審査報告書

平成18年11月15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]	ミレーナ
[一般名]	レボノルゲストレル
[申請者]	日本シエーリング株式会社
[申請年月日]	平成15年11月25日（輸入承認申請）
[剤型・含量]	レボノルゲストレル52mgとポリジメチルシロキサン硬化エラストマーMの混合マトリックスを含有する子宮内避妊システム
[申請区分]	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 18 年 11 月 15 日

[販 売 名] ミレーナ
[一 般 名] レボノルゲストレル
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 11 月 25 日 (輸入承認申請)

[審査結果]

国内第Ⅲ相試験では、経産婦を対象に本剤 1 年間の装着について検討され、有効性の主要評価項目であった妊娠率の成績 (パール指数 (100 婦人年あたりの妊娠数) 0.46、Kaplan-Meier 推定による妊娠率 0.56%) から、1 年間装着における本剤の有効性は認められると判断した。安全性について、国内第Ⅲ相試験における有害事象は本剤装着後の比較的早期に多く見られ、主なものは月経異常、卵巣嚢胞等であり、1 年間装着時の安全性の成績については、海外での報告と重大な相違は認められていないと判断した。また、薬理作用、既承認経口避妊薬等の成績より、レボノルゲストレル (LNG) の避妊効果は明確であること、参考となる 5 年間装着の海外臨床試験成績が存在し、5 年間の LNG の放出挙動は放出速度試験により確認されていること等を踏まえ、市販後に有効性及び安全性の情報収集並びに妊娠例の追跡調査も含めた十分な検討は必要であるが、提出された資料に基づき、5 年を超えない継続使用期間を設定して本剤の使用を認めることは可能であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 避妊

[用法・用量] 本剤 1 個を子宮腔内に装着する。

審査報告 (1)

平成 18 年 10 月 6 日

I. 申請品目

[販売名]	ミレーナ
[一般名]	レボノルゲストレル
[申請者]	日本シエーリング株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 11 月 25 日 (輸入承認申請)
[剤型・含量]	レボノルゲストレル 52mg とポリジメチルシロキサン硬化エラストマーMの混合マトリックスを含有する子宮内避妊システム
[申請時効能・効果]	避妊
[申請時用法・用量]	本剤 1 個を子宮腔内に挿入する

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ミレーナ（以下、本剤）は、黄体ホルモンであるレボノルゲストレル（LNG）を子宮内に直接投与する製剤で、長期間の避妊を目的として Schering Oy 社で開発された。LNG は、既承認経口避妊薬の成分であり、また、子宮内に挿入、留置する器具である子宮内避妊用具（Intrauterine device : IUD）は、その異物反応による子宮内膜、子宮頸管粘液の性状の変化等により長期間持続する可逆性の避妊効果をもたらす。本剤は、銅付加 IUD として臨床使用経験のある T 型フレームの垂直軸に LNG を子宮内に放出するための薬剤放出部を付加した製剤であり、1 回の挿入により長期間の使用が可能である IUD の長所に加え、LNG による経口避妊薬同様の避妊効果及び局所投与による低い全身曝露を期待し得る薬剤であるとされている。

海外で実施された用量探索的試験より、LNG の初期放出量 20 及び 30 μ g/日で同程度の避妊効果及び安全性を示す成績が得られ、初期放出量 20 μ g/日による海外臨床試験成績から 5 年間の装着期間において有効であることが確認された。国内で実施された 1 年間の装着による臨床試験及び同様のプロトコルで実施された米国臨床試験との比較検討に基づき、海外臨床試験 4 試験及び国内臨床試験 1 試験を有効性の主要な評価資料とし、避妊を効能・効果とする承認申請がなされた。

本剤は、1990 年にフィンランドで承認され、2006 年 7 月現在、米国、EU を含む 108 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

(1) 原薬及び製剤

<提出された資料の概要>

1) 原薬

原薬は、既承認の低用量経口避妊薬（販売名：トリキュラー21、同 28、以下、トリキュラー、日本シエーリング）として使用されている LNG と同じものを用いている。規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性）、確認試験（呈色反応、赤外吸収スペクトル）、施光度、融点、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、乾燥減量、強熱残分及び定量法が設定されている。

れている疎水性の高いシリコンポリマーによるマトリックスは出血の影響を受けないとされており、国内臨床試験の分析検体 50 例における無月経者 3 例の LNG 残存量はその他の症例の値の範囲内であったことから、例数は少ないものの出血の影響を受けないことを支持するデータであると考えられる。さらに、国内臨床試験において回収された製剤中の ██████ 年後の LNG 残存量は ██████ ± ██████ mg (n=████) であり、変動が小さかったことから、体液量、体温変動及び子宮の運動についても *in vivo* における本剤からの LNG 放出に影響を及ぼしていないと判断している。

③規格及び試験方法の妥当性について

機構は、████ 日間の放出初速度の規格化により長期にわたる放出性の保証が可能となる理由を含め、規格及び試験方法に設定した放出速度試験法の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。用量探索的試験では初期放出速度が異なる製剤での避妊効果及び安全性が検討され、初期放出速度が 10µg/日の製剤では 5 年間継続する避妊効果は不十分であり、50µg/日の製剤では全身作用が認められ、20 及び 30µg/日の製剤で同程度の避妊効果及び安全性を示す結果が得られた。したがって、本剤の長期にわたる臨床効果を保証するためには製剤からの初期 LNG 放出速度の規格化が必要であると判断した。申請製剤 ██████ ロットにつき、試験液 ██████ %w/v ██████ 溶液中、試験開始 ██████ 日後では ██████ 放出速度が観察され、最初の ██████ 日間は ██████ 試験期間に ██████ ██████ ことから、次の ██████ 日間を評価に用いることとした。製剤 ██████ ロットの試験結果（平均±標準偏差（範囲））は ██████ ± ██████ µg/日（████ ~ ██████ µg/日）であったこと、臨床試験で使用された製剤 C 及び D の ██████ ロットの試験結果が ██████ ± ██████ µg/日（████ ~ ██████ µg/日）であったことに基づき、個々の初期放出速度が全て ██████ ~ ██████ µg/日 のとき適合と規定した。初期放出速度の規格上下限值（████ ~ ██████ µg/日）、LNG の表示量（52000µg）及び含量の下限値（████ %）の各場合において予測した 5 年後の放出速度は、5 年間の有効性が確認された臨床試験で ██████ に回収された製剤（製剤 C）中の LNG 残存量から算出した 5 年後の *in vivo* での放出速度と同様であったことから、臨床効果の面からも設定した規格値 ██████ ~ ██████ µg/日は妥当であると考察している。

製造工程を変えても放出特性は変化しなかったとの申請者の説明について、機構は、実施した放出速度試験法は製造工程の変化を鋭敏に検出可能な試験であったか、不良品を見分ける条件として今回設定した試験法が適切であるか説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。放出速度は本剤中に残存する LNG 量の減少に伴い低下するが、臨床試験で回収された製剤中の LNG 残存量と実施した放出試験での *ex vivo* 放出速度には良好な相関性が認められていることから、実施した放出試験は LNG 含量低下に伴う放出速度の変化を検出していると考えられる。また、種々の ██████ の剤皮で被覆した製剤の放出速度の成績（「②放出に影響を与える要因について」参照）より、実施した放出試験は、剤皮の ██████ の違いによる放出速度の差を検出していると考えられる。以上より、開発段階で使用された放出試験を含めた放出試験法は製剤からの LNG 放出特性に問題が生じた場合に、それを検出することの可能な評価法であると考えられる。

上記の放出速度に関する検討に加え、機構は、本剤の内容薬剤部はポリジメチルシロキサンの ██████ ██████ マトリックス構造を有することから、PDMS 硬化エラストマー M の ██████ を製剤の規格及び試験方法に設定すべきではないかと考え、申請者に検討を求めた。

申請者は以下のように説明した。製剤中の PDMS 硬化エラストマー M は、████ ██████ が ██████ ██████ により硬化され、████ ██████ マトリックス構造として存在するため、PDMS 硬化エラストマー M の ██████ は得られず、規格値の設定はできない。しかし、ポリマー類の ██████ は ██████ に影響し、████ ██████ は ██████ に影響されるパラメータであることから、████ ██████ を直接的に測定する試験方法ではないものの上下限値を設定した ██████ 試験を ██████ ██████ 受入試験項目の一つとして実施する。

機構は、初期の薬剤放出性により本剤の品質が担保されていることから、剤皮の製造条件等、放出に影響を及ぼす製造要因は厳密に規定し、製法面からも品質保証を図る必要があると考え、放出試験の装置を含む具体的な試験条件についても承認申請書に記載するよう対応を求めた。

申請者は、承認申請書に重要工程の製造条件を記載した製造方法のフローチャートを添付し、製剤の

規格及び試験方法において、放出速度試験法に使用する[]や詳細な振とう条件を記載すると回答し、併せて、成分及び分量又は本質欄、PDMS 硬化エラストマーM の別紙規格等の記載整備がなされた。

