence Interval
C _{max}	最高濃度	Maximum concentration
DSG	デソゲストレル	Desogestrel
DSG/EE	デソゲストレル/エチニルエストラジオール	Desogestrel/ethinylestradiol
EE	エチニルエストラジオール	Ethinylestradiol
ENG	エトノゲストレル (デソゲストレルの活性代謝物である 3-ケト-デソゲストレル)	Etonogestrel
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
FSH	卵胞刺激ホルモン	Follicle-stimulating hormone
GMR	幾何平均値の比	Geometric mean ratio
ICF	同意書	Informed consent form
LD ₅₀	50%致死量	Median lethal dose
LH	黄体ホルモン	Luteinizing hormone
LNG	レボノルゲストレル	Levonorgestrel
LS	最小二乗	Least squares
NE	ノルエチステロン	Norethisterone
OC	経口避妊薬	Oral contraceptive
PG	プロスタグランジン	Prostaglandin
PGI-C	患者の全般的印象の変化	Patient global impression of change
PP	治験実施計画書に適合した対象集団	Per protocol set
RP	参照期間	Reference period
SAF	安全性解析対象集団	Safety analysis set
SD	標準偏差	Standard deviation
SE	標準誤差	Standard error
SF	健康状態調査票	Short Form Health Survey
SHBG	性ホルモン結合グロブリン	Sex hormone-binding globulin
TBG	サイロキシン結合グロブリン	Thyroxine Binding Globulin
TDS	月経困難症スコア合計	Total dysmenorrhea score
TFI	休薬期間	Tablet-free interval
T _{max}	最高濃度到達時間	Time to reach maximum concentration
TSQM	医薬品の治療満足度質問票	Treatment satisfaction questionnaire for medication

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マルシロン（以降、本剤）は当初 NV Organon により経口避妊薬（OC）として開発され、1986年に英国で初めて販売されたデソゲストレル（DSG）/エチニルエストラジオール（EE）配合剤である。事業主がオルガノン社からシュERING・プラウ社、さらにメルク/MSD 社へ交代し、現在、世界的に本剤の製造販売承認取得者は Organon & Co.である。

1975年以來、DSG/EE 配合剤〔本剤及びマーベロン（EEの用量が多い DSG/EE 150/30）〕の避妊効果、月経周期の調節及び安全性を評価する多くの臨床試験が行われてきた。本剤は 50 カ国を超える国々（日本は含まれない）で OC として販売され、臨床現場で幅広く使用されている。

また、OC は 1960 年代以來、月経困難症の治療薬として使用されており、今般、本邦において本剤の柔軟な投与レジメンを用いた月経困難症の治療に対する製造販売承認申請を行うこととした。

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

第 I 相試験（RM-9010 試験）において、日本人健康成人女性を対象に DSG/EE 配合剤の安全性が検討され、その後、日本人女性を対象に、DSG/EE 配合剤の経口避妊薬としての長期安全性及び避妊効果が 2 本の第 III 相非盲検試験（RM-9152 試験及び RM-9151 試験）で検討された。さらに、DSG/EE 配合剤の安全性は 1999 年以來、日本で承認されたマーベロン®の広範な市販後経験によっても裏付けられている。

今般、原発性及び続発性月経困難症の日本人患者を対象として本剤の月経困難症治療薬としての有効性及び安全性を検証する国内第 III 相試験（OG8276A-301 試験）が実施され、本剤群はプラセボ群に比べて月経困難症スコア合計（TDS）が統計学的に有意に低下することが確認された。

本邦では、OG8276A-301 試験の成績に基づき「月経困難症」を効能又は効果として承認申請を行い、2026 年 6 月に承認された。

※本邦における本剤の承認された効能又は効果は「月経困難症」である。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は 1 錠中に有効成分としてデソゲストレル 0.15 mg 及び日局エチニルエストラジオール 0.02 mg を含有する低用量エストロゲン・プロレスチン（LEP）製剤である。
- 2) 本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、月経困難症に対して有効性を示す。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- 3) 月経困難症患者を対象とした国内第 III 相試験（OG8276A-301 試験）において、1 日 1 錠を 24 日～80 日間連続経口投与するレジメンを採用し、本剤群ではプラセボ群に対して月経困難症スコア合計の変化量でプラセボに対する優越性が検証された。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- 4) 重大な副作用として血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）が報告されている。また、その他の主な副作用として月経中間期出血（50.7%）及び悪心（7.2%）が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

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材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	策定中	現在、RMP 策定中。
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・患者向け資材： 患者向けリーフレット「マルシロン配合錠 服用時にご注意いただきたいこと」 患者携帯カード「マルシロン配合錠を服用している方へ」 （「XⅢ. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	該当しない
保険適用上の留意事項通知		保険適用については 2026 年 6 月時点で未決定

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

現在、RMP 策定中である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マルシロン[®]配合錠

(2) 洋名

MERCILON[®] Combination Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

デソゲストレル（JAN）

エチニルエストラジオール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Desogestrel（JAN、INN）

Ethinylestradiol（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

デソゲストレル

ステロイド、プロゲストゲン：-gestr-

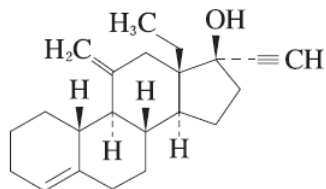
エチニルエストラジオール

エストロゲン：-estr-

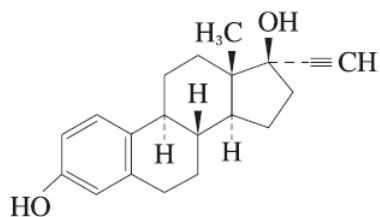
II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

デソゲストレル



エチニルエストラジオール



4. 分子式及び分子量

デソゲストレル

分子式：C₂₂H₃₀O、分子量：310.47

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

デソゲストレル

(+)-17 α -Ethinyl-18-methyl-11-methylene-4-estren-17-ol (IUPAC)

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード

デソゲストレル／エチニルエストラジオール配合剤：OG-8276A

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

デソゲストレル：本品は白色の結晶性の粉末である。

エチニルエストラジオール：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

デソゲストレル：

デソゲストレルの溶解性 (20°C)

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒 (mL)	日局表現
アセトン	0.71	極めて溶けやすい
ジクロロメタン	0.91	極めて溶けやすい
テトラヒドロフラン	0.92	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	1.38	溶けやすい
ジエチルエーテル	1.1	溶けやすい
ヘキサン	21.77	やや溶けやすい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

エチニルエストラジオール：

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

デソゲストレル：吸湿性は認められなかった。

エチニルエストラジオール：該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点

デソゲストレル：111～113°C

エチニルエストラジオール：180～186°C又は 142～146°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

デソゲストレル： $[\alpha]_D^{20}$ ：+53～+57° (乾燥物に換算したもの 0.25g、エタノール (99.5)、25mL、100mm)

エチニルエストラジオール： $[\alpha]_D^{20}$ ：-26～-31° (乾燥後、0.1g、ピリジン、25mL、100mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

デソゲストレル：

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C±2°C/ 60% RH±5% RH	60 ヶ月	気密容器 (市販容器と同等の特性を 有する容器)	変化なし
加速試験	40°C±2°C/ 75% RH±5% RH	6 ヶ月	気密容器 (市販容器と同等の特性を 有する容器)	変化なし
露光試験	可視光照度 約 12,000 lux, 紫外線 約 2 W/m ² (25°C)	120 時間	試料袋 (直接曝光)	変化なし
			アルミニウム箔で遮光 (暗所対象)	
			気密容器 (遮光容器に包装)	

エチニルエストラジオール：

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	60 箇月	気密容器 (市販容器と同等の特性 を有する容器)	変化なし
加速試験	40°C/75% RH	6 箇月	気密容器 (市販容器と同等の特性 を有する容器)	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

デソゲストレル：日局「一般試験法、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法」

エチニルエストラジオール：日局に準じる

定量法

デソゲストレル：日局「一般試験法、液体クロマトグラフィー」

エチニルエストラジオール：日局に準じる

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		マルシロン®配合錠		
剤形・色調		白色の素錠		
外形				
大きさ	直径	6 mm		
	厚さ	約 2.5 mm		
	質量	80 mg		

(3) 識別コード

表示部位・表示内容：（表）TR4、（裏）☆ORGANON

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	マルシロン®配合錠
有効成分（1錠中）	デソゲストレル 0.15 mg 日局 エチニルエストラジオール 0.02 mg
添加剤	バレイショデンブ、軽質無水ケイ酸、トコフェロール、ステアリン酸、ポビドン、乳糖水和物

(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

IV. 製剤に関する項目

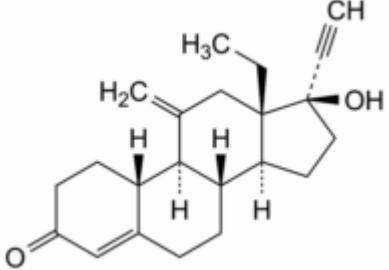
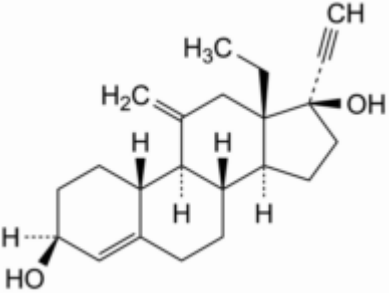
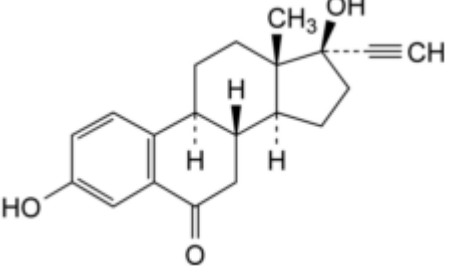
5. 混入する可能性のある夾雑物

(副生成物、分解物)

純度試験にて規定されている分解物は以下の3種類である。

分解生成物 Org 3236 (3-keto-desogestrel) 及び Org 5151 (3-hydroxy-desogestrel) はデソゲストレルの主な分解生成物であり、Org3236 はデソゲストレルの既知の主要代謝物である。Org 31891 (6-keto-ethinylestradiol) は、エチニルエストラジオールの主な分解生成物である。本剤の分解生成物に関する情報を下表に示す。

本剤の分解生成物に関する情報

分解生成物名	化学構造
<p>Org 3236 (3-keto-desogestrel)</p> <p>Name: 13-ethyl-17-hydroxy-11-methylidene-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one</p> <p>Origin: 3-keto-desogestrel is an oxidative degradation product of desogestrel</p> <p>Relative molecular mass: 324.47</p>	
<p>Org 5151 (3-β-hydroxy-desogestrel)</p> <p>Name: 13-ethyl-11-methylidene-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3β,17-diol</p> <p>Origin: 3-β-hydroxy-desogestrel is an oxidative degradation product of desogestrel formed in the drug product</p> <p>Relative molecular mass: 326.48</p>	
<p>Org 31891 (6-keto-ethinylestradiol)</p> <p>Name: 3,17-dihydroxy-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-6-one</p> <p>Origin: 6-keto-ethinylestradiol is an oxidative degradation product of ethinylestradiol formed in the drug product</p> <p>Relative molecular mass: 310.39</p>	

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C±2°C/ 60% RH±5% RH 及び 30°C±2°C/ 75% RH±5% RH	36 ヶ月	PTP (PVC/アルミニウム包装) +アルミニウムサシエット でオーバーラップ	規格内
加速試験	40°C±2°C/ 75% RH±5% RH	6 ヶ月	PTP (PVC/アルミニウム包装) +アルミニウムサシエット でオーバーラップ	規格内
開封後安定性試験	25°C±2°C/ 60% RH±5% RH	6 ヶ月	PTP (PVC/アルミニウム包装)	規格内
光安定性試験	200 W・hr/m ² 及び 120 万 lux・hr	—	無包装	分解生成物の増加、含量及び溶出性の低下が認められた (規格外)
			アルミニウム箔で遮光	規格内
			PTP (PVC/アルミニウム包装)	分解生成物の増加、含量及び溶出性の低下が認められた (規格内)
			PTP (PVC/アルミニウム包装) +アルミニウムサシエット でオーバーラップ	規格内

測定項目：外観、含量、分解生成物、溶出性

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)

該当しない

9. 溶出性

1) デソゲストレル

試験法：日局溶出試験法のパドル法

条件：回転数 50 rpm
試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液
溶出時間 30分

2) エチニルエストラジオール

試験法：日局溶出試験法のパドル法

条件：回転数 50 rpm
試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液
溶出時間 30分

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

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

80錠 [20錠 (PTP) ×4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態		材質
ブリスター包装	成形フィルム	PVC フィルム
	蓋箔	アルミニウム箔の蓋材
サシエット		アルミニウムラミネート箔
二次包装		紙箱

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

月経困難症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(解説)

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用量は、デソゲストレル (DSG) 150 μ g 及びエチニルエストラジオール (EE) 20 μ g に設定された。この用量は、21種類の多様な用量*を含有する DSG/EE 配合剤を評価した多施設共同の用量設定試験である SDGRR 2667 試験¹⁾の結果に基づいて選択した。

SDGRR 2667 試験では、1錠に DSG/EE 150/30 μ g を含む処方で良好な避妊効果**と月経周期の調節をもたらすことが示された。EE の量を 30 μ g から 20 μ g に減らした DSG/EE 150/20 μ g 配合剤も、避妊効果*と月経周期の調節効果は同様であった。

これらの結果に基づき、本邦における第Ⅲ相 OG8276A-301 試験ではエストロゲン曝露量を減らしながら臨床的ベネフィットが維持されるように、DSG/EE 150/20 μ g の用量 (本剤) を選択した。OG8276A-301 試験では本剤を用いて28日間を1サイクルとして3サイクルの期間にわたって本剤を投与した際の有効性を評価し、その後10サイクル相当まで投与期間を延長し、原発性及び続発性月経困難症の治療における1年間の安全性及び有効性の維持を評価した。

以上の結果から、用法及び用量を「1日1錠を24～80日間連続経口投与し、その後4日間休薬する。以後連続投与と休薬を繰り返す」とした。

* 本邦における本剤の承認された用法及び用量は「1日1錠を24～80日間連続経口投与し、その後4日間休薬する。以後連続投与と休薬を繰り返す。」である。

** 本邦における本剤の承認された効能又は効果は「月経困難症」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 毎日一定の時刻に服用すること。

7.2 服用開始日

本剤を初めて服用する場合、月経周期のいずれの日からでも服用を開始することができるが、月経開始日以外の日から服用を開始する場合は、服用開始前に妊娠していないことを確認すること。また、妊娠を避けるため、飲み始めの最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。

7.3 本剤の投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服用方法等を十分指導すること。

7.4 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服用時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。

(解説)

7.1 本剤は1日1回の用法が設計されており、本邦における臨床試験の参加者には毎日一定の時刻に錠剤を服用するよう指示されたことから設定した。

7.2 本剤は妊婦に禁忌である。妊娠の可能性を排除するために、患者は月経開始日から薬の服用を開始することができる。それ以外の場合は、服用開始前に他の方法で妊娠していないことを確認する必要がある。

7.3 本剤は患者の希望に応じた柔軟な投与レジメンを有する。不適切な使用は不正出血を引き起こす可能性がある。本剤の飲み忘れを避けるため、患者に本剤の服用方法について、1日2錠を超えて服用しないことも含めて指導する必要がある。

7.4 服用を忘れると不正出血のリスクが高まる。これらのリスクを最小限に抑えるために、患者が服用を忘れた場合の対処法が説明されている。

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

Phase 試験番号	試験デザイン	対象 被験者例数	用法・用量
評価資料			
国内第Ⅲ相 二重盲検投与期と それに続く非盲検 延長投与期 OG8276A-301	プラセボ対照、二 重盲検、無作為 化、多施設共同、 並行群間試験	原発性又は続発性月経困難 症患者 211 例（DSG/EE 群：159 例、プラセボ群：52 例）	DSG/EE 群： DSG 150 µg /EE 20 µg プラセボ群 フレキシブル投与レジ メン
日本人を対象とし た第Ⅰ相 OG8276A-101	非盲検、単一シー ケンス、2 期クロ スオーバー試験	健康で閉経前の日本人女性 16 例	DSG 150 µg /EE 20 µg 単回投与
参考資料			
国内第Ⅰ相 RM-9010	非盲検、非無作為 化、単施設試験	健康な成人女性 単回投与：6 例、反復投 与：7 例、薬力学：5 例	DSG 150 µg /EE 20 µg 単回投与及び反復（21 日間）投与
国内第Ⅲ相 RM-9152	非盲検、多施設共 同試験	避妊を希望する健康な日本 人女性 100 例	DSG 150 µg /EE 20 µg 及 びプラセボ 周期投与
国内第Ⅲ相 RM-9151	非盲検、多施設共 同試験	避妊を希望する健康な日本 人女性 240 例	DSG 150 µg /EE 20 µg 及 びプラセボ 周期投与
欧州第Ⅲ相 SDGRR 2727	非盲検、3 群によ る多施設共同試験	健康で妊娠可能な女性 1,736 例	DSG 150 µg /EE 20 µg 周期投与
経口避妊薬の比較 試験 SDGRR 2667	非対照、多施設共 同試験	健康で妊娠可能な女性 18,632 例	多様な用量の DSG 及び EE を含有する 21 種類の 異なる製剤

本邦における本剤の承認された効能又は効果は「月経困難症」である。

また、本邦における本剤の承認された用法及び用量は「1 日 1 錠を 24～80 日間連続経口投与し、その後 4 日間休薬する。以後連続投与と休薬を繰り返す。」である。

(2) 臨床薬理試験

日本人を対象とした第 I 相 RM-9010 試験²⁾

本試験は健康な日本人成人女性被験者を対象に実施され、1) 単回投与薬物動態試験コホート、2) 反復投与薬物動態試験コホート、及び 3) 反復投与薬力学試験コホートの 3 つのコホートが含まれた。

- 1) 単回投与薬物動態試験コホート (6 例) では、月経周期の黄体期に本剤 1 錠を空腹状態で経口投与した。
- 2) 反復投与薬物動態試験コホート (7 例) では、月経の開始を確認した後、本剤を 1 日 1 錠、21 日間連日経口投与し、最終投与は空腹状態で行った。
- 3) 単回投与試験で得られた薬物動態パラメータを反復投与試験で得られた薬物動態パラメータと比較し、蓄積について評価した (5 例)。反復投与薬力学試験コホートの観察期間の Day 1、7、10、12、14、16、18、20、23 及び 27 に血液サンプルを採取した。また第 2 期 (すなわち、投与期間) の月経開始日から、本剤 1 錠を毎日就寝前に 21 日間連続経口投与し、投与期間の Day 7、10、12、14、16、18、20 及び 21 に血液サンプルを採取し、黄体ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、エストラジオール及びプロゲステロンを測定した。

以上の結果、薬力学試験コホートにて LH、FSH、エストラジオール及びプロゲステロンの分泌抑制が認められた。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

また、有害事象として乳房痛と悪心が認められた。両事象により投与中止に至った被験者は認められなかった。また、不正出血が、単回投与薬物動態試験コホートで 1 例、反復投与薬物動態試験コホートで 1 例、薬力学試験コホートで 4 例に認められた。本剤の投与は、他の検査パラメータにも若干の変化をもたらしたが、これらはいずれも臨床的に有意ではなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相 0G8276A-301 試験³⁾

<試験の概要>

目的	原発性又は続発性月経困難症を対象に、柔軟な延長レジメンを用いて投与した場合の本剤の有効性を評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験
対象	日本人の原発性又は続発性月経困難症患者 211 例（本剤群 159 例、プラセボ群 52 例） 本試験の適格条件として、投与前の 2 回の月経中に測定したベースラインの平均月経困難症スコア合計（TDS）が 3 以上であることとした。
投与方法	<p>本試験では、28～84 日間を 1 サイクルとして、本剤の長期（1 年間）における安全性及び有効性の持続を、原発性及び続発性月経困難症を対象に評価した。</p> <p>本試験は以下の 3 つの期間で構成された：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 前治療期間：スクリーニング ベースライン評価を目的とした前治療期間（1 サイクル）を設定し、被験者の背景及び症状を確認した。 2. 投与期間（最長 1 年間） 投与期間は以下の 2 段階から構成された。 <ul style="list-style-type: none"> ● 二重盲検期間（従来 3 サイクル相当） 被験者を本剤群又はプラセボ群に無作為化しサイクル約三か月にわたり登用を行ない有効性を評価した。 ● 投与延長期間（最大 10 回サイクルまで） 有効性評価期間終了後、プラセボ群は本剤群投与に切り替え、全被験者において最大 10 サイクル相当まで投与を継続した。 これにより本来の長期投与時の安全性及び有効性の維持を評価した。 3. 投与終了後追跡期間 投与終了後、4 週間の追跡調査を設け、安全性を確認した。 <p><u>本剤群</u>：本剤を 1 日 1 錠、24～80 日間の任意の日まで連日投与する。その後、4 日間連続の休薬期間（治験薬を投与しない期間）を設ける。この 4 日間の休薬期間の開始タイミングは被験者が自由に決定し、出血-点状出血の発現、消退出血を予定又は延期することが可能であった。 その結果、1 周期の長さは、28 日（24 日間の服用期間/4 日間の休薬期間）から 84 日（80 日間の服用期間/4 日間の休薬期間）の範囲である。</p> <p><u>プラセボ群</u>：プラセボを 1 日 1 錠、24～80 日までの任意の日まで連日投与する。その後、4 日間連続の休薬期間（プラセボを投与しない期間）を設ける。この 4 日間の休薬期間の開始タイミングは被験者が自由に決定し、出血-点状出血の発現、消退出血を調整することが可能であった。 周期の長さは、本剤群と同じく、28 日（24/4）から 84 日（80/4）の範囲とした。</p> <p>プラセボ群から本剤への切り替え（実薬投与期） プラセボ群は、最後のブリスターシートの服用完了後、本剤投与へ切り替えた（プラセボ-本剤群）。本剤の延長投与期は、最後のプラセボ服用完了の翌日から開始したが、各被験者の選んだレジメンによって Day 89～97 の開始時期となった。 本剤群は最後のブリスターシートの服用が完了後、本剤の投与を継続した。</p>

V. 治療に関する項目

	<p>両群の治験薬の服用は、85日以降最長365日まで継続した。これは28日サイクル換算で最大13回サイクルの投与期間に該当する。</p> <p>・16歳以上 ・規則的な月経周期 ・期間中の妊娠希望なし ・原発性又は続発性月経困難症により層別化</p> <p>BL：ベースライン、M(-1)：治療前の初回月経、M(0)：治療前の最終月経</p>
<p>選択基準</p>	<p>同意書（ICF）に署名し、以下の1～6までのすべての条件を満たす月経困難症患者：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時に16歳以上である。 18歳未満である場合は、アセント（未成年者用）及びICF（代諾者又は法定代理人用）を用いて、被験者本人及び代諾者又は法定代理人から自由意思に基づく同意を取得する必要がある。 2) ホルモン製剤を使用せず、28±7日の規則的な月経周期を有する。 3) 中等度から重度の原発性又は続発性月経困難症と診断された者： 原発性月経困難症 - 問診、内診、及び経膈超音波検査（性交の経験がない場合は経腹超音波検査を使用することが可能）により続発性月経困難症が除外される。 続発性月経困難症 - 子宮内膜症、腺筋症、又は子宮筋腫による月経困難症： ・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症の確定診断。 ・経膈超音波検査（スクリーニング時）により子宮内膜症、子宮腺筋症又は子宮筋腫が診断された（除外基準の条件のいずれにも該当しない場合）。 4) ベースラインサイクル終了後に被験者が電子日誌に記録した、スクリーニング期間中の平均月経困難症スコアが3以上と定義される月経困難症患者。平均値はM(-1)及びM(0)の月経困難症スコアから算出する。 5) 本治験期間中に妊娠を希望せず、避妊のためコンドームを適切かつ継続して使用する。 6) 治験来院や電子日誌の記入を含め、すべての必要な治験手順を遵守することが可能であり、その意思があること（治験責任医師の判断により）。また、本治験期間中に（治験実施医療機関での参加を継続することができないような）転居の予定がない。

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>以下に該当する患者：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 性ステロイドの影響を受ける悪性腫瘍を有する（例：生殖器官又は乳房のもの） 2) 診断されていない性器出血を有する。 注：スクリーニング前 3 ヶ月以内に診断された出血エピソードを伴う排卵期出血は除外する必要がある。 3) スクリーニング期間に特定された、以下のような臨床的に重要な婦人科疾患を有する： <ul style="list-style-type: none"> ・ 複雑性卵巣嚢腫 ・ 4cm を超える又は充実性部分を伴う子宮内膜腫（チョコレート嚢胞） ・ 治験責任医師の見解で、外科手術が適応となる子宮筋腫（例：大きさ又は位置のため） ・ 子宮内膜癌又は何らかの臨床的に重大な子宮内膜病理診断 ・ 5cm を超える単純卵巣嚢胞 4) 静脈血栓症又は動脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患などの疾患）の現病歴又は既往歴がある。 5) 35 歳以上の喫煙者。 6) 前兆を伴う片頭痛がある（閃輝暗点、星形閃光など）。 7) 静脈血栓症又は動脈血栓症の 1 つの重度又は複数のリスク因子がある：長期の身体固定を伴う大手術（スクリーニング前 2 週間以内で、例えば外傷、手術、又は可動性を顕著に制限する他の疾患が原因）、合併症（肺高血圧症、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴）を伴う心臓弁膜症、心房細動、コントロール不良高血圧、肥満、異常リポ蛋白血症及び加齢など。 等
<p>主要評価項目</p>	<p>月経困難症スコア合計（TDS）を指標とするベースラインから Day 84 までの月経困難症の変化</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>主な副次評価項目 Day 84 までの月経痛スコアを指標として、軽度以上の月経痛が生じた日数</p> <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了までの月経痛スコアを指標として、軽度以上の月経痛が生じた日数 ・ 毎日の日誌を指標とする Day 84 までの性器出血の発現日数 ・ 毎日の日誌を指標とする Day 84 までの鎮痛薬の使用日数（二重盲検期） ・ 毎日の日誌を指標とする投与終了までの鎮痛薬の使用（実薬投与期） ・ Day 85 時点での患者の全般的印象の変化（PGI-C）スコア ・ 医薬品の治療満足度質問票（TSQM-9）を指標とする Day 85 時点及び投与終了時点の治療満足度 ・ 健康状態調査票第 2.0 版（SF-36 v2.0）の身体的側面サマリースコアを指標とする自己認識の身体的健康状態のベースラインから Day 85 までの変化量 ・ SF-36 v2.0 の精神的側面サマリースコアを指標とする自己認識の精神的健康状態のベースラインから Day 85 までの変化量 ・ SF-36 v2.0 の各健康状態項目におけるベースラインから Day 85 までの変化量 等

