

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ノルレボ錠0.75mg
[一 般 名] レボノルゲストレル
[申 請 者] 株式会社そーせい
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 11 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 22 年 10 月 25 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ノルレボ錠 0.75mg
[一 般 名]	レボノルゲストレル
[申 請 者 名]	株式会社そーせい
[申 請 年 月 日]	平成 21 年 9 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にレボノルゲストレルを 0.75mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 10 月 25 日

[販 売 名] ノルレボ錠 0.75mg
[一 般 名] レボノルゲストレル
[申 請 者 名] 株式会社そーせい
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の緊急避妊に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、有害事象の発現状況、本剤の服用状況（服用時間及び服用錠数等）、本剤投与後の避妊の有無及び服用後の出血状況等については、製造販売後調査等において収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 緊急避妊
[用法・用量] 性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与する。

審査報告 (1)

平成 22 年 8 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ノルレボ錠 0.75mg
[一 般 名]	レボノルゲストレル
[申 請 者 名]	株式会社そーせい
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にレボノルゲストレルを 0.75mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	性交後の避妊（緊急避妊）
[申請時用法・用量]	通常、性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ノルレボ錠 0.75mg（以下、「本剤」）は、Laboratoire HRA Pharma 社（以下、「HRA 社」）により開発され、1 錠中にレボノルゲストレル（以下、「LNG」）0.75mg を含有する錠剤 2 錠をブリスターパックとした製剤である。本剤の有効成分である LNG は、合成された黄体ホルモン（以下、「プロゲステロン」）であり、本邦においては経口避妊薬を含む卵胞ホルモン/黄体ホルモン配合剤（以下、「エストロゲン/プロゲステロン配合剤」）及び薬剤付加子宮内避妊システム（ミレーナ[®]）に含有されている。

本剤は、1999 年 4 月 16 日にフランスで緊急避妊薬として販売承認を取得した。World Health Organization（以下、「WHO」）によれば、「緊急避妊とは、①避妊なしの性行為後から数日以内、又は②望まない妊娠を回避するための避妊方法の失敗時に、女性が実施可能な緊急的な避妊方法である。なお、実施される緊急避妊法は、日常的な避妊方法としては適していない。」と定義されている（WHO/RHR/Fact Sheet. Geneva: WHO. October 2005.）。海外では 1960 年代よりホルモン剤による緊急避妊法が利用され、当初はエチニルエストラジオール（以下、「EE」）の単独投与が用いられたが、その後、EE0.1mg 及び *dl*-ノルゲストレル 1.0mg 配合錠を用いた方法（Yuzpe 法）の有効性が確認され、用いられるようになった（*J Reprod Med* 13: 53-58, 1974）。1998 年に報告された WHO による臨床試験（以下、「WHO1998 試験」）において、Yuzpe 法（EE0.05mg・LNG0.25mg 錠 2 錠を 12 時間ごとに 2 回投与）と LNG 単独投与（0.75mg を 12 時間ごとに 2 回投与）が比較され、LNG 単独投与の有用性が示された（*Lancet* 352: 428-33, 1998）。更には、2002 年に報告された WHO による臨床試験（以下、「WHO2002 試験」）では、LNG1.5mg 単回投与と 0.75mg2 回投与の有効性及び安全性は同様であることが示された（*Lancet* 360: 1803-10, 2002）。本邦においては、緊急避妊を効能・効果として承認されている薬剤はなく、主としてエストロゲン/プロゲステロン配合剤（ノルゲストレル 0.5mg/EE0.05mg）による Yuzpe 法が使用されている。

申請者は、HRA 社より本剤を導入し開発に着手し、2010 年より国内臨床試験を開始した。今般、国内第 I 相試験及び第 III 相試験成績並びに海外臨床試験成績に基づき、性交後の避妊（緊急避妊）を効能・効果とする承認申請がなされた。2010 年 4 月現在、緊急避妊を目的として、本剤が欧州、アジア、アフ

リカ等の海外 48 カ国で承認、45 カ国で販売、また LNG を 1.5mg 含有する製剤が 41 カ国で承認、37 カ国で販売され、一般用医薬品又は医療用医薬品として使用されている。また、米国においては、緊急避妊を目的として、本剤と同一有効成分を含有する製剤（LNG0.75mg 錠及び 1.5mg 錠）が一般用医薬品として承認・販売されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

原薬である LNG は、XXXXXXXXXX 社により、原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている（MF 登録番号 XXXXXXXXXX）。

(1) 原薬

1) 製造方法

原薬の製造方法については、MF を利用した申請がなされた。

2) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法の試験項目として、性状（目視）、確認試験（赤外吸収スペクトル（以下、「IR」））、融点、旋光度、重金属、粒度分布、乾燥減量、強熱残分、純度試験（類縁物質（高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、薄層クロマトグラフィー（以下、「TLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）及び含量（HPLC）が設定されている。

3) 原薬の安定性

原薬の安定性試験として、以下の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25±2°C/60±5%RH、XXXXXXXXXX、XX カ月）
- ②加速試験（40°C±2°C/75±5%RH、XXXXXXXXXX、6 カ月）

①は開始時、3、6、9、12、18、24、36、48 及び 60 カ月保存時、②は開始時、1、3 及び 6 カ月保存時において、性状、確認試験（IR）、乾燥減量、純度試験（類縁物質（HPLC））及び含量が測定された。①及び②において、経時的な変化・変動は認められなかった。

以上より、原薬は、室温で保管するとき、リテスト期間は 4 年と設定された。

(2) 標準品又は標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（IR）、融点、旋光度、重金属、乾燥減量、強熱残分、純度試験（類縁物質（HPLC、TLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））及び含量（HPLC）が設定されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、原薬、XXXXXX 剤（乳糖水和物、トウモロコシデンプン）、XXXXXX 剤（XXXXXXXXXX）、XXXXXX 剤（ポビドンXXXXXX）、XXXXXX 剤（軽質無水ケイ酸）及びXXXXXX 剤（ステアリン酸マグネシウム）からなる白色円形裸錠を 2 錠ブリスターパックとした製剤である。

製剤の安定性試験として、以下の試験が実施された。

- ① 長期保存試験 (25±2°C/60±5%RH、ブリスター包装、24 ヶ月 (■ ヶ月まで実施予定))
- ② 加速試験 (40±2°C/75±5%RH、ブリスター包装、6 ヶ月)
- ③ 苛酷試験-熱に対する安定性 (50°C又は 60°C、褐色ガラス瓶 (気密)、4 週間)
- ④ 苛酷試験-湿度に対する安定性 (25±2°C/90±5%RH、褐色ガラス瓶 (開放)、1 週間)
- ⑤ 苛酷試験-光に対する安定性 (総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー：200W·hr/m²)、無包装 (裸錠)、対照 (■)、20 日間)
- ⑥ 苛酷試験-光に対する安定性 (総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー：■W·hr/m²)、無包装 (裸錠)、ブリスター包装、ブリスター包装+紙箱)

①は開始時、3、6、9、12、18、24、■ 及び ■ ヶ月保存時、②は開始時、2、4 及び 6 ヶ月保存時、③50°C は開始時、2 週間及び 4 週間保存時、③60°Cは開始時及び 4 週間保存時、④は開始時及び 1 週間保存時、⑤は開始時及び 20 日間保存時、⑥は開始時及び照射時に測定された。

①と②の試験で性状、確認試験 (UV、HPLC)、類縁物質 (HPLC)、崩壊試験、溶出性、微生物限度試験及び含量、③～⑥の試験で性状、確認試験、類縁物質及び含量が全測定時点で測定された。

①長期保存試験において、溶出性の減少を認めしたが、24 ヶ月では規格値の範囲内であった。②加速試験において、溶出性の減少が認められたが、規格値の範囲内であった。③苛酷試験 (熱) において、各試験項目で開始時と比較して変化を認めなかった。④苛酷試験 (湿度) において、含量のわずかな減少が認められたが、規格値の範囲内であった。⑤苛酷試験 (光) において、無包装時には類縁物質の増加が認められた。なお、アルミ箔で遮光した対照薬剤については変化が認められなかった。⑥苛酷試験 (光) において、無包装時及びブリスター包装時には類縁物質の増加が認められたものの、ブリスター包装+紙箱で保存時には類縁物質の変化は認められなかった。①～⑥の安定性試験において、上記に記載した以外の項目については、変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は 24 ヶ月、貯法はブリスター包装を紙箱に入れて保存すると設定した。なお、長期保存試験は ■ ヶ月まで継続して実施する予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に基づき原薬及び製剤の品質について審査を行った結果、特段の問題はみられないと判断した。また、提出された安定性試験成績から、原薬のリテスト期間を室温で 4 年間、製剤の有効期間を室温で 2 年間とすることは妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として安全性薬理試験成績が提出された。また、LNG の薬理作用に関する公表論文が参考資料として提出された。安全性薬理試験成績及び公表論文の概要は以下のとおりである。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *Arzneimittelforschung* 33: 231-6, 1983 (添付資料 4.2.1.1-1)

①ウサギにおける McPhail 試験

未成熟雌性チンチラウサギ（600～1,050g）に安息香酸エストラジオール 2 μ g/動物/日が Day1～Day8 まで反復皮下投与された後、LNG15、30、60 及び 125 μ g/動物、デソゲストレル 7.5、15、30 及び 60 μ g/動物又はノルエチステロン 63、125、250、500 及び 1,000 μ g/動物（以上、総投与量）が Day8～Day13 まで 1 日 2 回（Day8 及び Day13 は 1 日 1 回）計 10 回で分割反復経口投与され、Day13 の投与終了後に子宮腺の発達の様子が McPhail スコアによりスコア化された。その結果、LNG では総投与量 60 μ g 以上（4/4 例）、デソゲストレルでは総投与量 60 μ g（2/2 例）、ノルエチステロンでは総投与量 1,000 μ g（4/4 例）で子宮腺の子宮内膜の間質深部、又は子宮筋層近くまでの貫入が認められた。

②ウサギにおける McGinty 試験

未成熟雌性チンチラウサギ（750～1,100g）に安息香酸エストラジオール 5 μ g/動物/日が Day1、3 及び 5 に皮下投与された後、Day7 に LNG5、10 及び 20 μ g/動物、デソゲストレル 5 及び 10 μ g/動物、プロゲステロン 10 μ g/動物又はノルエチステロン 10 μ g/動物が子宮内に単回投与され、72 時間後に子宮内膜の変化が McPhail スコアに準じた子宮内膜所見スコアによりスコア化された。その結果、LNG20 μ g/動物の単回投与により 2/4 例で、デソゲストレル 5 μ g/動物以上の単回投与により 6/6 例で、プロゲステロン 10 μ g/動物以上の単回投与で 3/4 例で子宮内膜の分泌期変化を誘発した一方、ノルエチステロン 10 μ g/動物の単回投与により子宮内膜への影響は認められなかった。

③マウスにおける脱落膜腫形成作用

雌性マウスの卵巣が Day1 に摘出され、Day6 に子宮がナイロン糸により傷害された。LNG250 及び 1,000 μ g/動物/日、デソゲストレル 250、1,000 μ g/動物/日又はノルエチステロン 500、2,000 μ g/動物/日が Day5～Day8 まで 4 日間反復経口投与され、Day9 に子宮重量の測定及び組織学的な脱落膜腫様変化がスコア化された。その結果、LNG250 μ g/動物/日以上での投与により、ノルエチステロン 500 μ g/動物/日投与時よりも子宮重量及び組織学的な脱落膜腫様変化のスコアの変化量が大きく、ノルエチステロンに比較し LNG は強い脱落膜腫形成作用を有することが示唆された。なお、LNG250 μ g/動物/日投与による子宮重量及び組織学的な脱落膜腫様変化のスコアの変化量は、デソゲストレル 250 μ g/動物/日投与時よりは小さかった。

④ウサギにおける排卵抑制作用

成熟雌性ウサギ（2～3kg）を、精管切断した雄性ウサギと不妊交尾させ（Day1）、Day27 に LNG63、125、250 及び 1,000 μ g/動物、デソゲストレル 60、125 及び 250 μ g/動物又はノルエチステロン 1,000 及び 4,000 μ g/動物が単回経口投与された。Day28 に繁殖力のある雄と交尾させ、その 24 時間後に屠殺され、卵巣内の破裂卵胞数及び卵管中の卵数が計測された。その結果、LNG1,000 μ g/動物が単回投与された 4 例全例及びデソゲストレル 250 μ g/動物が単回投与された 6 例全例において排卵が抑制されたが、ノルエチステロン 4,000 μ g/動物の単回投与では 2/4 例のみで排卵が抑制された。

⑤ウサギにおける子宮頸機能に関する試験

成熟雌性ウサギ（2～2.5kg）を、精管切断した雄性ウサギと不妊交尾させた（Day1）。LNG250 及び 1,000 μ g/動物/日、デソゲストレル 125、250 及び 500 μ g/動物/日又はノルエチステロン 2,000、4,000 及び 8,000 μ g/動物/日が Day20～Day27 まで反復経口投与され、Day26 に雄性ウサギから回収した精液が膈内

に注入されるとともに、排卵を促すためヒト絨毛性ゴナドトロピン 25 IU が静脈内投与された。Day28 に屠殺され、卵巣内の破裂卵胞数、生殖管内の卵数及び受精卵数が計測された。その結果、LNG 投与は破裂卵胞数及び生殖管内の卵数（排卵数）に影響を及ぼさなかったが、1,000 μ g/動物/日投与は受精率（受精卵数/生殖管内の卵数）を低下させた。LNG1,000 μ g/動物/日投与時の受精率は、デソゲストレル 125 μ g/動物/日以上以上の投与時の受精率より高かった。受精率の低下は、子宮頸管を通過する精子の遊走抑制によるものと示唆される。一方、ノルエチステロンについては、8,000 μ g/動物/日の投与によっても受精率を低下させなかった。

2) Contraception 215: 537-49, 1980 (添付資料 4.2.1.1-2)