以上より、機構は本剤の規格及び試験方法は適切に設定され、貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断した。

(2) 新添加物

本剤は、新添加物として基剤の PDMS 硬化エラストマーM 及び剤皮を構成する PDMS 硬化チューブ M を含有する。PDMS 硬化エラストマーM は、本剤の製造工程において、[] を有効成分である LNG と混合し、[] 生成される。なお、PDMS 硬化エラストマーM の品質は、LNG 及び [] の品質を管理することで担保している。

機構は、本添加物の規格について、日局等を参考に再設定させ、また、本添加物の安定性については、特に問題ないものと判断した。

また、機構は、本添加物の安全性について、PDMS 硬化エラストマーM 単体での長期投与時の安全性が担保されておらず、局所刺激性も否定できないが、本剤では PDMS 硬化エラストマーM は PDMS 硬化チューブ M に被覆されて存在していることから、これらの点は問題にならないものと判断した。しかしながら、PDMS 硬化エラストマーM が他剤で単独使用された場合には、刺激性等が問題となる可能性が否定できない。よって PDMS 硬化エラストマーM については本剤に限って使用を認めるべきであると考えられ、使用前例とはしない取り扱いとすることが妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本剤の有効成分である LNG は、既承認の経口避妊薬トリキュラーの黄体ホルモン成分であり、その薬理学的プロファイルは既に検討されているため、LNG の薬理作用の多くはトリキュラー承認時のデータが示されたが、本剤の投与方法を考慮し、子宮組織への局所性ホルモン作用及び子宮から循環血中に移行した LNG による全身性ホルモン作用が検討された。また、ポリエチレン製 IUD 本体による局所性異物作用が検討された。

1) 効力を裏付ける試験

i) ホルモン作用（トリキュラー申請資料）

LNG は、プロゲステゲン作用と抗エストロゲン作用を有するが、アンドロゲン作用はテストステロンの約 1/16 と弱く、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、ミネラルコルチコイド作用及び抗ミネラルコルチコイド作用は認められなかった。

LNG を含め、プロゲステンは標的組織の細胞内を拡散し、核内受容体（プロゲステロン受容体）と結合して受容体を活性化し、遺伝子の転写を調節することによりプロゲステゲン作用を発揮する。プロゲステロン受容体は主として女性生殖器に存在すると報告されている（Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1384-1412, 1990）。また、プロゲステロンはエストラジオール存在下においても細胞質のエストロゲン受容体数の減少をもたらす、エストラジオールに対する拮抗作用を示すことがサルを用いた検討で示されている（Endocrinology 95:1094-1104, 1974）。さらに、プロゲステロンはブタ子宮内膜において、17β-エストラジオールを不活性化させる酵素であるエストロゲンスルフォトランスフェラーゼを誘導し、エストラジオールによるエストロゲン受容体の発現を阻害することが報告されている（J Steroid Biochem 32:749-757, 1989）。

以上より、LNG の抗エストロゲン作用、エストロゲン代謝酵素の誘導やエストロゲン受容体数の減少により本剤の薬効が発現するものと考えられた。

ii) 内分泌機能に及ぼす影響（トリキュラー申請資料）

LNG は、下垂体や視床下部あるいはこの両部位に作用し、下垂体からの黄体形成ホルモン（LH）及び卵巣刺激ホルモン（FSH）の分泌を抑制することにより卵胞の発育を阻害し、血中エストロゲン及びプロゲステロン濃度の低下をもたらすものと推察された。

iii) 生殖機能に及ぼす影響（トリキュラー申請資料）

LNG は、排卵抑制作用、子宮頸管粘液に対する影響及び着床阻害作用を有するが、乳汁分泌、卵輸送に及ぼす影響は少ないものと推察された。

iv) 受容体結合性（トリキュラー申請資料）

LNG は、プロゲステロン受容体及びアンドロゲン受容体との結合能を示したが、エストロゲン受容体とは結合しなかった。グルココルチコイド受容体に対しては、ラット胸腺を用いた場合は結合能を示したが、ヒトの胸腺ではほとんど結合しなかった。LNG はプロゲステロン受容体に結合し、プロゲステロン作用を発現することが示唆された。

v) 子宮内膜増殖抑制作用

①子宮内投与（4.2.3.2.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3）

動物用に改変した LNG の放出速度がそれぞれ約 2µg/日及び 8µg/日の動物用 LNG IUS（製剤組成 D、LNG 含量：2.5mg 及び 9.3mg）を子宮切開によりサルの子宮内に留置（投与）し、9 ヶ月間の月経周期の観察及び9 ヶ月後の子宮内組織の病理組織検査を行った。LNG を含有しない IUS（プラセボ）を装着したサルでは 8 例中 2 例に月経期間の延長が見られた。組織検査では子宮内膜表面に壊死及び出血、子宮内膜の炎症性細胞浸潤が認められ、留置した IUS による局所の異物反応による影響が推察された。これらの異物作用は、LNG により増強されなかった。動物用 LNG IUS を投与したサルのうち、2µg/日放出群の 8 例中 6 例及び 8µg/日放出群の 8 例全例で月経期間の延長又は月経の停止が観察された。子宮内膜では LNG のプロゲステロン作用による中等度又は強い子宮内膜間質の脱落膜形成や子宮腺の萎縮等の形態学的変化が認められた。これらの作用は 2µg/日放出群よりも 8µg/日放出群で強く現れる傾向にあった。その他の組織学的所見として、8µg/日放出群において卵管上皮の萎縮（8 例中 6 例）及び子宮頸管腔の粘液増加（8 例中 4 例）が観察された。

LNG の放出速度を 25µg/日とした動物用 LNG IUS を 3 ヶ月間子宮に投与したサルの試験においても、子宮内膜の粘膜及び子宮腺の萎縮、子宮内膜間質の脱落膜形成等の変化が観察された。

動物用 LNG IUS（LNG 含量 24mg、放出速度不明）をサルの子宮内に投与し、3、6 及び 12 ヶ月後の子宮内膜、卵巣及び卵管組織を病理組織検査に供し、子宮内膜の変化について走査型電子顕微鏡で精査した。子宮内膜では腺の増殖抑制が表在層に限局して認められ、また間質細胞は円形状に膨大化し脱落化傾向が内膜に一樣に観察された。間質細胞の脱落膜化の程度は 3 及び 6 ヶ月群に比べて 12 ヶ月群の方が強かった。間質細胞への白血球浸潤を伴った子宮内膜の軽度の炎症性反応が LNG を含有しないプラセボ群で観察された。子宮内膜では LNG による明らかな形態学的変化が観察されたのに対し、卵巣及び卵管では黄体形成を伴った排卵兆候が認められ正常な生理的变化が見られた。以上より、子宮内膜の形態変化は動物用 LNG IUS の子宮内膜表面及び子宮腺への直接作用によることが示唆され、本剤投与による全身性作用は弱いものと考えられた。

②全身性投与（トリキュラー申請資料、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6）

LNG は子宮内膜への直接作用により用量依存的に着床数を抑制した。

交尾直後のウサギへの LNG（経口投与：0.75～4.5mg/動物/日）の単回投与により、用量依存的に受精後 72 時間の黄体数を減少させた。排卵は抑制しなかった。投与量の増加に伴って投与 30 日後の出生児数は減少し、3.75mg/動物/日以上用量群では出生児は無かった。また、LNG は投与量と相関した子宮内膜上皮層に微絨毛の消失、円柱上皮の平坦化等の着床を困難にする形態変化を惹起した。

雌性イヌに LNG (0.1mg/動物/日の静脈内投与又は皮下投与) を 14 日間反復投与したところ、静脈内投与では LNG の血漿中濃度は投与直後の高濃度から急速に低下したのに対し、皮下投与では LNG は低濃度で長時間持続した。最終投与後に採取した子宮組織の変化は、静脈内投与群に比べ皮下投与群の方が明らかに強く、標的組織への持続的な曝露がより強い変化をもたらすことが示唆された。

以上より、複数の動物種において、LNG は子宮内膜への直接作用により子宮内膜の形態を変化させ、卵の着床を阻害することが示された。また、この子宮内膜に及ぼす影響は LNG の子宮内投与、経口投与及び皮下投与のいずれによっても認められ、子宮内膜への持続的な LNG の曝露がより強い効果を発現する可能性が示唆された。

vi) 子宮頸管粘液に対する影響 (トリキュラー申請資料)

LNG はプロゲステロン作用により子宮頸管粘液の性状を変化させ、精子の進入を抑制すると推察された。

vii) 排卵抑制作用

①子宮内投与 (4.2.3.2.4)