V. 治療に関する項目

<p>解析計画</p>	<p>解析対象例数： FAS=SAF：211例（本剤群：159例、プラセボ群：52例） PP：205例（本剤群：156例、プラセボ群49例）</p> <p>有効性解析は FAS について行い、有効性の主要評価項目及び有効性の主な副次評価項目の解析は、PP について行った。</p> <p><u>主要評価項目</u> Day 84 までの TDS のベースラインからの変化量を目的変数、投与群、月経困難症診断カテゴリー（原発性、続発性）、来院、投与群と来院の交互作用を説明変数、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とする反復測定のための混合効果モデル（MMRM）で解析した。反復測定されたスコアの共分散は無構造として検定した。また、各評価時点（Day 29、Day 57 及び Day 85）に MMRM 解析を行った。</p> <p><u>主な副次評価項目</u> 軽度以上の月経痛が生じた日数：患者は毎日の日誌の一部として、直近 24 時間の月経痛を 4 段階（0=疼痛なし～3=非常に痛い）の月経痛スコアで評価し、電子日誌に記録した。このスコアに基づいて軽度、中等度及び重度の月経痛があった日数を算出した。要約統計として LS 平均値を算出し、本剤群とプラセボ群の比較のため、95%CI を二標本 t 検定で算出した。</p> <p><u>副次評価項目</u> 性器出血が生じた日数・鎮痛薬を使用した日数：患者は毎日の日誌の一部として、直近 24 時間の性器出血（ナプキン、タンポン又はパンティライナーが必要となった性器出血事象）及び／又は点状出血（サニタリー製品は必要でない性器出血事象）、鎮痛薬の使用の有無とその目的を電子日誌に記録した。性器出血及び／又は点状出血が生じた合計日数並びに、鎮痛薬を使用した目的別（いずれか／月経痛緩和）の合計日数を算出した。要約統計として LS 平均値を算出し、本剤群とプラセボ群の比較のため、95%CI を二標本 t 検定で算出した。</p> <p>PGI-C：患者は Day 85 に治験薬使用開始後の全体的な月経痛の程度の変化を「はるかに良くなった」、「少し良くなった」、「変わらない」、「少し悪くなった」、「はるかに悪くなった」の 5 段階で評価し、その PGI-C スコアを電子日誌に記録した。PGI-C スコアの要約統計を算出し、本剤群とプラセボ群の間の PGI-C スコアを名目上比較するため、95%CI を二標本 t 検定で算出した。％は FAS に基づいて算出し、Day 85 の PGI-C スコアは Day 85 から Day 92 までに収集された。プラセボ群で実薬への切り替え日以降に測定されたスコアは除外した。群間差及び信頼区間（CI）は、Miettinen-Nurminen 法を使用して算出した。</p> <p>TSQM-9：患者は、Day 85 及び治療終了後に直近 2～3 週間の満足度を電子日誌に記録した。Day 85 及び治療終了後の TSQM-9 の要約統計は最小二乗平均値を算出し、本剤群とプラセボ群の間のスコアを名目上比較するために、95%CI を二標本 t 検定で算出した。</p> <p>SF-36 v2.0：想起期間は通常の日又は過去 4 週間である。各ドメイン項目について、スコアを合計し、0（可能性のある最悪の健康状態）から 100（可能性のある最良の健康状態）までのスケールに変換した。身体的要素のサマリースコアと精神的要素のサマリースコアの二つの標準化されたサマリースコアを算出した。サマリー統計は、ベースラインと 85 日目の SF-36 スコアに対して計算され、マルシロン®群とプラセボ群の間の自己認識による身体的/精神的</p>
-------------	---

V. 治療に関する項目

	<p>健康状態のベースラインから 85 日目までの変化を比較するために、二標本 t 検定 (95%CI) が計算された。</p> <p>月経痛困難症診断カテゴリー (原発性/続発性) 及び投与期間 (80 日以上/80 日未満) に基づく部分集団解析を実施し、治療効果及び安全性を検討した。また、治療効果については休薬期間 (Tablet-free interval: TFI) の回数別の部分集団解析も実施した。</p> <p>性器出血に関連する有害事象 (TEAE) の経時的推移における平均発現日数の算出方法： 28 日間で性器出血に関連する試験治療下で発現した TEAE (異常子宮出血、重度月経出血、月経中間期出血及び子宮出血等) が認められた総出血日数から算出した。</p> $\text{性器出血に関連する TEAE の平均発現日数} = \frac{\text{TEAE の総出血日数}}{\text{それぞれの期間の開始時に登録されていた被験者数}}$ <p>この算出方法は、それぞれの期間の開始時に登録されていた全被験者におけるすべての性器出血関連事象の可能性を考慮しているため、実臨床における本剤の安全性プロファイルを特徴づけるものである。</p>
--	---

<結果>

①二重盲検投与期の結果

a) 被験者の特性及び内訳

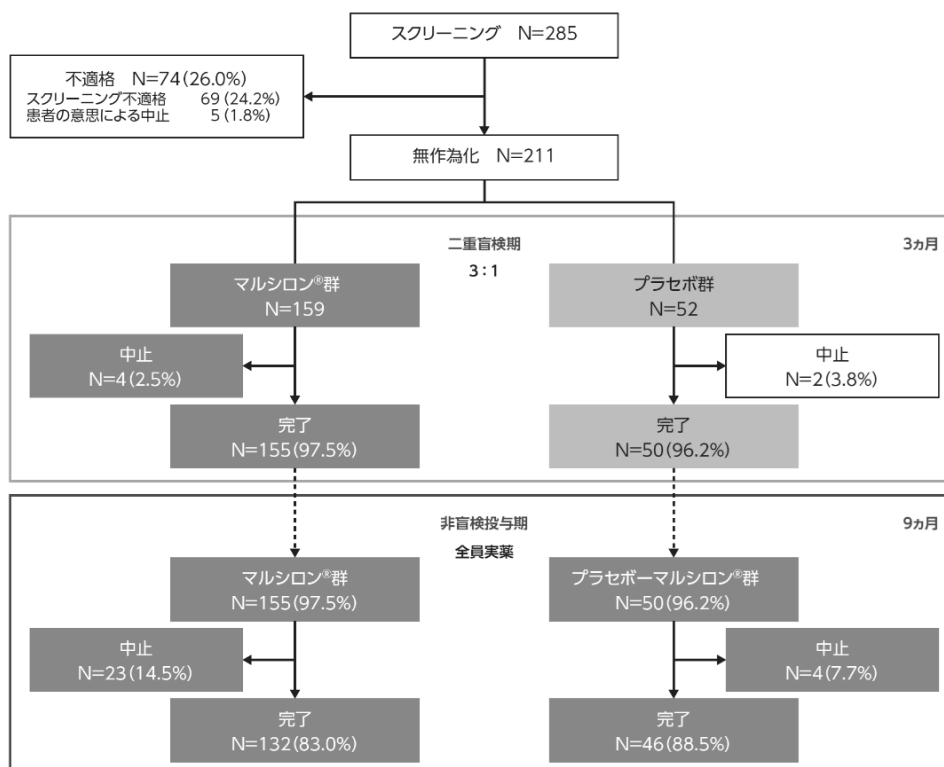
全 211 例の無作為化された被験者が最大の解析対象集団 (FAS) とされ、159 例が本剤群に、52 例がプラセボ群に割り付けられた。本剤群では、原発性月経困難症が 114 例、続発性月経困難症が 45 例であり、プラセボ群では、原発性月経困難症が 38 例、続発性月経困難症が 14 例であった。全 211 例の無作為化割り付けされた被験者は安全性解析対象集団 (SAF) でもあった。計 205 例の被験者が per protocol (PP) 対象集団であり、そのうち 156 例が本剤群、49 例がプラセボ群であった。

被験者の平均年齢 (標準偏差: SD) は、本剤群で 32.4 歳 (7.63)、中央値は 33.0 歳 (最小値-最大値: 17-50 歳) であり、プラセボ群で 31.9 歳 (7.41)、中央値は 31.5 歳 (最小値-最大値: 19-46 歳) であった。すべての被験者が日本人女性であった。

被験者の平均体重 (SD) は、本剤群で 55.17kg (8.720)、プラセボ群で 56.85kg (8.938)、平均 BMI (SD) は 21.94kg/m² (3.184) であった。

V. 治療に関する項目

■患者の内訳



■月経困難症の診断カテゴリー

	マルシロン®群 (N=159)	プラセボ群 (N=52)
原発性	114 (71.7)	38 (73.1)
続発性	45 (28.3)	14 (26.9)
子宮内膜症	19 (11.9)	4 (7.7)
子宮腺筋症	10 (6.3)	1 (1.9)
子宮線維症	16 (10.1)	9 (7.3)

V. 治療に関する項目

■患者背景

特性		マルシロン®群 (N=159)	プラセボ群 (N=52)
年齢 (歳)	平均値±SD	32.4±7.6	31.9±7.4
	中央値 [範囲]	33.0 [17~50]	31.5 [19~46]
体重 (kg)	平均値±SD	55.2±8.7	56.9±8.9
身長 (cm)	平均値±SD	158.8±5.2	159.8±4.6
BMI (kg/m ²)	平均値±SD	21.9±3.2	22.2±3.2
飲酒状況 n (%)	飲酒なし	19 (11.9)	7 (13.5)
	飲酒あり	134 (84.3)	40 (76.9)
	飲酒歴あり	6 (3.8)	5 (9.6)
喫煙状況 n (%)	喫煙なし	132 (83.0)	43 (82.7)
	喫煙あり	6 (3.8)	3 (5.8)
	喫煙歴あり	21 (13.2)	6 (11.5)
既往歴あり※1 n (%)		19 (83.6)	46 (88.5)
初経年齢 (歳)	平均値±SD	12.2±1.5	12.5±1.6
月経周期の日数 (日)	平均値±SD	28.6±2.6	28.7±2.5
月経期間 (日)	平均値±SD	5.9±1.2	6.0±1.0
経血量 n (%)	少ない	5 (3.1)	0
	中等度	66 (41.5)	16 (30.8)
	多い	88 (55.3)	36 (69.2)
ベースライン時の子宮頸癌細胞診 正常 n (%)		68 (42.8)	22 (42.3)
月経困難症スコア合計	平均値±SD	4.5±0.9	4.4±0.9
SF-36 v2.0 身体的	平均値±SD	50.1±5.8	50.4±5.6
SF-36 v2.0 精神的	平均値±SD	44.7±8.8	46.3±9.6

SD：標準偏差

※1：既往歴で高頻度だったのは、季節性アレルギー（全体の 32.7%）、頭痛（同 26.1%）であった。

実薬投与の投与期間と投与周期（実薬投与解析対象集団）

実薬投与解析対象集団における合計投与期間の平均（SD）は、本剤群で 325.8（80.30）日、プラセボ-本剤群で 253.5（45.16）日であった。投与期間の中央値は、それぞれ 360.0 日及び 264.0 日であり、範囲は 15~378 日及び 8~277 日であった。

実薬投与期に完了した投与周期全体の平均（SD）投与期間は、本剤群で 48.7（15.34）日、プラセボ-本剤群で 46.9（16.61）日であり、両群で同程度であった。

実薬投与期における最長投与周期の分布を検討した結果、最大投与周期が 28~34 日であった被験者は 12.9%にとどまり、大多数（85.6%）の被験者はこの範囲を超える投与期間を 1 回以上経験していた。最も多く観察された投与周期の長さは 77~84 日であり、全体の 33.0%の被験者が当該期間を 1 回以上経験していた。なお、投与周期の長さには休薬期間を含めて算出した。

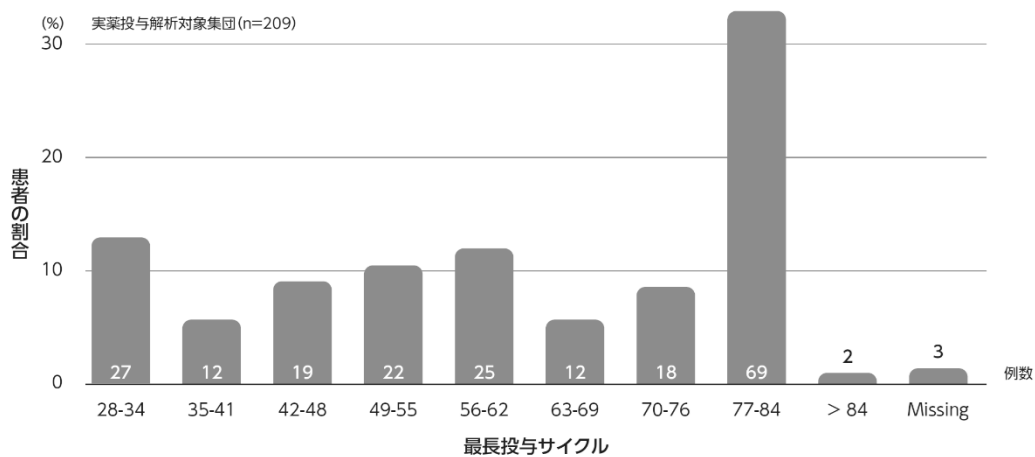
本試験では、本剤は被験者により投与周期を延長しながら、長期間にわたり柔軟に使用されており、実臨床を反映した投与実態のもとで試験が行われたことが示されている。

V. 治療に関する項目

患者の最長投与サイクル期間の分布は以下のとおりであった。77～84 日の投与サイクル期間の患者は 69 例（32.9%）であった。

実薬投与期の最長投与サイクル期間（事後解析）（実薬投与解析対象集団）

サイクルの長さ	例数	%
28-34	27	12.9
35-41	12	5.7
42-48	19	9.1
49-55	22	10.5
56-62	25	12.0
63-69	12	5.7
70-76	18	8.6
77-84	69	33.0
>84	2	1.0
欠測	3	1.4



*: 二重盲検期間終了後のデータを含む

V. 治療に関する項目

b) 有効性

[主要評価項目]

月経困難症におけるベースラインから Day 84 までの TDS の変化量

TDS は、pain score（月経痛の強さ）と drug score（鎮痛薬の使用）の 2 項目で構成される複合指標である。被験者は、月経痛の強さを 4 段階（0=なし～3=非常に痛い）、鎮痛薬の使用を 4 段階（0=なし～3=鎮痛薬を 3 日以上使用した）で評価した。TDS はこれら 2 項目の合計 0～6 として算出しスコアが高いほど月経困難症が重症であることを示す。

ベースラインは、無作為化の直前 2 回の月経周期における TDS の平均値とした。

TDS（月経困難症の程度＋鎮痛薬の使用）

	程度	内容	TDS
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す	2
	重度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	過去 28 日間に、月経痛のために鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	過去 28 日間に、月経痛のために鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重度	過去 28 日間に、月経痛のために鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

主要評価項目として TDS のベースラインから二重盲検期完了時点（Day 84）までの変化量について MMRM 解析を実施した。

その結果、TDS 変化量の LS 平均値±SD は、本剤群では-2.50±0.113（158 例）、プラセボ群では-0.84±0.187（52 例）であった（投与前 TDS：本剤群 4.54±0.910（159 例）、プラセボ群 4.43±0.913（52 例））。

群間差（本剤群－プラセボ群）の LS 平均値は-1.67（両側 95%信頼区間：-2.08、-1.26）であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

また、各評価時点（Day 29、Day 57、Day 85）においても本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な TDS の低下が認められた。

ベースラインから Day 84 まで及び評価時点ごとの TDS の変化量（MMRM 解析^{a)}）（FAS）

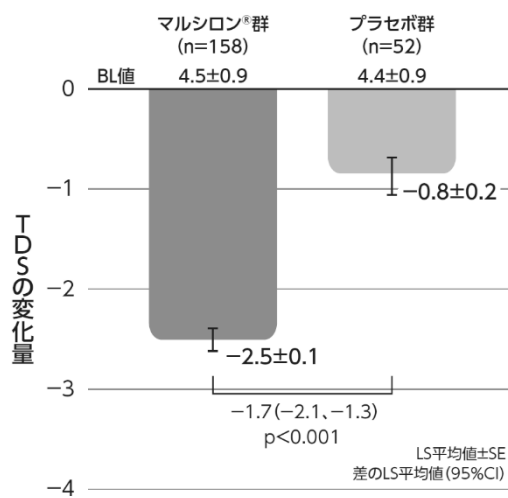
評価時点 ^{b)}	例数	LS 平均値 (SE)	95%CI	両群間の差		
				LS 平均値 (SE)	95%CI	p 値
ベースラインから Day 84 までの平均値						
プラセボ群	52	-0.84 (0.187)	[-1.21, -0.47]	-1.67 (0.208)	[-2.08, -1.26]	<0.001
本剤群	158	-2.50 (0.113)	[-2.73, -2.28]			
Day 29						
プラセボ群	52	-0.82 (0.257)	[-1.33, -0.31]	-2.07 (0.292)	[-2.65, -1.50]	<0.001
本剤群	158	-2.89 (0.152)	[-3.19, -2.59]			
Day 57						
プラセボ群	51	-0.95 (0.259)	[-1.46, -0.44]	-1.39 (0.293)	[-1.97, -0.81]	<0.001
本剤群	157	-2.34 (0.152)	[-2.64, -2.04]			
Day 85						
プラセボ群	50	-0.74 (0.256)	[-1.25, -0.24]	-1.54 (0.290)	[-2.11, -0.97]	<0.001
本剤群	155	-2.28 (0.150)	[-2.58, -1.98]			

a) 月経困難症スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、月経困難症診断カテゴリー（原発性、続発性）、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの月経困難症スコアを共変数とする MMRM。反復測定されたスコアの共分散は無構造として検定された。

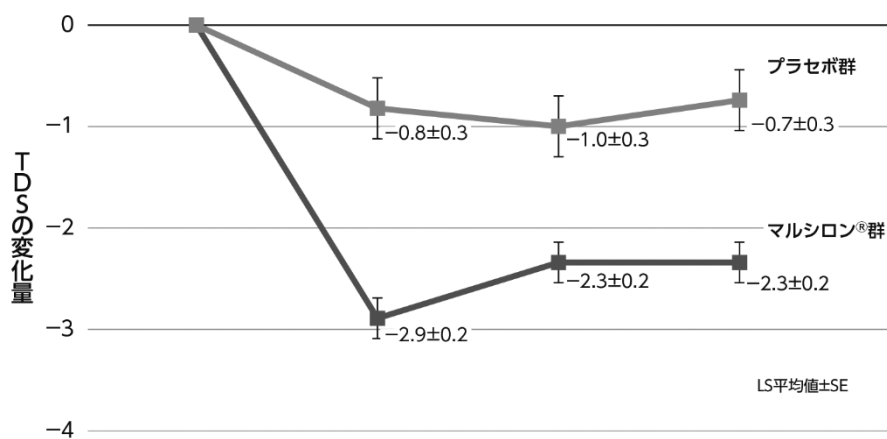
b) 評価時点は、プロトコルに従ってスコアが収集された日+7 日間（Day 29 から Day 36 に収集されたスコアの場合は Day 29、Day 57 から Day 64 に収集されたスコアの場合は Day 57、Day 85 から Day 92 に収集されたスコアの場合は Day 85）。切り替え日以降に測定されたスコアは除外された。

V. 治療に関する項目

Day 84 までの TDS のベースラインからの変化量 (FAS)



Day 29、57、85 におけるベースラインからの TDS の変化量 (FAS)



* 本剤群の 1 例は 29 日目までに中止した。

V. 治療に関する項目

[主要評価項目の部分集団解析]

原発性月経困難症と続発性月経困難症ごとの TDS のベースラインから Day 84 までの変化量

FAS 集団を診断別（原発性月経困難症と続発性月経困難症）に分類し、TDS のベースラインから Day 84 までの変化量を MMRM 解析した。

いずれの部分集団でも、本剤群はプラセボ群と比較してベースラインから Day 84 まで TDS の低下が認められ、MMRM 解析の結果、群間差は統計学的に有意であった。

原発性月経困難症の部分集団では、TDS の変化量の LS 平均値 (SE) は本剤群で -2.72 (0.123)、プラセボ群で -1.18 (0.214) であり、投与効果の差 [LS 平均値 (95% CI)] は -1.54 (-2.03、-1.05) であった (P<0.001)。

続発性月経困難症の部分集団では、TDS の変化量の LS 平均値 (SE) は本剤群で -2.38 (0.189)、プラセボ群で -0.39 (0.338)、投与効果の差 [LS 平均値 (95% CI)] は -1.99 (-2.77、-1.21) であった (P<0.001)。

また、ベースラインからの TDS の低下は、两部分集団において、各評価時点 (Day 29、Day 57 及び Day 85) で観察された。

原発性月経困難症と続発性月経困難症のいずれにおいても、本剤による TDS の低下が認められた。

部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の TDS のベースラインからの変化量（MMRM 解析^{a)}）

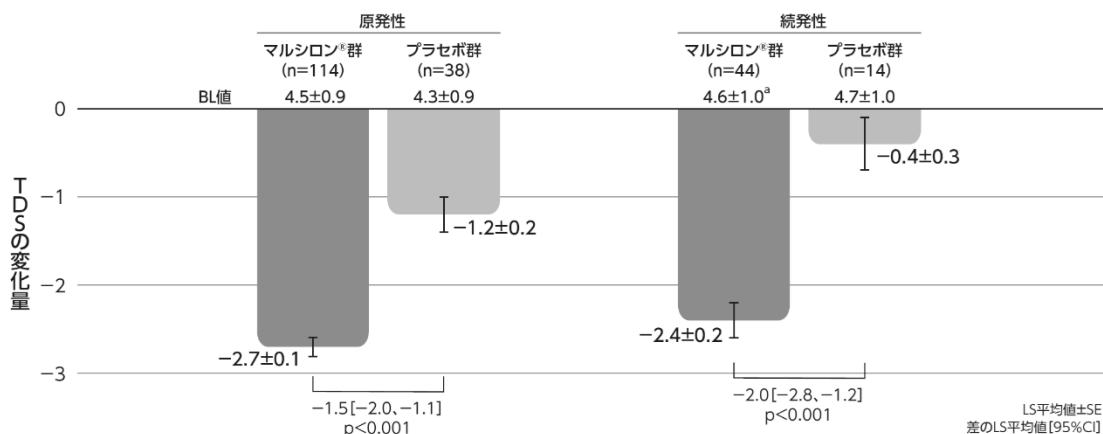
評価時点 ^{b)} 治験薬	原発性月経困難症						続発性月経困難症					
	例数	LS 平均値 (SE)	95% CI	LS 平均値 (SE)	95% CI	p 値	例数	LS 平均値 (SE)	95% CI	LS 平均値 (SE)	95% CI	p 値
全期間												
プラセボ群	38	-1.18 (0.214)	[-1.60, -0.76]				14	-0.39 (0.338)	[-1.07, 0.29]			
本剤群	114	-2.72 (0.123)	[-2.96, -2.47]	-1.54 (0.247)	[-2.03, -1.05]	<0.001	44	-2.38 (0.189)	[-2.76, -2.00]	-1.99 (0.387)	[-2.77, -1.21]	<0.001
Day 29												
プラセボ群	38	-1.21 (0.287)	[-1.78, -0.65]				14	-0.23 (0.521)	[-1.27, 0.82]			
本剤群	114	-2.93 (0.166)	[-3.26, -2.61]	-1.72 (0.331)	[-2.38, -1.07]	<0.001	44	-3.22 (0.294)	[-3.81, -2.63]	-2.99 (0.599)	[-4.19, -1.79]	<0.001
Day 57												
プラセボ群	38	-1.19 (0.292)	[-1.76, -0.61]				13	-0.78 (0.516)	[-1.82, 0.25]			
本剤群	114	-2.70 (0.168)	[-3.03, -2.37]	-1.51 (0.337)	[-2.18, -0.84]	<0.001	43	-1.84 (0.284)	[-2.41, -1.27]	-1.06 (0.588)	[-2.24, 0.13]	0.079
Day 85												
プラセボ群	37	-1.14 (0.294)	[-1.72, -0.56]				13	-0.17 (0.489)	[-1.15, 0.81]			
本剤群	113	-2.52 (0.169)	[-2.85, -2.19]	-1.38 (0.340)	[-2.05, -0.71]	<0.001	42	-2.09 (0.272)	[-2.64, -1.55]	-1.93 (0.559)	[-3.05, -0.80]	0.001

a) 月経困難症スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とする MMRM。反復測定されたスコアの共分散は無構造として検定された。

b) 評価時点は、プロトコルに従ってスコアが収集された日+7 日間 (Day29 から Day 36 に収集されたスコアの場合は Day 29、Day 57 から Day 64 に収集されたスコアの場合は Day 57、Day 85 から Day 92 に収集されたスコアの場合は Day 85)。

V. 治療に関する項目

部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の
ベースラインから Day 84 までの TDS の変化量



いずれも名目上の P 値（TDS のベースラインからの変化量を目的変数、投与群、来院、投与群と来院の交互作用を説明変数、ベースラインの月経困難症スコアを共変数とする MMRM）

[主要評価項目の部分集団解析]

連続投与期間 80 日未満+TFI 4 日間の被験者と連続投与期間 80 日以上+TFI 4 日間の被験者ごとの TDS のベースラインから Day 84 までの変化量

FAS 集団を、連続投与期間 80 日未満+TFI 4 日間の被験者及び連続投与期間 80 日以上+TFI 4 日間の被験者に分類し、TDS のベースラインから Day 84 まで変化量を MMRM 解析した。

いずれの部分集団においても、TDS 変化量は本剤群でプラセボ群より大きく、MMRM 解析の結果、群間差は統計学的に有意であった。

連続投与期間 80 日未満の被験者では、全体的な TDS 変化量の LS 平均値 (SE) は本剤群で-2.5 (0.12)、プラセボ群で-0.8 (0.20)、投与効果の差 [LS 平均値 (95% CI)] は-1.6 (-2.1、-1.2)、P 値は<0.0001 であった。

一方、連続投与期間 80 日以上の被験者では、全体的な TDS 変化量の LS 平均値 (SE) は本剤群で-2.8 (0.35)、プラセボ群で-0.8 (0.53)、投与効果の差 [LS 平均値 (95% CI)] は-2.0 (-3.2、-0.8)、P 値は 0.0020 であった。

また、两部分集団ともに、各評価時点 (Day 29、Day27 及び Day 85) において TDS の低下はプラセボと有意に異なっていた。

休薬期間を 4 日間とした場合、連続投与期間が 80 日未満であっても 80 日以上であっても本剤の TDS 低下効果は一貫して認められた。

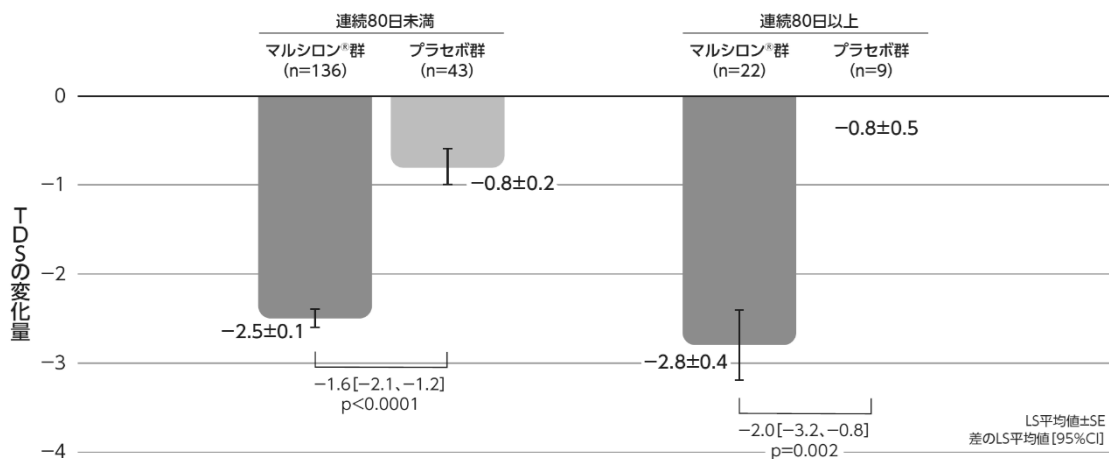
V. 治療に関する項目

部分集団ごと（連続投与期間 80 日未満+TFI 4 日間の被験者／連続投与期間 80 日以上+TFI 4 日間の被験者）（FAS）の月経周期中のベースラインから Day 84 までの TDS の変化量（MMRM 解析^{a)}）

評価時点 ^{b)} 治験薬	連続 80 日未満						連続 80 日以上					
	例数	LS 平均値 (SE)	95% CI	LS 平均値 (SE)	95% CI	p 値	例数	LS 平均値 (SE)	95% CI	LS 平均値 (SE)	95% CI	p 値
全期間												
プラセボ群	43	-0.8 (0.20)	[-1.2, -0.4]				9	-0.8 (0.53)	[-1.9, 0.3]			
本剤群	136	-2.5 (0.12)	[-2.7, -2.2]	-1.6 (0.22)	[-2.1, -1.2]	<0.0001	22	-2.8 (0.35)	[-3.5, -2.1]	-2.0 (0.58)	[-3.2, -0.8]	0.0020
Day 29												
プラセボ群	43	-0.9 (0.28)	[-1.4, -0.3]				9	-0.5 (0.61)	[-1.7, 0.7]			
本剤群	136	-2.8 (0.16)	[-3.1, -2.5]	-1.9 (0.32)	[-2.6, -1.3]	<0.0001	22	-3.5 (0.40)	[-4.3, -2.7]	-3.0 (0.68)	[-4.4, -1.6]	0.0001
Day 57												
プラセボ群	42	-0.9 (0.28)	[-1.5, -0.4]				9	-1.1 (0.71)	[-2.5, 0.4]			
本剤群	135	-2.3 (0.16)	[-2.6, -2.0]	-1.4 (0.32)	[-2.0, -0.7]	<0.0001	22	-2.8 (0.46)	[-3.8, -1.9]	-1.8 (0.80)	[-3.4, -0.1]	0.0341
Day 85												
プラセボ群	41	-0.7 (0.28)	[-1.2, -0.2]				9	-0.9 (0.71)	[-2.4, 0.5]			
本剤群	133	-2.3 (0.16)	[-2.6, -2.0]	-1.6 (0.31)	[-2.2, -1.0]	<0.0001	22	-2.1 (0.46)	[-3.0, -1.2]	-1.2 (0.80)	[-2.8, 0.5]	0.1572