性皮が最大腫脹期にある雌性ヒヒを雄性ヒヒのケージに 6 時間入れた後、6 時間以内に LNG400 μ g/動物が単回経口投与され、性皮の変化あるいは月経及び妊娠数が観察された。その結果、コントロール群では動物数 12 及び観察された総月経周期数 12 に対し妊娠数 11、LNG 投与群では動物数 13 及び観察された総月経周期数 20 に対し妊娠数 2 であり、LNG 投与により避妊作用が認められ、また、性周期の乱れも観察されなかった。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-1)

LNG4、20 及び 100mg/kg が雌性ラット（各群 6 例）に単回経口投与され、一般症状及び神経行動学的機能が観察された。対照群には 1w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム（以下、「CMC-Na」）溶液が投与された。LNG4、20 及び 100mg/kg の経口投与は、一般症状及び神経行動学的機能に影響を及ぼさなかった。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-2 及び 4.2.1.3-3)

LNG0.27、0.81 及び 2.25 μ mol/L のヒト hERG（ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）チャンネルを発現させた CHO 細胞の急速活性化遅延整流カリウムイオン電流（以下、「 I_{Kr} 」）に対する電気生理学的作用が、パッチクランプ法による tail peak currents を指標として検討された。陰性対照物質である DMSO 添加時の tail peak currents は、添加前の 97.30%であった。LNG0.27 及び 0.81 μ mol/L 添加時の tail peak currents は、それぞれ添加前の 96.12%及び 92.58%であり有意な作用はみられなかったが、LNG2.25 μ mol/L 添加時の tail peak currents は添加前の 84.60%であり、有意に減少した。陽性対照物質である I_{Kr} 選択的阻害剤 E-4031 0.3 μ mol/L 添加時の tail peak currents は、添加前の 22.36%であり、有意に減少した。

雌性カニクイザル（各群 4 例）に、対象物質（媒体：1w/v%CMC-Na 溶液）を投与した 7 日後に LNG4、20 及び 100mg/kg が単回経口投与された。覚醒下でのテレメトリーシステムによる検討の結果、LNG はいずれの用量においても、血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心拍数、心電図の各パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、RR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）、呼吸数及び血液ガスの各パラメータ（動脈血 pH、動脈血酸素及び炭酸ガス分圧、及びヘモグロビン酸素飽和度）に LNG 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、LNG は単回投与時においても排卵抑制作用を有すると考えられるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ウサギを用いた検討では、LNG の単回経口投与により卵管内の卵数及び排卵が認められた動物数は用量依存的に減少し、1,000 μ g/動物の投与により全ての動物において排卵抑制を示した。一方、げっ歯類における LNG の単回経口投与での排卵抑制作用は明らかではないものの、ラットでは、発情間期における LNG の単回皮下投与により、排卵抑制作用が認められたことが報告されている (*Endocrinology* 97: 885-90, 1975)。以上より、LNG は単回投与により排卵抑制作用を有するものとする。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、ウサギ及びラットにおいては、LNG の単回投与により排卵抑制作用が認められると考える。

機構は、ウサギの子宮頸機能に関する検討において、LNG1,000 μ g/動物の投与により受精率の低下が認められた結果から、LNG は子宮頸管を通過する精子の遊走を抑制することが示唆されたとの説明について、どのような機序で LNG が精子の遊走を抑制すると考えられるのか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。精子遊走抑制には、精子に対する直接作用と、子宮頸管粘液の性状変化により精子遊走に影響を及ぼす間接作用が考えられる。直接作用については、ヒト精液を用いた検討により、LNG は精子運動抑制、透明帯結合能抑制及び精子-卵子の融合阻害作用を有するものの、臨床用量投与時の LNG の血中濃度と比較し、高濃度 (100ng/mL) の場合のみに直接作用が生じることから、緊急避妊時の意義は薄いと考えられることが報告されている (*Contraception* 66: 453-7, 2002)。一方、間接作用に関しては、黄体ホルモンであるプロゲステロンをウサギに 1mg/動物/日、8日間皮下投与し、その7日目に膣より精子を注入して経時的な精子の局在が検討された結果、子宮及び輸卵管内の精子数の減少が観察されたことが報告されており (*Biol Reprod* 2: 230-8, 1970)、黄体ホルモンにより子宮頸管が精子の進入障壁として作用することが示唆された。また、ヒトへの LNG400 μ g 単回投与により、LNG 投与3時間後から子宮頸管粘液の牽糸性低下及びシダ状結晶の減少が認められたことも報告されている (*Contraception* 10: 411-24, 1974)。以上より、ウサギの子宮頸機能に関する検討においては、ウサギに注入した精子は LNG やプロゲステロンに直接曝露されていないことから精子に対する直接作用の関与は薄く、LNG は子宮頸管粘液の性状変化を介して、子宮頸管での精子の遊走を抑制したものと考えられる。

機構は、ウサギを用いた子宮頸機能に関する検討結果、及びヒトへの本剤の臨床用量以下である LNG400 μ g の単回投与により子宮頸管粘液への作用が認められるとの報告から、間接作用による精子遊走の抑制が本剤の有効性に寄与する可能性も考えられるが、本剤の主たる薬理作用は排卵抑制であり、本剤の薬理作用は上述のウサギ及びラットを用いた排卵抑制作用に関する検討により示されているものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として LNG の単回又は 2 回経口投与時の非臨床薬物動態試験が提出された。また、参考資料として、LNG の薬物動態に関する公表論文が提出された。非臨床薬物動態試験及び主な公表論文の概要は以下のとおりである。

(1) 吸収

1) LNG の単回又は 2 回経口投与時の非臨床薬物動態試験 (添付資料 4.2.2.2-3)

雌性サル (各群 3 例) に LNG1.5 及び 3mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与群も 2 又は 4 時間後に血漿中最高濃度 (以下、「 C_{max} 」) に到達し、 C_{max} は 305 ± 27 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 465 ± 39 、最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-t} 」) は $5,570 \pm 1,090$ 及び $8,263 \pm 610 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であった。 $t_{1/2}$ は 9.2 ± 0.7 及び 11.1 ± 3.4 時間であった。また、雌性サル (3 例) に LNG1.5mg/kg を 12 時間間隔で 2 回投与したとき、最高濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) は 2 回目の投与 2 時間後又は 2 回目の投与 8 時間後であり、 C_{max} は $398 \pm 41 \text{ ng/mL}$ であった。また、12 時間間隔で 2 回投与後の AUC_{0-t} は $10,683 \pm 1,715 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 11.5 ± 2.2 時間であった。雌性サル (3 例) に LNG1.5mg/kg を 24 時間間隔で 2 回経口投与したとき、 t_{max} は 1 回目の投与 4 時間後又は 2 回目の投与 2 時間後であり、 C_{max} は $360 \pm 34 \text{ ng/mL}$ であった。また、24 時間間隔で 2 回投与後の AUC_{0-t} は $10,515 \pm 777 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 7.2 ± 2.5 時間であった。

(2) 分布、代謝、排泄

新たな非臨床試験は実施されなかった。

(3) その他

参考資料として提出された主な公表論文は以下のとおりである。

1) 吸収

① *Contraception* 24: 673-683, 1981 (添付資料 4.2.2.2-2)

雌性ラット (3 例/時点)、雌性イヌ (3 例) 及び雌性サル (3 例) に LNG をそれぞれ 1 個体あたり 1mg、10mg 及び 10mg 単回経口投与したとき、LNG1mg の単回皮下投与時に対するバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) の平均値はそれぞれ 9、22 及び 9% であった。

2) 分布

① 薬理と治療 20: 2107-29, 1992 (添付資料 4.2.2.3-1)

雌性ラットに LNG の ^{14}C -標識体 0.375 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、24 及び 96 時間後の放射能濃度を測定したところ、臓器及び組織中の放射能濃度 (血漿及び血液は mL あたり、その他の組織は g あたり) は、いずれも投与 1 時間後が最高濃度であった。投与 1 時間後の放射能は、肝臓で最も高く、次いで副腎、腎臓、気管、褐色脂肪、ハーダー腺、甲状腺、涙腺及び膵臓で、これらの組織では血漿より高い放射能濃度であった。投与 96 時間後の放射能は、脳下垂体、眼球、甲状腺、気管、横隔膜、腹大動脈、骨髄、筋肉は検出限界 ($0.48 \sim 5.90 \text{ ng eq./g}$) 未満、皮膚では投与 1 時間後の放射能濃度の約 10%、他の臓器・組織中濃度は投与 1 時間後の放射能濃度の 7% 以下であった。

② *J Steroid Biochem* 35: 319-26, 1990 (添付資料 4.2.2.3-2)

雌性ラット、雌性ウサギ、雌性イヌ及び雌性サルの血清を用いて LNG の ^3H -標識体 (最終濃度 10 ng/mL)

を添加し、室温で6時間インキュベートしたとき、たん白結合率はそれぞれ93、97、98及び92%であった。(ヒト血清の検討については、「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照。)

③薬理と治療 20: 2145-53, 1992 (添付資料 4.2.2.3-5)

妊娠17日目のラット(3例)にLNGの¹⁴C-標識体0.375mg/kg及びEEの³H-標識体0.2mg/kgを同時単回経口投与したとき、投与1時間後の母動物の卵巣、胎盤、子宮中及び羊水中放射能は母動物血漿中濃度より低く、羊水中濃度は母動物の血漿中濃度(27.17ng eq./mL)の約5%であった。胎児(9例)の肝臓、腎臓及び胎児屍体の放射能は投与1時間後に12.88、7.30及び6.74ng eq./g、投与48時間後に1.09、検出限界以下及び0.34ng eq./gであった。

3) 代謝

①Drug Metab Dispos 2: 65-70, 1974 (添付資料 4.2.2.4-2)

雌雄サル(雄2例、雌2例)にLNGの¹⁴C-標識体を1mg/kg単回経口投与したとき、投与96時間後までの尿中放射能のうち、尿中主代謝物は3 α ,5 β -テトラヒドロレボノルゲストレル(以下、「THLNG」)の非抱合体であり、尿中放射能の50~60%を占めた。また、少量代謝物として2 α -水酸化-LNG及びその抱合体、LNG未変化体及びその抱合体がそれぞれ0.1~1%認められた。

②薬学雑誌 113: 781-91, 1993 (添付資料 4.2.2.4-1)

胆管カニューレ処置した雌性ラット(11例)にLNGの¹⁴C-標識体30mg/kgを12時間毎に3回経口投与したとき、最終投与24時間後までの胆汁中への放射能排泄率は投与量の67.0~81.7%であった。胆汁中の主代謝物は、3 α ,5 α -THLNGのグルクロン酸抱合体であり、次いで16 β -水酸化-3 α ,5 α -THLNG及び3 α ,5 β -THLNGであり、それぞれ胆汁中放射能の68.2、11.5及び0.8%認められた。

4) 排泄

①日獨医報 36: 679-91, 1991 (添付資料 4.2.2.2-1)

雌性ラット(4例)にLNGの³H-標識体0.1mg/kgを単回経口投与したとき、投与72時間後までに回収された放射能(投与量に対する割合(平均値)、以下同様)は、糞中に79.5%、尿中に25.0%であった。また、胆管カニューレ処置した雌性ラット(4例)にLNGの³H-標識体0.1mg/kgを単回経口投与したとき、投与48時間後までに回収された放射能は胆汁中に84.1%、尿中で9.2%であった。

②Drug Metab Dispos 2: 65-70, 1974 (添付資料 4.2.2.4-2)

雌雄サル(雄2例、雌2例)にLNGの¹⁴C標識体1mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までに回収された放射能は、糞中54.3%及び尿中37.5%であった。

③薬理と治療 20: 2145-53, 1992 (添付資料 4.2.2.3-5)

分娩14日目の授乳ラット(3例)にLNGの¹⁴C-標識体0.375mg/kg及びEEの³H-標識体0.2mg/kgを同時単回経口投与したとき、投与1時間後の乳汁中放射能は14.22ng eq./mL、投与48時間後に1.02ng eq./mLであった。乳児では、乳塊中放射能が16.53ng eq./gと最も高く、投与48時間後には1.70ng eq./gであった。他の組織中濃度は乳塊の8%以下であったが、LNG及びその代謝物は母動物より乳汁を介して乳児に移行することが認められた。

4) 薬物動態学的薬物相互作用について

①抗痙攣薬による LNG の薬物動態への影響

i) 日獨医報 36: 698-708, 1991 (添付資料 4.2.2.6-1)

雌性ラットにフェニトイン 75mg/kg/日又はフェノバルビタールナトリウム 75mg/kg/日を 4 日間経口投与、あるいはフェニルブタゾン (80mg/kg/日) を 4 日間腹腔内投与した後、最終投与 16 時間以降に LNG0.5mg/kg と EE0.1mg/kg を同時単回投与したとき、各抗痙攣薬の処置群における LNG の AUC₀₋₄ は無処置群のそれぞれ 70、52 及び 53%であった。

<審査の概略>

LNG 及びその代謝物が母動物より乳汁を介して乳児へ移行することが認められた文献報告がある一方、添付文書 (案) において「投与後少なくとも 8 時間までは授乳しないこと」及び「24 時間以上授乳を控える必要はない」と記載されていることから、機構は、本剤の乳汁移行に関する注意喚起の妥当性について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。添付文書 (案) における注意喚起は、LNG0.75mg 錠 2 錠 1 回経口投与との生物学的同等性が検証された LNG1.5mg 錠を用いた臨床試験結果に基づいている (Laboratoire HRA Pharma Clinical study report. NO15-002.2007)。当該試験では、分娩後 6~12 週の被験者 12 例に対して LNG1.5mg 錠を 1 回経口投与したとき、LNG は、投与 2 時間後には乳汁中に移行しており、2 時間後又は 4 時間後にピークに達し、それぞれの測定時点において平均 5.68 及び 5.35ng/mL であった。その後、乳汁中 LNG 濃度は、投与 8 時間後で平均 1.57ng/mL、投与 24 時間後で平均 0.49ng/mL まで減少した。薬剤投与後から 72 時間までの LNG の乳汁排泄率 (投与量に対する乳汁排泄量の割合) は、投与 0~24 時間後は 0.09%、24~48 時間後は 0.02%、48~72 時間後は 0.01%であった。また、1 日あたりの母乳量を 800mL と仮定した場合、乳汁中 LNG 濃度の AUC_{0-t} から算出した乳児の推定曝露量は、投与 0~24 時間後は 1.56µg、24~48 時間後は 0.34µg、48~72 時間後は 0.20µg であったことから、24 時間以降の授乳を控えなくても乳児の安全性は確保できると判断した。