動物用 LNG IUS (製剤組成 B、LNG 含有量 14.5~18.2mg、放出速度 12.3µg/日) をサルの子宮内に投与し、1 年後の子宮及び卵巣の組織について、子宮切開手術のみを行い LNG IUS を投与しない偽手術群及び LNG を含有しない IUS を投与したプラセボ群と比較検討した。動物用 LNG IUS 群では明らかな子宮腺萎縮を伴った子宮内膜の脱落膜形成が観察された。偽手術群及びプラセボ群では、ほぼ全例で排卵兆候を伴った新しい黄体形成が認められたのに対し、動物用 LNG IUS 群では黄体形成が 8 例中 4 例のみで観察された。本試験における LNG の血漿中濃度は 0.11~0.58ng/mL の範囲であった。LNG による卵巣黄体形成の頻度低下が認められたことから、卵巣への影響が示唆された。

②全身性投与 (トリキュラー申請資料)

LNG は、全身性投与によりラット、マウスでの排卵を抑制すること、及びこの排卵抑制は下垂体からの性腺刺激ホルモン、LH や FSH の分泌が抑制された結果、卵巣からのエストロゲンやプロゲステロンの分泌が抑制されることにより起きることが示唆された。

LNG IUS から放出された LNG は子宮組織を介して循環血流に移行するため、LNG IUS を投与した場合にも LNG の全身作用により排卵抑制が起こるものと考えられた。しかし、循環血中の LNG 濃度は低く、サルにおいては LNG の卵巣機能に及ぼす影響は弱く、排卵抑制作用の発現は一定ではなかった。

2) 副次的薬理試験及び安全性薬理試験 (トリキュラー申請資料)

LNG の効力を裏付ける試験以外の薬理試験は、トリキュラー開発時に一般薬理試験として実施されている。一般薬理試験 (非 GLP 試験) として、LNG の中枢神経系、自律神経系、電解質代謝及び腎機能に対する影響が検討され、多量投与によると考えられる影響以外には特記すべき作用は認められなかった。また、一般薬理試験 (非 GLP 試験) として、LNG の脂質及び糖代謝、並びに血液凝固線溶系及び心循環器系に対する影響が検討され、極めて高用量の投与の場合を除き、その影響は認められなかった。

3) 薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された非臨床試験成績が得られてから既に 10 年以上経過していることから、本剤に関わる新たな知見の提示を求めた。

申請者は、下記の 10 報をトリキュラー承認時 (1999 年) 以降に得られた有効性に関わる知見として示すとともに、以下のように回答した。

- ① 女性の緊急避妊薬として排卵を抑制することが可能な用量の数倍用量の LNG (200 μ g/kg) を交尾後に皮下投与しても、ラットにおいては受精を回避する作用は認められなかった (Contraception. 67:415-9,2003)。
- ② 皮下埋め込み型 LNG 製剤には特異的な毒性はなく、承認された経口避妊薬に認められるプロゲステロンと類似したホルモン活性及び安全性プロファイルが認められた (Contraception. 65:3-8,2002)。
- ③ 皮下埋め込み型 LNG 製剤は有袋動物に対して、避妊効果がワラビーでは 48 ヶ月間、カンガルーでは 27 ヶ月間持続し、高い安全性と避妊効果を示した (Reprod Suppl. 60:71-80,2002)。
- ④ LNG の高用量 (1000 μ g) 皮下投与により、強力なアンドロゲン協力作用による性行動が認められ、LNG の A-ring が還元を受けるとアンドロゲン作用が減少し、弱いエストロゲン様作用が発現した (Pharmacol Biochem Behav. 73:951-61,2002)。
- ⑤ プロゲステロンはブタ JC-410 顆粒膜細胞において、直接プロゲステロンの生合成を調節する。この作用はコレステロール側鎖を切断するチトクローム P-450 (P450(scc)) の遺伝子発現の調節を介して、部分的に発現すると考えられる。In vitro におけるブタ顆粒膜細胞を用いたプロゲステロン分泌の制御には、プロゲステロンとその合成アナログの間には相違が認められた (Biol Reprod. 66:959-65,2002)。
- ⑥ プロゲステロンは卵巣上皮組織において、Transforming growth factor-beta (TGF- β) の調節に関与し、アポトーシスと非常に関連のある発現の変化を誘導した (J Natl Cancer Inst. 94:50-60,2002)。
- ⑦ LNG または酢酸ノルエチンドロンの性質はノルゲステメートとは異なり、よりアンドロゲン受容体刺激を促進した (Am J Obstet Gynecol. 185(2 Suppl):S24-31,2001)。
- ⑧ ウサギのプロゲステロン受容体を導入した細胞に PRE2-TATA-CAT リポーターベクターを用いて、化合物のプロゲステロン作用を検出可能な新規の in vitro 細胞系を開発した。このアッセイ系において、ノルエチステロン (NET)、LNG 及びゲストーゲン (GSD) は転写レベルで強力なプロゲステロン効果を示した (Endocrine. 16:217-25,2001)。
- ⑨ 皮下埋め込み型 LNG はワラビーに対して、非常に効果的、可逆的な長期間の避妊をもたらした (Reprod Fertil Dev. 12:81-86,2000)。
- ⑩ LNG のシリコン薄層を雄ラットの精巣上体尾部の被膜に適用した雄の避妊モデルにおいて、精子の受精能が障害された (Contraception. 61:401-406,2000)。

なお、①は緊急避妊薬としての LNG の受精に対する作用をラットで検討した報告、⑥はサルの上皮細胞の TGF- β 発現に対する LNG の影響を検討した報告で、いずれの報告においても LNG の高用量を皮下あるいは経口投与しており、本剤と投与経路が異なるため、これらの成績は子宮内投与における LNG の作用として直接外挿することはできないと考える。また、②は LNG のホルモン作用プロファイルに関して、④及び⑦は LNG のアンドロゲン作用を検討した報告で、LNG の標準バイオアッセイ法によるホルモン作用及びステロイド受容体結合能の成績を示唆する知見であると考え。③及び⑨は皮下埋め込み型 LNG の避妊効果が持続的かつ可逆的であることを示した報告で、ヒトにおける成績と差は認められないと考える。⑤は LNG が in vitro でプロゲステロン生合成に影響しなかったこと、⑧は新規の化合物及び代謝物のプロゲステロン作用を検出可能な新しい in vitro アッセイ系に関する報告、⑩は LNG のシリコン薄層を雄ラットの精巣上皮に適用した雄における避妊モデルを検討した報告で、⑤、⑧及び⑩の知見は LNG の子宮内投与における避妊効果に直接関連する知見ではないと考える。

以上の新たな知見は、本剤の有効性に影響を及ぼすものではないと考え、資料中に記載しなかった。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本剤の子宮内投与時の子宮各組織への分布、全身循環への移行の程度がサルを用いて検討された。全身循環血に移行した LNG の薬物動態に関しては、既承認の経口避妊薬トリキュラーの開発時の主要な試験成績が提出された。被験薬として、標識体 (^3H 、 ^{14}C) 及び非標識体を用いられ、生体試料中 LNG の測定にはラジオイムノアッセイ (RIA) 法が用いられた。

1) 吸収 (4.2.2.2.1~6)

①子宮内投与

アカゲザルに動物用 LNG 放出子宮内避妊システム (LNG IUS、製剤 B、放出速度 12.3 μ g/日) を 1 年間留置した時、血漿中 LNG 濃度は、投与後 2 週間で約 0.6ng/mL の最高濃度を示した後に漸減し 0.1~0.4ng/mL を維持した。子宮内投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は約 40% と推定された。カニクイザルに動物用 LNG IUS (製剤 D、放出速度 2 及び 8 μ g/日) を 40 週間装着したとき、期間中の平均血清中 LNG 濃度は、2 μ g/日で 0.6~0.9ng/mL、8 μ g/日で 1.9~3.3ng/mL であった。

②経口投与 (トリキュラー申請資料)

LNG をラットに 1mg、イヌ及びサルに 10mg、ヒトに 0.3mg 単回経口投与したとき、血漿中 LNG 濃度の T_{max} は投与後 1、1.5、9 及び 1.3 時間、消失半減期は 5、8、11 及び 15 時間であった。BA はそれぞれ 9%、22%、9% 及び 88% であり、動物では初回通過効果が認められた。LNG をラットに 0.25mg/kg で 21 日間、イヌに 0.005~0.5mg/kg で 56 日間反復経口投与したとき、単回投与との比較による累積係数は、ラットで 1.04、イヌで 1.16 であった。³H-標識体をラットに 0.1mg/kg、サルに 0.03~1.5mg/kg 単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度の T_{max} は約 0.7 及び 2~4 時間、消失半減期は 10 及び 11~55 時間であった。サルに 0.3mg/日で 21 日間、ヒトに 0.03mg/日で 21 日間反復投与したとき、血液中放射能濃度はいずれも 6 日後に定常状態に達し、最終投与後 21 及び 18 日目には、ほぼ完全に消失した。