- a) 月経困難症スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とする MMRM。反復測定されたスコアの共分散は無構造として検定された。
- b) 評価時点は、プロトコルに従ってスコアが収集された日+7 日間（Day29 から Day 36 に収集されたスコアの場合は Day 29、Day 57 から Day 64 に収集されたスコアの場合は Day 57、Day 85 から Day 92 に収集されたスコアの場合は Day 85）。

部分集団ごと（連続投与期間 80 日未満+TFI 4 日間の被験者／連続投与期間 80 日以上+TFI 4 日間の被験者）（FAS）の月経周期中のベースラインから Day 84 までの TDS の変化量



いずれも名目上の P 値（TDS のベースラインからの変化量を目的変数、投与群、来院、投与群と来院の交互作用を説明変数、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とする MMRM）

V. 治療に関する項目

[主要評価項目の部分集団解析]

予定された TFI が 1 回以下と 2 回及び 3 回の被験者ごとの TDS のベースラインから Day 84 までの変化量

本試験で使用したレジメンは、投与周期が 28~84 日の範囲で柔軟に設定可能であったため、Day 84 までの TFI の回数は 1 回、2 回又は 3 回のいずれでも可能であった。FAS 集団を TFI 回数別 (1 回以下、2 回、3 回) に分類し、TDS のベースラインから Day 84 までの変化量について MMRM 解析を行なった。

「本剤」群及びプラセボ群のベースライン値 (平均値±標準偏差) は以下の通りであった。

部分集団ごと (Day 84 までの TFI が 1 回以下/2 回/3 回) の TDS のベースライン値 (FAS)

TFI の回数	Statistic	本剤群	プラセボ群
1回以下	例数 (脱落数)	68 (0)	27 (0)
	平均値 (SD)	4.62 (0.943)	4.54 (0.990)
	中央値 (最小値-最大値)	5.00 (3.0 - 6.0)	4.50 (3.0 - 6.0)
2回	例数 (脱落数)	57 (0)	4 (0)
	平均値 (SD)	4.45 (0.910)	3.63 (0.479)
	中央値 (最小値-最大値)	4.50 (3.0 - 6.0)	3.75 (3.0 - 4.0)
3回	例数 (脱落数)	34 (0)	21 (0)
	平均値 (SD)	4.53 (0.852)	4.45 (0.820)
	中央値 (最小値-最大値)	4.50 (3.0 - 6.0)	4.50 (3.0 - 6.0)
合計	例数 (脱落数)	159 (0)	52 (0)
	平均値 (SD)	4.54 (0.910)	4.43 (0.913)
	中央値 (最小値-最大値)	4.50 (3.0 - 6.0)	4.50 (3.0 - 6.0)

いずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群と比較して TDS の低下が認められ、MMRM 解析の結果、群間差は統計学的に有意であった。

TDS の変化量の LS 平均値 (SE) は、

TFI が 1 回以下の部分集団では本剤群で-2.7 (0.17)、プラセボ群で-0.8 (0.26)、投与効果の差 [LS 平均値 (95% CI)] は-1.9 (-2.4, -1.3)、P 値は<0.0001 であった。

TFI が 2 回部分集団でも結果は同様で、本剤群で-2.4 (0.19)、プラセボ群で 1.0 (0.68)、投与効果の差 [LS 平均値 (95% CI)] は-1.4 (-2.8, -0.0)、P 値は 0.0451 であった。

TFI が 3 回部分集団では本剤群で-2.2 (0.26)、プラセボ群で-0.8 (0.31)、投与効果の差 [LS 平均値 (95% CI)] は-1.4 (-2.8, -0.0)、P 値は 0.0009 であった。

また、いずれの部分集団においても、各評価時点 (Day 29、Day 57 及び Day 85) における TDS の低下は、プラセボと異なっていた。

以上のように休薬回数の違いに関わらず、本剤の TDS 低下効果は概ね一貫して認められた。

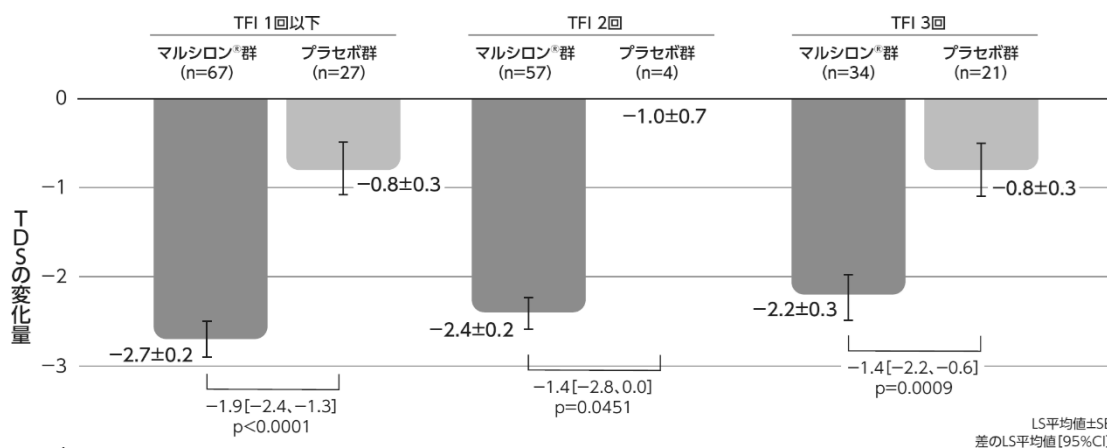
V. 治療に関する項目

部分集団ごと（Day 84 までの TFI が 1 回以下／2 回／3 回）（FAS）の
TDS のベースラインからの変化量（MMRM 解析）

評価時点 治験薬	TFI 1 回以下					TFI 2 回					TFI 3 回				
	例数	TDS 変化量 LS 平均値 (SE)	両群間の差			例数	TDS 変化量 LS 平均値 (SE)	両群間の差			例数	TDS 変化量 LS 平均値 (SE)	両群間の差		
		LS 平均値 (SE)	95% CI	p 値			LS 平均値 (SE)	95% CI	p 値			LS 平均値 (SE)	95% CI	p 値	
全期間															
プラセボ群	27	-0.8 (0.26)			4	-1.0 (0.68)				21	-0.8 (0.31)				
本剤群	67	-2.7 (0.17)	-1.9 [-2.4, -1.3]	<0.0001	57	-2.4 (0.19)	-1.4 [-2.8, -0.0]	0.0451		34	-2.2 (0.26)	-1.4 [-2.2, -0.6]	0.0009		
Day 29															
プラセボ群	27	-0.7 (0.36)			4	-0.5 (0.95)				21	-1.0 (0.41)				
本剤群	67	-3.2 (0.23)	-2.4 [-3.3, -1.6]	<0.0001	57	-2.8 (0.26)	-2.3 [-4.3, -0.4]	0.0198		34	-2.4 (0.33)	-1.4 [-2.4, -0.3]	0.0100		
Day 57															
プラセボ群	26	-1.0 (0.37)			4	-1.5 (0.95)				21	-0.7 (0.38)				
本剤群	66	-2.5 (0.24)	-1.5 [-2.4, -0.7]	0.0005	57	-2.2 (0.26)	-0.7 [-2.6, 1.3]	0.4908		34	-2.2 (0.31)	-1.4 [-2.4, -0.4]	0.0052		
Day 85															
プラセボ群	25	-0.8 (0.39)			4	-1.0 (0.92)				21	-0.7 (0.37)				
本剤群	64	-2.4 (0.25)	-1.7 [-2.5, -0.8]	0.0003	57	-2.2 (0.25)	-1.3 [-3.1, 0.6]	0.1922		34	-2.0 (0.31)	-1.4 [-2.3, -0.4]	0.0061		

- a) 月経困難症スコアのベースラインからの変化量を目的変数、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を説明変数、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とする MMRM。反復測定されたスコアの共分散は無構造として検定された。
- b) 評価時点は、プロトコルに従ってスコアが収集された日+7 日間（Day29 から Day 36 に収集されたスコアの場合は Day 29、Day 57 から Day 64 に収集されたスコアの場合は Day 57、Day 85 から Day 92 に収集されたスコアの場合は Day 85）。

部分集団ごと（Day 84 までの TFI が 1 回以下／2 回／3 回）（FAS）の
TDS のベースラインからの変化量



いずれも名目上の P 値（TDS のベースラインからの変化量を目的変数、投与群、来院、投与群と来院の交互作用を説明変数、ベースラインの月経困難症スコアを共変量とする MMRM）

V. 治療に関する項目

[主な副次評価項目]

月経痛が生じた日数

軽度以上の月経痛が発現した被験者の割合は、本剤群で 96.0%、プラセボ群で 100%であった。中等度及び重度以上の月経痛が生じた割合は、本剤群とプラセボ群でそれぞれ 84.0%と 98.0%、及び 23.3%と 40.8%であった。

84日間の投与期間中、軽度以上の月経痛が生じた日数について、本剤群 12.9日、プラセボ群 12.1日であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（投与効果の差 [LS 平均値、95% CI] : 0.8 [-2.8, 4.4]）。

一方、中等度以上の月経痛が生じた日数については、LS 平均値は本剤群の方がプラセボ群よりも少なく、投与効果の差（LS 平均値、95% CI）は、-1.7（-3.3, -0.1）であった。

重度以上の月経痛が生じた日数についても LS 平均値は本剤分で低い傾向を示したが群間差の 95% CI は 0 を含んでおり（投与効果の差 [LS 平均値、95% CI] : -0.3 [-0.9, 0.3]）、明確な差は示されなかった。

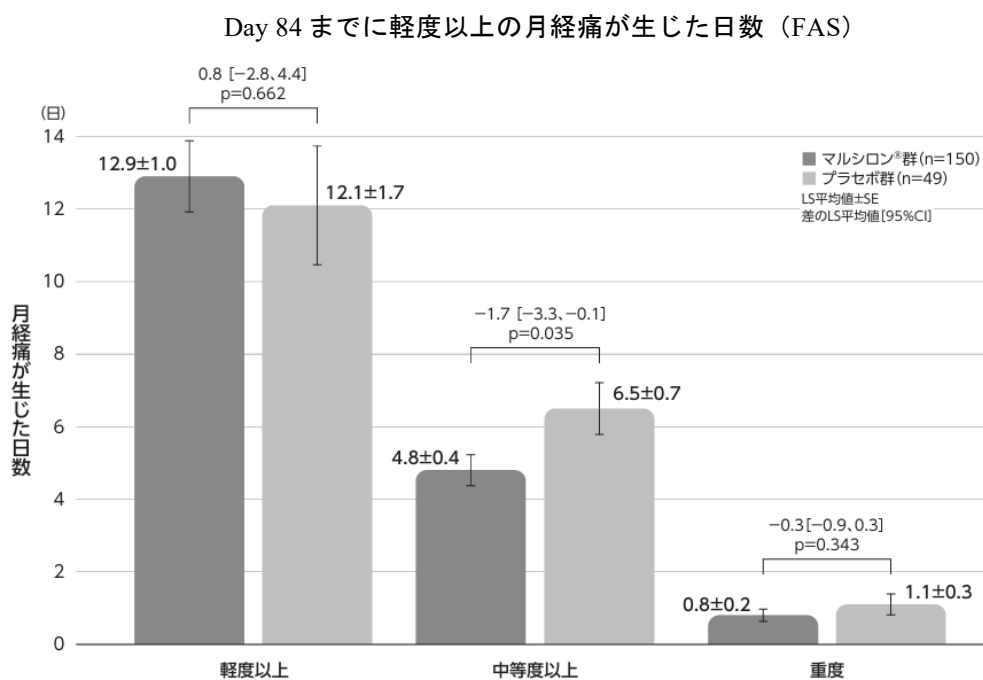
月経痛が生じた日数について、本剤は痛みの重症度が高い日数（特に中等度）を減少させる傾向を示したが、軽度以上の月経痛日数でプラセボとの差は認められなかった。

Day 84 までに軽度以上、中等度以上又は重度の月経痛が発現した日数^{a)}

重症度		本剤群 (150 例)	プラセボ群 (49 例)
Day 84 までに軽度以上の月経痛が発現した被験者数 (%)		144 (96.0)	49 (100.0)
Day 84 までに軽度以上の月経痛が発現した日数	LS 平均値 (SE)	12.9 (0.99)	12.1 (1.65)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	0.8 (-2.8, 4.4)	
Day 84 までに中等度以上の月経痛が発現した被験者数 (%)		126 (84.0)	48 (98.0)
Day 84 までに中等度以上の月経痛が発現した日数	LS 平均値 (SE)	4.8 (0.43)	6.5 (0.72)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	-1.7 (-3.3, -0.1)	
Day 84 までに重度の月経痛が発現した被験者数 (%)		35 (23.3)	20 (40.8)
Day 84 までに重度の月経痛が発現した日数	LS 平均値 (SE)	0.8 (0.17)	1.1 (0.29)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	-0.3 (-0.9, 0.3)	

a) 試験完了者に対する補完：日誌が 2 回連続して欠落している場合、質問には最後の欠落していない回答を代入。日誌が 3 回以上連続して欠落している場合、又は参加者が Day 82 より前に調査を中止した場合は除外。

V. 治療に関する項目



*95% CIが0を含まない

- 患者は毎日の日誌の一部として、直近 24 時間の月経痛を 4 段階 (0=疼痛なし~3=非常に痛い) の月経痛スコアで評価し、電子日誌に記録した。このスコアに基づいて軽度、中等度及び重度の月経痛があった日数を算出した。
- 完了者での補完：2 回連続して日誌の記録が欠落している場合、直近の欠落していない回答で補完した。3 回以上連続して記録が欠落している場合、又は Day 82 以前に中止した場合は、解析から除外した。

[主な副次評価項目の部分集団解析]

原発性月経困難症及び続発性月経困難症別の月経痛が生じた日数

FAS 集団を原発性月経困難症と続発性月経困難症の診断別に分類し、Day 84 までに月経痛が生じた日数について重症度別に要約した結果を以下に示す。

軽度以上の月経痛

- 軽度以上の月経痛については、いずれの診断別部分集団においても、ほぼすべての被験者で 84 日間に少なくとも一日は月経痛が報告された。
- 軽度以上の月経痛が生じた被験者の割合は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群 96.3%、プラセボ群 100%、続発性月経困難症の部分集団ではそれぞれ 95.2%及び 100%であった。
- 軽度以上の月経痛が報告された日数の LS 平均値 (SE) は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で 9.3 (0.73) 日、プラセボ群で 9.9 (1.26) 日であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は -0.6 (-3.5, 2.3) であった。
続発性月経困難症の部分集団では本剤群で 17.0 (2.71) 日、プラセボ群で 12.4 (4.87) 日、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は 4.7 (-6.5, 15.8) であった。

V. 治療に関する項目

中等度以上の月経痛

- 中等度以上の月経痛が生じた日数については、原発性月経困難症の部分集団においてLS 平均値 (SE) は本剤群で 3.4 (0.33) 日、プラセボ群で 5.4 (0.58) 日であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は-2.0 (-3.3, -0.7) であった。
一方、続発性月経困難症の部分集団では本剤群で 6.4 (1.14) 日、プラセボ群で 7.2 (2.05) 日で、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は-0.8 (-5.5, 3.9) であり、差は限定的であった。

重度の月経痛

- 重度の月経痛が生じた日数については、原発性月経困難症の部分集団においてLS 平均値 (SE) は本剤群で 0.4 (0.10) 日、プラセボ群で 0.9 (0.17) 日であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は-0.5 (-0.9, -0.1) であった。
続発性月経困難症の部分集団では本剤群で 1.3 (0.51) 日、プラセボ群で 1.0 (0.92) 日で、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は 0.3 (-1.8, 2.4) であり、明確な群間差は示されなかった。

部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の
Day 84 までに月経痛が生じた日数^{a)}

重症度		原発性月経困難症		続発性月経困難症	
		本剤群 (n=108)	プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=42)	プラセボ群 (n=13)
Day 84 までに軽度以上の月経痛が発現した被験者数 (%)		104 (96.3)	36 (100.0)	40 (95.2)	13 (100.0)
Day 84 までに軽度以上の月経痛が発現した日数	LS 平均値 (SE)	9.3 (0.73)	9.9 (1.26)	17.0 (2.71)	12.4 (4.87)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	-0.6 [-3.5, 2.3]		4.7 [-6.5, 15.8]	
Day 84 までに中等度以上の月経痛が発現した被験者数 (%)		90 (83.3)	35 (97.2)	36 (85.7)	13 (100.0)
Day 84 までに中等度以上の月経痛が発現した日数	LS 平均値 (SE)	3.4 (0.33)	5.4 (0.58)	6.4 (1.14)	7.2 (2.05)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	-2.0 [-3.3, -0.7]		-0.8 [-5.5, 3.9]	
Day 84 までに重度の月経痛が発現した被験者数 (%)		23 (21.3)	15 (41.7)	12 (28.6)	5 (38.5)
Day 84 までに重度の月経痛が発現した日数	LS 平均値 (SE)	0.4 (0.10)	0.9 (0.17)	1.3 (0.51)	1.0 (0.92)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	-0.5 [-0.9, -0.1]		0.3 [-1.8, 2.4]	

- a) 試験完了者に対する補完：日誌が 2 回連続して欠落している場合、質問には最後の欠落していない回答を代入。日誌が 3 回以上連続して欠落している場合、又は参加者が Day 82 より前に調査を中止した場合は除外。

V. 治療に関する項目

【その他の副次評価項目】

Day 84 までの性器出血の発現（二重盲検投与期）

二重盲検投与期において、Day 84 までに発現した出血（ナプキン、タンポン又はパンティライナーが必要となった性器出血事象）及び／又は点状出血（サニタリー製品は必要でない性器出血事象）について要約した。

出血及び／又は点状出血が生じた日数の LS 平均値（SE）は、本剤群で 24.3 日（1.13）、プラセボ群で 17.5 日（1.87）であった。出血及び／又は点状出血エピソードの期間の LS 平均値（SE）は本剤群で 6.19 日（0.300）、プラセボ群で 4.82 日（0.498）であった。

群間差 [LS 平均値（95% CI）] は、出血及び／又は点状出血が生じた日数については 6.9（2.7、11.0）、出血及び／又は点状出血エピソードの期間については 1.37（0.27、2.46）であった。

二重盲検投与期において、Day 84 までに発現した出血／点状出血の日数及びエピソード期間は、本剤群でプラセボ群より多かった

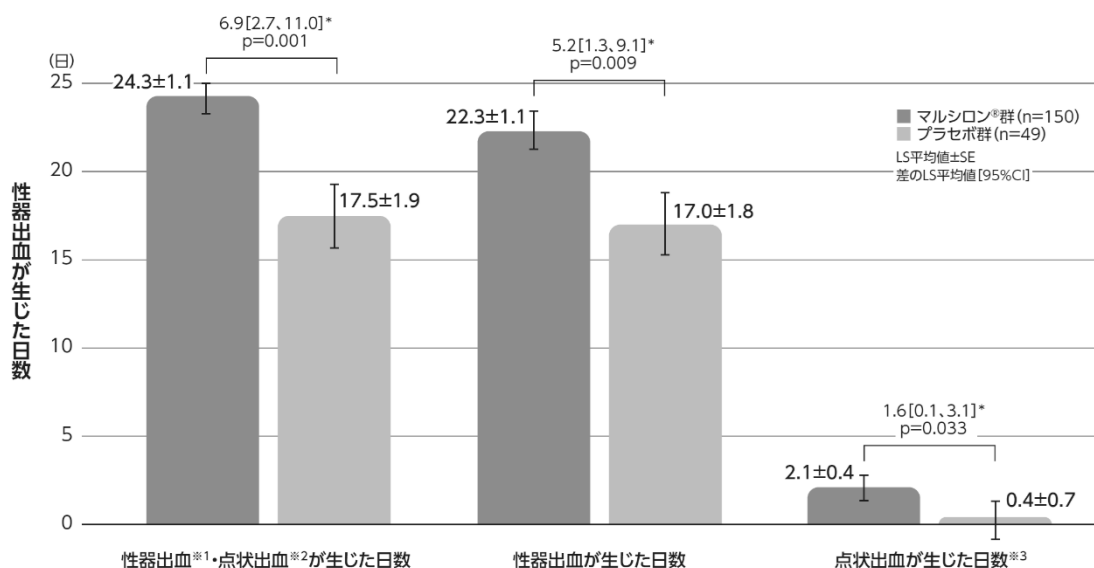
Day 84 までに生じた性器出血^{a)}

特徴		本剤群 (n=150)	プラセボ群 (n=49)
出血及び／又は点状出血が生じた被験者数 (%)		150 (100.0)	49 (100.0)
出血及び／又は点状出血が生じた日数	LS 平均値 (SE)	24.3 (1.13)	17.5 (1.87)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	6.9 [2.7, 11.0]	
出血が生じた被験者数 (%)		150 (100.0)	49 (100.0)
出血が生じた日数	LS 平均値 (SE)	22.3 (1.07)	17.0 (1.79)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	5.2 [1.3, 9.1]	
点状出血が生じた被験者数 (%)		64 (42.7)	14 (28.6)
点状出血が生じた日数	LS 平均値 (SE)	2.1 (0.41)	0.4 (0.69)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	1.6 [0.1, 3.1]	
出血及び／又は点状出血エピソードが生じた被験者数 (%)		150 (100.0)	49 (100.0)
出血及び／又は点状出血エピソードの期間	LS 平均値 (SE)	6.19 (0.300)	4.82 (0.498)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	1.37 [0.27, 2.46]	
出血及び／又は点状出血のないエピソードが生じた被験者数 (%)		150 (100.0)	49 (100.0)
出血及び／又は点状出血のないエピソードの期間	LS 平均値 (SE)	21.51 (0.885)	20.69 (1.472)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	0.82 [-2.42, 4.05]	

a) 試験完了者に対する補完：日誌が 2 回連続して欠落している場合、質問には最後の欠落していない回答を代入。日誌が 3 回以上連続して欠落している場合、又は参加者が Day 82 より前に調査を中止した場合は除外。

V. 治療に関する項目

Day 84 までに性器出血が生じた日数 (FAS)



*95% CI が 0 を含まない

- 患者は毎日の日誌の一部として性器出血の有無を電子日誌に記録した。要約統計として、生じた日数と期間の LS 平均値を算出し、マルシロン®群とプラセボ群の比較のため、95% CI を二標本 t 検定で算出した。
- 完了者の補完：2 回連続して日誌の記録が欠落している場合、直近の欠落していない回答で補完した。3 回以上連続して記録が欠落している場合、又は Day 82 以前に中止した場合は、解析から除外した。

[その他の副次評価項目]

Day 84 までの鎮痛薬の使用 (二重盲検投与期)

FAS 集団において、鎮痛薬の使用状況を Day 84 まで評価した。

被検者には Day 1 から Day 84 まで毎日、鎮痛薬の使用状況を記録するよう求め、被験者ごとに鎮痛薬使用日数を算出した。

Day 84 までに鎮痛薬の使用を報告した被験者の割合は、本剤群で 88.7%、プラセボ群で 98.0% であった。全体的な鎮痛薬使用日数の LS 平均値 (SE) は、本剤群で 8.7 日 (0.85)、プラセボ群で 8.4 日 (1.41) であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は 0.2 (-2.9, 3.3) であった。

一方、月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数については、使用を報告した被験者の割合は本剤群で 82.0%、プラセボ群で 95.9% であった。当該使用日数の LS 平均値 (SE) は、本剤群で 4.5 日 (0.42)、プラセボ群で 6.1 日 (0.70) であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は -1.7 (-3.2, -0.1) であった。

全体的な鎮痛薬使用日数は本剤群とプラセボ群で同様であった一方、月経痛緩和を目的とした鎮痛薬使用日数は本剤群で少なかった。

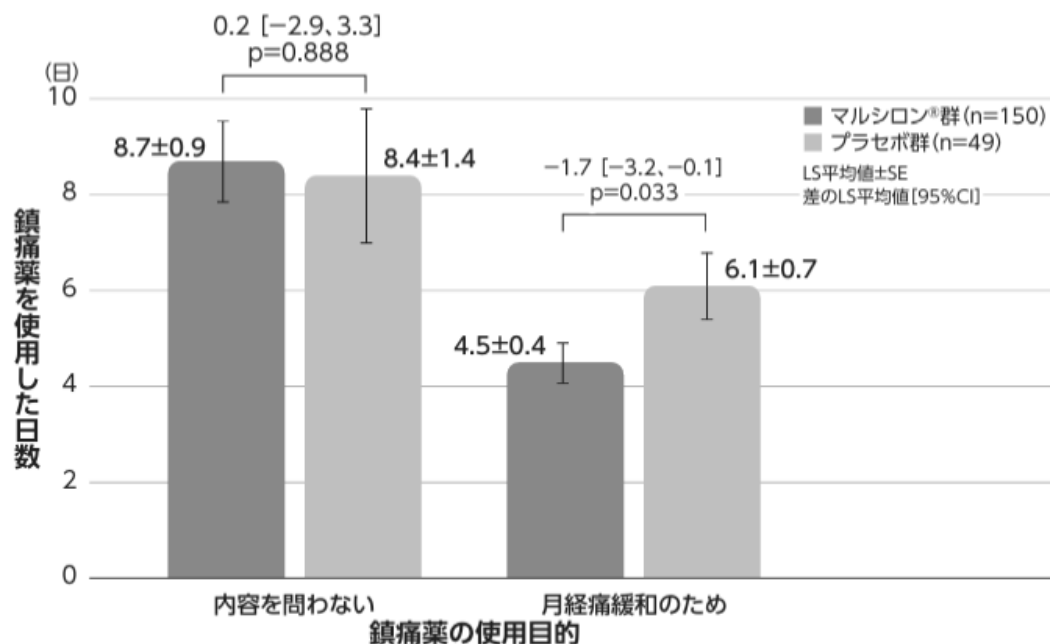
V. 治療に関する項目

Day 84 までに鎮痛薬を使用した日数^{a)}

		本剤群 (n=150)	プラセボ群 (n=49)
Day 84 までに鎮痛薬を使用した被験者数 (%)		133 (88.7)	48 (98.0)
Day 84 までに鎮痛薬を使用した日数	LS 平均値 (SE)	8.7 (0.85)	8.4 (1.41)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	0.2 (-2.9, 3.3)	
Day 84 までに月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した被験者数 (%)		123 (82.0)	47 (95.9)
Day 84 までに月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数	LS 平均値 (SE)	4.5 (0.42)	6.1 (0.70)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	-1.7 (-3.2, -0.1)	

a) 試験完了者に対する補完：日誌が 2 回連続して欠落している場合、質問には最後の欠落していない回答を代入。日誌が 3 回以上連続して欠落している場合、又は参加者が Day 82 より前に調査を中止した場合は除外。

Day 84 までに鎮痛薬を使用した日数 (FAS)



*95% CI が 0 を含まない

- 患者は毎日の日誌の一部として鎮痛薬の使用の有無とその目的を電子日誌に記録した。鎮痛薬を使用した目的別（いずれか/月経痛緩和）の合計日数を算出した。
- マルシロン®群とプラセボ群の比較のため、要約統計として群間差の LS 平均値を算出し、95%CI を二標本 t 検定で算出した。
- 完了者の補完：2 回連続して日誌の記録が欠落している場合、直近の欠落していない回答で補完した。3 回以上連続して記録が欠落している場合、又は Day 82 以前に中止した場合は、解析から除外した。