機構は、以下のように考える。既承認の低用量経口避妊薬と異なり本剤の用法は単回投与であることから、乳汁移行に対する注意喚起として、授乳を避けるべき期間を添付文書上に明記することは意義があると考えられる。ただし、本剤投与後 8 時間では、乳汁中 LNG 濃度が十分低値を示すとは判断できないこと、既承認の低用量経口避妊薬では授乳婦は別の避妊方法を選択する旨注意喚起されていることを踏まえると授乳により乳児に本薬が移行することは避けるべきと考えられること、申請者が投与後 24 時間であれば授乳を控えなくてもよいと判断していることから、投与の 24 時間後までは授乳を控えるよう注意喚起を行うことが妥当と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、及び生殖発生毒性試験が実施され、評価資料として提出された。また、がん原性試験については、公表論文が参考資料として提出された。毒性試験成績及び主な公表論文の概要は以下のとおりである。

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

雌性 SD ラット及び雌性カニクイザルにおける単回経口投与毒性試験が実施された。雌性 SD ラット

(各群 5 例) 及び雌性カニクイザル (各群 3 例) にそれぞれ 80、400 及び 2,000mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、死亡は認められず、概略の致死量はラット及びカニクイザルともに 2,000mg/kg 超と判断された。カニクイザルの血液生化学的検査において、投与後 1 日目に AST、総ビリルビン及びトリグリセリドの高値が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

雌性 SD ラット及び雌性カニクイザルにおける 4 週間反復経口投与毒性試験が実施された。

1) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-1)

雌性 SD ラット (各群 10 例) に LNG0.8、4、20 及び 100mg/kg/日又は媒体を 4 週間反復経口投与し、その後 4 週間の回復期間を設定した試験が実施された。死亡及び一般状態の変化は認められず、血液生化学的検査において、100mg/kg/日群で ALP、 α_2 -グロブリン比率及び β -グロブリン比率が高値を、総コレステロール、アルブミン比率及びアルブミン-グロブリン比が低値を示した。病理組織学的検査において、肝臓及び腎臓の異常は認められず、栄養状態あるいは炎症性変化等に関連する異常も認められていないことから、これらの変化は LNG の薬理作用によるものであると判断された。また、100mg/kg/日群の 1 例に膈の角化及び顆粒層を伴わない粘膜層の増加が認められたが、この動物の子宮では発情期の組織像がみられ、子宮と膈で性周期像は一致していないことから、これらの変化は、LNG の薬理作用に起因すると判断された。いずれの変化も回復期間後は認められなかった。血液生化学及び病理組織学的検査において認められた変化は LNG の薬理作用によるもので毒性学的意義のない変化と判断されたことから、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

2) カニクイザルにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-2)

雌性カニクイザル (各群 3 例) に LNG0.8、4、20 及び 100mg/kg/日又は媒体を 4 週間反復経口投与し、その後 4 週間の回復期間を設定した試験が実施された。死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

全ての LNG 投与群で副腎束状帯の脂肪枯渇及び子宮内膜の分泌相が認められた。これらの所見は、それぞれ、LNG の薬理作用による抗アルドステロン作用による副腎皮質の活性化及び分泌期内膜形成作用によると考えられており、休薬により回復性が認められた。休薬期間後 100mg/kg/日群において二次卵胞の増加が認められたが、これについては、黄体ホルモン様作用の影響がなくなり、拮抗する卵胞ホルモン様作用が一時的に優位になったためと判断されている。

血液生化学的検査において、4mg/kg/日以上投与群で、クレアチニンの高値、総コレステロールの低値、20mg/kg/日群以上で、AST 及びトリグリセリドの高値又は高値傾向、総たん白の低値、100mg/kg/日以上投与群で、ALT の高値及び無機リンの低値がみられたが、肝臓や腎臓にこれらの変動を示唆する病理組織学的変化を随伴しなかったことから、LNG との関連は明らかにできなかった。また、4mg/kg/日以上投与群で胸腺の萎縮並びに絶対及び相対重量の低値が、100mg/kg/日群で小葉中心性の肝細胞の肥大並びに肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。胸腺の萎縮は 100mg/kg/日群では休薬期間後も認められ、これは、黄体ホルモン様作用の免疫系に対する機能抑制に起因したものと考えられたが、脾臓及びリンパ節には異常は認められていないことから、毒性学的に重篤な変化ではないと判断された。肝臓の変化については、LNG の薬理作用に基づく、たん白同化作用による機能的な亢進像の可能性があると考えられている。

本試験において認められた変化は、LNG の薬理作用によるものであるとされている。無毒性量は器官等に変化の認められていない 0.8mg/kg/日と判断された。

3) ラットにおける 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-3 (*Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 42: 291-9, 1991))

雌性 SD ラット (各群 20~30 例) に LNG0.0005、0.01、0.5 及び 25.0mg/kg/日又は媒体を 12 ヶ月間反復経口投与し、その後 3 ヶ月間の回復期間を設定した試験において、投与期間中に 10 例の死亡例が認められたが、溶媒対照群を含め各用量群間で同頻度であった。0.5mg/kg/日以上以上の投与群で摂餌量の増加が認められた。25.0mg/kg/日群で体重増加、トリグリセリドの上昇、コレステロールの低下、肝重量の増加、子宮及び下垂体重量の減少、肝臓におけるグリコーゲン及び脂肪沈着の増加が認められた。体重増加、血液生化学的所見及び肝臓におけるグリコーゲン沈着は休薬により回復性が認められた。摂餌量の増加は LNG の薬理作用に伴う変化によるものと考えられることから、無毒性量は 0.5mg/kg/日と判断された。

4) カニクイザルにおける 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-4 (*Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 42: 301-12, 1991))

雌性カニクイザル (各群 5~8 例) に LNG0.00025、0.025、0.25 及び 2.50mg/kg/日又は媒体を 12 ヶ月間反復経口投与し、その後 3 ヶ月間の回復期間を設定した試験において、0.025mg/kg/日以上以上の投与群で体重増加、子宮内膜の脱落膜変換、子宮頸管における腺分泌増加、膣における粘膜角質化減少、卵胞閉鎖及び黄体欠如が認められ、0.25mg/kg/日以上以上の投与群で軟便及び下痢、肥満、性皮腫脹の頻度の減少 (月経周期に対する影響)、乳頭の縮小が認められた。2.5mg/kg/日以上以上の投与群で、軽度の陰核突出、プロトロンビン時間の延長、子宮壁の肥厚が認められ、乳頭の縮小及びの陰核突出は休薬期間後も認められた。その他の所見は休薬により回復した。

体重増加並びに子宮及び膣の病理学的所見は、LNG の薬理作用と考えられたことから、無毒性量は 0.025mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ラットを用いる骨髄小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。

(4) がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-2 (*Comptes-rendus des seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales* 168: 1190-4, 1974) 、4.2.3.4.1-1 (*IARC Monograph* 21: 479-90, 1979))

去勢マウスにおけるがん原性試験、マウスにおけるノルゲストレルの 80 週間がん原性試験、ラットにおけるノルゲストレルの 104 週間がん原性試験が提出された。

去勢マウス (雌約 130 例、雄約 150 例) を用いたがん原性試験では、LNG 及びノルゲストレルをそれぞれ 1 及び 0.5mg/kg 混餌したものを 3g/動物/日の投与量で与えたとき、両投与群で乳腺腫瘍の発生率が、無処置対照群と比較して軽度に上昇した。乳癌ウイルスを有さない CF-LP 系マウス及びラット (いずれも雌雄各 120 例) を用いたノルゲストレルを混餌投与したがん原性試験においては、ノルゲストレル投与群に腫瘍の発生率の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 雌性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1-1)

雌雄 SD ラット (各群 20 例) の雌に、LNG4、20 及び 100mg/kg/日を交配前 14 日から妊娠 6 日まで

反復経口投与したとき、親動物に死亡はみられず、投与期間中、20mg/kg/日以上以上の投与群で体重の低値、100mg/kg/日群で摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。

20mg/kg/日以上以上の投与群で黄体数及び着床数の減少又は減少傾向、及び生存胚数の低値が認められた。100mg/kg/日群では性周期の異常例が増加し、発情回数の減少及び性周期日数の延長が認められ、また、着床率の減少傾向及び受胎率の低値が認められた。

以上より、LNG の母動物に対する一般毒性、生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 4mg/kg/日であると判断された。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-1）

妊娠 SD ラット（各群 19～20 例）に LNG1、10 及び 100mg/kg/日又は媒体を妊娠 6～17 日に経口投与したとき、100mg/kg/日群で、投与期間中、摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。また、100mg/kg/日群において、媒体投与群に比較して死亡胚・胎児数及び胚・胎児死亡率の有意な高値が認められ、これを反映した胎児生存率の有意な低値が認められた。死亡胚の大部分は胎盤遺残であった。以上より、母動物に対する一般毒性、生殖能及び、胚・胎児に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-2）

妊娠 NZW 系ウサギ（各群 20 例）に LNG0.2、1 及び 5mg/kg/日又は媒体を妊娠 6～18 日に経口投与したとき、1mg/kg/日群で 1 例、5mg/kg/日群で 2 例の流産が認められたが、5mg/kg/日群では母動物の摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められていることから、LNG 投与による母動物の一般状態の悪化に伴うものであると判断されている。なお、1mg/kg/日群では、摂餌に対する影響は軽度であり、偶発的所見と判断された。胎児では、5mg/kg/日群で、体重の低値が認められた。以上より、LNG の母動物に対する一般毒性、生殖能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、1mg/kg/日であると判断された。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラット（各群 20 例）に LNG4、20 及び 100mg/kg/日又は媒体を妊娠 6 日から分娩 21 日に経口投与したとき、20mg/kg/日以上以上の投与群で、摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。また、LNG の薬理作用によると考えられる分娩異常（妊娠期間の延長又は分娩所要時間の延長）が認められ、20mg/kg/日群及び 100mg/kg/日群でそれぞれ 2 例及び 18 例が死亡又は切迫と殺された。これらの動物については剖検時に子宮内に胎児及び胎盤の残留が認められ、一般状態では外性器出血、自発運動の減少、赤色眼脂、削瘦あるいは肛門周囲の汚れが認められた。分娩後、20mg/kg/日以上以上の投与群で胎盤の未処理が認められ、100mg/kg/日群では、母動物に哺育行動が観察されず同腹児が全例死亡した。F₁ 出生児において、20mg/kg/日群で出生率の低値がみられた。F₂ 出生児については、LNG の影響は認められなかった。

以上より、LNG の母動物に対する一般毒性及び生殖能並びに F₁ 出生児に対する無毒性量はともに 4mg/kg/日と判断された。

<審査の概略>

機構は、ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験において、子宮と膣での性周期像の不一致が認められていることから、卵巣においてプロゲステロン投与時に観察される排卵抑制による閉鎖卵胞の増加等の所見が認められなかったか説明を求めた。また、雌性カニクイザルにおける 4 週間投与毒性試験

において、LNG 全投与群の投薬終了時の子宮内膜は分泌相を示し、回復性の評価では高用量群で二次卵胞の増加が認められていることから、投与期間終了時の卵巣の病理組織学的検査所見について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットにおいて、100mg/kg/日の投与群で1例に子宮と膣で性周期像の不一致が認められた以外は、閉鎖卵胞数も含め対照群との間に差は認められなかった。また、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験においては、黄体数の有意な減少（対照群の黄体数は16.2、100mg/kg/日群は14.1）が認められているものの、減少の程度は軽度であったことから、LNG100mg/kg/日では、排卵抑制が軽度であったため、卵巣の組織変化が認められなかったものと推察している。

カニクイザルにおいて、LNG の排卵抑制作用による影響は卵巣の病理組織検査で認められなかった。プロゲステロンは黄体形成ホルモン（以下、「LH」）分泌を抑制するが、卵胞期の卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）分泌には影響を与えないとされている（*Hum Reprod Update* 12: 557-71, 2006）。従って、LNG を反復投与した動物の卵巣では FSH 刺激を受けて卵胞が正常に発育し、成熟した卵胞は排卵することなく卵胞閉鎖に至ると考えられる。ただし、カニクイザルの性周期は概ね25～39日、長い個体では61～90日とされていることから（毒性試験講座 11 発生毒性 地人書館 p.255, 1992）、今回の投与期間（4週間）においては卵胞が発育過程にある個体がほとんどであったため、LNG 投与の影響が認められなかったと考えられる。12ヵ月間反復投与したカニクイザルでは閉鎖卵胞の増加や黄体の消失が認められ、LNG の排卵抑制作用による影響が明確に認められている。

機構は、去勢マウスを用いたがん原性試験において、乳腺腫瘍の発生率及び個体当たりの発生個数が LNG 及び *dl*-ノルゲストレル投与群で無処置対照群と比較して上昇していることから、乳腺腫瘍の発現機序、及び LNG のがん原性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。雄性マウスでの乳腺腫瘍の発生個体数及び発生率、雌性マウスでの乳腺腫瘍発生率の高値は、対照群と比較し統計学的には有意なものでなく、また腫瘍発生までの潜伏期間は対照群とほとんど変わらなかった。また公表論文においても、プロゲステロン単独の経口避妊薬は、主にメドロキシプロゲステロン酢酸エステルから「発がん性が疑われる Group 2B」に分類されているものの、「乳癌のリスクを増加させるとする事実はない」とされている（*IARC Monograph* 21: 479-90, 1979）。よって、過剰なプロゲステロン刺激が長期間持続する場合に乳腺腫瘍のリスクが若干上昇する可能性はあるが、現在市販されている経口避妊薬と同等又はそれ以下の量の LNG を短期間かつ単独使用する本剤においては、乳癌のリスクは高くないと考える。