2) 分布 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

①子宮内投与

カニクイザルに動物用 LNG IUS (製剤 D、放出速度 2 及び 8 μ g/日) を 40 週間装着後の平均子宮内 LNG 濃度は、2 μ g/日で 15.6ng/g、8 μ g/日で 122.6ng/g であり、血清中濃度 (0.62ng/mL、1.87ng/mL) の 25 及び 66 倍であった。

②経口投与 (トリキュラー申請資料)

³H-標識体 0.1mg/kg をラットに単回経口投与したとき、組織内放射能濃度の T_{max} は 0.5 時間であった。子宮及び卵巣の放射能は、血液中放射能と同様な濃度推移を示した。21 日間の反復経口投与では、単回投与と比較して組織内放射能の残存傾向は認められなかった。妊娠ラットに ³H-標識体 0.1mg/kg を単回投与したとき、投与後 0.5~72 時間の胎児、羊水中放射能濃度は母体血漿中濃度の 1/2~1/10 であった。妊娠ラットに 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、単回投与と比較して放射能の残存傾向は認められなかった。

③蛋白結合

LNG の血漿蛋白結合率は、動物 (ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サル) 及びヒトで 93% 以上であった。

3) 代謝 (4.2.2.4.1 : トリキュラー申請資料)

LNG の主代謝経路は A 環の還元 (3 α 、5 β 及び 3 α 、5 β -tetrahydro) 及び水酸基への酸化 (6 α 、16 α 、16 β 位) であり、LNG の代謝には、CYP3A、CYP2E 及び CYP2C が関与すると考えられた。ラットに 29mg/kg で 14 週間経口投与したとき、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素活性に変動は認められなかった。

4) 排泄 (4.2.2.5.1 : トリキュラー申請資料)

³H-標識体をラットに 0.1mg/kg、サルに 1.5mg/kg 単回経口投与したとき、投与放射能は、ラットで 3 日以内、サルで 7 日以内にはほぼ完全に尿糞中に回収され、糞/尿の比は、それぞれ 4/1 及び 7/3 であった。胆管カニューレーションを施したラットに ³H-標識体 0.1mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間以内に投与放射能の 83% が胆汁中、7% が尿中に排泄され、放射能の 56% が腸管循環すると考えられた。

5) 薬物動態学的薬物相互作用 (トリキュラー申請資料)

抗痙攣薬等の薬物代謝酵素誘導作用により、ラット血漿中 LNG 濃度が低下し、抗生物質の大量経口

投与によりラットにおける LNG の腸管循環が減少した。

6) その他の薬物動態試験

該当する試験成績は提出されていない。

<機構における審査の概要>

機構は、本剤投与時の子宮各部位及び卵管中の薬物濃度と局所の有害事象の関係について、毒性試験成績も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。カニクイザルに LNG 放出速度 2 又は 8 μ g/日の製剤を装着 40 週後に測定した子宮組織中平均 LNG 濃度は、血清中濃度の 25 及び 66 倍であった。カニクイザルでは子宮の各部位、卵管を区別した測定は実施していないが、ヒトでは子宮内膜の濃度が最も高いことが示されている（「4. 臨床に関する資料 (1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 2) 臨床薬理試験」の項参照）。カニクイザル反復投与毒性試験から、子宮内投与後の局所に観察された所見は、LNG のプロゲステロン作用に基づく変化又は IUS に対する異物反応のいずれかであり、子宮組織内 LNG 濃度 15.6ng/g (2 μ g/日) で、プロゲステロン作用 (ヒトの正常周期において排卵期 13~14 日に認められる分泌腺活性及び脱落前の間質変化に相当する変化)、脱落膜形成及び子宮腺萎縮が高いグレードで観察された。子宮組織内 LNG 濃度 122.6ng/g (8 μ g/日) の病理組織所見グレードは、子宮組織内 LNG 濃度 15.6ng/g (2 μ g/日) と差は認められなかった。子宮頸管の管腔内粘液増加及び卵管の上皮萎縮は、2 μ g/日では認められず、8 μ g/日で観察された。8 μ g/日の個別データから、子宮組織内濃度が 45 ng/g 程度に至って初めて子宮頸管及び卵管においても LNG による変化が生じるものと推察する。IUS の留置に伴う局所異物作用によると考えられる子宮内膜の表層部壊死、表層部出血及び炎症性細胞浸潤には用量との相関は認められなかった（「(3) 毒性試験成績の概要」の項参照）。

機構は、上記回答を踏まえ、ヒトにおける子宮各組織中濃度と有害事象について考察を求めた。

申請者は以下のように説明した。初期放出速度 30 μ g/日の LNG IUS 装着後の子宮内膜組織中 LNG 濃度 (808ng/g) は、250 μ g/日の経口投与時の 200 倍以上であり、一方、血漿中濃度は経口投与時で 559pg/mL、LNG IUS 投与で 202pg/mL であった。子宮筋層、ファロピウス管及び脂肪中の LNG 濃度は子宮内投与及び経口投与で同程度であった。本剤の安全性評価の対象とした 30 報告書 (計 5430 例) における子宮に関連する有害事象と薬物濃度との関連について考察を行い、本剤装着後比較的早期に認められる出血に関連する有害事象は、LNG の直接作用である子宮内膜増殖抑制作用によるものと考えられ、子宮内膜組織中の LNG 濃度との関連が示唆される。一方、出血以外の子宮筋腫、子宮腫瘍、子宮癒攣等の有害事象等については、その発現率と自然発症率との比較より、子宮各組織中の LNG 濃度との明らかな関連性はないものとする。

機構は、本剤投与中のヒト子宮内膜組織中 LNG 濃度は、動物でプロゲステロン作用が認められた子宮内濃度よりはるかに高いが、子宮内膜以外の子宮筋層やファロピウス管等では数 ng/g と低いこと、及び自然発生率との比較を踏まえ、子宮内濃度と有害事象に関する申請者の回答について了承した。

(3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

LNG の毒性プロファイルは、トリキュラーの開発時に検討されているが、本剤は LNG IUS として子宮内に長期間挿入留置されるため、長期にわたって子宮内局所に投与した場合の毒性を局所的及び全身的に評価する目的で以下の試験が実施された。LNG IUS については、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、皮膚感作性試験、筋肉内埋植試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、溶血性試験が実施された。T 型フレーム及び除去糸については、遺伝毒性試験、皮膚感作性試験、筋肉内埋植試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、溶血性試験が実施された。挿入管については、細胞毒性試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験が実施された。ストッパー及びプランジャーについては細胞毒性試験が実施された。

1) LNG IUS について

反復投与毒性試験として、サルへの9ヵ月間及び1年間子宮内投与による試験が実施された。

9ヵ月間試験では、ヒト用 LNG IUS をサル用に改変した LNG IUS (製剤 D) を手術によって雌カニクイザルの子宮内に9ヵ月間留置した。本剤投与群は、長さ2.5mmの内容薬剤部を長さ6mmのPDMS硬化チューブMで覆った LNG 低用量群 (LNG 放出量: 2 μ g/日) 及び長さ10.5mmの内容薬剤部を同じ長さのPDMS硬化チューブMで覆った LNG 高用量群 (LNG 放出速度 8 μ g/日) とし、対照群として LNG を含まない長さ10.5mmのPDMS硬化チューブMを有するプラセボ製剤を子宮内に留置したプラセボ群、及び手術操作のみを同様に行う偽手術群を設けた。低用量群の2 μ g/日は、本剤 (LNG 放出量: 20 μ g/日) の臨床適用時のヒトにおける子宮単位重量当たりの LNG 放出量にほぼ等しい量として設定した。

LNG 低用量及び高用量群では、月経期間の延長及び停止、無月経並びに子宮局所では脱落膜形成及び子宮腺の萎縮等が観察された。その他の全身性の変化は認められなかった。プラセボ群では、月経期間の延長、子宮内膜表層部の壊死及び出血、子宮内膜の炎症性細胞浸潤及び局所的な粘膜化生が認められた。LNG 低用量又は高用量群において血中総蛋白量及びカルシウム量の上昇が認められたが、軽微で背景データ範囲内の変動であったことから、本剤投与による影響ではないと考えられた。血漿中 LNG 濃度を投与後2、5、14、26及び40週に測定した結果、血漿中平均 LNG 濃度は採血時期にかかわらず比較的一定であり、低用量群が0.6~0.9ng/mL、高用量群が1.9~3.3ng/mLの範囲にあった。臨床におけるヒト血清中平均 LNG 濃度 (200pg/mL) と比べると、低用量で約3~5倍、高用量で約10~17倍高かった。