V. 治療に関する項目

[その他の副次評価項目]

原発性月経困難症及び続発性月経困難症別の Day84 までの鎮痛薬の使用

FAS 集団を原発性月経困難症及び続発性月経困難症の診断別に分類し、Day 84 までに鎮痛薬を使用した日数について解析した。

鎮痛薬の全体的な使用日数の LS 平均値 (SE) は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群 8.0 (0.82) 日、プラセボ群 8.3 (1.43) 日であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は -0.3 (-3.6, 3.0) であった。続発性月経困難症の部分集団では、本剤群 9.5 (1.83) 日、プラセボ群 7.8 (3.29) 日で、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は 1.6 (-5.9, 9.2) であり、いずれの部分集団においても明確な差は認められなかった。

一方、月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数の LS 平均値 (SE) は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群 3.4 (0.34) 日、プラセボ群 5.3 (0.58) 日であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は -1.9 (-3.2, -0.5) であった。続発性月経困難症の部分集団では、本剤群 5.5 (1.10) 日、プラセボ群 6.8 (1.98) 日で、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は -1.2 (-5.8, 3.3) であり、差は限定的であった。

鎮痛薬の使用日数を診断別に評価した結果、全体的な鎮痛薬使用日数には明確な群間差は認められなかったが、月経痛緩和を目的とした鎮痛薬使用日数については、原発性月経困難症で本剤群が少ない結果であった。

部分集団 (原発性月経困難症/続発性月経困難症) における
Day 84 までに鎮痛薬を使用した日数^{a)}

		原発性月経困難症		続発性月経困難症	
		本剤群 (108 例)	プラセボ群 (36 例)	本剤群 (42 例)	プラセボ群 (13 例)
Day 84 までに鎮痛薬を使用した被験者数 (%)		96 (88.9)	36 (100.0)	37 (88.1)	12 (92.3)
Day 84 までに鎮痛薬を使用した日数	LS 平均値 (SE)	8.0 (0.82)	8.3 (1.43)	9.5 (1.83)	7.8 (3.29)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	-0.3 (-3.6, 3.0)		1.6 (-5.9, 9.2)	
Day 84 までに月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した被験者数 (%)		88 (81.5)	35 (97.2)	35 (83.3)	12 (92.3)
Day 84 までに月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数	LS 平均値 (SE)	3.4 (0.34)	5.3 (0.58)	5.5 (1.10)	6.8 (1.98)
	差 [LS 平均値 (95% CI)]	-1.9 (-3.2, -0.5)		-1.2 (-5.8, 3.3)	

a) 試験完了者に対する補完：日誌が 2 回連続して欠落している場合、質問には最後の欠落していない回答を代入。日誌が 3 回以上連続して欠落している場合、又は参加者が Day 82 より前に調査を中止した場合は除外。

V. 治療に関する項目

[その他の副次評価項目]

Day 85 時点での PGI-C スコア

PGI-C (Patient Global Impression of Change) は、治験薬投与開始後の月経痛の全体的な変化について、被験者自身が評価するための自己記入式質問票である。

PGI-C は、

「はるかに良くなった (much better) 」

「少し良くなった (a little better) 」

「変わらない (no change) 」

「少し悪くなった (a little worse) 」

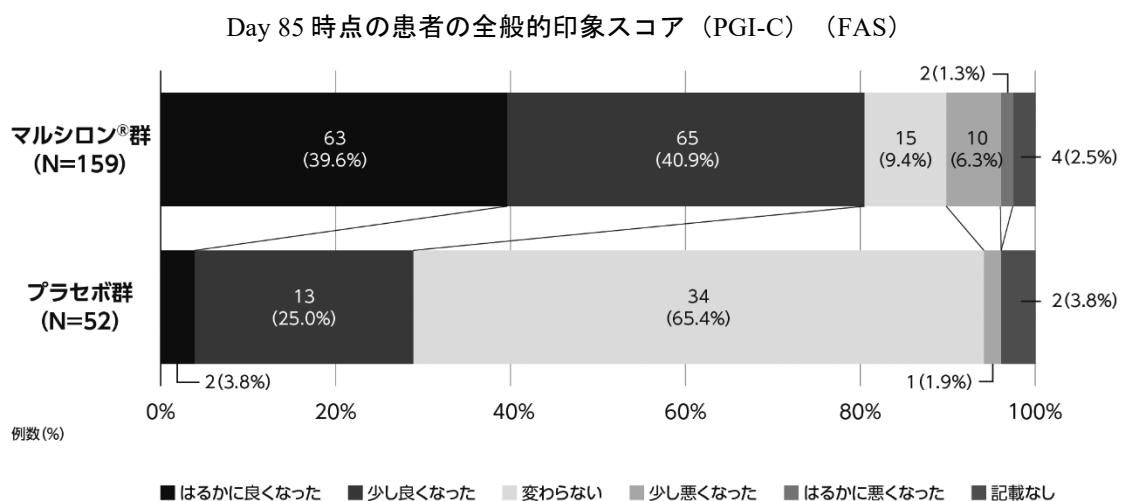
「はるかに悪くなった (much worse) 」

の 5 段階尺度で構成されており、被験者は Day 85 に日誌へ記録した。

PGI-C の評価結果として、本剤群では 63 例 (39.6%) が「はるかに良くなった」、65 例 (40.9%) が「少し良くなった」と回答した。

一方、プラセボ群では、2 例 (3.8%) が「はるかに良くなった」、13 例 (25.0%) が「少し良くなった」と回答した。

PGI-C を用いて治験薬投与後の月経痛の全体的な変化を患者自身が評価した結果、本剤群では「改善した」と回答した被験者の割合がプラセボ群より高かった。



V. 治療に関する項目

[その他の副次評価項目]

TSQM-9 を指標とした Day 85 時点の治療満足度スコア (二重盲検投与期)

TSQM-9 は、薬物療法に対する被験者の満足度を評価する自己記入式質問票であり、効果、利便性及び全般的満足度の 3 ドメインから構成される。各ドメインのスコアは 0~100 点で、数値が高いほど満足度が高いことを示す。本試験では、被験者が Day 85 に日誌に記載した TSQM-9 を用いて治療満足度を評価した。

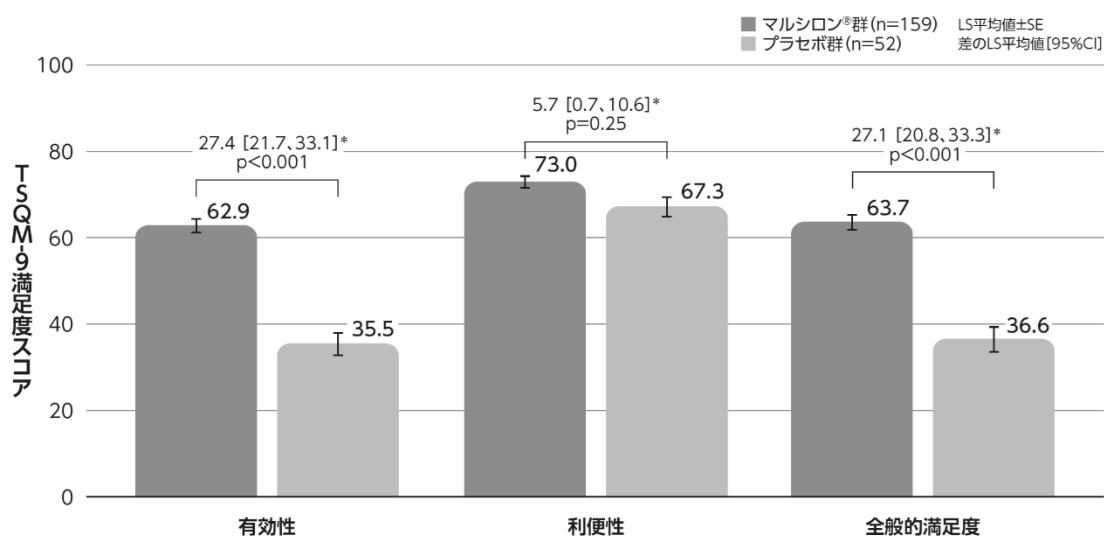
その結果、全般的満足度、効果及び利便性のすべてのドメインにおいて、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い満足度を示した。

LS 平均値 (SE) は、本剤群及びプラセボ群それぞれで、全般的満足度が 63.69 (1.725) 及び 36.62 (2.848)、効果が 62.86 (1.576) 及び 35.50 (2.602)、利便性が 72.96 (1.367) 及び 67.31 (2.256) であった。

また、LS 平均値に基づく本剤の投与効果の群間差 (95% CI) は、全般的満足度で 27.06 (20.82、33.30)、効果で 27.36 (21.66、33.06)、利便性で 5.65 (0.70、10.59) であった。

以上より、本剤は Day 85 時点において、被験者が認識する治療効果及び治療全体に対する満足度を、プラセボと比較して統計学的に有意に改善することが示された。

Day 85 時点における TSQM-9 スコア (FAS)



* 95%CI が 0 を含まない

V. 治療に関する項目

[その他の副次評価項目]

ベースラインからの Day 85 までの SF-36 v2.0 の変化量

SF-36 v2.0 は、健康関連 QOL を包括的に評価する自己記入式質問票であり、8 つの健康状態領域から構成される 36 項目を用いて評価される。各領域スコアは 0~100 点に換算され、高い値ほど良好な健康状態を示す。また、これらの領域スコアから、身体的側面サマリースコア (PCS) 及び精神的側面サマリースコア (MCS) の 2 つの標準化サマリースコアを算出した。

本剤は健康関連 QOL のうち、特に身体的側面、なかでも「痛み」及び「身体的役割機能」に関連する領域において、プラセボと比較して改善を示した。一方、精神的側面の QOL については明確な差は認められなかった。

- 身体的側面サマリースコア (PCS)

ベースラインにおける PCS の平均値 (SD) は、本剤群とプラセボ群で同様であった [50.08 (5.788)、50.40 (5.596)]。

ベースラインから Day 85 時点でのスコアの変化量の LS 平均値 (SE) は、本剤群で 3.13 (0.447)、プラセボ群で 0.87 (0.729) であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は 2.26 (0.66、3.85) であった。

- 精神的側面サマリースコア (MCS)

ベースラインの MCS の平均値 (SD) は、本剤群とプラセボ群で同様であった [44.72 (8.807)、46.27 (9.578)]。

ベースラインから Day 85 までのスコアの変化量の LS 平均値 (SE) は、本剤群で 1.04 (0.755)、プラセボ群で 1.34 (1.250) と同程度であり、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] は -0.30 (-3.04、2.44) であり、統計学的に有意な差はみとめられなかった。

- 各健康状態領域スコア

8 つの健康状態領域のうち、身体の痛み及び日常役割機能 (身体) では、本剤群はプラセボ群と比較してベースラインからの改善量が大きく、群間差 [LS 平均値 (95% CI)] はそれぞれ 4.90 (1.99、7.81) 及び 2.67 (0.81、4.53) であった。その他の健康状態領域においては群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

SF-36 スコアのベースラインからの変化

サブスケールスコア	本剤群 (N=159)		プラセボ群 (N=52)		本剤群とプラセボ群の差 ベースラインからの 変化量 LS 平均値 [95% CI]
	ベースライン 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 LS 平均値 (SE)	ベースライン 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 LS 平均値 (SE)	
身体的側面サマリースコア	50.08 (5.788)	3.13 (0.447)	50.40 (5.596)	0.87 (0.729)	2.26 [0.66, 3.85]
精神的側面サマリースコア	44.72 (8.807)	1.04 (0.755)	46.27 (9.578)	1.34 (1.250)	-0.30 [-3.04, 2.44]
身体機能	54.94 (4.679)	0.76 (0.316)	54.78 (5.537)	1.32 (0.520)	-0.56 [-1.70, 0.58]
日常役割機能 (身体)	48.63 (6.570)	3.22 (0.514)	47.44 (5.928)	0.55 (0.852)	2.67 [0.81, 4.53]
身体の痛み	40.47 (10.069)	5.80 (0.808)	43.17 (10.477)	0.90 (1.318)	4.90 [1.99, 7.81]
全体的健康感	48.58 (8.048)	1.71 (0.519)	49.78 (7.463)	1.73 (0.853)	-0.02 [-1.90, 1.85]
活力	48.03 (7.382)	1.43 (0.661)	49.63 (8.361)	2.45 (1.093)	-1.02 [-3.42, 1.38]
社会生活機能	47.85 (8.231)	1.64 (0.671)	49.34 (8.142)	0.30 (1.107)	1.34 [-1.10, 3.77]
日常役割機能 (精神)	45.46 (8.853)	1.59 (0.695)	45.59 (9.352)	1.43 (1.146)	0.16 [-2.35, 2.68]
心の健康	45.37 (8.023)	1.72 (0.691)	47.04 (8.661)	1.40 (1.143)	0.32 [-2.19, 2.83]

Day 85 の SF-36 スコアは Day 85 から Day 92 に収集された。切り替え日以降に測定されたスコアは除外された。

V. 治療に関する項目

c) 安全性

副作用（治験薬と関連がある有害事象）が1件以上報告された被験者は合計で93/211例（44.1%）
 [本剤群で84/159例（52.8%）、プラセボ群で9/52例（17.3%）]であった。

発現率が5%以上であった副作用は、月経中間期出血 [本剤群で63/159例（39.6%）、プラセボ群で6/52例（11.5%）]と悪心 [14/159例（8.8%）]であった。

重篤な有害事象は報告されなかった。

投与中止に至った有害事象は、各群1例の合計2例（0.9%）に3件報告された。内訳は、本剤群の1例で悪心及び頸部痛が報告され、いずれも本剤と関連している可能性があるかと判定された。プラセボ群の1例で高血圧が報告され、治験薬投与との関連はないと判定された。

死亡は報告されなかった。

二重盲検期の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	二重盲検期	
	本剤群 (N=159)	プラセボ群 (N=52)
有害事象	126 (79.2)	27 (51.9)
試験治療下で発現した有害事象	121 (76.1)	26 (50.0)
重篤な有害事象	0	0
特に注目すべき有害事象※1	0	0
副作用	84 (52.8)	9 (17.3)
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った副作用	1 (0.6)	0
死亡	0	0
いずれかの群で発現率3%以上の副作用		
月経中間期出血	63 (39.6)	6 (11.5)
悪心	14 (8.8)	0
頭痛	6 (3.8)	0
乳房不快感	6 (3.8)	0

例数 (%)

MedDRA/J Ver.27.0

※1 本試験では、「静脈血栓塞栓症事象、動脈血栓塞栓症事象、Hy's Lawに該当する可能性のある薬物性肝障害」を特に注目すべき有害事象と定義した。

安全性解析対象集団における副作用

器官別大分類／基本語	本剤群 (N=159)	プラセボ群 (N=52)
副作用	84 (52.8)	9 (17.3)
生殖系および乳房障害	71 (44.7)	6 (11.5)
月経中間期出血	63 (39.6)	6 (11.5)
乳房不快感	6 (3.8)	0
異常子宮出血	2 (1.3)	0
子宮出血	2 (1.3)	0
乳房腫脹	1 (0.6)	0
乳房圧痛	1 (0.6)	0
月経困難症	1 (0.6)	0
重度月経出血	1 (0.6)	0
骨盤痛	1 (0.6)	0
胃腸障害	15 (9.4)	0
悪心	14 (8.8)	0
軟便	1 (0.6)	0
神経系障害	11 (6.9)	0
頭痛	6 (3.8)	0
傾眠	3 (1.9)	0

V. 治療に関する項目

器官別大分類／基本語	本剤群 (N=159)	プラセボ群 (N=52)
浮動性めまい	1 (0.6)	0
感覚鈍麻	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.8)	1 (1.9)
末梢性浮腫	4 (2.5)	1 (1.9)
倦怠感	2 (1.3)	0
浮腫	1 (0.6)	0
精神障害	5 (3.1)	1 (1.9)
気分の落ち込み	2 (1.3)	1 (1.9)
抑うつ気分	1 (0.6)	0
うつ病	1 (0.6)	0
気分変化	1 (0.6)	0
耳および迷路障害	1 (0.6)	0
耳痛	1 (0.6)	0
回転性めまい	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0
頸部痛	1 (0.6)	0
血管障害	1 (0.6)	0
高血圧	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.9)
食欲亢進	0	1 (1.9)

例数 (%)

MedDRA/J Ver.27.0

<参考>

二重盲検投与期において、被験者を月経困難症の種類（原発性月経困難症と続発性月経困難症）別に評価した。二重盲検投与期中の有害事象データは、原発性月経困難症の被験者と続発性月経困難症の被験者の間で重大な差はなかった。

V. 治療に関する項目

②実薬投与期の結果

a) 被験者の特性及び内訳

本試験では、二重盲検投与期に本剤群又はプラセボ群に割り付けられた計 211 例のうち、本剤群 155 例及びプラセボ群 50 例が非盲検投与期（実薬投与期）に移行した。

非盲検投与期では、本剤群 132 例及びプラセボ群（プラセボ-本剤群）46 例が試験を完了した。一方、本剤群 27 例及びプラセボ群（プラセボ-本剤群）6 例が試験を中止した。中止理由としては、有害事象及び被験者による同意の撤回が主であった。

実薬投与期

本試験では、209 例が実薬投与期に含まれており、その内訳は本剤群 159 例及びプラセボ-本剤群 50 例であった。なお、二重盲検投与期中に中止したプラセボ群の 2 例は除外した。

実薬投与期において、本剤群では 132 例、プラセボ-本剤群では 46 例が試験を完了した。

一方、試験の中止は、本剤群 27 例及びプラセボ-本剤群 4 例で報告された。試験を完了しなかった主な理由は、有害事象（本剤群 9 例、プラセボ-本剤群 4 例）及び被験者による同意の撤回（本剤群 9 例、プラセボ-本剤群 0 例）であった。

被験者の平均年齢（SD）は、本剤群で 32.4 歳（7.63）、中央値は 33.0 歳（最小値-最大値：17-50 歳）であり、プラセボ-本剤群では 31.9 歳（7.05）、中央値は 31.5 歳（最小値-最大値：20-46 歳）であった。すべての被験者はアジア人女性であった。

被験者の平均体重（SD）は、本剤群で 55.17 kg（8.720）、プラセボ-本剤群で 56.31 kg（8.624）であった。また、平均 BMI（SD）は、本剤群で 21.85 kg/m²（3.183）、プラセボ-本剤群で 22.03 kg/m²（3.108）であった。

b) 有効性

[その他の副次評価項目]

投与終了までの軽度以上の月経痛が生じた日数

二重盲検期終了後に実薬投与へ移行又は継続した被験者を対象として、投与終了までの軽度以上の月経痛の発生状況を、月経痛スコアを用いて参照期間（Reference period：RP）*ごとに評価した。

各 RP は、以下の通りである。

RP1：Day 84 まで

RP2：Day 85～168

RP3：Day 169～252

RP4：Day 253～336—プラセボ-本剤群では実薬投与期が 9 ヶ月間であるため、この期間は該当しない。

RP5：RP2、RP3 又は RP4 を完了しなかった被験者の最後の 84 日間の投与期間。RP5 は、その前の RP で報告されたデータと重複する。

軽度以上の月経痛が生じた被験者の割合は両群で経時的に低下し、低下の程度が最も大きかった RP は、本剤群で RP4 [111/125 例（88.8%）、RP1：144/150 例（96.0%）]、プラセボ-本剤群で RP3 [35/42 例（83.3%）、RP1：40/46 例（87.0%）] であった。

軽度以上の月経痛が生じた平均（SD）日数は、本剤群では RP1 の 11.5（12.95）日から RP2 の 9.0（10.25）日へ、プラセボ-本剤群では RP1 の 7.5（7.47）日から RP3 の 6.2（8.56）日へ低下する傾向を示した。

また、RP1 と投与後期に相当する RP5 を比較すると、軽度以上の月経痛が生じた被験者の割合は、本剤群で 96.0%（144/150 例）から 88.0%（125/142 例）、プラセボ-本剤群で 87.0%（40/46

V. 治療に関する項目

例) から 84.4% (38/45 例) へと低下していた。平均日数についても、本剤群で 11.5 日から 9.8 日、プラセボ-本剤群で 7.5 日から 6.3 日と、いずれも RP1 と比較して低下していた。

二重盲検期終了後に実薬投与を継続した被験者において、長期投与中の軽度以上の月経痛の頻度及び日数は、RP の進行とともに低下又は安定しており、症状の悪化は認められなかった。

* RP : 一定期間 (約 4 か月) を 1 単位とした評価区間

実薬投与期の投与終了時まで軽度以上の月経痛が生じた日数^{a)}

Day 84 まで (RP1) ^{b)}	本剤群 (n=150)	プラセボ-本剤群 (n=46)
月経痛スコアが軽度以上の被験者数 (%)	144 (96.0)	40 (87.0)
月経痛スコアが軽度以上の日数 [平均 (SD)]	11.5 (12.95)	7.5 (7.47)
Day 85~Day 168 (RP2)	本剤群 (n=142)	プラセボ-本剤群 (n=43)
月経痛スコアが軽度以上の被験者数 (%)	130 (91.5)	38 (88.4)
月経痛スコアが軽度以上の日数 [平均 (SD)]	9.0 (10.25)	7.2 (7.99)
Day 169~Day 252 (RP3)	本剤群 (n=136)	プラセボ-本剤群 (n=42)
月経痛スコアが軽度以上の被験者数 (%)	121 (89.0)	35 (83.3)
月経痛スコアが軽度以上の日数 [平均 (SD)]	9.1 (11.45)	6.2 (8.56)
Day 253~Day 336 (RP4)	本剤群 (n=125)	プラセボ-本剤群 ^{c)}
月経痛スコアが軽度以上の被験者数 (%)	111 (88.8)	—
月経痛スコアが軽度以上の日数 [平均 (SD)]	9.4 (13.44)	—
試験終了前 84 日間 (RP5) ^{d)}	本剤群 (n=142)	プラセボ-本剤群 (n=45)
月経痛スコアが軽度以上の被験者数 (%)	125 (88.0)	38 (84.4)
月経痛スコアが軽度以上の日数 [平均 (SD)]	9.8 (14.77)	6.3 (8.50)

実薬投与期間は、本剤群は Day 1 から最終投与日まで、プラセボ-本剤群は切り替え日から最終投与日までと定義された。

- 試験完了者に対する補完：日誌が 2 回連続して欠落している場合、質問には最後の欠落していない回答を代入。日誌が 3 回以上連続して欠落している場合、又は参加者が Day 82 より前に調査を中止した場合は除外。
- プラセボ-本剤群では、参加者がプラセボから本剤に切り替えた日 (切り替え日) が実薬投与期間の Day 1 とみなされた。
- プラセボ-本剤群では、実薬投与データは最大約 9 か月間収集されたが、この群では Day 254~Day 336 までのデータは報告されていない。
- 実薬投与を 84 日間以上受けた参加者については、投与終了前の最後の 84 日間のデータが報告された。

V. 治療に関する項目

c) 安全性

副作用（治験薬と関連がある有害事象）が1件以上報告された被験者は合計で132/209例（63.2%）
 [本剤群で108/159例（67.9%）、プラセボ-本剤群で24/50例（48.0%）]であった。

発現率が5%以上であった副作用は、月経中間期出血108例（50.7%）及び悪心14/159例（7.2%）
 であった。

重篤な有害事象は本剤群で3/159例（1.9%）、プラセボ-本剤群で1/50例（2.0%）で報告された。
 本剤群で報告された重篤な有害事象は、歯冠周囲炎、椎骨脳底動脈解離、肺塞栓及び深部静脈血
 栓症であり、そのうち肺塞栓症及び深部静脈血栓症が1例で報告され、治験薬との関連ありと判
 断された。プラセボ-本剤群の1例で報告された重篤な有害事象は深部静脈血栓症であり、治験
 薬との関連ありと判断された。報告された血栓症2例中1例は、血栓症の発現数日前に COVID-
 19感染症と診断され、非ステロイド性抗炎症薬による治療を受けた患者であった。

投与中止に至った有害事象は、合計で14/209例（6.7%） [本剤群で10/159例（6.3%）、プラセ
 ボ本剤群で4/50例（8.0%）]であった。内訳は、本剤群で月経中間期出血2例（1.3%）、悪心1
 例（0.6%）、肝機能異常1例（0.6%）、頸部痛1例（0.6%）、頭痛1例（0.6%）、椎骨脳底動脈
 解離1例（0.6%）、うつ病1例（0.6%）、重度月経出血1例（0.6%）、鼻中隔彎曲1例（0.6%）、
 肺塞栓症1例（0.6%）及び深部静脈血栓症1例（0.6%）、プラセボ-本剤群で腹部不快感1例
 （2%）、倦怠感1例（2%）、肝臓血管腫1例（2%）、自律神経失調1例（2%）、及び深部静脈
 血栓症1例（2%）であった。

死亡は報告されなかった。

実薬投与期間の有害事象の要約（実薬投与解析対象集団）

	本剤群 (N=159)	プラセボ-本剤 (N=50)	合計 (N=209)
有害事象	148 (93.1)	46 (92.0)	194 (92.8)
試験治療下で発現した有害事象	145 (91.2)	39 (78.0)	184 (88.0)
重篤な有害事象	3 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.9)
注目すべき有害事象	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
副作用	108 (67.9)	24 (48.0)	132 (63.2)
重篤な副作用	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
投与中止に至った副作用	8 (5.0)	3 (6.0)	11 (5.3)
死亡	0	0	0
合計の発現率3%以上の副作用			
月経中間期出血	85 (53.5)	21 (42.0)	106 (50.7)
悪心	14 (8.8)	1 (2.0)	15 (7.2)
頭痛	8 (5.0)	0	8 (3.8)
乳房不快感	7 (4.4)	1 (2.0)	8 (3.8)

例数 (%)

MedDRA/J Ver.28.0

※1 本試験では、「静脈血栓塞栓症事象、動脈血栓塞栓症事象、Hy's Lawに該当する可能性のある薬物性肝障害」を特に
 注目すべき有害事象と定義した。

V. 治療に関する項目

実薬投与解析対象集団における副作用

器官別大分類／基本語	本剤群 (N=159)	プラセボ→本剤群 (N=50)	合計 (N=209)
副作用	108 (67.9)	24 (48.0)	132 (63.2)
生殖系および乳房障害	91 (57.2)	23 (46.0)	114 (54.5)
月経中間期出血	85 (53.5)	21 (42.0)	106 (50.7)
乳房不快感	7 (4.4)	1 (2.0)	8 (3.8)
子宮出血	3 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.9)
異常子宮出血	2 (1.3)	0	2 (1.0)
乳房痛	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
乳房腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
乳房圧痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
月経困難症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
重度月経出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
卵巣嚢胞	0	1 (2.0)	1 (0.5)
骨盤痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	16 (10.1)	3 (6.0)	19 (9.1)
悪心	14 (8.8)	1 (2.0)	15 (7.2)
腹部不快感	0	2 (4.0)	2 (1.0)
軟便	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
腹部膨満	1 (0.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	13 (8.2)	1 (2.0)	14 (6.7)
頭痛	8 (5.0)	0	8 (3.8)
傾眠	3 (1.9)	0	3 (1.4)
浮動性めまい	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.5)
前兆を伴わない片頭痛	0	1 (2.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.8)	1 (2.0)	7 (3.3)
末梢性浮腫	4 (2.5)	0	4 (1.9)
倦怠感	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神障害	6 (3.8)	1 (2.0)	7 (3.3)
気分の落ち込み	3 (1.9)	0	3 (1.4)
抑うつ気分	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
うつ病	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気分変化	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	2 (4.0)	4 (1.9)
筋痙縮	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (2.0)	1 (0.5)
頸部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
四肢痛	0	1 (2.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
乳腺線維腺腫	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
臨床検査	3 (1.9)	0	3 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	2 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	2 (1.0)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	1 (0.5)
体重増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	3 (1.9)	0	3 (1.4)
肝機能異常	2 (1.3)	0	2 (1.0)
胆石症	1 (0.6)	0	1 (0.5)