機構は、LNG 投与により認められた毒性試験の結果は薬理作用に起因するものであり、LNG 投与により既存のプロゲステロン製剤で認められていない、新たな有害事象が発現する可能性は低いと判断した。本剤が単回投与で使用されることも踏まえ、臨床試験成績等から臨床使用時の安全性について検討することで差し支えないと考える。（臨床使用時の安全性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(3) 安全性について」の項参照。）

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本剤は、LNG を1錠中0.75mg含有する経口製剤2錠をブリスターパックとした製剤であり、国内第

Ⅲ相試験で使用した製剤及び申請製剤は、導入元である HRA 社が製造した海外市販製剤 (Norlevo[®]) と同一の工場及び処方で製剤化されたものである。また、本申請において提出された海外臨床試験においては、HRA 社製 LNG0.75mg 錠 (Vikela[®])、海外で本剤に先立って販売されていた Gedeon Richter 社製 LNG0.75mg 錠 (Postinor[®]) 又は本剤が使用された。

(1) 製剤間の生物学的同等性 (添付資料 5.3.1.2.1、評価資料)

白人健康男性 12 例を対象に、無作為化、二重盲検、クロスオーバー法 (休薬期間: 2 週間以上) で LNG0.75mg 錠 (Postinor[®] 及び Vikela[®]) を絶食下にて単回経口投与したとき、欠測値がみられなかった解析対象症例 (10 例) における血漿中 LNG 濃度の C_{max} は 8.590 ± 1.627 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 9.020 ± 1.374 nmol/L、 AUC_{0-60} は 80.868 ± 15.380 及び 92.885 ± 23.387 nmol·h/mL であった。血漿中 LNG 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-60} の対数の平均値の差 (Vikela[®] - Postinor[®]) の 90% 信頼区間は、 $-0.008 \sim 0.057$ 及び $0.016 \sim 0.095$ であり、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($-0.096 \sim 0.096$) の範囲であった。

< 審査の概略 >

本申請にあたり、本剤の食事の影響に関する臨床試験は実施されていないが、申請者は、本剤の食事の影響を以下のとおり説明した。

LNG は、水に難溶性の薬物であり、溶出試験 (試験番号: AM-M0-1548、3.2.P.5.3-6) において、界面活性剤であるラリウル硫酸ナトリウム (0.25%) を試験液として用いることにより溶出率の増加がみられたことから、食事により溶解性が高まる可能性があるものの、本剤の崩壊試験 (試験番号: AM-M9-2092、3.2.P.5.1-2) において、崩壊性は良好であり、健康成人女性 3 例に LNG 製剤を経口投与した際の BA は平均約 87% と高い値を示していることから (*Contraception* 17: 207-20, 1978)、本剤は食事の影響を受けにくいと考えられる。なお、本剤は、2010 年 4 月現在 48 カ国で承認、45 カ国で販売されており、食事に関する条件なしに投与されている。

機構は、以下のように考える。本剤は食事の影響を受けにくいと判断する根拠は乏しいものの、LNG の BA は高いとの報告があること、既存の LNG 含有製剤において食事の影響に基づく用法の制限はなされていないこと、及び本申請に際し提出された海外臨床試験においても食事の摂取に関する規定はなされておらず、海外では食事の制限のない状況下で本剤が使用されている実態を踏まえると、食事と本剤投与との関係について注意喚起が必要とまではいえないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) ヒト生体試料を用いた試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されなかった。参考資料として提出された公表論文は、以下のとおりである。

1) たん白結合

① *J Steroid Biochem* 35: 319-26, 1990 (添付資料 4.2.2.3-2)

トリキュラーを服用した成人女性被験者の第 1 投与周期 2 日目及び 23 日目の血漿に LNG の ³H-標識体 (最終濃度 10ng/mL) を添加し、室温で 6 時間インキュベートしたとき、たん白結合率の平均は 97% であった。

② *J Steroid Biochem* 17: 375-80, 1982 (添付資料 4.2.2.3-3)

健康成人男性及び女性被験者から採取したヒト血清にLNGの³H-標識体（最終濃度1.0～1.4ng/mL）を添加したとき、性ホルモン結合グロブリン（以下、「SHBG」）及びコルチゾール結合グロブリン（CBG）には平均37.73及び47.54%（男性血清及び女性血清、以下同様）、アルブミンには59.21及び49.96%分布した。

③Laboratoire HRA Pharma社内資料（添付資料4.2.2.6-2）

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン溶液又は α_1 -酸性糖たん白溶液にワルファリンの¹⁴C-標識体（約3～17 μ M）及びLNG（30及び100nM）を添加し、37°Cで5時間インキュベートしたとき、いずれの試料においてもワルファリンのたん白結合率はLNGによる影響を受けなかった。

（2）健康成人における検討

1) 国内第 I 相試験（添付資料 5.3.3.1-3、報告書 075-01、評価資料）

日本人健康女性（各コホート：LNG 群 8 例及びプラセボ群 3 例）に LNG0.75mg 錠 1 錠又はプラセボを 1 回経口投与及び 2 錠又はプラセボを 1 回経口投与したとき、LNG 群における血漿中 LNG 濃度の C_{max} は 53.64 \pm 9.17 及び 76.41 \pm 25.64nmol/L（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、 AUC_{0-t} は 895.37 \pm 187.46 及び 1,394.33 \pm 369.48nmol \cdot h/L、 $t_{1/2}$ は 22.73 \pm 2.72 及び 24.72 \pm 3.49 時間、 t_{max} の平均値は 3.13 及び 2.88 時間であった。また、本剤 1 錠を 12 時間間隔で 2 回経口投与したとき、初回投与後及び 2 回投与後の C_{max} は 51.71 \pm 15.11 及び 61.87 \pm 20.63nmol/L、 t_{max} の平均値は 2.50 及び 2.13 時間であった。2 回投与後の AUC_{0-t} は 1,661.74 \pm 680.16nmol \cdot h/L、 $t_{1/2}$ は 24.76 \pm 5.23 時間であった。

2) 海外第 I 相試験（添付資料 5.3.3.1-1、報告書 HRA-99-101、評価資料）

白人健康成人女性（各群 8 例）に、LNG0.75mg 錠 1 錠を 1 回経口投与、1 錠を 12 時間間隔で 2 回経口投与、及び 1 錠を 24 時間間隔で 2 回経口投与したとき、血漿中 LNG 濃度の C_{max} （12 時間及び 24 時間間隔投与については 2 回目投与後の値）は 30.7 \pm 11.4、33.1 \pm 18.8、及び 27.2 \pm 18.1nmol/L、 t_{max} の平均値（12 時間及び 24 時間間隔投与については 2 回目投与後の値）は 2.30、2.50 及び 2.06 時間であった。 AUC_{0-t} は 351 \pm 162、394 \pm 138 及び 330 \pm 219nmol \cdot h/L、 $t_{1/2}$ は 22.31 \pm 5.90、20.21 \pm 9.02 及び 22.64 \pm 15.62 時間であった。

3) 海外第 I 相試験（添付資料 5.3.3.1-2、報告書 PPC2002、参考資料）

外国人健康成人女性 5 例を対象として、同一被験者に本剤を 12 時間間隔で 2 回経口投与、1 錠を 24 時間間隔で 2 回経口投与、及び 2 錠を 1 回経口投与したとき（各試験間の休薬期間：27～28 日）、血清中 LNG 濃度の C_{max} の平均値（12 時間及び 24 時間間隔投与については初回投与後の値）は 31.7、30.8 及び 43.8nmol/L、 t_{max} の平均値（12 時間及び 24 時間間隔投与については初回投与後の値）は 1.8、2.2 及び 2.4 時間であった。 AUC_{0-216} の平均値は 871.4、862.9 及び 906.6nmol \cdot h/L、 $t_{1/2}$ の平均値は 42.4、39.3 及び 40.8 時間であった。

<審査の概略>

（1）用法・用量と薬物動態の関係について

申請者は、本剤を 1 錠 12 時間間隔 2 回投与と本剤 2 錠単回投与における薬物動態パラメータを比較し、以下のように説明した。

海外第 I 相試験（報告書 PPC2002）では、本剤 2 錠単回経口投与の C_{max} は 43.8nmol/L で、LNG0.75mg

本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の C_{max} の 31.7nmol/L より約 1.4 倍高かったが、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-216} は同程度であった。WHO2002 試験における妊娠阻止率は本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回投与では 77%、本剤 2 錠単回投与では 82%であり、本剤 2 錠単回投与の臨床的有効性は薬物動態パラメータからも支持される結果であった。

機構は、以下のように考える。本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回投与と本剤 2 錠単回投与における薬物動態パラメータは、日本人を対象とした第 I 相試験（報告書 075-01）においても同様の傾向が示されており、WHO2002 試験での設定用量である本剤 1 錠 2 回投与と、申請用法・用量である本剤 2 錠単回投与との間に、薬物動態の観点で大きな違いはないと考える。ただし、日本人健康成人女性では、外国人健康女性に比べ血中濃度が高いことから、薬物動態に国内外差については、次項で検討する。

(2) 薬物動態の国内外差等について

機構は、日本人女性では外国人女性に比べ、LNG の C_{max} 及び AUC が高かったことから、LNG の曝露量が多いことが安全性に影響を及ぼす可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現時点で得られているデータを基に推察可能なこととして、日本人女性における血漿中 LNG 濃度の $t_{1/2}$ の平均値は 22.73 時間であることから、LNG は経口投与数日以後には血漿中から消失する（定量限界値下限未満に到達し、薬理作用発現も認められない）こと、かつ本剤の用法が単回経口投与に限定されていることから、LNG の体内での蓄積が日本人女性で起こることは薬物動態学上考え難い。したがって、日本人女性において LNG の相対的な曝露量増加があったとしても、日本人女性特有の安全性上の問題が起きる可能性は極めて低いものと推察する。

機構は、以下のように考える。本剤が単回投与であること及び国内臨床試験で日本人女性に本剤を投与した際の安全性に大きな問題はないと考えられることから、薬物動態の国内外差に基づく日本人特有の安全性の懸念はないと判断した。

(3) 薬物相互作用について

本申請に当たり薬物相互作用を検討した臨床試験は実施されておらず、申請者は、海外における本剤の添付文書、本邦の LNG 含有製剤及び文献報告等を踏まえ、本剤の薬物相互作用について以下のとおり説明した。

本剤の海外における添付文書では、抗痙攣薬（フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン及びカルバマゼピン）、リファブチン、リファンピシン、グリセオフルビン、リトナビル及びセイヨウオトギリソウ含有食品が、本剤の有効性を減少又は抑制する可能性がある旨の記載がなされている。経口避妊薬として使用されている LNG と EE の配合剤においては、フェノバルビタール、フェニトイン、フェニルブタゾン、リファンピシン、カルバマゼピン、プリミドン及びクロフィブラートのような薬物代謝酵素を誘導する薬物が、ステロイド代謝を亢進させ、血漿中 LNG 濃度を低下させる可能性が示唆されている（日獨医報 36: 698-708, 1991、*Clin Pharmacokinet* 38: 355-65, 2000）。また、経口避妊薬を服用中にセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した場合、セイヨウオトギリソウ含有食品が薬物代謝酵素を誘導し、ステロイドの代謝を亢進するとの報告もある（*J Psychopharmacol.* 18: 262-76, 2004）。また、LNG は、血漿中の SHBG 又はアルブミンに強く結合しているものの、抗痙攣薬のような併用薬剤によって血漿中の SHBG 量が増加すると、血漿中の遊離型ステロイドホルモン濃度が低下することにより、LNG の効果が減弱する可能性のあることが報告されている（日獨医報 36: 698-708, 1991、*Clin Pharmacokinet* 38: 355-65, 2000）。なお、*in vitro* 試験の結果より、ワルファリンの効果増強と LNG の薬物相互作用の可能

性は低いと考えられる。

以上を踏まえ、申請者は、本剤の添付文書（案）において抗痙攣薬（フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン及びカルバマゼピン）、リファブチン、リファンピシン、グリセオフルビン、リトナビル及びセイヨウオトギリソウ含有食品を、併用注意として注意喚起を行っている。

機構は、本剤の用法が単回投与であり、既承認の LNG 含有製剤に比べ本剤との併用に注意を要する薬剤は限定的であると考えられるものの、海外における本剤の添付文書の記載状況、及び本剤の効果を減弱するおそれのある薬剤との併用について注意喚起が行われていることを踏まえ、上記の注意喚起に関する申請者の対応は妥当と判断した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