1年間試験では、サル用に改変した LNG IUS (製剤 B) を手術によって雌アカゲザルの子宮内に1年間留置した。本剤投与群として、直径2.03mm、長さ10mm長の内容薬剤部を直径2.44mm、長さ14mmのPDMS硬化チューブMで覆った LNG 群 (LNG 放出量: 12.3 μ g/日)、対照群として、LNG を含まないプラセボ製剤を子宮内に留置するプラセボ群及び偽手術群を設定した。プラセボ群と LNG 群において、偽手術群と比較して部分トロンボプラスチン時間の軽度な短縮が認められたが、当該変化は軽微で背景データ範囲内の値であり、他の凝固能パラメータには変化が認められなかった。また、血液を含む腔分泌物の発現頻度減少、子宮重量の減少、卵巣黄体の発生頻度低下、並びに子宮腺萎縮及び子宮内膜表層の壊死を特徴とする脱落膜形成が観察されたが、これらの所見は LNG の薬理作用によると考えられた。8例中1例で頸部子宮腺上皮細胞核の局所的柵状配列が認められた。血漿中 LNG 濃度について、投与後7、14、21、28日、それ以後は月1回測定した結果、LNG は手術後7日目以降、血漿中に検出され、その後12ヵ月目までの間0.11~0.58ng/mLの範囲に維持された。

なお、LNG の経口投与による反復投与毒性試験として、ラットへの14週間、イヌへの6ヵ月間及び7年間、サルへの12週間及び10年間投与試験成績が提出されており、主たる所見として、ラットでは血清コレステロール及びリン脂質の減少、血液凝固系への影響が、サルで体重増加促進傾向、性周期の異常、副腎重量減少、生殖器への影響が、イヌで体重増加促進傾向、性周期の異常、生殖器への影響、血清コレステロール量減少、血液凝固系への影響が認められた。

生殖発生毒性試験として、ウサギ器官形成期子宮内投与試験 (LNG 放出量: 3.5 μ g/日) が実施された。ウサギ用に改変した LNG IUS を手術によって妊娠9日の雌ウサギの子宮角内に留置した。LNG 群には長さ5mmの内容薬剤部を直径2.4mm、長さ7mmのPDMS硬化チューブMで覆った LNG IUS (LNG 放出速度: 3.5 μ g/日) を用い、左右子宮角内に LNG IUS 各1個 (計7 μ g/日) を留置した。対照群として、LNG を含まない IUS を子宮内に留置するプラセボ群並びに偽手術群を設定した。その結果、全ての群において母動物に流産及び出産が認められたが、偽手術群に比べプラセボ群及び LNG 群におけるそれらの発現頻度に有意な差はなく、胚・胎児発生及び催奇形性への影響も認められなかった。

なお、ラセミ体であるノルゲストレル (NG) の経口投与試験として、ラット妊娠前及び妊娠初期投与、マウス、ラット及びウサギ器官形成期投与、ラット授乳期投与並びに LNG のウサギ器官形成期投与試験成績が提出されており、各試験の主たる所見は以下のとおりである。NG のラット妊娠前投与 (LNG として約0.006、0.06、0.6、6mg/kgに相当) では、NG 3mg/rat (LNG として約6mg/kgに相当) 投与でラ

ットにおいて受胎率の低下が認められたが、受胎能は回復性を有した。マウス器官形成期前半期試験（LNGとして0.05、0.5mg/kg）のNG 1mg/kg（LNGとして0.5mg/kg）投与では陰開口の早期化及び出生児の精子未形成が観察され、マウス及びラットへの器官形成後半期のNG 30mg/kg（LNGとして15mg/kg）投与では、雌胎児の肛門生殖突起間距離の延長が観察された。母動物への授乳期投与における出生児の生存能及び発育に対しては、NG投与による影響は認められなかった。

がん原性試験について、イヌへの7年間周期的経口投与毒性試験（最高用量：0.125mg/kg）及びサルへの10年間周期的経口投与毒性試験成績（最高用量：1.0mg/kg）が提出されており、いずれにおいても腫瘍性の病変は認められていない。また、上述の反復投与毒性試験の結果、前がん病変及び腫瘍性変化は認められず、本剤が発がん性を有する可能性は極めて低いと考えられた。

2) LNG IUS、T型フレーム及び除去糸について

遺伝毒性試験について、LNG IUS、T型フレーム及び除去糸それぞれの抽出物を被験液とし、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験、マウス線維芽細胞を用いた細胞毒性試験が実施され、いずれの試験においても陰性であった。なお、LNGについては、いずれの遺伝毒性試験においても陰性の結果が提出されている。

皮膚感作性試験は、薬剤放出部、T型フレーム及び5cm長の除去糸から成るLNG IUS（製剤D）及び██████ T型ポリエチレン製フレームの各材料については0.2g、██████ ポリエチレン製除去糸については0.1gに対して生理食塩液又はゴマ油を1mLの割合で加えて50℃で72時間抽出した。LNG IUSについては、薬剤放出部を切断することなくその他の部分を小片に切断して抽出操作を行った。モルモット皮膚感作性試験が実施され、皮膚反応は認められなかった。

ウサギ傍脊柱筋肉内埋植試験は以下のとおり実施された。LNG IUS（製剤D）の薬剤放出部を約10mm長に2等分した材料、██████ T型ポリエチレン製フレーム（██████社及び██████社）及び██████ ポリエチレン製除去糸の各材料をそれぞれ5例のウサギ傍脊柱筋肉内に4カ所/匹及び陰性対照材料（USP ███████ ポリエチレン ███████）を2～4カ所/匹を埋植し、埋植5日に2例及び90日後に3例について肉眼的及び組織学的（90日後のみ）検査が行われた。その結果、肉眼的には埋植部位周囲に被包及び出血等が観察され、被験材料における被包サイズ（埋植材料縁から被包縁までの幅）は、埋植5日後、90日後ともにいずれの材料においても陰性対照材料と大きな差はなかった。埋植90日後の組織学的検査では、被験材料群において、埋植部位に線維化、炎症性細胞浸潤、筋線維の壊死、変性又は再生等が陰性対照材料とほぼ同様に観察された。以上の結果、埋植された場合においても本剤が引き起こす組織反応は極めて弱いものと考えられた。

ウサギ皮内反応試験は、薬剤放出部、T型フレーム及び5cm長の除去糸から成るLNG IUS（製剤D）及び██████ T型ポリエチレン製フレームの各材料については0.2g、██████ ポリエチレン製除去糸については0.1gに対して生理食塩液又はゴマ油を1mLの割合で加えて50℃で72時間抽出した。LNG IUSについては、薬剤放出部を切断することなくその他の部分を小片に切断して抽出操作を行った。LNG IUS、T型フレーム及び除去糸それぞれの抽出物を被験液として実施された結果、組織傷害性や炎症誘起性を有しないと考えられた。

マウス急性全身毒性試験は以下のとおり実施された。LNG IUS（製剤D）及び██████ T型ポリエチレン製フレーム（██████社及び██████社）の各材料については0.2g、██████ ポリエチレン製除去糸については0.1gに対して生理食塩液又はゴマ油を1mLの割合で加えて50℃で72時間抽出した。なお、LNG IUSについては薬剤放出部を切断することなくその他の部分を小片に切断して抽出操作を行った。各抽出液及び溶媒を各群5例のNMRI系雌マウスに50mL/kgの用量で、生理食塩液抽出液は静脈内に、

ゴマ油抽出液は腹腔内にそれぞれ投与した。一般状態を投与直後、投与後4、24、48及び72時間に観察し、体重を投与前、投与後1、2及び3日に測定した。その結果、各抽出液投与による一般状態変化及び体重への影響は全く認められなかった。

ウサギ発熱性物質試験について、LNG IUS、T型フレーム及び除去糸それぞれの抽出物を被験液として実施された結果、各被験液は発熱性物質を有しないと判断された。

ウサギ血液溶血性試験は、LNG IUS、T型フレーム及び除去糸それぞれの抽出物を被験液として実施された結果、各被験液は非溶血性であると判断された。

3) 挿入管、ストッパー及びプランジャーについて

挿入管は本剤の子宮への挿入時に一時的に子宮粘膜と接触することから、細胞毒性、皮膚感作性及び皮内反応の各試験が実施された。一方、ストッパー及びプランジャーは、子宮への挿入時に極めて短時間子宮粘膜と接触し、接触面積が小さいため、細胞毒性試験のみが実施された。その結果、細胞毒性、アレルギー反応、組織障害性、炎症誘起性に問題は認められなかった。

4) 分解物、代謝物及び類縁物質について

LNG 原末の長期安定性試験において LNG の分解物は見られず、ヒトの主要代謝物にホルモン活性が示唆されなかったこと、及びヒトとサルの主代謝物はともに A 環還元体であることから、分解物及び代謝物に関する毒性試験は実施されていない。また、本剤の臨床用量 0.4µg/kg/日 (20µg/50kg/日換算) 中に含まれる類縁物質は、LNG の反復経口投与試験における無影響量に含まれる総類縁物質の 1/13 及び 1/10000 に相当し、かつ、子宮内投与時の血清中 LNG 濃度は経口投与時の 9~13%程度であることを考慮すると、類縁物質は本剤の臨床使用量においては十分安全であると判断された。