V. 治療に関する項目

器官別大分類／基本語	本剤群 (N=159)	プラセボ→本剤群 (N=50)	合計 (N=209)
血管障害	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
高血圧	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
食欲減退	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
耳および迷路障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
耳痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳管開放	1 (0.6)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)

例数 (%)、器官別大分類の発現割合が高い順に記載している

MedDRA/J Ver.28.0

<参考>

それぞれの期間の開始時に登録されていた全被験者に対して性器出血に関連する TEAE (異常子宮出血、重度月経出血、月経中間期出血及び子宮出血等) が認められた被験者の比率を示した発現割合と、性器出血に関連する TEAE が認められた被験者のみに基づいた性器出血に関連する TEAE の平均発現日数を示す。

投与期間	発現割合 ^{a)}	平均発現日数 (SD) ^{b)}
Day 1 to Day 28	16.3 (34/209)	7.03 (5.551)
Day 29 to Day 56	20.3 (42/207)	12.50 (8.923)
Day 57 to Day 84	23.3 (48/206)	16.06 (9.468)
Day 85 to Day 112	23.0 (47/204)	9.98 (8.646)
Day 113 to Day 140	21.1 (42/199)	12.02 (9.501)
Day 141 to Day 168	20.3 (40/197)	14.15 (9.360)
Day 169 to Day 196	20.8 (40/192)	11.60 (8.822)
Day 197 to Day 224	15.9 (30/189)	9.23 (7.233)
Day 225 to Day 252	11.8 (22/187)	10.23 (8.228)
Day 253 to Day 280	16.9 (31/183)	9.68 (8.138)
Day 281 to Day 308	11.4 (16/140)	12.50 (10.132)
Day 309 to Day 336	12.8 (17/133)	8.94 (9.750)
Day 337 to Day 364	9.8 (13/132)	12.23 (6.085)
Day 365 to Day 392	1.2 (1/85)	1.00 ^{c)}

a) それぞれの期間の開始時に登録されていた全被験者に対して性器出血に関連する TEAE が認められた被験者の比率

b) 性器出血に関連する TEAE が認められた被験者のみに基づいた性器出血に関連する TEAE の平均発現日数

c) 被験者 1 例のため、標準偏差を算出していない

V. 治療に関する項目

また、出血タイプ別の集計結果を下記に示す。

出血タイプ別の発現割合の経時的推移（実薬投与解析対象集団）-不正出血-

投与期間	不正出血		合計	
	発現割合	平均発現日数 (SD)	発現割合	平均発現日数 (SD)
Day 1 to Day 28	75.6 (158/209)	5.75 (5.248)	82.3 (172/209)	6.05 (5.295)
Day 29 to Day 56	57.5 (119/207)	8.83 (6.868)	92.8 (192/207)	9.27 (6.352)
Day 57 to Day 84	67.5 (139/206)	8.75 (7.056)	94.2 (194/206)	10.06 (7.282)
Day 85 to Day 112	49.5 (101/204)	7.47 (5.922)	86.8 (177/204)	8.32 (6.234)
Day 113 to Day 140	45.7 (91/199)	7.95 (6.617)	79.9 (159/199)	8.48 (6.283)
Day 141 to Day 168	48.7 (96/197)	6.54 (5.734)	84.8 (167/197)	8.10 (6.005)
Day 169 to Day 196	42.2 (81/192)	6.98 (6.251)	83.3 (160/192)	7.09 (5.855)
Day 197 to Day 224	45.5 (86/189)	6.59 (5.695)	81.0 (153/189)	7.04 (5.514)
Day 225 to Day 252	43.3 (81/187)	6.68 (5.275)	76.5 (143/187)	7.41 (5.899)
Day 253 to Day 280	41.5 (76/183)	5.78 (5.905)	86.3 (158/183)	5.85 (5.018)
Day 281 to Day 308	35.0 (49/140)	7.69 (5.760)	71.4 (100/140)	6.94 (5.199)
Day 309 to Day 336	45.9 (61/133)	5.89 (5.891)	80.5 (107/133)	7.21 (6.129)
Day 337 to Day 364	31.8 (42/132)	7.17 (5.530)	89.4 (118/132)	5.93 (5.439)
Day 365 to Day 392	5.9 (5/85)	2.80 (2.168)	85.9 (73/85)	1.78 (1.521)

出血タイプ別の発現割合の経時的推移（実薬投与解析対象集団）-点状出血-

投与期間	点状出血		合計	
	発現割合	平均発現日数 (SD)	発現割合	平均発現日数 (SD)
Day 1 to Day 28	20.1 (42/209)	3.14 (1.586)	82.3 (172/209)	6.05 (5.295)
Day 29 to Day 56	64.7 (134/207)	5.43 (2.906)	92.8 (192/207)	9.27 (6.352)
Day 57 to Day 84	69.9 (144/206)	5.11 (2.661)	94.2 (194/206)	10.06 (7.282)
Day 85 to Day 112	68.6 (140/204)	5.13 (3.176)	86.8 (177/204)	8.32 (6.234)
Day 113 to Day 140	59.8 (119/199)	5.25 (3.508)	79.9 (159/199)	8.48 (6.283)
Day 141 to Day 168	73.1 (144/197)	5.03 (3.100)	84.8 (167/197)	8.10 (6.005)
Day 169 to Day 196	65.1 (125/192)	4.55 (2.746)	83.3 (160/192)	7.09 (5.855)
Day 197 to Day 224	58.7 (111/189)	4.59 (3.016)	81.0 (153/189)	7.04 (5.514)
Day 225 to Day 252	62.6 (117/187)	4.44 (2.412)	76.5 (143/187)	7.41 (5.899)
Day 253 to Day 280	70.5 (129/183)	3.77 (1.770)	86.3 (158/183)	5.85 (5.018)
Day 281 to Day 308	52.1 (73/140)	4.34 (2.274)	71.4 (100/140)	6.94 (5.199)
Day 309 to Day 336	68.4 (91/133)	4.54 (2.873)	80.5 (107/133)	7.21 (6.129)
Day 337 to Day 364	86.4 (114/132)	3.50 (1.892)	89.4 (118/132)	5.93 (5.439)
Day 365 to Day 392	82.4 (70/85)	1.66 (1.102)	85.9 (73/85)	1.78 (1.521)

注) 有害事象の開始日と終了日が不明な 4 件/4 例と、電子日誌終了後に有害事象が発生した 20 例は、発生率の計算には含まれない。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相 RM-9152 試験⁴⁾

<概要>

目的*	<ul style="list-style-type: none"> ・ 卵巣、子宮、下垂体、副腎及び甲状腺の詳細な機能を検討する。 ・ 6 サイクル投与後の月経周期及び卵巣機能の回復について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験、6 サイクル投与
対象	月経周期が正常で、避妊を望む 20～39 歳の健康な女性、100 例
投与方法	月経周期の 1 日目から 21 日間にわたり本剤を連日 1 錠経口投与後、7 日間にわたりプラセボを連日 1 錠経口投与を 1 サイクルとする。
選択基準	<p>以下のすべての条件を満たす、妊娠を回避したい健康な女性：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 妊娠可能であり、本剤のみを用いて妊娠を回避することを望んでいる 2) 年齢 20～39 歳 3) 月経周期が正常である（25～35 日） （ただし、以下の女性については、自然月経が少なくとも 2 回確認され、正常な月経周期への回復が確認されていなければならない） <ol style="list-style-type: none"> (1) 出産又は流産を経験している、又は (2) 他の避妊ホルモン併用から切り換えた） 4) 問診を受け、スクリーニング検査（必要な検査パラメータ）を受けており、異常が認められていない
主要評価項目*	避妊の有効性、周期調節、安全性

* 安全性の結果のみを記載。また、本邦における本剤の承認された効能又は効果は「月経困難症」である。

<安全性>

①全試験期間中及び周期別の有害事象

周期別及び全試験期間中に発現した有害事象を下表に示す。全期間中に特に多くみられた有害事象は、頭痛 23 例（23.0%）と悪心 21 例（21.0%）であり、次に乳房痛 17 例（17.0%）、不正出血 9 例（9.0%）であった。

周期別及び全期間中の有害事象

有害事象	周期													
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		全期間	
	N=100		N=95		N=92		N=80		N=78		N=78			
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
悪心	12	12.0	7	7.4	7	7.6	5	6.3	5	6.4	2	2.6	21	21.0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.3	1	1.3	1	1.0
肝機能障害	0	0	0	0	1	1.1	0	0	0	0	1	1.3	1	1.0
不正出血	7	7.0	2	2.1	2	2.2	1	1.3	0	0	1	1.3	9	9.0
下痢	1	1.0	1	1.1	1	1.1	1	1.3	0	0	0	0	2	2.0
乳房痛	9	9.0	7	7.4	4	4.3	4	5.0	3	3.8	5	6.4	17	17.0
頭痛	15	15.0	12	12.6	7	7.6	7	8.8	5	6.4	5	6.4	23	23.0
カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.3	1	1.0
そう痒症	0	0	2	2.1	2	2.2	0	0	1	1.3	0	0	2	2.0
体重増加	0	0	2	2.1	1	1.1	0	0	0	0	0	0	2	2.0
しびれ	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.0
腰痛	0	0	0	0	1	1.1	0	0	0	0	0	0	1	1.0
発熱	0	0	0	0	0	0	1	1.3	0	0	0	0	1	1.0
湿疹	1	1.0	0	0	0	0	1	1.3	0	0	0	0	2	2.0

V. 治療に関する項目

有害事象	周期													
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		全期間	
	N=100		N=95		N=92		N=80		N=78		N=78			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
腹痛	5	5.0	3	3.2	2	2.2	2	2.5	2	2.6	3	3.8	6	6.0
脂質代謝異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.3	1	1.0
有害事象の件数	51	51.0	36	37.9	28	30.4	22	27.5	17	21.8	20	25.6	91	91.0
有害事象発生例数	29	29.0	23	24.2	20	21.7	15	18.8	14	17.9	15	19.2	44	44.0

同じ被験者が同じ投与期間中に同じ事象を複数回発現した場合、その事象は1回のみカウントした。

②重症度別の有害事象

全期間を通じて、重度の有害事象は、悪心（1例）、体重増加（1例）、湿疹（1例）であった。

③消退出血

第1周期から第6周期の期間において、約90%の被験者に消退出血が発現した。消退出血の発現日を投与終了後の日数で示すと、消退出血が最も多く発現したのは投与2～4日後であり、これらの消退出血エピソードの持続期間は3～5日間が最も多かった。第7周期（被験者3例）を除く各周期において、ほとんどの被験者は治験薬の投与前よりも出血量が少なくなった。

④不正出血の発現割合

第1周期で不正出血の発現割合は40%であったが、第2周期以降では0.0～23.2%であった。不正出血の持続期間を周期別で考察すると、各周期で1～4日間の持続が最も多かった。さらに、周期別の不正出血の状況については、経時的に、破綻出血を呈する被験者の割合が減少し、点状出血を呈する被験者の割合が増加した。臨床検査値の変動に関連して報告された有害事象は、「肝機能障害」と「脂質代謝異常」の2件のみであり、それぞれ1例（1.0%）に発現した。さらに、治験薬の投与中に性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、セルロプラスミン、及びサイロキシン結合グロブリン（TBG）の増加が報告され、エストラジオール及びプロゲステロンは低濃度に維持されていた。被験者のバイタルサインにおいて、治験薬の投与前から投与後にかけて問題となる変化は認められなかった。

V. 治療に関する項目

国内第Ⅲ相 RM-9151 試験⁵⁾

<概要>

目的*	<ul style="list-style-type: none"> ・ 24 サイクル投与後に卵巣、子宮、下垂体、副腎及び甲状腺の詳細な機能を検討する。 ・ 24 サイクル投与後の月経周期及び卵巣機能の回復について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験、24 サイクル投与
対象	月経周期が正常で、避妊を望む 20～39 歳の健康な女性、240 例
投与方法	月経周期の 1 日目から 21 日間にわたり本剤を連日 1 錠経口投与後、7 日間にわたりプラセボを連日 1 錠経口投与を 1 サイクルとする。
選択基準	<p>以下のすべての条件を満たす健康な女性：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 妊娠可能であり、本剤のみを用いて妊娠を回避することを望んでいる 2) 年齢 20～39 歳 3) 月経周期が正常である（25～35 日） （ただし、以下の女性については、自然月経が少なくとも 2 回確認され、正常な月経周期への回復が確認されていなければならない） <ol style="list-style-type: none"> (1) 出産又は流産を経験している、又は (2) 他の避妊ホルモン併用から切り換えた） 4) 問診を受け、スクリーニング検査（必要な検査パラメータ）を受けており、異常が認められていない。
主要評価項目*	避妊の有効性、周期調節、安全性、有効性

* 安全性の結果のみを記載。また、本邦における本剤の承認された効能又は効果は「月経困難症」である。

<安全性>

①有害事象を発現した被験者数

全期間中に発現した有害事象を下表に示す。最も多く報告された有害事象は悪心 53 例（22.2%）であり、次に頭痛 42 例（17.6%）、乳房痛 34 例（14.2%）、不正出血 28 例（11.7%）であった。

有害事象（全期間）（N=239*）

有害事象	N	%	有害事象	N	%
ALP 増加／減少	1	0.4	蕁麻疹	1	0.4
LDH 増加	1	0.4	頭痛	42	17.6
悪心	53	22.2	そう痒症	3	1.3
嘔吐	5	2.1	体重増加	5	2.1
肝機能障害	1	0.4	GTT 異常	1	0.4
肩こり	1	0.4	インスリン値上昇	3	1.3
不正出血	28	11.7	下肢痛	1	0.4
生理痛	1	0.4	乳房の張り	2	0.8
下痢	3	1.3	腰痛	10	4.2
高カリウム血症	1	0.4	帯下	1	0.4
血圧上昇	1	0.4	倦怠感	2	0.8
血糖値上昇	1	0.4	腹痛	16	6.7
口内炎	1	0.4	浮腫	5	2.1
筋腫の増大	1	0.4	尿量減少	1	0.4
胸やけ	1	0.4	腹部緊張	3	1.3
乳房痛	34	14.2	末梢性浮腫	4	1.7
動悸	2	0.8	レニン活性増加	1	0.4
イライラ感	1	0.4	リン脂質症	1	0.4
振戦	1	0.4	トリグリセリド増加	2	0.8

* 対象例数から有害事象の有無を確認できなかった 1 例を除く

V. 治療に関する項目

②重症度別の有害事象

全期間を通じて、重度の有害事象は、悪心（4例）、不正出血（4例）、体重増加（2例）、血糖値上昇（1例）、筋腫の増大（1例）、頭痛（1例）、インスリン値上昇（1例）、浮腫（1例）、末梢性浮腫（1例）であった。

③消退出血

第1周期から第24周期までに約90%の被験者に消退出血が発現した。消退出血の発現日を投与終了後の日数で示すと、消退出血が最も多く発現したのは投与2～4日後であると考えられ、これらの消退出血事象の持続期間は3～5日間が最も多かった。各周期において、60%以上の被験者が治験薬の投与前よりも出血が少なくなった。

④不正出血の発現割合

不正出血の発現割合は第1周期では約40%であったが、第3周期以降では20%以下であった。不正出血の持続期間を周期別で考察すると、各周期で1～4日間の持続が最も多かった。さらに、周期別の不正出血の状況については、周期数が増えるにつれて、破綻出血を呈する被験者の割合が減少し、点状出血を呈する被験者の割合が増加した。臨床検査値の変動に関連する有害事象に関する報告には、「インスリン値の上昇」3例（1.3%）や「トリグリセリド値の上昇」2例（0.8%）などが含まれていた。さらに、治験薬の投与中にSHBG、セルロプラスミン、及びTBGの増加が報告され、エストラジオール及びプロゲステロンは低濃度に維持されていた。被験者のバイタルサインにおいて、治験薬の投与前から投与後にかけて問題となる変化は認められなかった。

(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

該当資料なし

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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

黄体ホルモン剤（ノルエチステロン、レボノルゲストレル、ドロスピレノン 等）

卵胞ホルモン剤（エチニルエストラジオール ベータデクス 等）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

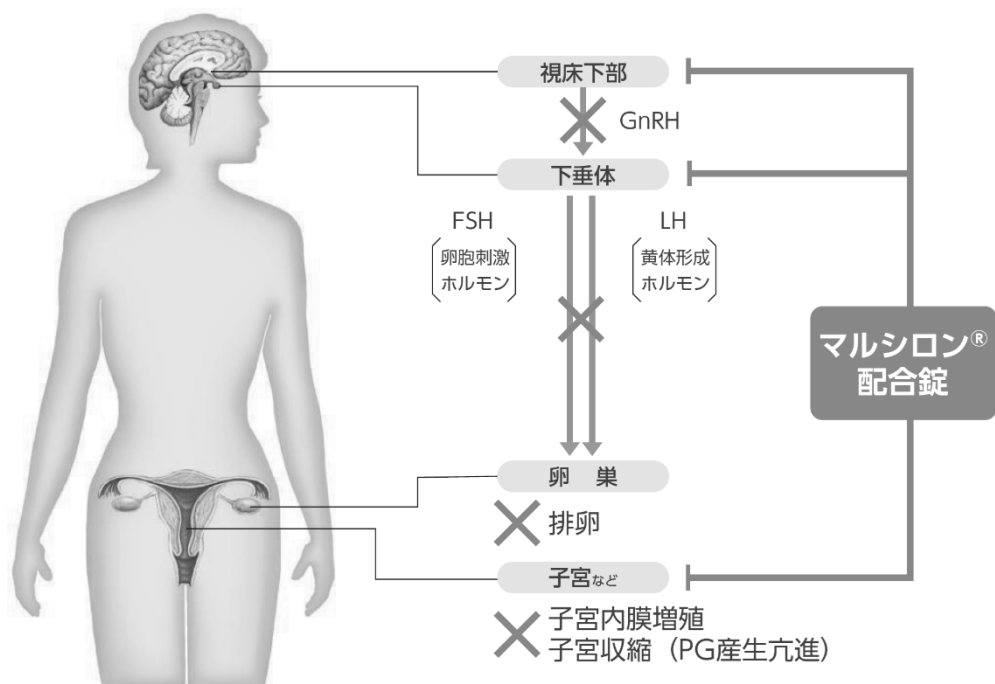
(1) 作用部位・作用機序

本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、月経困難症に対して有効性を示す。

月経困難症は、血管収縮、子宮筋収縮及び子宮内膜の虚血が生じるプロスタグランジン（PG）介在性疾患である。正常月経の女性の排卵後、受胎が起こらない場合は、プロゲステロンの低下により子宮内膜でPGが放出され、局所の血管収縮及び子宮筋収縮を引き起こす。血管収縮により子宮内膜の虚血が生じ、内膜がはがれ落ちる際に出血の抑制を助け、子宮筋収縮は月経流出物の排出を助ける^{6,7)}。

月経困難症の女性では、子宮内膜及び月経液中のプロスタグランジン F2 α （PGF2 α ）の値が症状のない女性よりも2~4倍高い。その結果、過剰な子宮筋収縮及び子宮内膜の虚血が生じ、典型的な月経痛が生じる。さらに、抗利尿ホルモンの増加は子宮収縮や疼痛の程度と関連があると考えられている^{8,9)}。これらの生化学的変化により、月経困難症で一般的にみられる症状の悪心、嘔吐及び下痢が生じる。

プロゲストゲン DSG はプロドラッグであり、生物活性のある誘導体の ENG に迅速かつ完全に変化する。DSG は、下垂体-卵巣軸に対する作用と子宮内膜、卵子移動、粘液の粘性に対する作用を有し、高いプロゲステロン活性、抗エストロゲン活性、抗子宮肥大作用及び排卵阻害活性及び受精の減少作用を示す。結果、PGの産生を抑制し、月経困難症に伴う症状を改善すると考えられている。



└ X マルシロン®の作用

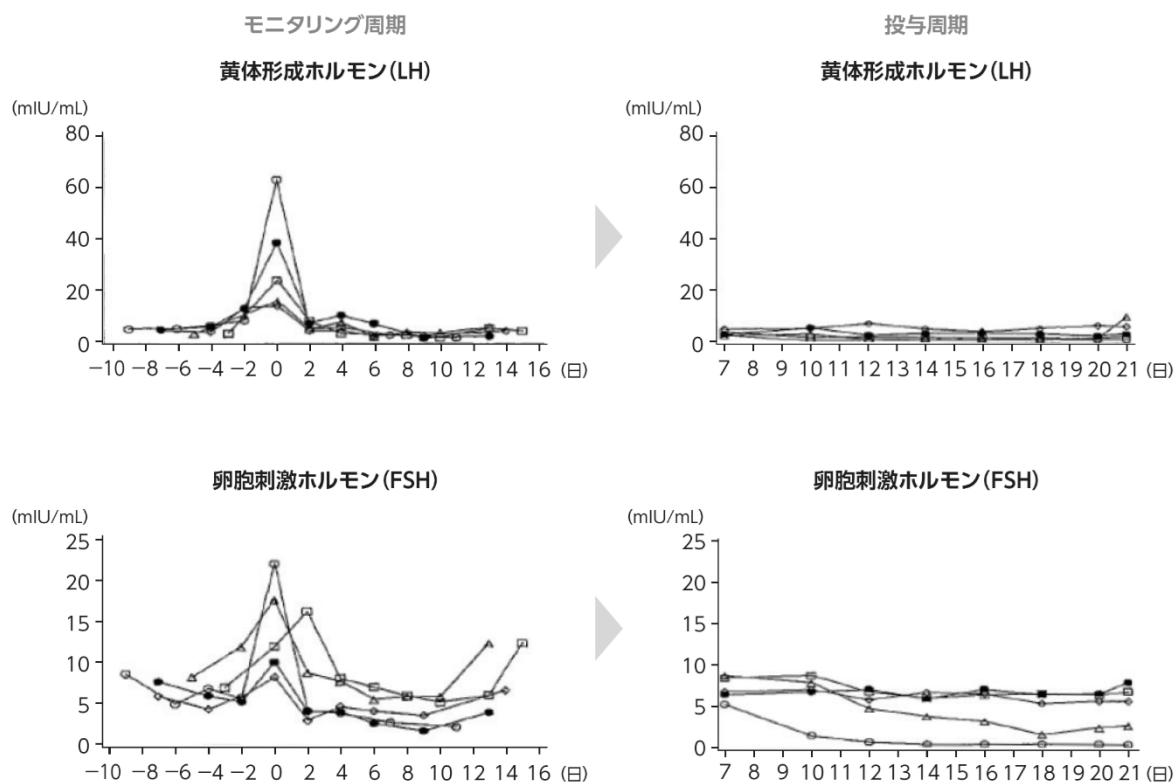
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 排卵抑制作用 (RM-9010 試験)

日本人の閉経前健康成人女性 (5 例) に本剤を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、黄体ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、エストラジオール及びプロゲステロンの分泌抑制が認められた²⁾。(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

モニタリング周期及びマルシロン®配合錠を 21 日間投与した投与周期に個別の被験者でみられた黄体ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) のプロファイル (n=5)



モニタリング周期の図：LHがピークの日をDay 0として示す。

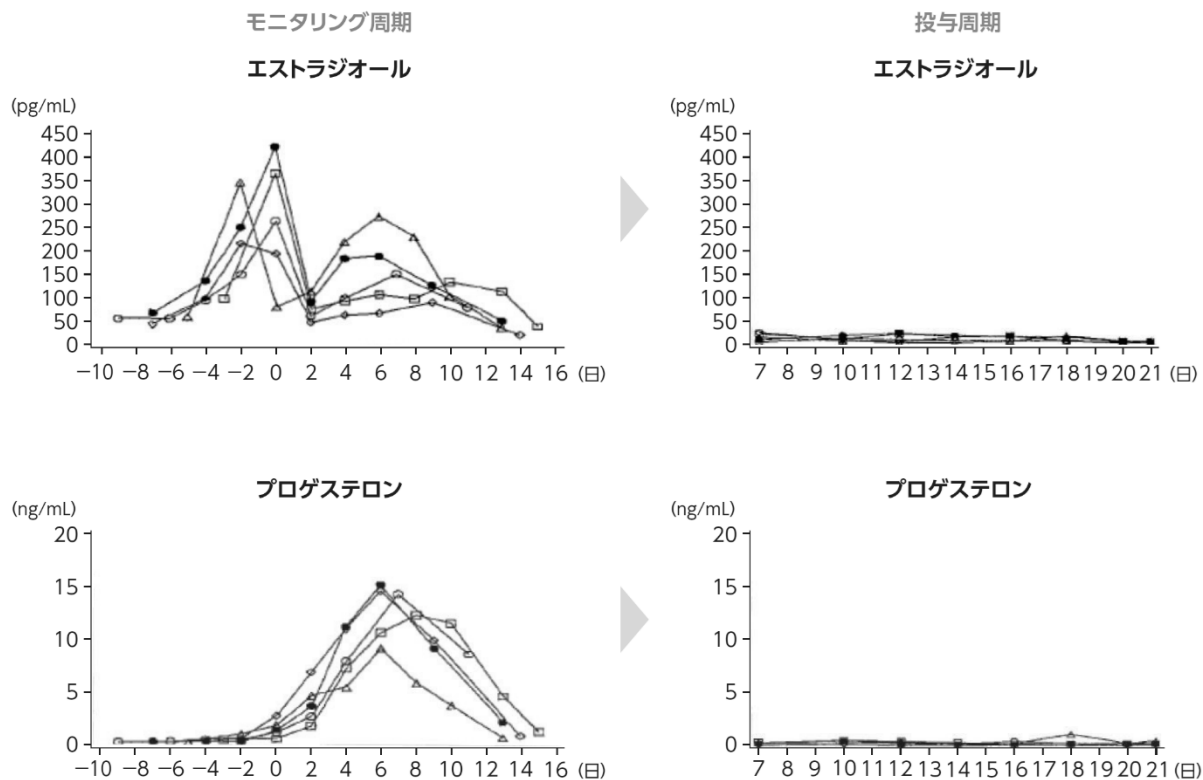
投与周期の図：投与日をDay 1とし、その7日後に最初の薬力学データの測定を行った。

対象：正常な月経周期 (27~31 日) を有する 20~35 歳の日本人閉経前健康成人女性 5 例

方法：投与前の第 1 期 (28 日間) をモニタリング周期とし、第 2 期の月経開始日からマルシロン®配合錠 1 錠を就寝前に 21 日間連続経口投与し、黄体形成ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

モニタリング周期及びマルシロン®配合錠を21日間投与した投与周期に個別の被験者でみられた
エストラジオール、プロゲステロンのプロファイル (n=5)



モニタリング周期の図：LHがピークの日をDay 0として示す。

投与周期の図：投与日をDay 1とし、その7日後に最初の薬力学データの測定を行った。

対象：正常な月経周期（27～31日）を有する20～35歳の日本人閉経前健康成人女性5例

方法：投与前の第1期（28日間）をモニタリング周期とし、第2期の月経開始日から、マルシロン®配合錠1錠を就寝前に21日間連続経口投与し、エストラジオール及びプロゲステロンを測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) *in vivo* 試験

①成熟ラットにおける排卵阻害

成熟雌ラットに 1.5mg/kg の DSG を 1 日 2 回経口投与すると、排卵が完全に阻害され、親化合物の活性は ENG の活性の 2 倍であった¹⁰⁾。DSG を 1 日 2 回皮下投与すると、0.75mg/kg の用量で排卵が完全に阻害され、活性は ENG、3 α -OH-DSG 及び 3 β -OH-DSG に比べ、それぞれ 30 分の 1、16 分の 1、8 分の 1 であった。DSG の排卵阻害活性を基準化合物のノルエチステロン (NE) 及びレボノルゲストレル (LNG) と比べると、それぞれ 2 分の 1 又は 16 分の 1 である。ENG を皮下投与したときの活性は、経口投与した場合の 67 倍である。

②成熟ラットにおける受精卵の移動／着床に対する影響

成熟雌ラットに 1.5mg/kg の DSG と ENG を着床前の期間及び着床期間に 1 日 2 回経口投与したとき、受精卵の移動及び着床に対する影響はなかった¹⁰⁾。