提出された臨床試験は下表のとおりであった。

	試験名（実施国）	相	試験の目的	投与対象	投与群及び用法・用量（症例数）（いずれも経口投与）
海外	MR 37/98 試験 （南アフリカ）	I	生物学的同等性	白人男性健康志願者	LNG0.75mg 錠（Vikela [®] 1錠、Postinor [®] 1錠）（12例）
	HRA-99-101 試験 （南アフリカ）	I	薬物動態	白人女性健康志願者	LNG0.75mg 錠 1錠 2回（12時間間隔） LNG0.75mg 錠 1錠 1回 LNG0.75mg 錠 1錠 2回（24時間間隔）（各8例）
	PPC2002 試験 （ドミニカ）	I	薬物動態	外国人女性健康志願者	LNG0.75mg 錠 1錠 2回（12時間間隔）（5例） LNG0.75mg 錠 1錠 2回（24時間間隔）（5例） LNG0.75mg 錠 2錠 1回（5例）
	WHO1998 試験 （海外 14カ国）	III	有効性、安全性	性交後 72時間以内の女性	LNG0.75mg 錠 1錠 2回（12時間間隔）（1,001例） EE0.05mg・LNG0.25mg 錠 2錠 2回（12時間間隔）（997例）
	WHO2002 試験 （海外 10カ国）	III	有効性、安全性	性交後 120時間以内の女性	LNG0.75mg 錠 1錠 2回（12時間間隔）（1,377例） LNG0.75mg 錠 2錠 1回（1,379例） MFP5mg 錠 2錠 1回（1,380例）
	UK/Norlevo/98/001 試験 （英国）	III	有効性、安全性	性交後 72時間以内の女性	LNG0.75mg 錠 1錠 2回（12時間間隔）（393例）
国内	075-01 試験 （日本）	I	薬物動態	日本人女性健康志願者	LNG0.75mg 錠 1錠 1回（8例） プラセボ 1錠 1回（3例） LNG0.75mg 錠 1錠 2回（12時間間隔）（8例） プラセボ 1錠 2回（12時間間隔）（3例） LNG0.75mg 錠 2錠 1回（8例） プラセボ 2錠 1回（3例）
	075-02 試験 （日本）	III	有効性、安全性	性交後 72時間以内の女性	LNG0.75mg 錠 2錠 1回（65例）

LNG：レボノルゲストレル、EE：エチニルエストラジオール、MFP：mifepristone

Vikela[®]：Laboratoire HRA Pharma 社製 LNG0.75mg 錠

Postimor[®]：Gedeon Richter 社製 LNG0.75mg 錠

Norlevo[®]：Laboratoire HRA Pharma 社製 LNG0.75mg 錠 2錠をブリスターパックとした商品

本剤の有効性を検討した臨床試験（WHO による 2 試験、UK/Norlevo/98/001 試験及び 075-02 試験）における有効性の評価指標は、下記のとおり定義されている。

妊娠率 = (妊娠例数 ÷ 評価対象例数) × 100 (%)

非妊娠率 = { (評価対象例数 - 妊娠例数) ÷ 評価対象例数 } × 100 (%)

妊娠阻止率 = { (期待妊娠数* - 実際の妊娠例数) ÷ 期待妊娠数* } × 100 (%)

妊娠阻止率は、全ての被験者について予測排卵日と性交日からどの周期日に該当するか調査し、周期

日ごとの妊娠確率に基づいて求めた期待妊娠数*を用いて算出している。

(*国内第Ⅲ相試験では「妊娠予定数」と規定されていたが、期待妊娠数と同義である。)

主要な試験の概要を以下に示す。

(1) Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. (Lancet 352: 428-33, 1998) (添付資料番号 5.3.5.1-1、参考資料)

本試験は、World Health Organization (以下、「WHO」) が 14 ヶ国 (米国、英国、中国等) 21 施設で実施した臨床試験である。薬剤投与前 72 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交を 1 回経験した女性を対象として、LNG 錠と、EE 錠・LNG 錠併用 (Yuzpe 法) の有効性及び安全性を比較することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標症例数: 1,900 例) が実施された (WHO1998 試験)。主な組み入れ基準として、月経周期が 24~42 日で安定している、薬剤投与と同じ月経周期中に十分な避妊措置を講じない性交を行わないことに同意した者等が設定された。性交後 72 時間以内に薬剤の投与が開始され、用法・用量は、LNG 群は LNG0.75mg 錠 1 錠及びプラセボ 1 錠の組み合わせを 12 時間ごとに計 2 回投与、Yuzpe 法群は EE50µg 及び LNG0.25mg の配合錠 2 錠を 12 時間ごとに計 2 回投与することとされた。次回月経予定日の約 1 週間後に来院し、それまでに月経がなければ妊娠検査を実施することとされた。1,998 例 (LNG 群 1,001 例及び Yuzpe 法群 997 例) が組み入れられ、各群それぞれ 25 例及び 18 例が追跡不能となり、主要な解析の対象から除外された。

有効性について、妊娠率は LNG 群 1.1% (11/976 例、95%信頼区間: 0.6%~2.0%)、Yuzpe 法群 3.2% (31/979 例、95%信頼区間: 2.2%~4.5%) であった。Yuzpe 法群に対する LNG 群の妊娠に関する相対リスクは 0.36 (95%信頼区間 0.18%、~0.70%) であった。

Wilcox の変法 (Contraception 57: 363-69, 1998) に基づく周期日ごとの妊娠確率を用いて求めた期待妊娠数、実際の妊娠例数と妊娠阻止率は、LNG 群では期待妊娠数が 75.3 例、妊娠例数が 11 例であり、妊娠阻止率は 85% (95%信頼区間: 74%~93%) であった。Yuzpe 法群では期待妊娠数が 72.0 例、妊娠例数が 31 例であり、妊娠阻止率は 57% (95%信頼区間: 39%~71%) であった。

安全性について、試験期間中に発現した副作用の発現率は下表のとおりであった。なお、LNG 群の 1 例で髄膜炎による死亡が認められたが、薬剤との因果関係等に関する詳細な情報は不明である。

表 各投与群の副作用発現率

副作用名	発現率 (95%信頼区間)		副作用名	発現率 (95%信頼区間)	
	Yuzpe 法群 (979 例)	LNG 群 (977 例)		Yuzpe 法群 (979 例)	LNG 群 (977 例)
悪心	50.5% (47.3%~53.6%)	23.1% (20.5%~25.9%)	頭痛	20.2% (17.8%~22.9%)	16.8% (14.5%~19.3%)
嘔吐	18.8% (16.4%~21.4%)	5.6% (4.3%~7.3%)	乳房圧痛	12.1% (10.1%~14.3%)	10.8% (8.9%~12.9%)
浮動性めまい	16.7% (14.4%~19.1%)	11.2% (9.3%~13.3%)	下腹部痛	20.9% (18.4%~23.6%)	17.6% (15.3%~20.1%)
疲労	28.5% (25.7%~31.4%)	16.9% (14.6%~19.4%)	その他副作用*	16.7% (14.4%~19.1%)	13.5% (11.4%~15.8%)

*大部分が下痢で、その他は不規則的出血又は点状出血

(2) Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. (Lancet 360: 1803-10, 2002) (添付資料番号 5.3.5.1-2、参考資料)

WHO が 10 カ国（英国、中国、スウェーデン等）15 施設において実施した臨床試験である。薬剤投与前 120 時間以内に十分に避妊措置を講じない性交を 1 回経験した女性を対象として、MFP10mg 単回投与、LNG1.5mg 単回投与及び LNG0.75mg2 回投与（12 時間間隔）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標症例数 4,200 例（各群 1,400 例））が実施された（WHO2002 試験）。主な組み入れ基準として、月経周期が 24～42 日で安定している、妊娠検査で妊娠していないことが確認された、薬剤投与と同じ月経周期中に十分な避妊措置を講じない性交を行わないことに同意した者等が設定された。性交後 120 時間以内に薬剤を投与することとされ、各群の用法・用量は、次のとおり設定された。

- ・ MFP 群：MFP5mg 錠 2 錠、LNG のプラセボ 2 錠を投与し、その 12 時間後に LNG のプラセボ 1 錠をそれぞれ経口投与
- ・ LNG1.5mg 単回投与群：LNG0.75mg 錠 2 錠、MFP のプラセボ 2 錠を投与し、その 12 時間後に LNG のプラセボ 1 錠をそれぞれ経口投与
- ・ LNG0.75mg2 回投与群：LNG0.75mg 錠 1 錠、LNG のプラセボ 1 錠、MFP のプラセボ 2 錠を投与し、12 時間後に LNG0.75mg 錠 1 錠をそれぞれ経口投与

次回月経開始予定日のおよそ 1 週間後に来院し、それまでに通常の月経があれば試験を終了とし、それまでにあった月経が通常でなかったあるいは月経がなかった場合は妊娠検査を実施した。妊娠検査が陽性の場合に超音波検査を実施し、陰性の場合には再度適当な時期に来院させ、それまでに月経がなくても妊娠検査が陰性であれば試験を終了した。4,136 例（MFP 群 1,380 例、LNG1.5mg 単回投与群 1,379 例及び LNG0.75mg2 回投与群 1,377 例）が組み入れられ薬剤の投与を受け、このうち MFP 群 20 例、LNG1.5mg 単回投与群 22 例及び LNG0.75mg2 回投与群 19 例が追跡不能となり、また、MFP 群 1 例、LNG1.5mg 単回投与群 1 例及び LNG0.75mg2 回投与群 2 例は月経開始予定日以降に十分な避妊措置を講じない性交を行った旨申告したことから、それぞれ主要な解析の対象から除外された。

有効性の主な結果は下表のとおりであった。

表 各投与群の妊娠率及び妊娠阻止率

	例数	妊娠例数 (妊娠率)	相対リスク ¹⁾ (95%信頼区間)	期待 妊娠数	妊娠阻止率 ²⁾ (95%信頼区間)
MFP 群	1,359	21 (1.55%)	0.87 (0.49～1.56)	108	81% (69.2%～87.8%)
LNG1.5mg 単回投与群	1,356	20 (1.47%)	0.83 (0.46～1.50)	111	82% (70.9%～88.7%)
LNG0.75mg2 回投与群	1,356	24 (1.77%)	1	106	77% (64.9%～85.4%)

¹⁾ LNG0.75mg2 回投与群に対する妊娠に関する相対リスク

²⁾ Wilcox の変法 (Contraception 57: 363-69, 1998) に基づく周期日ごとの妊娠確率を用いて求めた期待妊娠数を用いて算出

安全性について、重篤な有害事象として子宮外妊娠（卵管妊娠）（LNG0.75mg2 回投与群）、黄体嚢胞破裂（LNG1.5mg 単回投与群）、腎盂腎炎（MFP 群）各 1 例が報告され、いずれも薬剤との因果関係は否定された。死亡例はなかった。主な副作用の発現率は下表のとおりである。

表 各投与群の副作用発現率

副作用名	発現率 (例数 (%))		
	MFP 群	LNG1.5mg 単回投与群	LNG0.75mg2 回投与群
悪心	196/1,364 (14%)	189/1,359 (14%)	199/1,361 (15%)
嘔吐	12/1,364 (1%)	19/1,359 (1%)	19/1,361 (1%)
下痢	61/1,364 (5%)	53/1,359 (4%)	44/1,361 (3%)
疲労	208/1,364 (15%)	184/1,359 (14%)	182/1,361 (13%)
浮動性めまい	123/1,364 (9%)	132/1,359 (10%)	126/1,361 (9%)
頭痛	140/1,364 (10%)	142/1,359 (10%)	130/1,361 (10%)
乳房圧痛	114/1,364 (8%)	113/1,359 (8%)	115/1,361 (8%)
下腹部痛	191/1,364 (14%)	183/1,359 (14%)	198/1,361 (15%)
不正子宮出血	258/1,364 (19%)	426/1,359 (31%)	426/1,361 (31%)
遅延月経 (7日間以上)	118/1,327 (9%)	62/1,334 (5%)	63/1,332 (5%)

なお、MFP 投与群で 21 例、LNG1.5mg 単回投与群で 20 例、LNG0.75mg2 回投与群で 24 例の合計 65 例に妊娠が確認された。このうち重篤な有害事象となった子宮外妊娠（卵管妊娠）が LNG0.75mg2 回投与群で 1 例認められ、その他 64 例は子宮内での妊娠であった。また、妊娠が確認された 65 例の全ての症例が中絶した。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (資料番号 5.3.5.2-1、試験番号 UK/Norlevo/98/001<19■■年■■月~19■■年■■月>、参考資料)

十分な避妊措置を講じない性交を 1 回経験した女性を対象として、性交後 72 時間以内に LNG0.75mg 錠を 12 時間間隔で 2 回投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験（目標症例数：組み入れ症例として 400 例）が、英国の単一施設で実施された。主な組み入れ基準として、妊娠中でないこと等が設定された。性交後 72 時間以内に治験薬の投与が開始され、用法・用量は、本剤を 12 時間間隔で 1 錠ずつ 2 回投与することとされた。400 例が組み入れられ、このうち治験薬の投与を完了した 393 例が主要な解析対象とされた。有効性について、393 例中 12 例に妊娠が確認され、非妊娠率は 96.9%であった。Wilcox の報告 (*N Engl J Med* 333: 1517-21, 1995) に基づく周期日ごとの妊娠確率を用いて求めた期待妊娠数は 30 例であり、期待妊娠数と実際の妊娠例数から算出した妊娠阻止率は 60.0%であった。なお、十分な避妊措置を講じない性交から LNG0.75mg1 回目投与までの時間の中央値は 37 時間（範囲：2.5-72 時間）であった。

重篤な有害事象は発現しなかった。主な副作用は、頭痛 21.7% (62/286 例)、浮動性めまい 12.6% (36/286 例)、悪心 29.0% (83/286 例)、嘔吐 1.0% (3/286 例)、乳房圧痛 11.5% (33/286 例)、不正子宮出血 19.9% (57/286 例)、不正子宮出血 (spotting) 14.3% (41/286 例)、疲労 27.6% (79/286 例)であった。

(4) 国内第Ⅰ相試験 (添付資料 5.3.3.1.3、試験番号 075-01<20■■年■■月~20■■年■■月>、評価資料)

日本人健康女性を対象として、LNG0.75mg の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした二重盲検試験が、国内単一施設にて実施された。以下のコホートが設定され、各コホートともに本剤 8 例及びプラセボ 3 例を組み入れることとされた。

- ・ コホート 1：LNG0.75mg 錠又はプラセボを 1 回 1 錠経口投与
- ・ コホート 2：LNG0.75mg 錠又はプラセボを 1 回 1 錠、12 時間間隔で 2 回経口投与
- ・ コホート 3：LNG0.75mg 錠又はプラセボを 1 回 2 錠経口投与