<機構における審査の概要>

機構は、毒性試験における無毒性量について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。LNG IUS の反復投与試験は、技術的に投与可能な最大量、すなわち、動物の子宮内に留置可能なサイズの LNG IUS を用いた場合に生じる局所性及び全身性の変化、並びに胎児への影響を評価することを目的として実施した。その結果、LNG IUS のサル9ヵ月間及び1年間子宮内投与試験において、LNG のプロゲステゲン作用に基づく変化(子宮腺萎縮、脱落膜形成、子宮頸管の粘液増加)、及び IUS に対する異物反応(子宮内膜表層部の壊死、出血、炎症性細胞浸潤、局所性粘膜化生)が子宮に観察された。これらの所見は毒性と考えられるものではないことから、LNG IUS を子宮内に投与した各試験において使用した用量が無毒性量であったと考えられた。

本剤は生殖器官に作用する薬剤であり、生殖器官における影響が多く観察されている。申請者は、これらの変化は本剤の薬理作用に基づく変化であるとして、その多くを毒性としていないが、薬理作用又はその過剰な作用による変化でも、「毒性」と捉えるべきものもあると考えられ、機構は、本剤における「薬理作用による変化」と「毒性」の捉え方について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ある所見が期待する薬理作用から予見でき、生体に対する有害性を来たしておらず、かつ可逆的なものであれば、毒性変化とは捉えず、薬理作用による変化と解釈するのが妥当と判断することを前提にした。サルを用いた9ヵ月間または1年間子宮内投与試験で認められた所見「プロゲステン作用グレード3」、「子宮内膜脱落膜形成」、「子宮腺の萎縮」及び「嚢胞性子宮腺」はプロゲステゲン作用により子宮内膜に認められる特徴的なもので、LNG をサルに子宮内または経口投与した試験においても同様の所見が認められた。すなわち、これらの変化は LNG の薬理作用から予見できるものである。これらの組織学的所見は中等度から高度に認められたが、いずれの試験においても、これらの変化に関連付けられるような毒性(有害性)は全身的かつ局所的にも認められず、LNG IUS 投与により生じた変化は可逆的であると考えられた。したがって、上記の変化は毒性変化ではないと考え

た。一方、「子宮内膜表層壊死」、「子宮内膜表層出血」、「子宮内膜表層炎症性細胞浸潤」及び「局所的粘膜炎化生」は、9ヵ月間投与試験において、プラセボ LNG IUS 群及び LNG IUS 群に共通して認められたことから、LNG IUS の作用に起因したのではなく、子宮内避妊用具を子宮内に装着した際に観察される機械的刺激による異物反応と考えられた。よって、1年間投与試験において、「子宮内膜表層壊死」が LNG IUS 群のみに観察されたが、これは、9ヵ月間投与試験で見られたものと同様に機械的刺激によるものと考えられた。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、本剤の検討には性周期が常時発現している動物を使用することが望ましいことから、アカゲザルではなくカニクイザル等を用いた反復子宮内投与試験の実施が必要であると考え、1年間投与試験の使用動物の妥当性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本試験では 12.3µg/日の LNG 放出量を有する LNG IUS をアカゲザルの子宮内に1年間留置した。本試験に用いたアカゲザルの投与前の性周期は明らかではないが、一般状態観察において、偽手術群の動物には手術以降、ほぼ1ヵ月周期で月経出血が認められた。本試験では偽手術群のほとんどの動物において7~10月にかけて2~3ヵ月程度月経が認められていない。偽手術及び LNG IUS の子宮内への留置は11月下旬に実施したことから、本試験で用いたアカゲザルは、留置手術時には月経周期が発現していたと考えられた。

一方、LNG IUS の反復子宮内投与試験として、製剤 D を用いた9ヵ月間子宮内投与試験並びに製剤 B を用いた1年間子宮内投与試験を実施したが、これらの試験は用いたサルの種類及び製剤が異なる。本申請においては、本邦の市場に提供される予定の製剤に相当する製剤 D を用いた9ヵ月間子宮内投与試験を、最も重要な試験と位置付けており、その試験ではカニクイザルを用いていることから、再試験実施の必要はないものとする。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、ヒトで5年間の装着が予想されているにもかかわらず、サルでの反復子宮内投与試験を9ヵ月間及び1年間とした理由を尋ねた。

申請者は、以下の理由により、サルでの反復子宮内投与試験を9ヵ月及び1年間として特に問題は無いと回答した。

- ① 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン（平成10年11月13日医薬審第1019号）では、臨床において6ヵ月を超える長期連続投与が予想される医薬品の場合、非げっ歯類は9ヵ月間の毒性試験を実施すれば良いと記載されていること。
- ② LNG IUS の9ヵ月間及び1年間子宮内留置後のサルの子宮に観察された所見は、LNG の薬理作用及び子宮内避妊用具において良く知られている局所異物反応であり、毒性変化は全く認められなかったこと。
- ③ LNG の長期投与時の影響は、イヌでの7年間及びサルでの10年間経口投与試験で評価されており、LNG のプロゲステロン作用による変化（イヌ：赤色腔分泌物減少、子宮嚢胞性内膜、卵巣成熟黄体減少、サル：赤色腔分泌物減少、子宮萎縮、卵巣黄体欠損）が認められたが、がん原性を示唆する変化は認められなかったこと。
- ④ 子宮内避妊用具の子宮への長期留置による発がん性は、ポリエチレン製の T 型器具をアカゲザルの子宮内に6~7年間留置した試験で評価されており、この試験において子宮に増殖性の変化は認められていないこと。

また、申請者は、ウサギを使用した器官形成期子宮内投与試験はガイドラインに従って実施したとしているが、機構は、薬剤の特性に応じた適切な試験方法の選択及び対応が必要であると考え、試験動物種、試験動物数等の妥当性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。試験動物種については、① LNG IUS の子宮内投与が可能であり、②

背景データが豊富で、検査に利用できる胎児数が多く、③LNG あるいは LNG を含む配合剤トリキュラーの経口投与による胚・胎児発生毒性試験において既に使用実績があることを根拠とした。加えて、サルはプロゲステゲン等の性ステロイドの毒性学的評価にもっとも適した動物種であるものの、サルでは週1回筋肉内投与で全ての胎児が死亡し、他の動物よりプロゲステゲンに対する感受性がかなり高かったことから、サルは本試験に適切なモデル動物ではないと判断した。以上より、ヒトへの外挿の点から、ウサギが適切なモデル動物であると考えた。

試験動物数について、本試験は、人工授精した91匹の雌ウサギを妊娠9日目に開腹して、評価胎児数を確保するために少なくとも着床数3以上をもつ妊娠ウサギを選別し、LNG IUS の子宮内への装着手術を行った。その結果、57匹が実験に使用可能であった。また、IUD 子宮内装着手術の侵襲による影響を考慮して IUD 装着群の動物数を加増し、偽手術群17匹、プラセボ IUD 群20匹及び LNG IUS 投与群20匹が設定された。妊娠29日の帝王切開時における評価可能動物数はそれぞれ15、17及び17匹であり、結果として ICH ガイドラインに記載されている母動物数16~20匹にはほぼ匹敵する動物数が得られた。本試験では、開腹手術により子宮内投与するという動物に負担がかかる特殊な手技を要したが、LNG の生殖発生毒性を評価するに足る動物数が確保されていると考える。

機構は、薬剤のプロファイル、用法・用量等の観点から適切な動物を使用し、用量反応の検討が可能な試験計画により、ヒトでの安全性リスクを予測することが重要で、ホルモンに関連する有害事象を容易に検出できる有害性評価モデル動物としてサルが考えられ、器官形成期子宮内投与試験に関する申請者の説明は、有害性を評価する観点からは必ずしも妥当ではないと考えるが、他の毒性試験の成績も含めて本剤の毒性評価は可能であり、追加の試験成績を求める必要はないと判断した。

機構は、本剤使用中に妊娠した場合の安全性を確認する観点から、出生児への影響を動物において検討しなかった理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。LNG IUS をマウス、ラットの実験用に改変することは技術的に不可能である。また、子宮内への LNG IUS 投与が可能であるウサギやサルでは出生児への影響を評価する方法が確立されていない。このことから、胚・胎児期に高濃度の LNG に直接曝露された出生児への影響を動物実験で検討することは困難であると考えた。しかしながら、NG のマウス及びラット器官形成期投与試験、及び経口投与によるトリキュラー (LNG : EE=125 : 30) のラット妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験及び周産期投与試験が得られていることから、LNG の高用量を母動物に経口投与した時の出生児への影響を以下のとおり評価した。なお、トリキュラーは配合剤であることから、この投与により認められた所見は、LNG そのものの影響を示すものではないと考えるが、LNG の影響の可能性もあるものとして考慮すべきと判断した。