③成熟ウサギにおける交尾誘発性排卵の阻害

成熟雌 Dutch Belted ウサギに 0.1mg/kg の DSG を単回経口投与すると、交尾誘発性排卵が完全に阻害された。DSG の活性は ENG の活性の約 2 分の 1 であったが、LNG 及び NE と比べると、それぞれ約 4 倍と約 32 倍であった¹⁰⁾。

④成熟ウサギの子宮頸部の機能に対する影響

腔から授精して HCG で処理した成熟雌 Dutch Belted ウサギに 0.05mg/kg の DSG を連日経口投与すると、受精卵の数が減少し、精子の子宮頸部通過が阻害されたことが示された。DSG の活性は ENG の 2~4 倍、LNG の 8 倍以上であった¹⁰⁾。

⑤排卵抑制作用 (ウサギ)

デソゲストレル 0.25mg を単回投与したウサギ 6 匹中 6 匹において排卵抑制が認められた¹⁰⁾。

	用量 mg	n	破裂卵胞数 (排卵数)	輸卵管中卵子数	排卵した ウサギの割合
デソゲストレル	0	18	105	100	14/18
	0.06	3	18	15	2/3
	0.125	6	19	18	3/6
	0.25	6	0	0	0/6
ノルエチステロン	0	7	49	44	6/7
	1	3	10	8	2/3
	4	4	10	10	2/4
レボノルゲストレル	0	7	58	57	7/7
	0	5	43	41	5/5
	0.063	3	26	21	3/3
	0.125	3	30	28	3/3
	0.250	4	16	15	2/4
	1	4	0	0	0/4

方法：成熟雌ウサギの偽妊娠誘発後 27 日目に、デソゲストレル及び対照薬を単回経口投与し、28 日目に繁殖能力のある雄と交配させ、その 24 時間後の破裂卵胞数及び輸卵管中卵子数を観察した。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑥抗エストロゲン作用（ラット）

デソゲストレル 0.5mg/day 投与において陽性膣スメアの割合が 0（0/72 個）となり、抗エストロゲン活性が認められた¹⁰⁾。

エストラジオール SC (μg)		用量 mg/day	n	膣スメア 総数	陽性の 膣スメア総数	陽性膣スメア の割合
0.2		—	32	288	270	94
0.2	デソゲストレル	0.03	8	72	67	93
		0.06	7	63	48	76
		0.125	8	72	58	81
		0.25	16	144	54	38
		0.5	8	72	0	0
	ノルエチステロン	0.125	8	72	65	90
		0.25	8	72	62	86
		0.5	8	72	62	86
		1	8	72	66	92
	レボノルゲストレル	1	8	72	58	81
		2	8	72	59	82
		3	8	72	38	53

方法：卵巣を摘出した成熟雌ラットにデソゲストレル及び対照薬を 10 日間投与し、併せてエストラジオール 0.2μg を連日皮下注射した。抗エストロゲン活性をエストロゲン陽性膣スメア数（各ラットから 9 回採取）で評価した。

⑦子宮内膜に対する作用（ウサギ）

デソゲストレルは子宮内膜組織像を分化（differentiation）させることが認められた¹⁰⁾。



方法：エストラジオールを 8 日前処置した幼若雌ウサギに、デソゲストレル及び対照薬を 6 日間投与した後、子宮角を組織学的に検索し、McPhail index で子宮内膜組織像を比較した。

(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

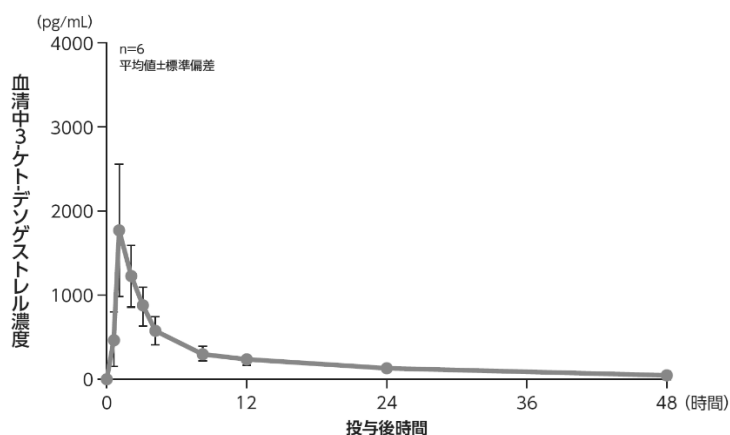
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

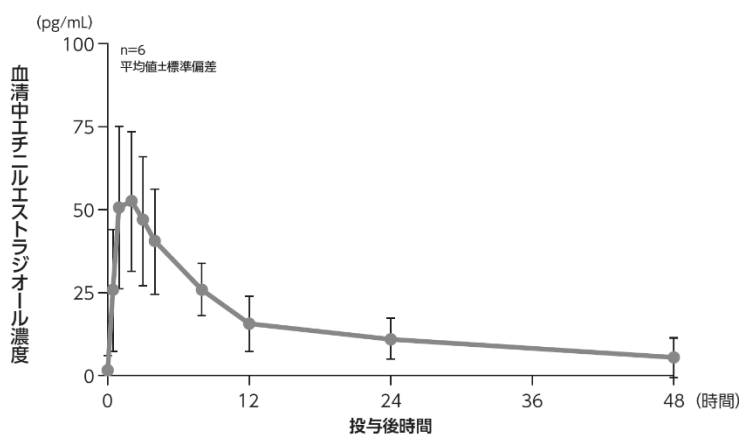
日本人の閉経前健康成人女性（6例）に本剤を単回経口投与した時の主な活性代謝物である ENG と EE の薬物動態パラメータは下記図表のとおりであった²⁾。

本剤を単回投与したときの3-ケト-デソゲストレル*の平均血清中濃度－時間曲線（n=6）



* : DSG は経口投与後に肝臓で活性代謝物の ENG に迅速に代謝されるため、血清中濃度の測定対象は ENG とした。

本剤を単回投与したときのエチニルエストラジオールの平均血清中濃度－時間曲線（n=6）



単回投与時の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)
3-ケト-デソゲストレル	8787 ± 2105	10834 ± 2804	1850 ± 740	1.2 ± 0.4 (1.0) ^a
エチニルエストラジオール	548 ± 215	748 ± 317	57.3 ± 23.5	1.7 ± 0.8 (1.5) ^a

平均値 ± SD、a : 中央値

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

反復投与時の投与前濃度データに基づくと、ENG の濃度は約 336 時間時点（連日投与開始から 14 日目）で定常状態に達すると考えられる。

単回投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値を反復投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値と比較したところ、DSG は C_{max} で 1.5 倍、 AUC_{0-24} で 3.6 倍蓄積することが示された。

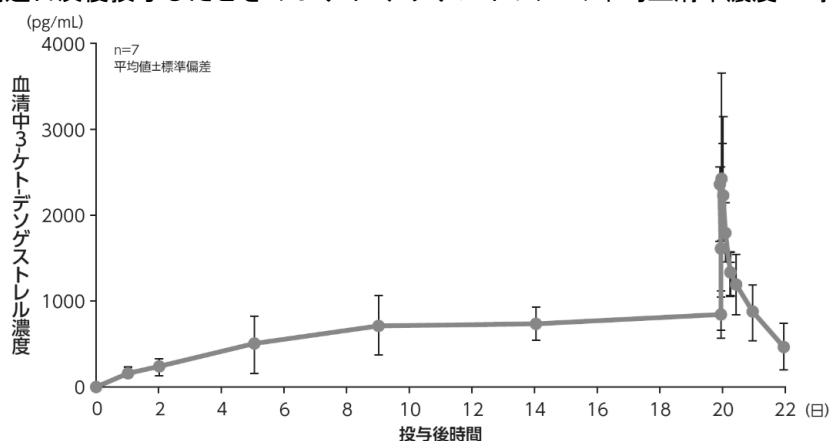
大部分の AUC を投与後 48 時間まで測定したため、単回投与後の総曝露量を表す値として AUC_{0-48} が適切であると判断した。同様に、定常状態での 1 投与間隔の総曝露量を表す値として、反復投与試験での Day 21 の最終投与後の AUC_{0-24} を使用した。反復投与時の AUC_{0-24} は単回投与時の総曝露量 (AUC_{0-48}) の約 3 倍であり、反復投与後の ENG の蓄積量は予想より多いことが示唆された。このような蓄積について考えられる原因を次に説明する。本剤について海外で実施された複数の臨床試験結果によると、本剤を反復投与すると性ホルモン結合グロブリン (SHBG) が 2~3 倍に増加する。本試験では、本剤の連続投与で SHBG が約 2 倍 (Day 1 に 45.36 ± 20.61 nmol/L、Day 21 に 129.47 ± 43.32 nmol/L) に増加した。ENG は SHBG との親和性が高いために、DSG を 21 日間連続投与すると SHBG の増加により ENG と SHBG の結合が増加し、血清中 ENG 濃度が上昇したと考えられる。同量の DSG (150 μ g) 及び EE 30 μ g を含有する経口避妊薬 (OC) (販売名: マーベロン[®]21 及び 28) を連続経口投与したときも、同様の血清中 ENG 濃度の増加が観察された。全体として、反復投与後の ENG の蓄積 (AUC_{0-24}) は、SHBG の増加により薬剤が蓄積し ENG 濃度が上昇した結果である可能性がある。

2) 反復経口投与

日本人の閉経前健康成人女性 (7 例) に本剤を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータは下記図表のとおりであった。ENG は反復投与約 14 日後、EE は反復投与約 9 日後に定常状態に到達した²⁾。

注) 血中濃度の計測は Day 1、2、3、6、10、15 及び 21 日の治験薬投与前で計測し、最終投与 48 時間後まで血液検体を計測した。

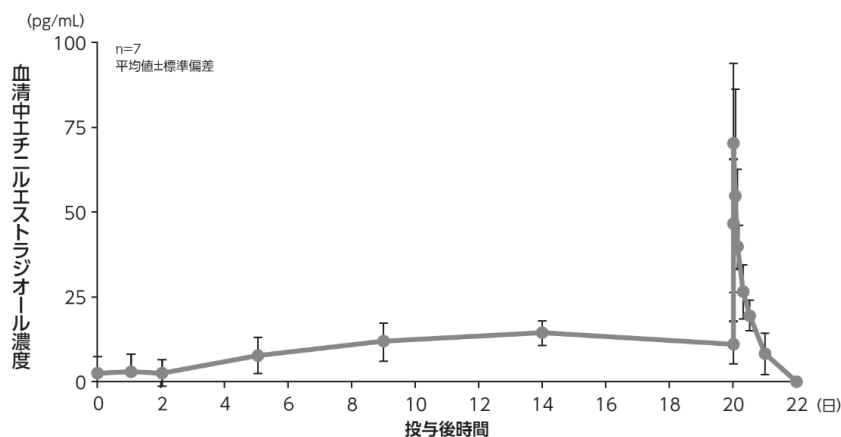
本剤を 21 日間連日反復投与したときの 3-ケト-デソゲストレル*の平均血清中濃度-時間曲線 (n=7)



* : DSG は経口投与後に肝臓で活性代謝物の ENG に迅速に代謝されるため、血清中濃度の測定対象は ENG とした。

VII. 薬物動態に関する項目

本剤を21日間連日反復投与したときのエチニルエストラジオールの平均血清中濃度－時間曲線 (n=7)



21日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	C _{ss,min} (pg·mL)	T _{max} (hr)
3-ケト-デソゲストレル	31833±8110	2840±982	581±183	2.1±1.1 (2.0) ^a
エチニルエストラジオール	632±142	79.9±17.6	12.3±1.1	1.3±0.5 (1.0) ^a

平均値±SD、a：中央値

<参考>

反復投与したときの投与前濃度データに基づくと、EEの濃度は約216時間時点（連続投与開始から9日後）で定常状態に達すると考えられる。

単回投与後のC_{max}平均値及びAUC平均値を反復投与後のC_{max}平均値及びAUC平均値と比較した結果、EEのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ約1.4倍及び1.1倍蓄積することが示された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

日本人女性を対象とした食事の影響を評価する薬物動態試験（OG8276A-101試験）¹¹⁾

本試験は、18歳以上の閉経前の健康な日本人女性を対象に食物が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価する単回投与、非盲検、単一シーケンス、2期クロスオーバー試験であった。被験者の年齢中央値は38歳であり、範囲は22～49歳であった。BMIの中央値は22.35kg/m²であり、範囲は19.4～29.1kg/m²であった。16例（100%）全例がアジア人であった。

本試験に登録された16例全例が2回の治験薬投与を受けた（投与期1は空腹状態、投与期2は摂食状態）。各パラメータは以下のとおりであった。

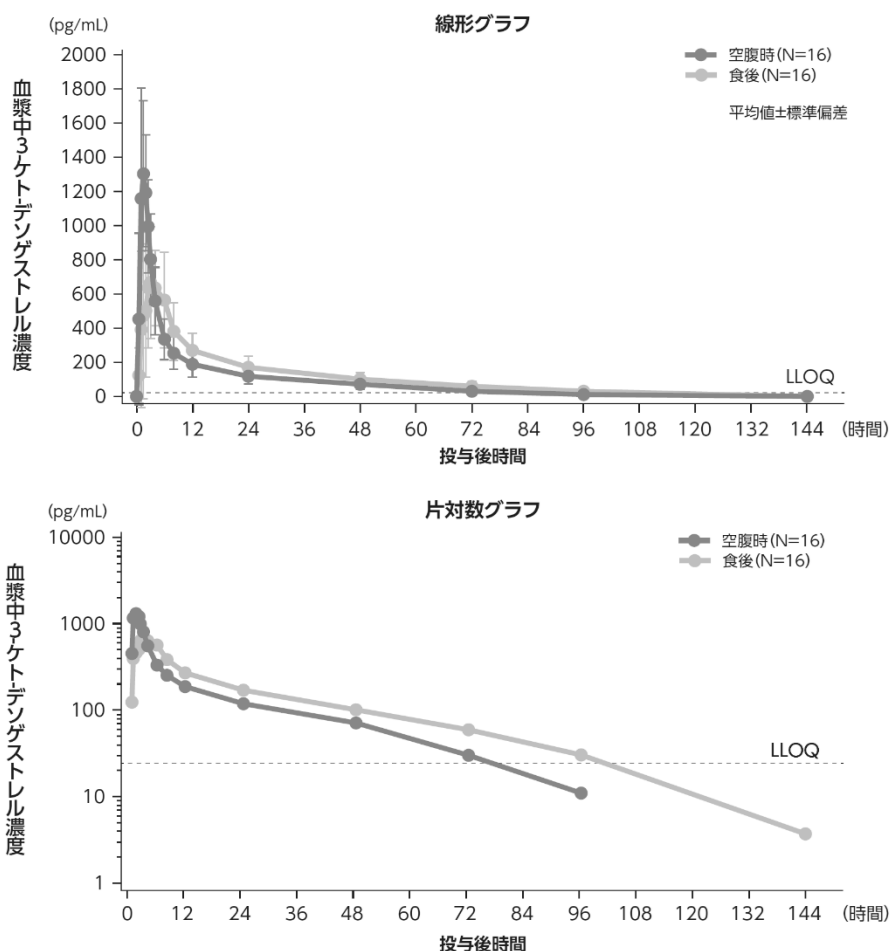
VII. 薬物動態に関する項目

① ENG の薬物動態

閉経前の日本人健康成人女性被験者において、高脂肪・高カロリーの食事の摂取後に本剤を単回投与したとき、空腹時と比較して、ENG の吸収速度が低下し、全体的な曝露量が増加した。

- ENG の C_{max} の GMR (食後/空腹時) 及び 90%CI は 0.6606 (0.5486, 0.7956) であり、 T_{max} は 1.42 時間遅延した。
- ENG の $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} の GMR (食後/空腹時) 及び 90%CI は、それぞれ 1.2763 (1.2129, 1.3429) 及び 1.2673 (1.1887, 1.3511) であった。

3-ケト-デソゲストレルの平均 (±SD) 血漿中濃度時間プロット (線形及び片対数スケール)



3-ケト-デソゲストレルの薬物動態パラメータの食事の影響を評価するための統計解析

パラメーター (単位)	n	投与期 1 空腹状態 [†]	n	投与期 2 摂食状態 [†]	%比 (空腹時/摂食時) (90%CI)
C_{max} (pg/mL)	16	1400.41 (1211.57, 1618.69)	16	925.17 (800.41, 1069.37)	66.06 (54.86, 79.56)
AUC_{0-t} (h·pg/mL)	16	10518.51 (9064.56, 12205.68)	16	13329.72 (11487.18, 15467.80)	126.73 (118.87, 135.11)
$AUC_{0-\infty}$ (h·pg/mL)	13	12563.10 (11177.18, 14120.86)	13	16033.89 (14265.09, 18022.02)	127.63 (121.29, 134.29)

[†]: 幾何平均 (90%CI)

薬物動態パラメータは混合効果モデルを用いて個別に解析した。従属変数は対数変換された対象の薬物動態パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 及び C_{max}) であり、独立変数は投与期 (摂食状態 vs 空腹状態) に対する固定効果と、ランダム効果としての被験者が含まれた。

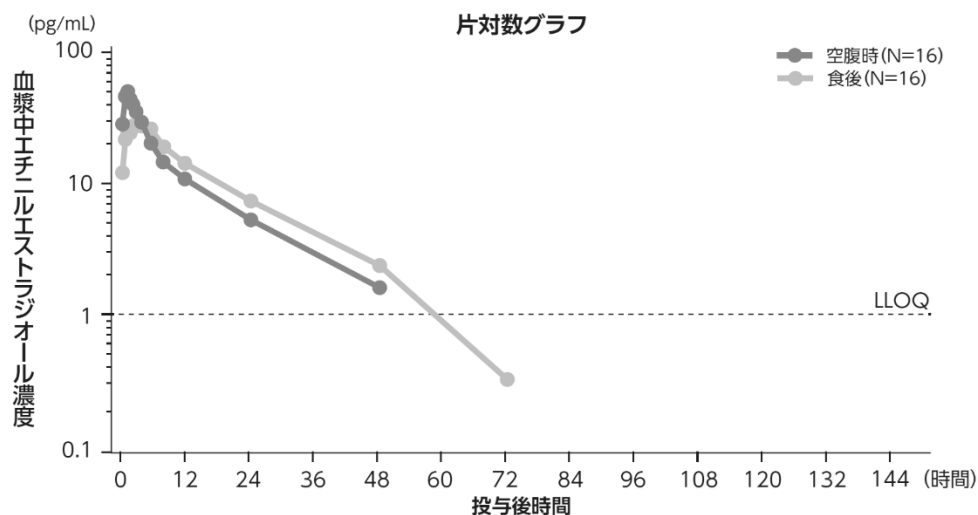
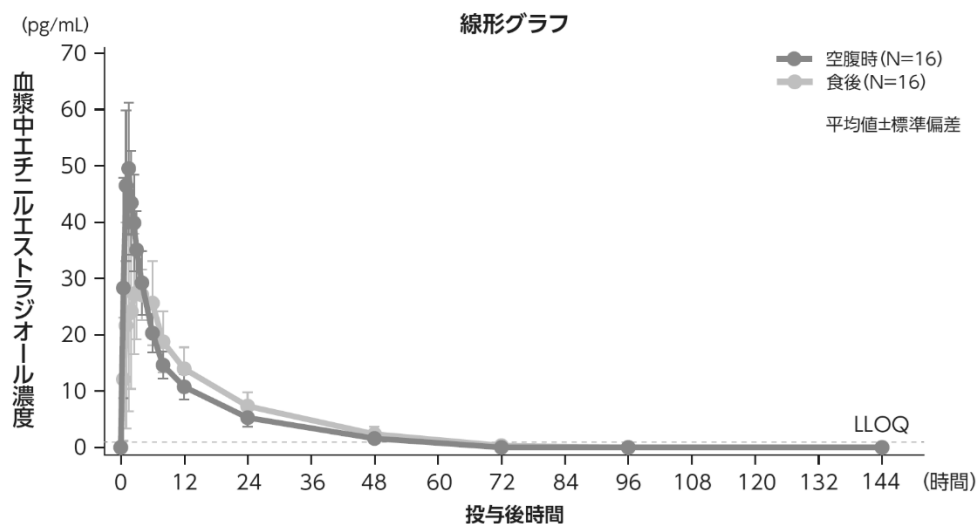
VII. 薬物動態に関する項目

② EE の薬物動態

閉経前の日本人健康成人女性被験者において、高脂肪・高カロリーの食事の摂取後に本剤を単回投与したとき、空腹時と比較して、EE の吸収速度が低下し、全体的な曝露の程度はわずかに増加したのみであった。

- EE の C_{max} の GMR（食後／空腹時）及び 90%CI は 0.707（0.5985、0.8351）であり、 T_{max} は 2.50 時間遅延した。
- EE の $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} の GMR（食後／空腹時）及び 90%CI はそれぞれ 1.085（1.01、1.166）及び 1.092（1.016、1.1737）であった。

エチニルエストラジオールの平均（±SD）血漿中濃度時間プロット（線形及び片対数スケール）



VII. 薬物動態に関する項目

エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータに対する食事の影響を評価するための統計解析

パラメーター (単位)	n	投与期 1 空腹状態 [†]	n	投与期 2 摂食状態 [†]	％比 (空腹時/摂食時) (90%CI)
C _{max} (pg/mL)	16	49.81 (44.05, 56.33)	16	35.21 (31.14, 39.82)	70.70 (59.85, 83.51)
AUC _{0-t} (h・pg/mL)	16	432.05 (386.52, 482.95)	16	468.79 (419.39, 524.02)	108.50 (100.97, 116.60)
AUC _{0-∞} (h・pg/mL)	16	467.46 (419.33, 521.13)	16	510.47 (457.90, 569.07)	109.20 (101.60, 117.37)

[†]：幾何平均 (90%CI)

薬物動態パラメータは混合効果モデルを用いて個別に解析した。従属変数は対数変換された対象の薬物動態パラメータ (AUC_{0-∞}、AUC_{0-t} 及び C_{max}) であり、独立変数は投与期 (摂食状態 vs 空腹状態) に対する固定効果と、ランダム効果としての被験者が含まれた。

<参考>

食後投与では、吸収された ENG 及び EE の最高血漿中濃度 (C_{max}) は低下したが、ENG 及び EE の吸収の程度 (AUC で評価) は上昇したか維持されていたため、食事が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。本剤を長期的に投与したときの有効性を主に左右するのは C_{max} ではないため、本剤を食後に投与した際に観察された吸収率の低下は臨床的な重要性はないと考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

Non-compartment model

(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

3-ケト-デソゲストレル：5.9L/hr

(社内資料)

(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

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

DSG は急速に吸収され、バイオアベイラビリティは 15% (ラット) ~ 約 31% (イヌ) である。

(社内資料)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 18 日目のラット (n=3) に ^3H -デソゲストレル+エチニルエストラジオール (0.05+0.01mg/kg) を経口投与したところ、胎児 1 匹当たりの分布率は投与後 2 時間では 0.03%、投与後 24 時間では 0.01%、投与後 48 時間では 0.01%未満であった。

(マーベロン社内資料)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 11 日目の哺育中ラット (n=3) に ^3H -デソゲストレル+エチニルエストラジオール (0.05+0.01mg/kg) を経口投与したところ、乳汁中濃度は投与 2 時間後に最高濃度 12.24ng/mL を示した後、48 時間まで半減期 7.5 時間で消失した。投与 6 時間後には最高濃度の 66%、24 時間後には 9%、48 時間以降は 1%に減少した。

(マーベロン社内資料)

(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

1) 血清¹²⁾

健康成人女性 10 名にデソゲストレル+エチニルエストラジオール (0.15+0.03mg/日) を 3 週間投与した場合、ENG の非蛋白結合率及びアルブミン結合率は、投与前 (4.5%、63.4%) に比べ投与中 (2.4%、35.7%) は有意に減少し ($p < 0.001$)、血清 SHBG 濃度の有意な上昇に伴い、SHBG 結合率も投与前 (32.1%) に比べ投与後 (61.9%) で有意に上昇した ($p < 0.001$)。しかし、投与終了後 2 周期で投与前値と比較して差はみられなかった。 (t -test)

(マーベロン社内資料)

2) 赤血球¹³⁾

健康成人女性 4 名に ^3H -デソゲストレル+エチニルエストラジオール (0.15+0.05mg) を単回経口投与又は非標識デソゲストレル+エチニルエストラジオール (0.15+0.05mg) を 10 日間経口投与後、 ^3H -デソゲストレル+エチニルエストラジオール (0.15+0.05mg) を単回経口投与した場合の ^3H -デソゲストレル投与後 1~12 時間において赤血球と結合した放射能は、単回投与で血中放射能の 0.4%~6.7%、非標識体前投与後の単回投与では 2.8~5.1%であった。

(マーベロン社内資料)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

デソゲストレル : CYP2C9、CYP2C19
3-ケトデソゲストレル : CYP3A4
エチニルエストラジオール : CYP3A4

(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

DSG の主な活性代謝物はエトノゲストレル（ENG）である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

デソゲストレル、エチニルエストラジオールともに尿及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率¹³⁾

健康成人女性 4 例に ³H-標識デソゲストレル 0.05mg + エチニルエストラジオール 0.05mg を単回経口投与した場合、また、同健康成人女性 4 例に非標識デソゲストレル 0.05mg + エチニルエストラジオール 0.05mg を 10 日間経口投与した後、³H-デソゲストレル 0.05mg + エチニルエストラジオール 0.05mg を単回経口投与した場合、投与後 8 日までの尿中及び糞中の放射能回収率は以下のとおりであった。
(社内資料)

	尿	糞
単回投与	48.1 ± 5.2%	34.9 ± 2.7%
前投与後単回投与	45.2 ± 6.5%	30.9 ± 1.7%

n=4, mean ± S.D.

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
- 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を促すことがある。] [8.9-8.12 参照]
- 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を促すことがある。] [8.9、8.11-8.12 参照]
- 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[血液凝固能が進められ、これらの症状が増悪することがある。] [11.1.1 参照]
- 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、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照]
- 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]
- 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]
- 2.8 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病網膜症等)[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]
- 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]
- 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]
- 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[血液凝固能が進められ、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]
- 2.12 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.13 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]
- 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]
- 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]
- 2.16 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。]
- 2.17 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [8.16、8.17、9.5 参照]
- 2.18 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)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 一般的な使用上の注意の記載に準じた。

2.2 乳癌や子宮頸癌等の増殖に対して、エストロゲンは明らかな促進効果を示すことが知られている。このため、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強を招くおそれがあるので、投与は避けること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2.3 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。したがって、異常性器出血がある場合には、診断が確定するまで、投与は避けること。

2.4 外国の疫学的調査の結果では経口避妊剤の服用が静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに経口避妊剤の服用により血液凝固因子の亢進や血液線溶系因子が抑制されるとの報告がある。

本剤の国内での臨床試験及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン剤でこれらの副作用症例が報告されている。よって上記疾患を合併又は既往としている場合はもともと血液凝固能が亢進している可能性があり、これらの患者が本剤を服用した場合に血栓症が発現する危険性があるので投与は避けること。

なお、上記疾患発症の危険性には年齢と喫煙本数が明らかに関連している。

また、国内第Ⅲ相試験における血栓症関連事象の発現割合は、既に承認されているLEP配合剤の臨床試験における発現割合と同等又はより高い傾向が認められている。

承認にあたっては、上記の説明に加え、LEP配合剤に含有されるエチニルエストラジオールの量が0.03～0.05mgの場合と比較して0.02mgの場合に静脈血栓塞栓症の発現リスクが低くなるとの報告^{15, 16)}を踏まえ、本来の血栓症の発現リスクが本剤と同一の有効成分を含むマーベロン21及びマーベロン28を上回る可能性は低いと承認審査にて判断された。そのため、血栓症リスクについては、既承認のLEP配合剤と同様に添付文書等で注意喚起し、患者向け資材を用いて血栓症の初期症状等について情報提供を行うことにより、臨床的に大きな問題とならない範囲で管理可能と判断された¹⁷⁾。

マーベロン21及びマーベロン28の血栓症関連有害事象の推定報告頻度

(2025年9月30日までに報告された市販後データを基に推定)

総販売サイクル パック数 ¹⁾	女性年 ²⁾	市販後に報告された 血栓症の件数	10,000女性年あたりの 推定報告頻度
236,524,960	18,194,228	268	0.15

1) : マーベロン21及びマーベロン28の1シートを1サイクルパックとした。

2) : 13サイクルを1女性年として換算した。

2.5 喫煙により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が增大することが知られている。

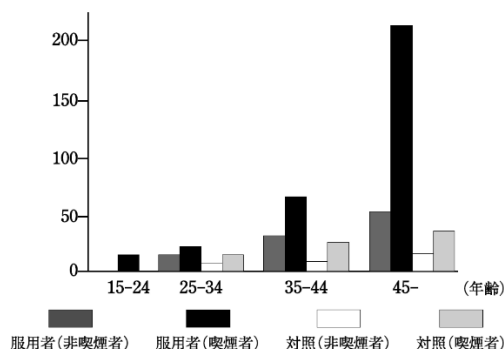
外国の疫学調査において、心筋梗塞による死亡者の相対危険率を年齢別に喫煙、経口避妊剤服用の有無について比較した結果、経口避妊剤服用者の34歳以下の女性ではその危険率は低いが、35歳以上の女性、特に喫煙者では増加すると報告されている(図)。また、脳血管障害(脳卒中)についても喫煙する35歳以上の女性で危険率は増加するとの同様の報告がある。

FDA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。

Cigarette smoking increases the risk of serious cardiovascular events from combined hormonal contraceptive (CHC) use. This risk increases with age, particularly in women over 35 years of age, and with the number of cigarettes smoked. For this reason, CHCs, including [NAME], are contraindicated in women who are over 35 years of age and smoke. [See Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1).]