33 例が治験薬の投与を受けた。安全性について、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。実薬

投与例 22/24 例（コホート 1 では 6/8 例、コホート 2 及び 3 ではそれぞれ 8/8 例）に、プラセボ投与例では 6/9 例に有害事象が発現した。頻度の高い有害事象は下表のとおりである。

表 各コホートに認められた頻度の高い有害事象（いずれかの投与群で発現率が 20%以上）

有害事象名	LNG0.75mg 単回投与 (8 例)	LNG0.75mg2 回投与 (8 例)	LNG1.5mg 単回投与 (8 例)	プラセボ投与例併合 (9 例)
硬便	0 (0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)
下痢	2 (25.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	1 (11.1%)
腹痛	0 (0%)	0 (0%)	2 (25.0%)	1 (11.1%)
月経過多	0 (0%)	3 (37.5%)	0 (0%)	0 (0%)
稀発月経	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (11.1%)
不正子宮出血	3 (37.5%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	1 (11.1%)

発現例数 (%)

(5) 国内第Ⅲ相試験（添付資料番号 5.3.5.2-2、試験番号 075-02<20██年██月~20██年██月>、評価資料）

性交後 72 時間以内に緊急避妊を必要として来院した日本人女性を対象とした非盲検非対照試験（目標症例数：45 例）が、国内 3 施設で実施された。本試験においては、国内における適正使用方法を考察する目的で、緊急避妊を必要とする被験者の背景や、来院から投薬までの手順と時間、投与前後に必要な検査及び観察項目の妥当性等の情報収集も併せて行われた。

用法・用量は、性交後 72 時間以内に本剤 0.75mg 錠 2 錠を 1 回経口投与することとされた。65 例が組み入れられて治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。目標症例数が 45 例にもかかわらず 65 例が治験薬の投与を受けることとなった理由として、申請者は、脱落症例があることを考慮し、45 例の観察期間が終了した時点で組み入れを終了することと設定していたため、組み入れ終了時には 65 例が登録され治験薬の投与を受けていた、と説明している。治験薬の投与を受けた 65 例のうち、うち、来院不能 1 例及び観察期間中の性交 1 例を除外した 63 例が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、PPS のうち 1 例で妊娠が認められた。Wilcox の報告 (*N Engl J Med* 333: 1517-21, 1995) に基づく周期日ごとの妊娠確率を用いて求めた妊娠予定数は 5.26 例であり、妊娠予定数と実際の妊娠例数から算出した妊娠阻止率は 81.0% (95%信頼区間: 30.4%~99.5%) であった。また、非妊娠率は 98.4% (95%信頼区間: 91.5%~100.0%) であった。

安全性について、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。57/65 例 (87.7%) に 149 件の有害事象が認められた。発現頻度の高い有害事象（発現率 5%以上）は、消退出血 46.2% (30/65 例)、鼻咽頭炎 20.0% (13/65 例)、不正子宮出血 16.9% (11/65 例)、頭痛 16.9% (11/65 例)、悪心 13.8% (9/65 例)、倦怠感 9.2% (6/65 例)、傾眠 7.7% (5/65 例) 及び下腹部痛 6.2% (4/65 例) であった。有害事象として報告された臨床検査値の異常変動は 8 例 12 件で、血中 CPK 増加 4.6% (3/65 例)、尿中たん白陽性 3.1% (2/65 例)、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、血中トリグリセライド増加、単球数増加、白血球数減少及び白血球数増加各 1.5% (1/65 例) であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、国内外における緊急避妊の現状について次のとおり説明している。

WHO の定義によれば、「緊急避妊とは、1) 避妊なしの性行為後から数日以内、又は 2) 望まない妊娠を回避するための避妊方法の失敗時に、女性が実施可能な緊急的な避妊方法であり、実施される緊急避妊法は、日常的な避妊方法としては適していない。」とされている (WHO/RHR/Fact Sheet. Geneva: WHO. October 2005.)。1994 年にカイロにて開催された国際人口開発会議において「母体への危険性を伴う人工妊娠中絶は家族計画の方法として奨励されるべきではない (ICPD 8.25)」との提言が採択され (<http://www.un.org/popin/icpd/conference/offeng/poa.html> (accessed 2010-08-03))、1995 年に開催された国際家族計画専門家会議において「望まない妊娠を回避するため、全ての女性が緊急避妊法を利用できる保証体制を推進する」との合意声明文が採択されている (*Contraception* 52: 211-3, 1995、*Network* 17: 12-3, 1997)。

①海外における状況

海外では、ホルモン剤による多くの緊急避妊法が 1960 年代初頭から検討されてきた。当初は、高用量エチニルエストラジオール (以下、「EE」) の 5 日間経口投与が用いられたが、悪心、嘔吐等の副作用が高い割合で発現した。その改良法として、1974 年に Yuzpe らが、EE0.1mg と dl-ノルゲストレル 1.0mg の 1 回経口投与が緊急避妊に有効であることを報告し (*J Reprod Med* 13: 53-58, 1974)、その後「性交後 72 時間以内に EE50 μ g/dl-ノルゲストレル 0.25mg の配合錠を 2 錠 1 回経口投与し、更に 12 時間後に再度経口投与」に改良された Yuzpe 法を報告 (*Fertil Steril* 37: 508-13, 1982)、以来 Yuzpe 法は緊急避妊の標準的な方法として広く利用されてきた。

一方、LNG 単独投与による緊急避妊も海外で行われてきた。1982 年に性交後 1 時間以内に LNG0.75mg (*d*-ノルゲストレル) を内服した際の有効性が確認されたとの報告 (*Ther Hung* 30: 72-8, 1982) がなされたが、性交後 1 時間以内の経口投与という用法は実際的ではなかった。1987 年に、WHO タスクフォースにより、LNG 単独投与 (性交後 8 時間以内に LNG0.75mg1 錠内服、その 24 時間後に 2 錠目を内服) の臨床試験が実施された (*Contraception* 36: 275-86, 1987)。1993 年に香港家族計画協会は、WHO の援助の下に、Yuzpe 法と LNG 単独投与 (性交後 48 時間以内に 0.75mg1 錠を内服、その 12 時間後に 2 錠目を内服) の比較臨床試験 (*Hum Reprod.* 8: 389-92, 1993) を実施した。当該試験において、妊娠率は Yuzpe 法群と LNG 群で同様であり、悪心、嘔吐及び疲労の副作用発現率は Yuzpe 法群に比較して LNG 群の方が低かった。

その後 WHO により、14 カ国において Yuzpe 法と LNG0.75mg2 回投与の有効性及び安全性を比較する無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、有効性及び安全性において LNG0.75mg2 回投与による LNG 単独投与は Yuzpe 法より優れていることが示されたため (WHO1998 試験)、LNG0.75mg 錠が緊急避妊の効能・効果で海外各国で承認され発売されることとなった。しかし、2 回目の服薬が遵守されない問題が発生したことから、WHO は、LNG1.5mg 単回投与と 0.75mg2 回投与の有効性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を海外 10 カ国 15 施設で実施した (WHO2002 試験)。その結果、LNG1.5mg 単回投与と 0.75mg2 回投与の有効性は同様であり、主な副作用の発現率は同程度であった。この結果を受け、WHO は緊急避妊法として、LNG1.5mg の単回投与を推奨しており (WHO/RHR/Fact Sheet. Geneva: WHO. October 2005.)、この用法・用量は海外各国の承認も得ている。EU を中心とする約 30 カ国では医師の処方が必要としない一般用医薬品として販売されている。

②国内における状況

本邦において緊急避妊を目的とした効能・効果を有する薬剤はないが、主としてエストロゲン/プロゲステロン配合剤 (ノルゲストレル 0.5mg/EE0.05mg) による Yuzpe 法が用いられている。北村は緊急避妊

薬以外のホルモン剤の転用可能な処方として Yuzpe 法や低用量経口避妊薬の転用の例を紹介し、Yuzpe 法の副作用の発現率の高さを考慮すると LNG 単剤による緊急避妊薬の可及的速やかな提供が必要としている（日本医事新報: 4423: 95-6, 2009）。本邦において適用可能なその他の緊急避妊の方法として、（銅付加）子宮内避妊器具（以下、「IUD」）が考えられる（機構注：本邦では銅付加及び薬剤付加 IUD とともに緊急避妊の効能は有していない）。

機構は、次のように考える。妊娠を望まない場合には事前に十分な避妊措置が講じられることが前提ではあるものの、やむを得ず十分な避妊措置が行われなかった際には、緊急避妊として薬剤が投与されることは有用な選択肢の一つと考えられ、海外においては本剤等の LNG 錠が、緊急避妊を効能・効果として WHO が実施した臨床試験成績に基づいて承認され、使用されており、国内では Yuzpe 法が使用されている。以上を考慮すると、機構は、国内においても、緊急避妊を目的とする薬剤を供する意義はあるものとする。

(2) 有効性について

1) 申請用法・用量の有効性について

WHO2002 及び 1998 試験では、有効性の評価項目として妊娠例数（妊娠率）、期待妊娠数及び妊娠阻止率（Wilcox の変法（*Contraception* 57: 363-69, 1998）を参考に求められた期待妊娠数に基づく算出）等が検討された。

機構は、本剤の有効性を評価するにあたり、本剤が月経周期のいつかを問わずに投与されることを考慮し、妊娠率に加えて、妊娠阻止率を併せて検討したことは一定の意義があるものとする。従前より緊急避妊として Yuzpe 法が用いられ、有効性が確認されていることも考慮すると、比較試験において薬剤を投与しない群を設定することは困難であり、本剤の有効性を検討するにあたっては、既存の方法と比較し遜色がないことを示す必要がある。WHO1998 試験において、LNG0.75mg2 回投与は Yuzpe 法より有効であることが示唆されており、その後、WHO2002 試験では LNG0.75mg2 回投与と LNG1.5mg 単回投与の有効性は同様であることが示されていることを踏まえると、機構は、申請用法・用量である LNG1.5mg 単回投与の有効性は Yuzpe 法と同等以上に期待できると判断している。国内第Ⅲ相試験はごく少数例の経験ではあるが WHO2002 試験と矛盾するような結果は得られていないことも考慮し、LNG1.5mg 単回投与の有効性は日本人女性においても期待できると判断した。

2) 有効性に影響を及ぼす要因の有無について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす要因に関して、臨床試験の結果に基づいて説明するよう求めたところ、申請者は、次のように説明した。

WHO1998 試験では、14 カ国 21 実施医療機関を人種及び地理により 5 つに分類した結果、5 つのカテゴリのオッズ比に統計学的に有意な差は認められていない。WHO2002 試験は中国人被験者が参加しているが、MFP 群、LNG0.75mg2 回投与群及び LNG1.5mg 単回投与群の妊娠率は、中国の実施医療機関でそれぞれ 1.76%、2.19%及び 1.50%、中国以外の実施医療機関でそれぞれ 1.29%、1.28%及び 1.44%であり、中国と中国以外の実効性は大きく異なるものではなかった。したがって、申請用法・用量における有効性について人種間の差は認められないと考える。人種及び地域以外の背景要因に関しては、WHO2002 における解析データセットがいずれも入手困難であったことから、患者背景ごとの有効性に関する部分集団解析を実施することができなかった。

機構は、WHO2002 試験の結果を踏まえ、LNG による緊急避妊に関しては、人種及び地域による有効性の差異は特に大きいものではないことを確認した。(本剤の薬物動態の国内外差等については、「(ii) 臨床薬理試験の概要、＜審査の概略＞(2)」の項参照。)

3) 本剤投与後の避妊の必要性について

申請者は、LNG 投与後の避妊の要否について次のとおり説明している。

緊急避妊薬投与後の性交の有無による妊娠率に関して、WHO2002 試験では、全ての投与群を併合した結果ではあるが、薬剤投与後の「性交あり」集団の妊娠率は 2.7% (33/1,235 例) であり、「性交なし」集団の妊娠率 1.1% (32/2,836 例) に比較して高かった。なお、WHO1998 試験においても、Yuzpe 法群及び LNG 群いずれの場合も「性交あり」集団の妊娠率が高い結果であった。

英国の Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit による緊急避妊法のガイドライン (*J Fam Plann Reprod Health Care* 32, 2006) では、緊急避妊薬投与後の避妊法に関して、①LNG による緊急避妊は残りの月経周期に対して避妊効果を有するものではないので、効果的な避妊法又は禁欲を助言すること、②経口避妊薬の飲み忘れによる緊急避妊法の使用後、LNG 含有の緊急避妊薬服用後 12 時間以内にホルモン療法を再開すること、③緊急避妊法の使用後、通常の避妊法を再開することが望ましい等の内容を推奨している。

以上を踏まえ、機構は、妊娠を避けるためには本剤使用後も適切な避妊手段を講じることが重要であること、投与後の出血パターンは変化する可能性があること（「(3) 安全性について、3) 月経に対する影響及び投与後の経過観察について」の項参照）、及び、消退出血や月経が発来しない場合妊娠の可能性を疑い受診すべきである旨について、添付文書等により情報提供する必要があると判断した。また、英国ガイドラインでは経口避妊薬の飲み忘れに際して緊急避妊薬を投与した場合は経口避妊薬の投与を再開するよう推奨されていることや、本剤の投与時期と月経周期の関係によっては本剤投与後に経口避妊薬の投与が有用である場合もあると考えられることから、本剤投与後の避妊手段として経口避妊薬を用いることも可能であり、その際の投与の可否及び投与開始時期は医師と相談のうえ決定される必要があると考える。

(3) 安全性について

1) 臨床試験で認められた有害事象について

WHO2002 試験の LNG1.5mg 単回投与群で認められた頻度の高い副作用は、不正子宮出血 31% (426/1,359 例)、悪心 14% (189/1,359 例)、疲労 14% (184/1,359 例)、下腹部痛 14% (183/1,359 例)、頭痛 10% (142/1,359 例)、浮動性めまい 10% (132/1,359 例)、乳房圧痛 8% (113/1,359 例)、及び月経遅延 5% (62/1,334 例) であった。重篤な有害事象は LNG0.75mg 2 回投与群で 1 例 (子宮外妊娠)、1.5mg 単回投与群で 1 例 (黄体嚢胞破裂) 認められたが、いずれも薬剤との因果関係は否定されている。