NG 又は LNG の経口投与によるマウス及びラットにおける試験において、性分化異常を示唆する肛門生殖突起間距離の延長、精子未形成、F1 母動物の生殖機能異常を示唆する変化がいずれも高用量投与で観察された。これらの試験で出生児の無影響量は LNG IUS の臨床用量 (20µg/body/日) を体重当たりで示すと 0.4µg/kg/日 (体重 50kg で計算) となり、出生児に対する無影響量 (50~403µg/kg/日) は臨床用量の 125~1000 倍に相当する。LNG が経口投与される場合には安全域の広さから出生児への影響はほぼ無視できるものの、LNG IUS がマウスあるいはラットの子宮内に投与された場合、経口投与によりマウス・ラットの胎児・出生児に認められた上記の変化が、子宮内での LNG に直接曝露された出生児に生じる可能性は否定できないと考える。

また、機構は、トリキュラーでは、ラット Seg. II 試験において、F1 児に精子未形成が観察され、また、マウス及びラット Seg. II 試験の後半期投与で肛門・生殖結節間距離の延長が観察されていることから、LNG とこれらの事象との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。これらの変化はマウス及びラットに高用量の LNG を経口投与することにより認められるが、LNG IUS のマウスあるいはラットへの子宮内投与は困難であることから、LNG IUS とこれらの変化との関連は不明である。しかしながら、LNG IUS 投与では胎児が子宮内で高濃度の LNG に直接曝露されることを考えると、これらの変化が胎児・出生児に生じる可能性は否定でき

ないと考える。

したがって、添付文書（案）の使用上の注意に、本剤を装着したまま妊娠した場合、ホルモンの局所的な曝露があることから本剤の胎児への影響を完全に否定することはできない旨を記載することとした。

機構は、以上の回答を了承するが、本剤使用中又は使用後に妊娠に至った場合の出生児に対する影響に関する市販後の検討が必要であると考え。（「4. 臨床に関する資料」の項参照）

4. 臨床に関する資料

(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床薬物動態及び臨床薬理を評価する資料として、19[]年～20[]年に実施された国内試験 1 試験（A10982）、海外試験 5 試験（B073、B078、B336、B089、A04411）並びに文献報告が提出された。製剤間の生物学的同等性は、各種 *in vitro* 放出速度試験法及び臨床試験で回収された検体の解析により検討された。

1) 生物薬剤学及び関連する分析法

本剤は子宮局所に投与される製剤であることから、製剤組成の変更に伴う生物学的同等性の評価において、血中 LNG による評価は適切ではなく、臨床試験での [] あるいは [] 被験者から除去され回収された検体 (*ex vivo* 検体) を用いた *in vitro* における測定結果が子宮内 LNG 放出特性を特徴付ける指標とされた。（「2. 品質に関する資料」の項参照）

i) *In vivo* における放出特性の評価に用いた試験法

子宮内での LNG 放出特性は、① [] 重量変化、② *ex vivo* 放出速度、③ *in vivo* 放出速度（ [] による LNG 残存量の測定）の 3 種類の方法により評価した。

- ① 初期重量 [] 期間使用後の *ex vivo* 検体の重量 [] を算出し、 [] 放出量とする。
- ② *ex vivo* 検体を []、 []、 []、 [] *ex vivo* 放出速度とする。
- ③ *ex vivo* 検体を [] LNG 残存量を測定する。 [] 期間と LNG 残存量から [] 放出速度、 [] データを解析し、 [] 放出速度 [] 放出速度 [] を算出する。

製剤 B 及び C を用いた臨床試験で回収された *ex vivo* 検体（B073： [] カ月、B330： [] 年）について、3 種類の試験法による平均放出速度は下記のとおりであった。

平均放出速度 (µg/日)	製剤 B		製剤 C		C/B 比率
	[] カ月	[] 年	[] カ月	[] 年	
①	[]	[] (n=[])	[]	[] (n=[])	[] %
②	[]	[] (n=[])	[]	[] (n=[])	[] %
③	[]	[] (n=[])	[]	[] (n=[])	[] %

米国で実施された臨床試験で回収された *ex vivo* 検体（A04411、製剤 D、 [] カ月）における平均 LNG 残存量は、初期含量に対して約 [] %（ [] ± [] mg、 [] 検体、 [] ± [] mg）であり、国内臨床試験（A10982、製剤 D、 [] カ月）では初期含量に対して約 [] %（ [] ± [] mg、 [] 検体、初期含量 [] ± [] mg）であった。LNG 残存量の時間推移は国内外で同様であった。

製剤 B 及び C を用いた臨床試験（B330）並びに D を用いた臨床試験（A10982）において被験者から回収された *ex vivo* 検体中の LNG 残存量の時間推移より算出された [] 放出速度 [] (日^{-1}) 及び [] 放出速度 (µg/日) は、製剤 B、C、D について、それぞれ []、及び [] (n=[]、 []、及び [] (n=[])) であった。

ii) *In vitro* における LNG 放出速度測定に用いた試験法

iv) 組織分布 (Clin Endocrinol 17:529-36,1982/5.3.3.1.6)

子宮摘出手術予定の女性への本剤（製剤 A、5～6 週間装着、9 例）及び LNG（250 μ g、7 日間経口投与、4 例）投与後、子宮摘出時の血漿、子宮内膜、子宮筋層、ファロピウス管及び脂肪組織中の LNG 濃度は、本剤及び経口投与時でそれぞれ血漿：202 $\pm$ 102pg/mL (n=7) 及び 559 $\pm$ 209pg/mL (n=4)、脂肪組織：1.23 $\pm$ 0.46ng/g (n=7) 及び 4.41 $\pm$ 1.06ng/g (n=4)、子宮内膜：808 $\pm$ 511ng/g (n=4) 及び 3.5ng/g (n=2)、子宮筋層：2.43 $\pm$ 1.86ng/g (n=6) 及び 1.42 $\pm$ 0.46ng/g (n=4)、ファロピウス管：1.8ng/g (n=3) 及び 1.7ng/g (n=2) であった。組織総重量を考慮すると、子宮内膜の LNG 総量が最も少なく、初期放出量 30 μ g/日に対して 0.6～2.2%の分布であった。

v) 乳汁移行 (Contraception 25:41-9,1982/5.3.3.1.38、トリキュラー申請資料)

出産後 6 週目の授乳中の女性に本剤（初期放出速度 10 及び 30 μ g/日）を 12 週間装着したとき、乳汁中平均 LNG 濃度はそれぞれ 56 $\pm$ 35 及び 57 $\pm$ 24pg/mL であった。乳汁中 LNG 濃度は、血漿中濃度の 1/7～1/4 であり、母体への投与量の約 0.1%が母乳を介して乳児に移行すると考えられた。

vi) 日本人及び米国人女性における血清中 LNG 濃度の比較

国内及び米国臨床試験 (A10982、A04411) において、本剤（製剤 D）を 1 年間装着時の平均血清中 LNG 濃度（1→6→12 ヶ月時点）は、日本人及び米国人女性で、それぞれ 359→303→286pg/mL 及び 260→204→199pg/mL であり、日本人女性で約 1.4 倍高かった。米国人女性の体重及び BMI の平均値は、それぞれ日本人の 1.4 倍及び 1.2 倍であり、体重又は BMI の小さい日本人において血清中濃度が高かったと考えられた。

vii) 用量探索的試験 (Contraception 25:561-572,1982、Contraception 26:245-59,1982、Contraception 33:139-48,1986、Fertil Steril 45:805-7,1986、Fertil Steril 39:187-92,1983、Lancet 1:577-80,1981、Contraception 25:345-56,1982/5.3.4.1.3～9)

銅付加型子宮内避妊用具（NOVA-T IUD）、初期放出速度 30 μ g/日及び 10 μ g/日の LNG IUS（IUS30 及び IUS10、製剤 A）を 110 例の授乳中女性を対象に 1 年間投与した。血漿中 LNG 濃度について、IUS30 群及び IUS10 群における最高値は 400 及び 250pg/mL で、3 週間で約 200pg/mL まで低下し、4～12 週で一定となった (Contraception 25:561-572,1982)。NOVA-T IUD 及び IUS10 を各 30 例の被験者に 1 年間投与した。血漿中 LNG 濃度は、175pg/mL から 4 週間後に 90pg/mL に低下し、その濃度が維持された。(Contraception 26:245-59,1982)。NOVA-T IUD、IUS30 及び IUS20 を 157 例、163 例及び 164 例を対象に 5 年間投与した無作為化多施設共同比較対照試験が実施され、1、2 及び 5 年時点における臨床評価は IUS20 と 30 で同程度であった (Contraception 33:139-48,1986、Fertil Steril 45:805-7,1986、39:187-92,1983、Lancet 1:577-80,1981、Contraception 25:345-56,1982)。

viii) 子宮内膜増殖抑制作用 (B071/5.3.4.1.10)

5 年間にわたり LNG IUS の避妊効果を NOVA-T IUD と比較する試験に参加した LNG IUS 群の被験者（100 例）から IUS 除去時に採取した子宮内膜生検検体について病理組織学検査を行った。LNG の局所曝露により 100 検体中 92 検体が子宮内膜機能低下を示した。主な所見は子宮内膜間質の偽脱落化反応であり、次いで腺萎縮及び局所性炎症が多く認められた。LNG IUS 除去 3 ヶ月後に得られた検体では子宮内膜のこれら変化に急速な回復が認められた。

ix) 子宮頸管粘液に対する影響 (Contraception 43:447-58,1991/5.3.4.1.33)