以上のことから、経口避妊剤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)」が考えられるので、経口避妊剤を服用する人には禁煙させることが望まれる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目



循環器系疾患による死亡率（10万女性当たり）¹⁸⁾

2.6 経口避妊剤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、片頭痛の患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。

片頭痛は、前兆のあるものと、前兆のないものに大きく分けられる。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いう報告がある。

以上のような知見から、前兆を伴う片頭痛の患者を「禁忌」に、前兆を伴わない片頭痛の患者を「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」とした。

2.7 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、そのような患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。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は、血栓塞栓症のリスクが高くなる。

以上のような知見から、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を「禁忌」に、心臓弁膜症の患者を「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」とした。

2.8 糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は高血糖により末梢の細い血管に起こった障害が主要な原因である。このように糖尿病が進行し、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 外国の疫学調査及び本剤の重大な副作用である血栓症のリスクファクターであることから記載した。

先天性血栓性素因には多数の異常症があるが、最近では、血栓症の発生に関連があるとされている活性化プロテインC抵抗症が注目されている。この成因は凝固第V因子の遺伝的変異（第V因子 Leiden 突然変異）であることが明らかになっている。経口避妊剤服用と第V因子 Leiden 突然変異の保有はそれぞれ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報告されている。また、後天性血栓性素因としては、悪性腫瘍、高脂血症、高血圧、感染症などがあり、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、経口避妊剤の服用により血液凝固能が亢進され血栓症の発症リスクが高くなる可能性がある。したがって、処方時には詳細な問診を行い血栓症の既往歴及び血栓症の前兆等を十分聴取し、リスクを回避することが最も重要であると考えられる。

2.10 抗リン脂質抗体症候群で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ので、本剤を投与しないこと。

2.11 外国において経口避妊剤を6カ月間服用後中止し、服用前、服用6カ月目（中止時点）、中止後1、4、6、8、12週間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週間は必要であり、大きな手術の少なくとも4週間前には経口避妊剤を服用すべきではないとの報告がある。また、外国において経口避妊剤服用により、手術後の合併症である血栓塞栓症の発症の危険性が2～4倍に増加することも報告されており、手術後の血液凝固能・線

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

溶能の異常は2週間ではほぼ正常閾値内に改善すると考えられている。さらに239例の剖検における静脈血栓症発生頻度の検討では、ベッド上安静期間が1週間以内で15%、1週間以上で80%と報告されている。

以上のことから手術を予定している場合及び手術後や分娩後に、直ぐに本剤を服用することは避ける必要がある。

- 2.12 本剤の国内での臨床試験において重篤な肝障害が発生したとの報告はないが、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤の比較的短期間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国内症例報告がある。したがって、肝障害患者に投与すると更に症状が悪化するおそれがあるので投与は避けること。
- 2.13 長期投与により、良性肝腫瘍及び悪性肝腫瘍のリスクが上昇したとの報告もある。したがって、肝腫瘍のある患者に投与するとさらに症状が悪化することが考えられるので投与は避けること。また、FDA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。
- 2.14 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ので、本剤を投与しないこと。
- 2.15 FDA添付文書ガイダンスでは、経口避妊剤の使用により心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中等の重篤な疾患の危険性が増大し、高血圧等の危険因子の存在下では、これらの疾患の罹患及び死亡のリスクは有意に高くなるとされている。WHOの疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、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）であると報告されている。高血圧は、各種循環器系疾患を引き起こす原因の1つであるので、中等度以上の高血圧の患者への投与は避け、軽度の高血圧患者に投与する場合には定期的に血圧を測定するなどの観察が必要である。
- 2.16 妊娠中に黄疸、そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往を有する患者では、これらの症状が再発することがあるので、本剤を投与しないこと。
- 2.17 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は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されず、本剤が投与される可能性もある。そのため、このような場合には服用中に妊娠が確認された時点で投与を中止することとした。「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項も参照すること。
- 2.18 卵胞ホルモンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが知られているので、骨成長が終了していない可能性のある患者に本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。
- 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〕
- 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
- 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〕
- 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。
- 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〕
- 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。従って、患者には禁煙するよう指導すること。〔2.5、9.1.1、9.1.5、11.1.1 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（経口避妊剤等）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。
- 8.9 本剤の投与にあたっては、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。また、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 参照〕
- 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〕
- 8.11 服用中に不正性器出血が長期間持続する場合は、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〕
- 8.12 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。〔2.2、2.3 参照〕
- 8.13 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、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。
- 8.14 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。
- 8.15 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- に、子宮内膜症性卵巣のう胞（卵巣チョコレート嚢胞）は、頻度は低いものの自然経過において悪性化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。
- 8.16 本剤の投与に際しては、問診、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。〔2.17、9.5 参照〕
- 8.17 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患者に指導し、妊娠の有無について確認すること。〔2.17、9.5 参照〕
- 8.18 妊娠を希望する場合には、本剤の投与を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 8.1 本剤の適応は「月経困難症」であり、避妊の適応がないことから設定した。
- 8.2～8.6 平成 26 年 2 月 18 日付薬食安通知に基づき、本剤を含めた経口避妊剤及び EP 製剤（黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤）に対して、以下の点を追記し、更なる注意喚起を実施する事を目的として改訂を行った。

「重要な基本的注意」の項

- ・リスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれる事があること
- ・緊急対応を要する血栓症の主な症状と処置
- ・血栓症が疑われる症状と処置
- ・血栓症のリスクが高まる状態が認められる場合の処置
- ・本剤服用者への説明が必要な事項
- ・本剤服用中に手術を受ける場合の注意点

- 8.7 「Ⅷ. 2. 禁忌 2.5」項を参照。
- 8.8 本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であるため、経口避妊剤等の他の黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する製剤との併用を避けるとともに、患者への指導を行う必要があることから設定した。
- 8.9 本剤の「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に該当しないかどうかを確認するために、病歴調査及び検診等の十分なチェックが必要である。また、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査を 6 カ月毎に実施、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を 1 年に 1 回以上実施、子宮頸部の細胞診の実施を 1 年に 1 回考慮を設定した。外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により、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、投与前の病歴調査と検診及び投与中の定期検診が重要である。
- 8.10 乳癌の危険因子をより回避する対策として自己検診の実施が重要なので、その指導も必要と考え設定した。「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項も参照のこと。
- 8.11 不正性器出血が持続する場合、悪性疾患等他の可能性も考慮する必要があることから設定した。ホルモン関連の中間期出血以外の要因について評価（例えば、子宮頸部検査や子宮頸部細胞診等）を行うこと。
- 8.12 本剤投与によりみられる月経異常や不正性器出血について、あらかじめ患者への説明を行う必要がある。本剤服用中の出血量が多く持続日数が長い又は月経の発来がない等、診察の必要がある場合には、医師に相談するよう患者に指導しておくことが重要である。また、異常が認められた場合は、鉄剤の投与や本剤の投与中止等についても考慮し、適切な処置を行うこと。
- 8.13 一般に激しい下痢、嘔吐により経口剤の成分の吸収が阻害され、その薬剤の効果が減弱することから、本剤においても有効性が減弱し、さらにその周期の排卵を抑制することができない結果、妊娠のリスクが高くなることが考えられる。なお、外国で、経口避妊剤を正しく服用していたにもかかわらず、避妊に失敗し妊娠した 163 例について調査した結果、避妊に失敗した因子として、

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

下痢、嘔吐が大きく関与しており、少なくともそのどちらか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¹⁹⁾。

- 8.14 本剤の投与は治療目的であるため、有効性が認められない場合は、他の治療法を考慮する等の適切な対応を行うこと。
- 8.15 本剤の国内臨床試験において、器質的疾患を伴う月経困難症患者に本剤を投与したところ、器質的疾患の増悪傾向は特に認められていない。しかしながら、本剤投与中に増悪する可能性も否定できないことから、器質的月経困難症患者に本剤を投与する際には、器質的疾患の増悪を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的な内診及び検査が必要である。また、本剤投与中に器質的疾患の増悪が認められ、月経困難症の改善が認められない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に子宮内膜症患者においては、本剤の卵胞ホルモン成分により、子宮内膜症の卵巣のう胞のサイズが大きくなる可能性がある。また、卵巣のう胞中に悪性腫瘍細胞が発見されたとの報告がまれにあることから、画像診断や腫瘍マーカー等の検査が重要となる²⁰⁾。
- 8.16 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女性」は禁忌とした。本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であり、妊娠中の投与は避けなければならないため、投与前に問診、内診及び必要であれば免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを確認することが重要である。
- 8.17 「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とされているため、設定した。
- 8.18 FDA 添付文書ガイダンスには「ピル服用中止後の妊娠：経口避妊剤の服用中止後には、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。ピル服用中止後ま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。」との記載があり、本剤服用中止後の妊娠は、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しいとされている。

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 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]

9.1.2 子宮筋腫のある患者

定期的な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。症状が増悪することがある。[8.9 参照]

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]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者

定期的な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についてその関連性を示唆する報告もある。[8.10 参照]

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]

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]

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]

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]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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]
- 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]
- 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。
- 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。
- 9.1.13 遺伝性及び後天性血管性浮腫のある患者
症状が誘発又は増悪することがある。
- 9.1.14 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。
- 9.1.15 てんかん患者
症状が増悪することがある。
- 9.1.16 テタニーのある患者
症状が増悪することがある。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 9.1.1 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。外国で経口避妊剤を服用していない女性 10 万人あたりの心筋梗塞による死亡数は 30-39 歳で 1.9 人であるのに対し、40-44 歳では 11.7 と推定されるとの報告がある。したがって、40 歳以上の女性に対しては心血管系の障害の発生を十分考慮し慎重に投与する必要がある。
- 9.1.2 本剤服用により症状が増悪するおそれがあり、子宮筋腫のある患者に本剤を投与する場合は定期的な検査を行い、慎重に投与する必要があることから設定した。
- 9.1.3 乳癌の既往歴のある患者においては、乳癌の再発のおそれを否定できないため、本剤を慎重に投与する必要がある。なお、乳癌が再発した患者は禁忌となる。「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照。
- 9.1.4 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。一般に未婚者、寡産婦、高年齢初産の既往のある人、分娩しても授乳しなかった場合に乳癌が多いとされている。家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、その子供に高率に乳癌が発症するといわれている。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るのでその腫瘍の初発時期、症状を聞くことが重要であると考えられるとの報告もある。
- 9.1.5 マーベロンの添付文書を基に記載した。「Ⅷ. 2. 禁忌 2.5」の項参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.6 WHO の疫学調査で、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、経口避妊剤非服用者でも BMI 25kg/m² 以下の女性に対し、BMI 25kg/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）となると報告されている（表）。

表 BMI 別の経口避妊剤使用と VTE 発症のオッズ比²¹⁾
 (BMI ≤ 25kg/m² の非服用者の危険度を 1.00 とした場合の割合)

地 域	ヨーロッパ		ヨーロッパ以外	
	≤25	>25	≤25	>25
非服用者 (95%CI)	1.00	1.52 (1.06–2.19)	1.00	1.63 (1.21–2.19)
服用者 (95%CI)	3.91 (2.76–5.54)	7.01 (4.65–10.59)	3.33 (2.33–4.75)	9.44 (5.30–16.82)

BMI=体重 (kg) / 身長 (m)² (参考) 肥満: 30 ≤ BMI, 太りすぎ: 25 ≤ BMI < 30, 正常: BMI < 25

9.1.7 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 倍と報告されている。さらに経口避妊剤服用によりそのリスクが上昇するとの報告がある。

9.1.8 禁忌の項にも記載しているが、経口避妊剤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るため、片頭痛の患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である。片頭痛は、前兆のあるものと、前兆のないものに大きく分けられる。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いう報告がある。

以上のような知見から、前兆を伴う片頭痛の患者を「禁忌」に、前兆を伴わない片頭痛の患者を「9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」とした。

9.1.9 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なので、そのような患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。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は、血栓塞栓症のリスクが高くなる。

以上のような知見から、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を「禁忌」に、心臓弁膜症の患者を「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」とした。

9.1.10 WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、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。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）であると報告されている。

9.1.11 本剤の国内での臨床試験において、血糖については投与前後において有意差はなかった。一方、外国において経口避妊剤はインスリン感受性を 30～40%低下させるとの報告がある。

FDA 添付文書ガイダンスでは、下記のように記載し注意を促している。

[NAME] is contraindicated in diabetic women over age 35, or females who have diabetes with hypertension, nephropathy, retinopathy, neuropathy, other vascular disease, or females with diabetes of > 20 years duration [see Contraindications (4)]. [NAME] may decrease glucose tolerance. Carefully monitor prediabetic and diabetic females who are using [NAME].

本剤投与に際しては、血糖値の測定等により服用者の耐糖能の状態を十分観察し、異常が認められた場合には中止するなどの適切な処置をすること。

9.1.12 ポルフィリン症は、ポルフィリン体が大量に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性などの症状が生じてくるといわれている。国内における臨床試験では、経口避妊剤服用によるポルフィリン症の発症はみられなかったが、黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）を服用しポルフィリン症が発症したとの報告がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[ポルフィリン症とは]

ヘム合成阻害の一群。この疾患では、ヘム生合成経路の酵素活性が部分的に又はほとんど完全に欠損している。ポルフィリン又はその前駆体（例： δ -アミノレブリン酸 [ALA]、ポルフォビリノーゲン [PBG]）の濃度が異常に高値であったり、組織に蓄積されたり、尿や糞便中に排泄されたりする。代表的なものは晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）であり、長期にわたる大量のアルコール摂取、エストロゲン摂取により肝障害を来す場合と遺伝的な場合とがある。顔、手背などの露出部位に水疱を生じ、癬痕、色素沈着を残す。同時に顔面の多毛がみられる。他に急性間歇性ポルフィリン症（AIP）、異型ポルフィリン症（VP）などがある。

- 9.1.13 遺伝性及び後天性血管浮腫のある患者に対し投与した場合、症状が増悪するおそれがあることから、これらの患者に本剤を投与する際には注意が必要である。
- 9.1.14 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来すことが知られている。一方、経口避妊剤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。したがって、このような患者に本剤を投与すると症状が悪化することが考えられるので慎重に投与すること。
- 9.1.15 月経時の本症については、経口避妊剤の服用により発作が増悪したとの報告がある。また、9.1.14 同様、経口避妊剤を服用することにより体液の貯留傾向がみられるため、症状が悪化する可能性が考えられる。したがって、本症の患者に本剤を投与する際には注意が必要である。
- 9.1.16 本症は低カルシウム血症、アルカローシスを伴うことが多く、一方、経口避妊剤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す。また、経口避妊剤を服用したところ、血清カルシウムが低下し本症が発症したとの報告がある。したがって、本症の患者に本剤を投与する際には注意が必要である。

(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来すことが知られている。一方、経口避妊剤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。

(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（重篤な肝障害のある患者を除く）

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)

代謝能の低下による肝臓への負担増加に伴い症状が増悪するおそれがあること、国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤の投与により黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が発現したとの報告があることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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 [2.17、8.16、8.17 参照]

(解説)

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女性」は禁忌に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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、乳房腫大が報告されている。

(解説)

外国において、乳汁中への移行により黄疸、乳房腫大を発現したとの報告があることから、設定した。

(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)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の成分であるデソゲストレルは、主に肝代謝酵素 CYP2C9、CYP2C19 に、その活性代謝物である 3-ケトデソゲストレルは CYP3A4 により代謝される。また、本剤の成分であるエチニルエストラジオールは、主に CYP3A4 により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 プレドニゾロン等 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。
リファンピシン 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	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。
テルピナフィン塩酸塩	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
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 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱することがある。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	経口避妊剤との併用でラモトリギンの血中濃度が減少したとの報告があるので、ラモトリギン維持用量投与中に本剤を投与開始又は中止する場合は、ラモトリギンの用量調節を考慮すること。	肝におけるラモトリギンのグルクロン酸抱合が促進される。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 感染症治療薬 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ダルナビル ホスアンプレナビル（リトナビル併用時） ロピナビル・リトナビル配合剤 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
エファビレンツ		デソゲストレルの活性代謝物であるエトノゲストレルの血中濃度が低下する。
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。
HCV 感染症治療薬 アスナプレビル	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル	ALT 上昇のリスクが増加するおそれがある。	機序不明
フルコナゾール イトラコナゾール	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。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポ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。本剤がポリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。
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。
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	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増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。

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）（1.0%）

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、9.1.1、9.1.5-9.1.10 参照〕

（解説）

血栓症の発現割合は、月経困難症患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験における本剤投与群（プラセボからの切り替え症例を含む）の副作用発現割合から記載した。

血栓症の初期症状として、ふくらはぎの急激な痛み・むくみ、手足のしびれ、鋭い胸の痛み、突然の息切れ、胸部の押しつぶされるような痛み、激しい頭痛、めまい、失神、視覚・言語障害（目のかすみ、舌のもつれ）等が考えられる。血栓症は生命に関わる経過をたどることがある。

緊急対応を要する血栓症の症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、緊急医療機関を受診すること。また、血栓症が疑われる症状・血栓症のリスクが高まる状態（体を動かせない状態等）が認められた場合には、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し、医師等に相談するよう投与開始時及び投与継続時に説明すること。本剤の処方医以外の医療機関を受診する際には、血栓症を念頭においた診察をうけられるようにするために、本剤の使用を医師に告知するよう患者に説明すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例概要

症例 1：深部静脈血栓症

性・年齢	女性・30歳代	本剤使用理由	月経困難症
合併症・既往歴	なし；喫煙歴なし、血栓症関連疾患の既往なし		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物		
副作用の経過及び処置			
本剤投与前	BMI: 23.1kg/m ² 二重盲検期は 96 日間プラセボを投与。この期間に感冒を二度偶発し併用薬多数あり。		
Day 1	本剤の投与を開始		
Day 210	COVID-19 感染を発現し、ロキソプロフェンナトリウム水和物を投与。		
Day 218	左下肢に腫脹が認められる。		
Day 225	本剤の最終投与。		
Day 226	<p>本剤の投与を中止し、病院を受診。左下肢が右下肢に比べ浮腫様腫脹を呈していたため、CT スキャンを実施。下肢の腸骨静脈下に血栓が確認された。左下肢抹消部から左総腸骨静脈にかけて連続する陰影欠損が認められたことから、深部静脈血栓症と考えられた。</p> <p>患者は入院し、肺塞栓症を予防するために下大静脈（IVC）フィルターを留置した。</p> <p>アピキサバン錠にて治療。また、入院中にリドカイン塩酸塩、イオパミドール、アセトアミノフェン、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、ヘパリンナトリウム、インドメタシン、セレコキシブ、レンボレキサント、ベタメタゾン吉草酸エステル、ジアゼパム、ヒドロキシジンによる治療を受けた。</p>		
Day 234	退院。		
Day 252	CT スキャンを実施。血栓は消失していなかった。		
Day 258	IVC フィルターを除去。		
Day 402	深部静脈血栓は回復		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例 2：深部静脈血栓症、肺塞栓症

性・年齢	女性・30歳代	本剤使用理由	月経困難症
合併症・既往歴	なし；喫煙歴なし、血栓症関連疾患の既往なし		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物		
副作用の経過及び処置			
Day 1	BMI: 19.20kg/m ² 二重盲検期には本剤を投与。		
Day 97	非盲検期に入り、本剤の投与を継続。		
Day 108	右脚のふくらはぎに腫脹及び疼痛を発現。		
Day 139	超音波検査にて右脚に血栓が認められた。本剤の最終投与。		
Day 140	<p>本剤の投与を中止。 循環器専門医を受診し、胸部～骨盤のCT血管造影にて左下肺動脈及び右総大腿静脈～膝窩静脈に血栓が認められたため、深部静脈血栓症および肺塞栓症と診断され治療のためリバーロキサバンの投与開始。</p> <p>検査結果 プロトロンビン時間検査及びINR：0.82（低値） アンチトロンビンⅢ：82（低値） D-ダイマー：6.4 µg/mL（高値） 凝固活性第Ⅶ因子：148%で高値（下限75%、上限140%） フィブリンモノマー複合体の測定：54.9 µg/mLで高値（上限は6.1 µg/mL） 抗カルジオリピン抗体 IgG（EIA）：4.1 U/mL（上限12.3 U/mL） 抗核抗体（ANA）：40未満（上限：40倍） ループス性抗凝固因子希釈ラッセル蛇毒時間（dRVVT）：1.1 [（下限0、上限1.2）] 抗カルジオリピン β2 グリコプロテイン 1 複合体（抗 CLβ2GP1）1.2 U/mL 以下（下限0 U/mL、上限3.5 U/mL）</p>		
Day 240	CT 検査にて深部静脈血栓症及び肺塞栓症はいずれも消失。		
Day 245	回復。		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
免疫系			過敏症
代謝及び栄養		食欲減退	体液貯留、ナトリウムや体液の貯留による浮腫及び体重増加
精神		気分の落ち込み、抑うつ気分、気分変化	リビドー減退、リビドー亢進
神経系		頭痛、傾眠、浮動性めまい、前兆を伴わない片頭痛	片頭痛
眼			視力障害、網膜血流障害による視力障害
心臓		高血圧	期外収縮、動悸
呼吸器			咽頭痛、咳嗽
胃腸	悪心	腹部不快感、軟便、腹部膨満	腹痛、嘔吐、下痢、便秘、消化不良
肝胆道系		肝機能異常、胆石症	黄疸
皮膚及び皮下組織			発疹、蕁麻疹、紅斑、結節性紅斑、多形紅斑、ざ瘡、湿疹、そう痒症、色素沈着 ^{注)} 、脱毛症、血管性浮腫
筋骨格系		筋骨格硬直、四肢痛	背部痛
生殖系及び乳房	月経中間期出血 (50.7%)	子宮出血、重度月経出血、異常子宮出血、骨盤痛、乳房不快感、乳房痛、乳房腫脹、乳房圧痛	膣分泌物、性交疼痛、乳房腫大、乳房分泌
一般・全身		末梢性浮腫、倦怠感、浮腫	口渇、顔面浮腫、胸痛、易刺激性
臨床検査		体重増加、肝酵素上昇、AST増加、ALT増加	体重減少、血圧上昇、白血球数減少、血中アルドステロン増加

注) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

(解説)

月経困難症患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験成績に基づいて設定した。
 頻度不明の副作用は、マーベロンの添付文書情報及びCCDSに基づき設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）

マーベロンの添付文書を基に記載した。

〔コルチゾール〕

エチニルエストラジオールの作用により総コルチゾールが有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのコルチコイド結合型グロブリン（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し、総コルチゾールが有意に上昇するためと考えられている。しかしながら、結合型コルチゾールは生理活性を示さないと考えられており、エストロゲンが高値を示す妊娠時にも総コルチゾールの上昇が認められている。

本剤と有効成分が同じ経口避妊剤の国内臨床試験において、服用中に総コルチゾールは有意に上昇するものの、服用終了後は速やかに服用前値に復し、これに起因する異常所見は認められていない。

〔T₃、T₄：甲状腺機能〕

甲状腺ホルモンである総 T₃ 及び総 T₄ についても、コルチゾールと同様にエチニルエストラジオールの作用により有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのサイロキシン結合型グロブリン（TBG）の合成が促進され、結合型 T₃ 並びに T₄ が有意に上昇するため、これらの上昇に関しても、コルチゾールと同様、妊娠時に認められている。

本剤と有効成分が同じ経口避妊剤の国内臨床試験において、服用中に総 T₃ 及び総 T₄ は有意に上昇するものの、服用終了後は速やかに服用前値に復し、これに起因する異常所見は認められていない。以上のことから総コルチゾール、総 T₃、総 T₄ については、検査値の変動はみられるものの特に臨床上問題は無いと考えられる。しかし本剤服用者の臨床検査を実施する場合には、この変化を認識しておく必要がある。

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の PTP 製剤に共通の注意事項である。（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）

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 外国での疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊剤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剤服用開始の最初の1年間にお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、初めて経口避妊剤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剤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ヵ月間が特に高いとの報告がある。また、1995年～1996年にデソゲストレルを含む経口避妊剤はレボノルゲストレル等の経口避妊剤に比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告（レボノルゲストレル等の経口避妊剤による静脈血栓症の患者が1年間で1万人当たり1人であるのに対してデソゲストレルを含む経口避妊剤では2人になる）がある。ちなみに、妊娠による静脈血栓の発症は1年間で1万人当たり6人といわれている。
- 15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤を服用している女性は、一度も服用したことのない女性と比較して、乳癌になる可能性が1.24倍高くなるとの報告がある。また、経口避妊剤服用中止後のリスクについて、中止後1-4年で1.16倍、5-9年で1.07倍、10年以上で1.01倍高いとの報告がある。
- 15.1.3 子宮頸癌の最も重要なリスク因子は、持続的なヒトパピローマウイルス（HPV）感染であることが知られている。疫学調査の結果から、本剤の長期服用により子宮頸癌のリスクが増加する可能性が報告されている。しかしながら、この知見が子宮頸癌検診の増加、性行動の違い（バリア避妊法の使用を含む）等の交絡因子によるものか、あるいは本剤との因果関係によるものかについては、現時点では明確ではない。
- 15.1.4 外国で、経口避妊剤を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。
- 15.1.5 外国で、経口避妊剤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（様症状）、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。
- 15.1.6 外国で、経口避妊剤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）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

15.1.1 外国での疫学調査結果及びマーベロンの添付文書に基づき記載した。

WHOは、経口避妊剤を服用している女性は経口避妊剤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欧州で3.53倍、発展途上国では3.25倍と報告しており、また、Spitzerらは4.0倍と報告している。さらに2001年9月に欧州規制当局（EMA）の委員会であるCPMP（Committee for Proprietary Medicinal Products）が「経口避妊剤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」という記載を医師向け情報に追加するよう勧告している。

また、1995年12月から1996年1月にかけて、「第三世代経口避妊剤は第二世代経口避妊剤に比べて静脈血栓症の危険度が約1.5～2.4倍高いことが示唆される」という4件の疫学的研究の結果が公表され、英国とドイツ、ノルウェーでは第三世代経口避妊剤の使用を制限する措置が講じられた。

しかしその後の検討により、これらの結果は「処方バイアス：心血管系のリスクのある女性（例えば高血圧や血栓症の既往、血栓症の家族歴、その他の血栓症危険因子のある女性）に対しては、第二世代経口避妊剤より安全であると考えられている第三世代経口避妊剤が処方されたこと」や、「健康服用者効果：発売時期の古い第二世代経口避妊薬は、長期間市販されている間に実際に血栓症を起こした服用者は途中で服用を中止し、健康者のみが服用していくため、製品自体には変わりがないにもかかわらず調査の行われた1990年代では、第二世代経口避妊剤