国内第Ⅲ相試験で頻度の高かった有害事象は、消退出血 46.2% (30/65 例)、鼻咽頭炎 20.0% (13/65 例)、不正子宮出血 16.9% (11/65 例)、頭痛 16.9% (11/65 例)、悪心 13.8% (9/65 例)、倦怠感 9.2% (6/65 例)、傾眠 7.7% (5/65 例) 及び下腹部痛 6.2% (4/65 例) であり、重篤な有害事象は認められていない。有害事象の発現時期については、悪心及び倦怠感は投与日に、傾眠及び頭痛では投与後 2～3 日に最も多く発現していた。消退出血は投与後 4～7 日が 36.9% (24/65 例)、不正子宮出血は投与後 8 日以降が 13.8% (9/65 例) と最も多く発現していた。

機構は、WHO2002 試験の LNG1.5mg 単回投与群で認められた副作用はプロゲスチン投与時の副作用として知られているものが多く、LNG の投与と関連のある重篤な有害事象も認められなかったことから、忍容性は認められると判断している。また、国内第Ⅲ相試験での日本人女性に対する本剤の投与経験は限られているものの、有害事象の発現傾向は WHO2002 試験と大きく異なるものではないと考えられ、日本人女性においても忍容性はあるものと判断した。

2) 投与前のスクリーニングの要否について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における治験薬投与前の適格性の確認について次のとおり説明した。国内第Ⅲ相試験では、性交から薬剤投与までは時間的な制約を受けているため、臨床検査の結果は確認せず、重篤な肝臓、腎臓、心臓等の併存疾患の確認は既往歴の聴取及び問診によって薬剤投与の適格性を判断した。その結果、投与前に臨床検査結果を確認しないことによる安全性上の問題は起こらず、薬剤投与前の臨床検査の必要性は示されなかった。

機構は、WHO2002 及び 1998 試験においても投与前の確認事項は国内第Ⅲ相試験と同様の設定で実施され、妊娠検査の他は問診を主体とした確認により投与の可否が判断されており、その結果特に重篤な有害事象が認められていないことも踏まえると、日本人女性における本剤の投与にあたって、国内第Ⅲ相試験で治験薬投与前の適格性の確認の際に実施した検査及び問診等と同様の内容を確認したうえで投与の可否が判断されることが必要であり、その際確認すべき事項を添付文書等で情報提供する必要があると判断した。

3) 月経に対する影響及び投与後の経過観察について

WHO2002 試験では、次回月経予定日の約 1 週間後に来院し、それまでに月経がなければ妊娠検査を実施、その際妊娠反応が陰性の場合には再度来院させ検査を実施する等して妊娠の有無を確認することとされていた。副作用としての不正子宮出血は集計されているものの、投与後の月経や消退出血に着目した集計は行われていない。

国内第Ⅲ相試験では、薬剤投与 1、3 及び 5 週後に来院し、尿中 hCG 定性検査で投与 5 週間まで陽性にならなかった場合に「妊娠回避」と判定することとされた。観察期間中に認められた出血については、出血の状況と時期、月経周期日数、薬剤投与日等から、治験責任医師又は治験分担医師が消退出血、不正子宮出血及び月経に分類した。妊娠例 1 例（薬剤投与後の性交によって妊娠した症例を除く）を除く 64 例のうち 62 例で「月経」又は「消退出血」と判断された出血がみられた。月経予定日と実際の出血開始日との日数の差（平均値±標準偏差（範囲））は、 -4.0 ± 10.1 日（-26 日～26 日）であった。

申請者は、国内第Ⅲ相試験における妊娠回避の判断について次のように説明している。治験責任医師は「妊娠回避」と判定された 62 例のうち 57 例は投与 5 週間より前に判定が可能であったとし、うち 38 例は出血を認めたためと説明している。また、薬剤投与後、消退出血、通常の月経又は不正子宮出血を問わず、初回の出血を認めるまでの日数は、89.0%の被験者で 2 週間以内、最長でも 30 日という結果であった。以上から、妊娠回避の判断を薬剤投与後の出血の有無とした場合、その時期は薬剤投与後 2 週間でも 89.0%の被験者を対象とでき、更に 30 日であればほとんどの被験者を対象にすることができるものと考えられた。

機構は、次回月経予定日を一定期間過ぎても月経がない場合には妊娠反応や超音波検査を実施し、妊娠の有無を確認することが必要である旨の注意喚起を行うことが重要と考える。妊娠初期にも出血が認

められる場合もあることを考慮すると、申請者の説明のように本剤の投与後に出血があったことのみをもって妊娠を回避したと判断することは、慎重さを欠くおそれがある。投与後に留意すべき点については、専門協議で議論のうえ、より具体的な情報提供について検討する必要があると考える。

なお、本剤を投与しても妊娠が回避できなかった場合に関しては、本剤投与前に妊娠していないことが確認したうえで投与されたとの前提であれば、本剤が投与される時期は妊娠4週以前のごく初期であることや、用法が単回投与であることも考慮すると、その後妊娠が継続されたとしても LNG の胎児に及ぼす影響は大きいものではないと考える。

(4) 効能・効果について

申請効能・効果は、「性交後の避妊（緊急避妊）」と設定されている。

機構は、本剤は適切な避妊が講じられなかった際に、避妊の目的で緊急的に用いられる薬剤であることを明確にする目的において、効能・効果として「緊急避妊」を設定することが適切であると判断している。また、本剤を用いた緊急避妊は完全に妊娠を避けることができるものではない点に留意する必要があり、妊娠を望まない場合には予め適切な避妊が講じられることが重要であり、本剤の使用を前提として避妊を行わないようなことは避けられるべきと考える。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び関連する使用上の注意を次のとおり設定することが妥当と判断した。

【効能・効果】

緊急避妊

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- ・本剤投与により完全に妊娠を阻止することはできない。
- ・本剤は、避妊措置に失敗した又は避妊措置を講じなかった性交後に緊急的に用いるものであり、計画的に妊娠を回避するものではない。

(5) 用法・用量について

申請用法・用量は、WHO2002 試験及び国内第Ⅲ相試験で用いられた用法・用量と同様「通常、性交後72時間以内にレボノルゲストレルとして1.5mgを1回経口投与する。」と設定されている。

1) 内服の回数について

WHO2002 試験では、LNG1.5mg 単回投与と LNG0.75mg を12時間ごと2回投与した際の妊娠率は同様であり、妊娠阻止率も同程度であったことから、LNG1.5mg 単回投与の有効性は示されており、また、忍容性も認められていると判断している。

機構は、LNG1.5mg 単回投与は0.75mg2回投与に比してコンプライアンスに優れることから、用法としてLNG1.5mg 単回投与を設定することは妥当と判断している。一方で、今般の申請製剤は0.75mg錠であり、LNG0.75mg2回投与の有効性の情報も得られていることや、従来日本で汎用されてきた Yuzpe 法が12時間ごとに2回投与であることも踏まえると、上市後、本剤が2回に分けられて投与される可能性は否定できない。機構は、海外では1.5mg製剤も用いられていることも踏まえ、国内での1.5mg錠の開発計画について尋ねたところ、申請者は、1.5mg製剤の開発計画はないと回答した。機構は、1.5mg製剤の導入が望ましいが、適切な情報提供及びパッケージの工夫等により用法の遵守に対する方策が採られるのであれば、申請製剤であっても承認用法以外の用法で用いられる可能性は低いと考える。

2) 性交から薬剤投与までの時間について

WHO2002 試験では、十分に避妊措置を講じない性交ののうち 120 時間以内の女性が組み入れられ薬剤の投与を受けた。性交から薬剤投与開始までの日数と妊娠率及び妊娠阻止率の関係は下表のとおりであり、いずれの投与群においても、性交後 1～3 日後では 4～5 日後と比較すると妊娠率は低く、妊娠阻止率は高かった。この結果を踏まえ、海外では性交後 72 時間以内に投与するよう用法が設定されており、国内第Ⅲ相試験においても、性交後 72 時間以内の女性が組み入れられ治験薬の投与を受けている。

表 性交から薬剤投与開始までの時間別の妊娠率及び妊娠阻止率

性交から薬剤投与開始までの日数	投与群	妊娠数 (妊娠率)	妊娠阻止率 (95%信頼区間)
1～3 日	MFP 群	18/1,215 (1.48%)	82% (70.5%～89.0%)
	LNG1.5mg 単回投与群	16/1,198 (1.34%)	84% (73.0%～90.5%)
	LNG0.75mg2 回投与群	20/1,183 (1.69%)	79% (66.2%～86.8%)
4～5 日	MFP 群	3/137 (2.19%)	58% (-23.8%～86.0%)
	LNG1.5mg 単回投与群	4/150 (2.67%)	63% (1.5%～85.7%)
	LNG0.75mg2 回投与群	4/164 (2.44%)	60% (-5.9%～84.6%)

機構は、本剤の投与時期として性交後 72 時間以内を設定することは妥当と判断した。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を下記のとおり設定することが妥当と判断した。

【用法・用量】

通常、性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与する。

3) 同一月経周期内での繰り返し投与について

申請者は、添付文書案において、過度なホルモン負荷は月経周期に対して重大な障害を起こす可能性があるとして、同一月経周期内に本剤を繰り返して投与すべきでない旨を記載している。しかしながら申請者は、本剤の耐薬性が臨床使用上問題にならないとする説明において、英国の Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit により公表されている緊急避妊法のガイドライン (*J Fam Plann Reprod Health Care*: 32, 2006) の、以下の記載内容を引用している。

- ・ 1 サイクルに 1 回以上の緊急避妊薬の使用を支持する。
- ・ LH サージ前に LNG を反復投与することはおそらく有用である。
- ・ 更なる UPSI (unprotected sexual intercourse) は新たな LNG 投与の対象となる。
- ・ 既に妊娠していた場合、反復投与によって流産が誘発されることはない。

機構は、同一月経周期内における本剤の複数回投与を推奨すべきか避けるべきかの情報は限られており、海外添付文書では過量投与に関する注意喚起はなされているものの、同一周期内の複数回投与に関する言及は特になされていないことを確認した。機構は、英国のガイドラインで複数回投与の使用が支持されていることも考慮すると、複数回投与を一律に制限すべきとする情報は現時点では得られていないと考える。

また、緊急避妊を希望して受診した女性に対しては、処方の際し、以後確実に避妊を行うことの重要性について説明することが重要であり、同一周期内に関しても、「(2) 有効性について、3) 本剤投与後の避妊の必要性について」で述べたとおり、望まない妊娠を避けるためには、本剤の投与以降も適切な避妊手段を講じることが重要である旨を注意喚起することが重要と考える。

(6) 製造販売後の検討課題について

申請者は、本剤の適正使用を図るために、関連学会等に適正使用のための協力依頼を行う他、医師を始めとした薬剤師、看護師等の医療関係者、本剤を服用する服用者に対し、情報提供資料や企業ホームページを用いて情報提供及び働きかけを行い、服用者に対しては、本剤の緊急避妊後の適切な避妊法の啓発も行う予定であると説明している。また、製造販売後に、日本人に対する本剤の有効性及び安全性に関する更なる情報の蓄積が必要であるとして、製造販売後調査を計画している。

機構は、以下のように考える。国内では従前より Yuzpe 法が用いられ緊急避妊に関する診療実態が一定程度存在していること、限られた情報ではあるが国内第Ⅲ相試験では安全性上の重大な懸念は特に認められなかったこと、本剤の申請用法・用量は単回投与であり Yuzpe 法より内服のコンプライアンスの改善が期待されることを考慮すると、漫然とした情報収集の必要性は低いと考える。しかしながら、製造販売後において、本剤の使用実態に関する情報収集を行う意義はあると考えられる。緊急避妊を目的として受診した女性を継続して調査・観察することの困難も予想されることから、製造販売後調査の実施に関しては、調査の意義及び実施可能性も含め、専門協議で議論を行いたい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（添付資料 5.3.3.1.3 及び 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の緊急避妊に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。海外と同様、国内においても、やむを得ず十分な避妊措置が行われなかった際の緊急避妊を目的として本剤を供する意義はあるものとする。また機構は、適正使用の方策については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 10 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ノルレボ錠 0.75mg
[一 般 名]	レボノルゲストレル
[申 請 者 名]	株式会社そーせい
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 30 日
[特 記 事 項]	なし

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、妊娠を望まない場合には事前に十分な避妊措置が講じられることが前提ではあるものの、やむを得ず十分な避妊措置が行えなかった際の緊急避妊を目的として、適切な薬剤が投与されることは有用な選択肢の一つになると考える。また、海外においては本剤等の LNG 錠が、緊急避妊を効能・効果として WHO が実施した臨床試験成績に基づいて承認されていること、国内では Yuzpe 法が適応外使用されていることを考慮すると、緊急避妊薬である本剤を国内の臨床現場に供する意義はあるものと判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

専門委員より、本剤は可能な限り速やかな処方が必要であることや、性犯罪被害者への処方も想定されることも考慮し、産婦人科医はもとより、経口避妊薬の普及や性暴力被害保護に関する団体・機関、保健所や福祉事務所等の行政機関、校医等の学校関係者、警察関係者等に緊急避妊薬として本剤が使用できることを周知し、必要に応じて迅速に本剤を処方・入手できることを期待するとの意見が出された。また、本剤投与によっても完全に妊娠を回避できるものではないことから、本剤の使用を前提とする等して確実な避妊を行わず安易に本剤が使用されることは避けられるべきであり、緊急避妊に関する周知を行うのみならず、確実な避妊方法に関する教育及び周知も併せて行われることが重要であるとの意見が出された。以上、本剤が緊急避妊薬として一般に認識され、適正に使用されることが重要であるとの意見で一致した。