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

における静脈血栓症の発生頻度が低下していること」により、見かけ上第三世代経口避妊剤服用者における静脈血栓症の発生率が上昇したものと推定できる。

しかし、リスクのある女性に処方されれば、第二世代、第三世代経口避妊剤共に静脈血栓症発生の危険性はあるため、記載することとした。

- 15.1.2 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の使用上の注意に基づき記載した。

〔乳癌〕

25 カ国で行われた経口避妊剤服用者を対象とした疫学調査の結果、経口避妊剤を服用している女性では乳癌が診断される可能性は、服用したことの無い女性に比較して 1.24 倍であると報告されている。また、経口避妊剤を服用中止後乳癌になる可能性は、中止後 1～4 年で 1.16 倍、5～9 年で 1.07 倍、10 年以降で 1.01 倍となり、経口避妊剤を服用しているときに比較して、服用を中止すると低くなっている。なお、英国の大規模疫学調査の結果では、OC 服用者と非服用者に乳がんリスクの差はないとされた報告がある。〔参考：BMJ 2007；335；651：Cancer risk among users of oral contraceptives：Cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study.〕

- 15.1.3 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の使用上の注意に基づき記載した。

〔子宮頸癌〕

外国での疫学調査において、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。また経口避妊剤を服用したことの無い女性は経口避妊剤を服用したことがない女性と比較すると、子宮頸癌の発症リスクは 1.3～2.1 倍であると推定されている。しかしながら、この知見が子宮頸癌検診の増加、性行動の違い（バリア避妊法の使用を含む）等の交絡因子によるものか、あるいは本剤との因果関係によるものかについては、現時点では明確ではない。

- 15.1.4 外国での疫学調査結果及びマーベロンの添付文書を基に記載した。外国で、経口避妊剤を 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 人に満たないと報告がある。

〔良性肝腫瘍〕

経口避妊剤と良性肝腫瘍の関連については、2 つの疫学調査が行われている。Edmondson らは服用期間が長くなるとリスクは上昇する（1 年以下の服用者のリスクを 1.0 とすると、1～3 年の服用で 1.3、3～5 年で 2.5）と報告している。Rooks らも同様に、経口避妊剤の 25～60 ヶ月の服用でリスクは 17、61 ヶ月以上の服用で 26 と報告しており、また、長期間服用した場合の良性肝腫瘍の発症頻度は 10 万人当たり 3.4 人と推定している。

本症は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いが、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、腫瘍が破裂し腹腔内出血をきたすことがあるので十分な注意が必要である。

〔悪性肝腫瘍〕

英国での疫学調査で、7 年までの経口避妊剤の服用では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悪性肝腫瘍の発症リスクが増加すると報告されている。

一方、肝癌の発症が比較的高いアジア諸国を含む WHO の研究並びに最近の欧州の研究においては、経口避妊剤の服用期間と肝癌の発症に因果関係は認められないと報告されている。

なお、米国において肝癌はきわめてまれであり、経口避妊剤服用者における肝癌の発症率は 100 万人当たり 1 人に満たないと報告されている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15.1.5 外国において、全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）の報告があることから記載した。

〔全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化〕

外国において報告があることから記載した。ただし、経口避妊剤は SLE に影響しないという報告もある。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ですが、20～30 歳代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。なお、抗リン脂質抗体は SLE 患者の多くで見られる。

〔アナフィラキシー様症状〕

外国において報告があることから記載した。なお、アナフィラキシー様症状はどのような薬剤でも起こる可能性があり予測不可能であることから「禁忌」には既に一般的な注意喚起として「本剤の成分に対し過敏性素因のある患者」を記載している。

〔溶血性尿毒症症候群（HUS）〕

外国において報告があることから記載したが、経口避妊剤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。

15.1.6 マーベロンの添付文書を基に記載した。性ホルモンが角膜厚に及ぼす影響を検討した結果、性周期に伴い、ある一定の変化がみられる群と変化のみられない群に分かれ、変化がみられる群では排卵前期にほぼ一定の角膜厚を示したが、排卵後数日間は角膜厚は増大し、月経開始日には減少する傾向を示した。この結果より、性ホルモンが角膜厚に影響を与えることが示唆されている。また、FDA 添付文書ガイダンスでは、経口避妊剤服用者でコンタクトレンズを着用している場合、違和感を生じることがあると記載されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験²²⁾

DSG 及びその代謝物 ENG の心血管に対する影響を、ペントバルビタールで麻酔した成獣雄ネコ（各 2 匹／被験物質）でスクリーニングした。DSG 及び ENG を 1 mg/kg の用量で静脈内注射により投与し、血圧、心拍数、神経刺激、頸動脈閉塞又はノルエピネフリン注射に対する反応、及び心拍数と血圧に対するイソプレナリンの作用などを評価した結果、DSG 及び ENG による影響はみられなかった。

(3) その他の薬理試験²³⁾

1) プロゲステロン活性

未熟ウサギに 0.03 mg/kg の DSG を経口投与すると、エストラジオールで初回刺激した子宮内膜の変化が生じた。DSG の活性は ENG と同じであり、NE の約 16 倍、LNG の約 2 倍であった。0.06 mg/kg の DSG を皮下投与すると、エストラジオールで初回刺激した子宮内膜を変化させる効果を示した。DSG の活性は ENG の約 16 分の 1、NE の約 8 分の 1、LNG の 5 分の 1 であった。ENG の活性は皮下投与でも経口投与でも同程度であった。

2) アンドロゲン活性及びタンパク同化活性

精巣を摘出した未熟ラットに DSG を経口投与すると、付属器官に対する弱いアンドロゲン活性がみられた。腹側前立腺重量に関する作用は、基準化合物である 17 α -メチルテストステロンの活性の約 0.05 倍であり、ENG と DSG では同程度であった。ENG のアンドロゲン活性は LNG よりも低かった。

肛門挙筋の重量増加はタンパク同化活性の指標である。皮下投与した ENG の活性は LNG 及び LNG-ac の約 2 分の 1 で、17 α -メチルテストステロンよりも低かった。経口投与した DSG の活性は、基準化合物である 17 α -メチルテストステロンの約 0.6 倍であり、ENG の活性は基準化合物の約 0.4 倍であった。

3) (抗) エストロゲン活性

卵巣を摘出した成熟ラットに DSG と ENG を経口投与したとき、試験に使用した用量（0.04～40 mg/kg）ではエストロゲン活性はみられなかった¹⁰⁾。EE は 0.04 mg/kg で明らかなエストロゲン活性を示すため、DSG と ENG のエストロゲン活性は EE の 0.001 倍よりかなり小さいと結論付けられる。

卵巣を摘出してエストラジオールで処理したラットにおける ENG の抗エストロゲン活性は、LNG 及び LNG-ac と同程度であった¹⁰⁾。

4) ミネラルコルチコイド様活性

副腎を摘出した未熟ラットに 2.5 mg/kg の DSG を連日経口投与すると、非常に弱いミネラルコルチコイド様活性がみられた。ENG を同じ用量（2.5 mg/kg）で経口投与したときには、ミネラルコルチコイド様活性はみられなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

5) その他のホルモン活性

動物を使用した試験から得たデータは、DSG と ENG は弱い抗炎症活性、DSG は血清中コレステロール値に対する弱い低下作用（ただし、血清中トリグリセリド値に対する作用はない）を有すること、及び DSG と ENG は血小板凝集阻害作用がないことを示している。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾

1) DSG

マウス及びラットに DSG 2000 mg/kg 又は 500 mg/kg を経口投与又は腹腔内投与し、急性毒性を評価した結果、死亡は認められなかった。ラットとマウスにおける DSG の 50%致死量 (LD₅₀) の中央値は、経口投与では >2000 mg/kg、腹腔内投与では >500 mg/kg であった。

動物種、性別/数/群	被験物質、投与量	投与経路	結果
Swiss マウス 雌雄各 6 匹/群	DSG 2000 mg/kg	経口 投与	投与後 7 日以内に症状は生じなかった。
	DSG 500 mg/kg	腹腔内 投与	雌雄それぞれ 1 匹で投与 3 日後に自発運動が低下した。
Cpb: WU ラット 雌雄各 6 匹/群	DSG 2000 mg/kg	経口 投与	雄ラットで摂餌量と体重が減少した。
	DSG 500 mg/kg	腹腔内 投与	投与 3 日後まで雌雄で摂餌量が減少、体重増加が抑制、糞が減少した。雄ラットでは前立腺重量が減少した。

2) DSG+EE

動物種、性別/数/群	被験物質、投与量	投与経路	結果
Swiss マウス 雌雄各 10 匹/群	DSG+EE 配合剤 (125:50 の比) 2000 mg/kg	経口 投与	体重又は摂餌量に変化はなかった。毒性の徴候として、投与後 48 時間以内に雄マウス 1 匹で活動性低下、呼吸抑制、眼瞼下垂及び衰弱がみられた。投与したほとんどの雄マウスで精嚢が萎縮した。雄マウスでは肝臓の異常色調、雌マウスでは子宮の異常色調と肥大が生じた。死亡は認められなかった。
Cpb: WU ラット 雌雄各 10 匹/群	DSG+EE 配合剤 (125:50 の比) 2000 mg/kg	経口 投与	雌ラットで摂餌量が減少して体重がわずかに減少した。毒性徴候として、投与後 48 時間以内に雌ラット 2 匹で活動性低下、糞の減少、呼吸抑制、衰弱、協調運動障害、立毛、背弯姿勢、鼠径部の毛の汚れ、並びに眼、口、及び鼻腔周囲の出血性分泌物などがみられた。雄の投与群では、2 匹で精嚢が萎縮しており多くのラットで副腎が暗赤色であった。雌では、多くのラットで子宮に縦方向の線条が生じ、すべてのラットで副腎が暗赤色であり、肥大していた。死亡は認められなかった。
Swiss マウス 雌雄各 10 匹/群	DSG+EE 配合剤 (125:50 の比) 351.1 mg/kg + 142.9 mg/kg	腹腔内 投与	体重や摂餌量に変化はなかった。毒性徴候として、投与後 48 時間以内に雄マウス 1 匹で活動性低下、呼吸抑制、眼瞼下垂及び衰弱がみられ、投与群のマウスでは腹膜炎の徴候がみられた。死亡は認められなかった。
Cpb: WU ラット 雌雄各 10 匹/群	DSG+EE 配合剤 (125:50 の比) 351.1 mg/kg + 142.9 mg/kg	腹腔内 投与	摂餌量と体重が減少した。毒性徴候として、活動性低下（すべての雌）、被毛の異常色調（雌 3 匹）、鼻腔周囲の痂皮形成（すべての雄と雌 6 匹）、糞の減少（すべての雄と雌）、肛門生殖器周囲の異常色調（雌 2 匹）が認められた。投与群のラットでは腹膜炎の徴候がみられた。死亡は認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

3) エトノゲストレル (ENG)

Swiss マウス (雄雌各 6 匹/群) 及び Cpb:WU ラット (雄雌各 6 匹/群) に ENG を経口投与又は腹腔内投与して急性毒性を評価した。ラットとマウスにおける ENG の LD₅₀ は、経口投与では >2000 mg/kg、腹腔内投与では >500 mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験²⁵⁾

動物種、性別/数/群	被験物質、投与量	投与経路	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
Cbp: WU ラット 雌雄各 24~32 匹/群	DSG 0.00625 mg/kg/日、 0.0625 mg/kg/日、 0.625 mg/kg/日	経口投与	6 週間、 13 週間、 26 週間	N/A	体重増加亢進、血漿グルコース値の低下、群平均リンパ球数の減少、群平均総白血球数 (WBC) の減少、前立腺の一部の腺房の拡張、精囊の上皮細胞軽度増殖、乳腺の軽度過形成、子宮重量の減少、膈上皮の粘液産生、子宮内膜細胞の肥大及び空胞化
ビーグル犬 雌雄各 5~7 匹/群	DSG 0.00625 mg/kg/日、 0.0625 mg/kg/日、 0.625 mg/kg/日	経口投与	14 週間、 26 週間	N/A	嘔吐、下痢、食欲不振、発熱、中等度の白血球数増加及び赤血球沈降速度 (ESR) の増加、胃腸障害による体重減少、乳腺増加、前立腺の萎縮、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、赤血球数 (RBC) の減少、肝臓小葉中心部の肝細胞の肥大 (多くは空胞化を伴っていた) 及び細胞の大きさのばらつき
SD ラット 雌雄各 20~30 匹/群	DSG 0.005 mg/kg/日、 0.05 mg/kg/日、 0.5 mg/kg/日	経口投与	52 週間	N/A	死亡、体重増加、WBC 高値、Hb、Ht 及び RBC の高値、リンパ球と総白血球数の減少、子宮内膜間質の幅の減少に伴う子宮重量の減少及び卵巣重量の増加と黄体を有する動物数の増加、並びに 52 週間投与後に上皮の粘液産生
SD ラット 雌雄各 25~35 匹/群	DSG+EE 0.005+0.002 mg/kg/日、 0.05+0.02 mg/kg/日、 0.5+0.2 mg/kg/日	経口投与	26 週間、 52 週間	N/A	死亡、体重及び摂餌量減少、Hb、Ht、RBC 及び好中球数減少、肝臓重量増加、副腎の異常色調、被毛喪失又は脱毛が増加、被毛の異常色調、過剰な精巣上体脂肪組織を伴う生殖器周囲の腫脹、精巣萎縮、前立腺重量減少、卵巣重量の減少、子宮内膜間質の硝子化、局所的又はごくわずかな子宮内膜過形成、膈上皮の粘液産生、乳腺の過形成性変化、良性腫瘍増加
ビーグル犬 雌雄各 4~6 匹/群	DSG 0.005 mg/kg/日、 0.05 mg/kg/日、 0.5 mg/kg/日	経口投与	52 週間	N/A	Hb、RBC 及びリンパ球数減少、体重増加亢進、乳腺の発達、皮膚の皺、子宮の回旋、卵巣機能の抑制、腺上皮の萎縮に伴う前立腺重量の減少、腺上皮の肥厚と過形成に伴う子宮内膜腺拡張、膈の粘液性囊胞

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

動物種、性別／数／群	被験物質、投与量	投与経路	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ビーグル犬 雌雄各 5～7 匹／群	DSG+EE 0.005+0.002 mg/ kg/日、 0.05+0.02 mg/kg/ 日、 0.5+0.2 mg/kg/日	経口 投与	26 週間、 52 週間	N/A	死亡、子宮蓄膿症、皮膚の変化と脱毛、 体重増加の抑制又は亢進、外陰部腫脹、 腔分泌物、鼠径部腫脹、RBC 減少、 WBC 数の変化、ESR の増加、コレステ ロール、β-リポタンパク質、及びトリグ リセリド値の上昇、精子形成の抑制に伴 う精巣の大きさ重量の減少、卵巣活性 の抑制、腺上皮の萎縮に伴う前立腺の 大きさ重量の減少、腺上皮の過形成と 時に扁平上皮化生に伴う間質結合組織 の増加又は前立腺の大きさ重量の増加、 子宮内膜上皮過形成、腔上皮角化、乳 腺の過形成と乳管増殖、乳腺の偶発 的な腺腫様過形成、副腎束状層と副 腎皮質網状層の空胞化
ビーグル犬 雌 20 匹／群	DSG+EE 3+0.6 μg/kg/日、 30+6.0 μg/kg/日、 75+15.0 μg/kg/日	経口 投与	3 年間	N/A	発情周期の抑制、乳腺の発達及び／ 又は分泌物（全般に乳白色）、子宮 重量の増加、卵巣重量の減少、囊 胞性子宮内膜過形成、閉鎖黄体、 周囲の乳管成長より顕著な乳管 上皮過形成の小さな病巣

(3) 遺伝毒性試験²⁶⁾

1) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた DSG の染色体異常試験 (*in vitro*)

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を用いて代謝活性化 (雄ラット由来の肝 S9 画分) の存在下及び非存在下で 1.35～290 μg/mL の DSG で処理して、24 時間又は 48 時間インキュベーションしたところ、染色体異常の増加は観察されなかった。

2) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた DSG+EE の染色体異常試験 (*in vitro*)

CHO 細胞株を用いて代謝活性化 (雄ラット由来の肝 S9 画分) の存在下及び非存在下で 1.62～348 μg/mL の DSG+EE で処理し、24 時間又は 48 時間インキュベーションしたところ、染色体異常の増加は観察されなかった。

3) サルモネラとマイクロソームを用いた ENG の変異原性試験 (エームス試験)

S. typhimurium の TA 98 株、TA 100 株、TA 1535 株、TA 1537 株及び TA 1538 株を用い、代謝活性化 (雄ラット由来の肝 S9 画分) の存在下及び非存在下で 1 プレートあたり 8～5000 μg の ENG で処理した。ジメチルスルホキシド (DMSO) と比較したとき、復帰変異体の増加はなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験²⁷⁾

動物種、性別 ／数／群	被験物質、 投与量	投与 経路	投与 期間	結果
Sprague-Dawley ラット 雌雄各 55 匹/ 群	DSG 0.005 mg/kg/日、 0.05 mg/kg/日、 0.5 mg/kg/日	経口投与	2 年間	投与の悪影響を示す明らかな徴候はなかった。高用量群で非腫瘍性の病理所見がみられたが、被験物質のプロゲステロン作用及び抗エストロゲン作用によるものであった。
Sprague-Dawley ラット 雌雄各 55 匹/ 群	DSG+EE 0.005+0.002 mg/ kg/日、 0.05+0.02 mg/kg/ 日、 0.5+0.2 mg/kg/日	経口投与	2 年間	雄ラットと雌ラットの生存率（それぞれ 33%と 26%）は対照群（56%と 42%）より低く、雄では乳腺腫瘍と下垂体腫瘍、雌では乳腺腫瘍が死亡の要因であった。中用量群では、乳腺線維腺腫の発現率が雄で高かった。低用量群ではがん原性のエビデンスはなかった。本試験における DSG+EE 配合剤の無毒性量（NOAEL）は 0.005+0.002 mg/kg/日と考えられた。
Sprague-Dawley ラット 雌雄各 50 匹/ 群	ENG 10 µg/日、20 µg/ 日	インプラ ント	24 ヶ月 以上	投与に関連した死亡や有害な臨床所見はなく、試験終了時の血液検査データに投与に関連した影響もみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験²⁸⁾

1) 受胎能及び一般生殖能試験

雌ラットに DSG+EE 又は DSG のみを交配の前 6 週間にわたり投与し、2～6 週間の投与休止期間後に受胎能の可逆性を評価した。ステロイド誘発性の低受胎と不妊は、DSG+EE の経口投与では最高 0.5+0.2 mg/kg/日、DSG のみの経口投与では最高 3.0 mg/kg/日の用量まで可逆的であった。投与休止期間後の交尾能及び受胎能は正常であった。F₀ 世代の雌に対する投与は、妊娠の経過と転帰、及び F₁ 世代の出生前と出生後の発生に影響を及ぼさなかった。

2) 受胎能／胚毒性試験

雌ラットに DSG+EE を 0.005+0.002 mg/kg/日、0.025+0.01 mg/kg/日又は 0.125+0.05 mg/kg/日の用量で交配の 6 週間前から交尾後 15 日目（15 日目を含む）まで連日経口投与した。高用量群では F₀ 世代の母ラットの受胎能が完全に抑制されて生存仔はみられず、中用量群では F₁ 仔の数は減少した。低用量群と中用量群の F₁ 世代の質に影響はなかった。

3) 胚毒性試験

ラットに 0.5+0.2 mg/kg/日の DSG+EE を妊娠 6～15 日目（15 日目を含む）に経口投与し、ウサギに 0.020+0.008 mg/kg/日の DSG+EE を妊娠 1～18 日目（18 日目を含む）に経口投与したところ、母動物に対する毒性と胚死亡が生じたが、仔に対する催奇形性はなかった。ウサギに DSG のみを 2 mg/kg/日及び 4 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日目（18 日目を含む）に経口投与したときも同様の観察結果が得られた。ラットに 1 mg/kg/日を超える用量の DSG のみを妊娠 6～15 日目（15 日目を含む）に投与したところ、母動物の体重及び摂餌量が一過性に減少したが、胚死亡や胎仔の形態に対する影響はなかった。DSG のみ又は DSG+EE を低用量で投与したとき、ラットでもウサギでもこれらの影響はみられなかった。

4) 周産期及び出生後の毒性

ラットを使用した周産期試験で、母動物に対する投与が生殖器の分化に悪影響を及ぼす可能性を検討した。DSG は、生殖器分化に対する影響を最も受けやすいタイミングである妊娠後期に投与した。ラットに 2.0 mg/kg/日又は 4.0 mg/kg/日の DSG のみを妊娠 14～20 日目（20 日目を含む）に経口投与したとき、雌胎仔の雄化も雄胎仔の雌化もみられなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

授乳期間中に DSG+EE 又は DSG のみを連日投与し、F₀ 世代の母動物と F₁ 世代に対する影響を評価した。雌ラットに 0.250+0.100 mg/kg/日の DSG+EE を分娩後 0～21 日目に経口投与したとき、母動物に対する毒性と離乳前の成長低下が生じたが、F₁ 世代の身体の発達や受胎能に対する影響はなかった。DSG のみの投与では、最高で 2.0 mg/kg/日の用量まで F₀ 世代の母動物と F₁ 世代に影響はなかった。

(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：マルシロン®配合錠 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：デソゲストレル 該当しない
エチニルエストラジオール 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

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

本剤は小児の手の届かない場所に保管すること。
アルミニウム袋開封後は、遮光して保存すること。

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（RMPのリスク最小化活動として作成されている資材）

- ・患者向けリーフレット「マルシロン配合錠 服用時にご注意いただきたいこと」
 - ・患者携帯カード「マルシロン配合錠を服用している方へ」
- （「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資材」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：アリッサ配合錠（富士製薬工業株式会社）、フリウエル LD/ULD（あすか/沢井薬品/東和薬品/持田製薬）、ジェミーナ配合錠（ノーベルファーマ）、ヤーズ配合錠（バイエル）、ヤーズフレックス配合錠（バイエル）、ルナベル配合錠 LD/ULD（ノーベルファーマ）、ドロエチ（あすか）

7. 国際誕生年月日

1981年2月10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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
マルシロン® 配合錠	2026年6月19日	30800AMX00153000	薬価基準未収載	

X. 管理的事項に関する項目

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

該当しない

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

4年：2026年6月19日～2030年6月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
マルシロン® 配合錠				

14. 保険給付上の注意

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：SDGRR 2667試験（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.7）
- 2) 社内資料：日本人の閉経前健康成人女性を対象とした国内第I相試験（RM-9010試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 3) 社内資料：原発性及び続発性月経困難症患者を対象とした国内第III相試験（OG8276A-301試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 社内資料：国内第III相試験（RM-9152試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.4）
- 5) 社内資料：国内第III相試験（RM-9151試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.5）
- 6) Dawood MY. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(2): 428-441. (PMID : 16880317)
- 7) Mannix LK. *J Womens Health (Larchmt).* 2008; 17(5): 879-891. (PMID : 18537489)
- 8) Dawood MY. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(5): 1255-1265. (PMID : 8238194)
- 9) Ekström P, et al. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99(8): 680-684. (PMID : 1390475)
- 10) Vies J van der, Visser J de. *Arzneimittelforschung* 1983; 33: 231-236. (PMID : 6221730)
- 11) 社内資料：日本人健康成人女性を対象とした食事の影響試験（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.1）
- 12) Hammond GL, et al. *Fertil Steril.* 1984; 42(1): 44-51. (PMID : 6233179)
- 13) Viinikka L, et al. *Acta Endocrinol.* 1980; 93(3): 375-379. (PMID : 7376796)
- 14) Viinikka L. et al. *J Steroid Biochem.* 1979; 10(4): 353-357. (PMID : 449310)
- 15) 社内資料：市販後データ（2026年6月19日承認、CTD2.7.4.6）
- 16) Lidegaard Ø., et al. *BMJ* 2009; 339: b2890. (PMID : 19679613)
- 17) Weill A, et al. *BMJ* 2016; 353: i2002. (PMID : 27164970)
- 18) *Lancet.* 1981; 1(8219): 541-546. (PMID : 6111642)
- 19) Sparrow M J. *N Z Med. J.* 1987; 100(818): 102-105. (PMID : 3470667)
- 20) 子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編，日本産科婦人科学会編，金原出版，第2版，2010
- 21) *Lancet.* 1995; 346(8990): 1575-1582. (PMID : 7500748)
- 22) 社内資料：副次的薬理試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.2.3）
- 23) 社内資料：副次的薬理試験（2026年6月19日承認、CTD2.4.2.2）
- 24) 社内資料：急性毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.2）
- 25) 社内資料：反復投与毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.3）
- 26) 社内資料：遺伝毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.4）
- 27) 社内資料：がん原性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.5）
- 28) 社内資料：生殖発生毒性試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.6.6）

2. その他の参考文献

- 米国 FDA 経口避妊剤添付文書ガイダンス案（2018年改訂版）
(<https://www.fda.gov/media/110050/download>)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

月経困難症

6. 用法及び用量

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

2025年4月現在、本剤が「月経困難症」の適応で承認されている国又は地域はない。本剤は1986年2月に英国で「避妊」に対する最初の承認を取得して以降、欧州各国を含む50カ国以上の国又は地域において、いずれも「避妊」の適応で承認されている。外国における本剤の使用状況として、欧米等主要6カ国における本剤の承認状況を下表に示す。なお、米国、ドイツ、カナダ、オーストラリアで本剤は未承認であるが、本剤と同一成分で異なる用量（本剤がDSG 150 µg/EE 20 µgに対し、DSG 150 µg/EE 30 µg）を含有する薬剤が、いずれも「避妊」の適応で承認されている。

外国における本剤の使用状況

国名	承認年月日	効能又は効果
米国	未承認	—
英国	1986年2月11日	避妊
ドイツ	未承認	—
フランス	1988年1月27日	避妊
カナダ	未承認	—
オーストラリア	未承認	—

英国添付文書の概略（2026年5月時点）

国名	英国
販売名	Mercilon®
会社名	Organon Pharma (UK) Limited
承認年月	1986年2月
剤形・含量	剤形：錠剤 含量：デソゲストレル 150 µg／エチニルエストラジオール 20 µg
効能又は効果	避妊
用法及び用量	1日1錠を毎日ほぼ同じ時間に21日間連続して服用する。その後7日間の休薬期間を設け、服用を再開する。

2024年10月改訂の英国添付文書より作成

※国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、英国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

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。 [2.17、8.16、8.17 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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、乳房腫大が報告されている。

出典	記載内容
英国添付文書 (2024年10月)	<p>4.6 Pregnancy and lactation</p> <p>Mercilon is not indicated for use during pregnancy. If pregnancy occurs during treatment with Mercilon, further intake should be stopped.</p> <p>However, most epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used CHCs prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when CHCs were taken inadvertently during early pregnancy.</p> <p>The increased risk of VTE during the postpartum period should be considered when re-starting Mercilon (see sections 4.2 and 4.4).</p> <p>Lactation may be influenced by CHCs as they may reduce the quantity and change the composition of breast milk. Therefore, the use of CHCs should generally not be recommended until the nursing mother has completely weaned her child. Small amounts of the contraceptive steroids and/or their metabolites may be excreted with the milk but there is no evidence that this adversely affects infant health.</p>

オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) :

B3 (オーストラリア MARVELON®28 添付文書 2025年3月改訂)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
英国添付文書 (2024年10月)	<p>4.2.4 Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of desogestrel in adolescents below 18 years has not yet been established. No data are available.</p>

※国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料（RMP のリスク最小化活動として作成されている資料）

- ・患者向けリーフレット「マルシロン配合錠 服用時にご注意いただきたいこと」
- ・患者携帯カード「マルシロン配合錠を服用している方へ」

- ・ORGANON PRO マルシロン TOP ページ「<https://organonpro.com/ja-jp/product/mercilon/index/>」
- ・マルシロン患者サイト「<https://mercilon.jp>」

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2026年6月作成