機構は、専門協議の意見を踏まえ、申請者に対し本剤の情報提供資料を作成し、関連学会等との協力等により医療施設、関連機関等に適切な情報提供することを検討するよう指示を行った。

(2) 有効性について

1) 申請用法・用量の有効性について

機構は、WHO1998 試験において、LNG0.75mg2 回投与は Yuzpe 法より有効であることが示唆されており、その後、WHO2002 試験では LNG0.75mg2 回投与と LNG1.5mg 単回投与の有効性は同様であるこ

とが示されていることを踏まえると、申請用法・用量である LNG1.5mg 単回投与の有効性は Yuzpe 法と同等以上に期待できると考える。また、国内第Ⅲ相試験は少数例の経験ではあるものの、WHO2002 試験と矛盾するような結果は得られていないことも考慮し、本剤 1.5mg 単回投与の有効性は日本人女性においても期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 本剤投与後の避妊の必要性について

機構は、緊急避妊薬投与後の性交の有無による妊娠率に関して、WHO2002 試験では、全投与群（MFP 群、LNG1.5mg 単回投与群及び LNG0.75mg2 回投与群）の併合成績ではあるものの、薬剤投与後の「性交あり」集団の妊娠率は「性交なし」集団の妊娠率に比較して高く、WHO1998 試験においても、Yuzpe 法群及び LNG 群いずれの場合も「性交なし」集団よりも「性交あり」集団の妊娠率が高い結果が得られていたことを踏まえ、本剤使用後も避妊措置を講じることが重要であると考え。本剤投与後の避妊手段として経口避妊薬を用いることは可能と考えるが、経口避妊薬を用いることの可否及び投与開始時期は医師と相談した上で決定される必要があり、その旨注意喚起することが必要と考える。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。また、「(3) 安全性について 3) 月経に対する影響及び投与後の経過観察について」の項で後述するとおり、本剤投与後の出血パターンは変化する可能性があることも踏まえ、服用後、出血の様式にかかわらず、受診のうえ妊娠の有無を確認することが重要であるとの判断がなされた。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、申請者に対し、妊娠を避けるためには本剤使用後も避妊措置を講じること、本剤投与後の出血パターンは変化する可能性があること、及び、服用後の出血の有無にかかわらず再受診が重要であることを、添付文書等において注意喚起するよう申請者に指示した。

申請者は、機構の指摘に従い添付文書等において注意喚起を行うと回答し、機構はこの回答を了承した。

(3) 安全性について

1) 臨床試験で認められた有害事象について

機構は、WHO2002 試験の LNG1.5mg 単回投与群で認められた副作用は、不正子宮出血、悪心、下腹部痛等のプロゲスチン投与時の副作用として知られているものが多く、本剤投与と関連のある重篤な有害事象も認められなかったことから、忍容性は認められると判断した。また、国内第Ⅲ相試験での日本人女性に対する本剤の投与経験は限られているが、有害事象の発現傾向は WHO2002 試験と大きく異なるものではないことから、日本人女性においても忍容性はあるものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 投与前のスクリーニングの要否について

機構は、国内第Ⅲ相試験、WHO2002 及び WHO1998 試験において、投与前には妊娠検査の他は問診を主体とした確認により投与の可否が判断されたが、その結果特に重篤な有害事象が認められず安全に投与可能であったことも踏まえ、日本人女性における本剤の投与に際しても、国内第Ⅲ相試験で治験薬投与前の適格性の確認の際に実施した検査及び問診等と同様の内容を確認したうえで投与の可否が判断されることが必要であり、その際確認すべき事項を添付文書等で情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、本剤投与に際し、国内第Ⅲ相試験で治験薬投与前の適格性の確認の際に実施した検査及び問診等と同様の内容の確認を行うことを、添付文書において注意喚起するよう申請者に指示した。

申請者は、機構の指摘に従い添付文書において注意喚起を行うと回答し、機構はこの回答を了承した。

3) 月経に対する影響及び投与後の経過観察について

機構は、本剤投与後の留意事項として、本剤投与後には出血パターンの一時的な変化が生じ、不正性器出血や妊娠初期の出血を月経と区別できない場合もあることに留意すべきであること、及び、次回月経予定日を一定期間過ぎて月経がない場合には、妊娠反応検査や超音波検査等を実施し、妊娠の有無を確認することが重要である旨の注意喚起が必要と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、本剤服用により完全に妊娠を阻止することは不可能であるため、投与後の経過観察は極めて重要との意見、投与後不正性器出血や妊娠初期の出血を患者の自己判断で月経や消退出血と誤ることが懸念されるため、服用後の出血の様式にかかわらず受診を促し、妊娠の有無を確認することが望ましいとの意見、救急外来等で産婦人科医師以外から処方される場合も想定されるが、その際は投与後の経過観察として産婦人科への受診を徹底すべきとの意見、本剤投与時に既に妊娠が成立している場合も想定されること、月経周期が不整な女性では妊娠の有無の判断が困難な場合もあることから、経過観察による総合的な判断が必要であるとの意見等が出され、服用後の経過観察は重要であり、服用後の出血の様式にかかわらず再受診が重要である旨を注意喚起すべきであるとの判断で専門委員の意見は一致した。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、申請者に対し、服用後の出血の有無にかかわらず再受診が必要である旨を注意喚起することを添付文書等において注意喚起するよう指示した。

申請者は、機構の指摘に従い添付文書等において注意喚起を行うと回答し、機構はこの回答を了承した。

(4) 効能・効果について

申請時効能・効果は、「性交後の避妊（緊急避妊）」と設定されている。

機構は、本剤は適切な避妊が講じられなかった性交の後に、避妊の目的で緊急的に用いられる薬剤であること、及び「性交後の避妊」の記載は性交後に避妊が可能であるとの安易な理解を与える懸念があることを踏まえ、効能・効果として「緊急避妊」を設定することが適切であると判断した。また、本剤を用いた緊急避妊は完全に妊娠を避けることはできない点に留意する必要がある、妊娠を望まない場合には予め適切な避妊措置が講じられることが重要であり、本剤の使用を前提として避妊を行わないことは避けられるべきと考える。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び関連する使用上の注意を次のとおり設定することが妥当と判断した。

【効能・効果】

緊急避妊

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- ・本剤は完全に妊娠を阻止するものではない。
- ・本剤は、避妊措置に失敗した又は避妊措置を講じなかった性交後に緊急的に用いるものであり、計画的に妊娠を回避するものではない。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(5) 用法・用量について

1) 申請用法・用量の妥当性について

申請用法・用量は、WHO2002 試験及び国内第Ⅲ相試験で用いられた用法・用量と同様「通常、性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与する。」と設定されている。

「(2) 有効性について」の項に示したとおり、LNG1.5mg 単回投与の有効性は示されており、また、忍容性も認められていると判断した。また、WHO2002 試験では十分に避妊措置を講じない性交ののち 120 時間以内の女性に対して薬剤が投与され、性交から薬剤投与開始までの日数と妊娠率及び妊娠阻止率の関係が検討されたが、いずれの投与群においても、性交後 1～3 日後では 4～5 日後と比較すると妊娠率は低く、妊娠阻止率は高くなっていた。この結果を踏まえ、海外では本剤の投与時期として性交後 72 時間以内を設定されていること、国内第Ⅲ相試験においても、性交後 72 時間以内の女性が組み入れられ治験薬の投与を受けていることから、機構は、本剤の投与時期として性交後 72 時間以内を設定することは妥当と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、可能な限り速やかに投与する旨を注意喚起すべきであるとの意見、性交後 72 時間以内に設定することは妥当であるが、72 時間以内の投与を周知徹底するため、「通常」との表記は削除すべきとの意見等が出された。最終的に本剤の用法・用量を下記のとおり設定し、可能な限り速やかに投与する旨を関連する使用上の注意の項に注意喚起をすることで専門委員の意見は一致した。

【用法・用量】

性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与する。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、以上の用法・用量が適切であると判断した。また、申請者に対し、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意に、可能な限り速やかに投与する旨の注意喚起をするよう申請者に指示した。

2) 同一月経周期内での繰り返し投与について

機構は、同一月経周期内における本剤の複数回投与を推奨すべきか避けるべきかについて、海外添付文書では過量投与に関する注意喚起はなされているものの、同一周期内の複数回投与に関する言及は特になされていないこと、英国のガイドラインでは複数回投与の使用を支持していることを考慮すると、同一周期内の複数回投与を一律に制限すべきとする情報は現時点では得られていないと判断した。また、同一周期に本剤による緊急避妊が複数回行われるような状況は望ましくなく、緊急避妊を希望して受診した女性に対しては、処方の際し、以後確実に避妊を行うことの重要性について説明することが重要であり、望まない妊娠を避けるためには、本剤の投与以降も適切な避妊手段を講じることが重要である旨を注意喚起する必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、本剤投与後の避妊が確実に実施されれば、複数回投与の必要性は低いと、投与後でかつ排卵前に再度避妊せず性交があった場合には本剤を再投与する有用性はあるため一律に制限すべきではないとの意見、避妊についての厳重な指導が肝要であり複数回投与は避けるべきであるものの、制限する必要はない等の意見が出され、機構の判断は支持された。

機構は、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意から「同一月経周期内に本剤を繰り返して投与しないこと」を削除するよう申請者に指示した。

(6) 製造販売後について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を把握する目的で、製造販売後調査を計画している。

機構は、国内では従前より Yuzpe 法による緊急避妊の診療実態が一定程度存在していること、限られた情報ではあるが国内第Ⅲ相試験では安全性上の重大な懸念は特に認められなかったこと、本剤は1回投与であり2回投与の Yuzpe 法よりコンプライアンスの改善が期待されることを考慮すると、製造販売後の漫然とした情報収集の必要性は低いと考える。しかしながら、製造販売後において、本剤の使用実態（投与方法、同一月経周期内での繰り返し投与等）に関する情報収集を行う意義はあると考える。一方で、緊急避妊を目的として受診した女性を継続して調査・観察することの困難も予想されることから、製造販売後調査の実施に関して、調査の意義、実施可能性、及び、収集すべき内容について専門委員に意見を求めた。

専門委員より、実施上調査対象となる女性からの情報収集には困難が予測されるものの、本剤の安全性及び有効性についての情報を把握する製造販売後調査は必要であるとの意見が多く出された一方で、本剤による重篤な有害事象を発現する可能性は極めて低く、製造販売後調査を厳密に行う必要性はないとの意見も出されたが、最終的に本剤の製造販売後調査は必要との判断で専門委員の意見は一致した。また、製造販売後調査の調査項目について、専門委員より、有害事象だけではなく、安全性と有効性の両面において、影響する因子を検討できるような調査の実施が望ましいとの意見、調査項目として、服用者の背景（年齢、基礎疾患、既往歴、最終月経等）、使用実態（性交から服用までの時間、複数回投与の有無等）、有効性（妊娠の有無）、安全性（有害事象、異所性妊娠の有無）、服用後の出血状況等について情報収集が必要との意見、再来院しない可能性や本剤の処方医とは別の医療機関を受診する可能性も考慮し、服用者に葉書を返信してもらう等の方法で調査の回答率を高める方策が有用との意見が出された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、申請者に製造販売後調査の実施計画（情報収集の方法、調査項目、目標症例数等）を検討するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

本調査は使用実態に関する情報も併せて収集し、本調査結果を速やかに提供し適正使用に役立てることが重要であることから、調査期間を2年間、目標症例数300例を対象とした使用成績調査を行う。本剤の処方時には、主に服用者の背景（年齢、基礎疾患、既往歴、最終月経等）、性交日時、緊急避妊薬又は低用量経口避妊薬の服用歴、服用前の月経状況等を調査する。服用者が本剤服用後、医療機関へ再来院した場合には、本剤の服用日時、服用状況（服用錠数等）、避妊の有無と避妊方法、服用後の出血状況、有害事象の発現状況、妊娠検査結果等について調査を行う。また、服用者が本剤服用後に再来院しない場合も想定し、葉書又は封書形式の調査票を本剤処方時に服用者へ配布し、再来院した際と同様の内容を情報収集する。

機構は、細部にわたる検討は今後必要であるものの、現時点で申請者の考える製造販売後調査の内容は概ね妥当なものと判断した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	27	<u>Octover</u>	<u>October</u>
4	1	45 カ国で販売、また LNG を 1.5mg 含有する製剤が 41 カ国で承認、37 カ国で販売され、	41 カ国で販売、また LNG を 1.5mg 含有する製剤が 46 カ国で承認、39 カ国で販売され、
5	37	崩壊試験	崩壊性
5	38	微生物限度試験法	微生物限度
6	14	崩壊試験、溶出性、微生物限度試験	崩壊性、溶出性、微生物限度
6	17	溶出性の減少	溶出性の減少及び類縁物質の増加
8	34	対象	対照
10	9	465±39	465±39ng/mL
14	19	及びの	及び
17	10	nmol・h/mL	nmol・h/L
17	22	45 カ国で販売されており	41 カ国で販売されており
19	9	に	の
21	11	EE 錠・LNG 錠	EE・LNG
21	22	0.18%	0.18%
24	17	65 例のうち、うち、	受けた 65 例のうち、
24	22	95%信頼区間	95%信頼区間* (脚注追記) ※妊娠予定数 (5.26) を定数として算出。なお、事後的に妊娠例数の分布を二項分布 B (被験者数, (妊娠予定数/被験者数)・(1-妊娠阻止率)) で近似したモデルに基づき算出した妊娠阻止率の 95% 信頼区間は-2.2%~95.4%であった。
25	39	エストロゲン/プロゲステロン	エストロゲン/プロゲステン
27	33	0.75m2 回投与	0.75mg2 回投与
29	5	が確認したうえで投与された	を確認したうえで投与された

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年、原体及び製剤はいずれも毒薬、劇薬には該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 緊急避妊

[用法・用量] 性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与する。