正常な月経周期を示す健康女性を LNG IUS 群、NOVA-T IUD 群及びプラセボ IUD 群の 3 群（いずれも 1 群 9 名）に分け、装着前及び装着後 3 ヶ月に子宮頸管粘液検体を採取し、粘液重量、免疫グロブリン (IgG)、アルブミン及びムチン含量を測定した。LNG IUS 群では装着前及びプラセボ IUD 群と比較して粘液重量が有意に減少した。一方、IgG、アルブミン及びムチン含量に有意な低下は認められず、

粘液重量の減少は主に水分含量の低下によると考えられた。

以上より、子宮頸管粘液の重量低下は IUS による物理的な影響ではなく、LNG の薬理作用によると考えられた。また、子宮頸管粘液の水分含量の低下は子宮頸管において精子の進入に適さない環境を作ると推察された。

x) 排卵抑制作用 (Fertil Steril 41:52-55,1984/5.3.4.1.28)

LNG IUS (LNG 初期放出速度：20 μ g/日) を 4 年以上使用している健常女性 20 名 (正常月経：12 名、試験前少なくとも 6 カ月間無月経：8 名) において LNG の卵巣機能への影響を検討するために、LNG、エストラジオール及びプロゲステロンの血漿中濃度を 6 週間にわたり測定した。プロゲステロン濃度 > 5ng/mL を排卵の指標とした場合、無月経被験者のうち 5 名 (63%) 及び定期的に月経が見られる被験者の 7 名 (58%) がこの指標に該当した。プロゲステロン濃度 > 2ng/mL を排卵の指標とした時は、両群とも 75% の被験者がこの指標に該当した。排卵周期において正常な排卵前のエストラジオールのピークが認められ、エストラジオール濃度はステロイド療法を行っていない正常な受胎能力を有する女性での濃度範囲にあることから、卵胞の発育障害はないことが示された。無月経と正常な月経のある被験者において、血漿中 LNG 濃度に差は認められず、それぞれ 60 $\pm$ 21pg/mL 及び 65 $\pm$ 30pg/mL であった。LNG の子宮内投与により誘発される無月経は主として LNG の局所作用によるものであり、卵巣機能への影響は小さいものと考えられた。

<機構における審査の概要>

1) 生物学的同等性の評価 (*in vitro-in vivo* の相関性) について

通常の生物学的同等性の概念及び試験デザインは本剤には適さないとの申請者の判断について、機構は、初期放出速度と血中濃度等のデータを示した説明を行うよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。初期放出速度 $\blacksquare$ μ g/日の製剤 B 及び初期放出速度 $\blacksquare$ μ g/日の製剤 C を用いた臨床試験 (B330、5 年間装着) における *ex vivo* 検体の放出速度 (製剤 B： $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ μ g/日、製剤 C： $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ μ g/日) と測定された血清中 LNG 濃度 (製剤 B: 70～432pg/mL、製剤 C: 63～854pg/mL) の関係、及び国内臨床試験においても、初期放出速度 $\blacksquare$ μ g/日の製剤 D を 1 年間装着したときの血清中 LNG 濃度は、1 カ月で 36.3～1085.5pg/mL (n=351)、6 カ月で 65.4～1055.2pg/mL (n=367)、12 カ月で 44.7～829.6pg/mL (n=355) であったことから、血清中 LNG 濃度は被験者間及び同一被験者でも期間毎に変動が大きいこと、LNG 放出速度と血清中 LNG 濃度との間の相関性は厳密には認められないことが示されている。以上より、本剤は子宮内局所投与により避妊効果を示し、*in vivo* 放出特性を評価するためには、血中 LNG 濃度ではなく子宮内への LNG 放出速度がより適切な指標であると判断した。

機構は、LNG 残存量と放出速度 (*in vitro* 長期放出速度、*ex vivo* 放出速度) の関係から、*in vitro* と *in vivo* の相関性について説明する妥当性を尋ねた。

申請者は以下のように説明した。本剤の *in vivo* 放出特性の評価のための指標として、子宮内への LNG 放出速度が適切であると判断したが、*in vivo* での本剤からの LNG 放出速度を直接測定することは不可能であることから、臨床試験で回収された $\blacksquare$ の LNG 残存量を *in vivo* の放出特性を示す指標とした。製剤 C を用いた $\blacksquare$ 年装着の臨床試験における LNG 残存量の結果を用いて算出した放出速度の $\blacksquare$ と $\blacksquare$ で回収された製剤の *ex vivo* 放出速度はほぼ同様に推移していることから、直接測定することが不可能な *in vivo* における個々の製剤からの放出速度を、回収製剤を用いて短期間に評価するための方法として *ex vivo* 放出速度は有用であると考えた。また、製剤 D を用いた $\blacksquare$ 年間の *in vitro* 長期放出試験結果より $\blacksquare$ 放出速度及び $\blacksquare$ 放出速度を算出し、製剤からの累積 LNG 放出量 (%) を求めた。別途、最長 $\blacksquare$ 年装着による臨床試験で回収した製剤中の LNG 残存量曲線から算出した累積 LNG 放出量 (%) を算出した。この *in vitro* 及び *in vivo* での累積 LNG 放出量の推移の比較より、*in vitro* 長期放出試験 (試験液： $\blacksquare$ w/v% $\blacksquare$) は *in vivo* での LNG 放出速度推移を評価するための方法として有用であると考えた。さらに、 $\blacksquare$ 年間の有効性が確認された試験での $\blacksquare$ 年後の製剤からの放出速度と規格値の上下限值に相当する初期放出速度を有する製剤からの $\blacksquare$ 年後の放出速度 (理論値) は近似して

いることも併せて、これら各放出速度試験が本剤の *in vivo* での LNG 放出特性を考察する上で有効な試験方法であると判断している。

機構は、以上について了承した。（「2. 品質に関する資料」の項参照）

2) 子宮内放出挙動について

機構は、本剤を留置した時点から適切な薬剂量が放出されているのか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験で██████に回収された本剤中の LNG 残存量の実測値に基づき装着時点における放出速度を算出すると ██████ μg/日となること、██████ ██████に回収された製剤 ██████ 検体の *ex vivo* 放出速度は、██████ ～ ██████ μg/日であったことから、本剤を留置した時点から適切な薬剂量が放出されているものとする。

機構は、製剤に含有されている薬物全量が一気に放出された場合の影響について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。本剤は、内容薬剤部の表面から LNG が徐々に溶解し、放出速度の ██████ となる剤皮を透過して生体内に放出されることから、薬剤の全量そのまま一気に放出されてしまう製剤ではない。しかし、生体内における剤皮の破損が LNG の放出に変動を与えることも考えられる。剤皮での被覆の有無による *in vitro* 初期放出速度とヒトに投与後の平均血漿中濃度の検討が報告されており（Acta Endocrinologica 93:380-84,1980）、剤皮で被覆した製剤（初期放出速度 24μg/日）の子宮内投与 90 日後の血漿中濃度が $109 \pm 26 \text{pg/mL}$ (n=6) を示したのに対して、剤皮で被覆していない製剤（初期放出速度 96μg/日）の血漿中濃度は $383 \pm 122 \text{pg/mL}$ であった。したがって、剤皮が生体内で完全に破損した場合、LNG の放出速度は約 4 倍、血漿中 LNG 濃度は約 3.5 倍であるとする。

機構は、本剤除去後の子宮内薬物濃度の消失について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。ラットへの単回経口投与後の組織中濃度は血液とほぼ同様に減少すること、反復投与時の子宮を含む組織中濃度に蓄積及び残留傾向は認められていないことから、子宮組織に分布した LNG は残留することなく、血漿中 LNG の挙動同様に消失するものとする。本剤除去後の子宮の LNG 濃度をヒトで経時的に直接追跡したデータはないが、国内第Ⅲ相試験において、12 ヶ月の本剤装着期間を経た除去直前における血清中 LNG 濃度は $311.2 \pm 111.8 \text{pg/mL}$ （平均±標準偏差、以下同様）であったが、除去 24 時間後には全症例において血清中 LNG 濃度は速やかに低下し（ $111.1 \pm 41.4 \text{pg/mL}$ ）、除去 7 日以内に全症例の血清中 LNG 濃度は定量下限（ 30pg/mL ）以下となった。本剤除去後の消失半減期は 18.3 時間と算出され、経口投与時の LNG の消失半減期（14～20 時間）と同程度であった。以上を踏まえ、本剤除去後の子宮内 LNG は血中 LNG 減少に伴い減少、消失するものとする。

以上の申請者の説明に対して機構は以下のように考える。剤皮が完全に破損した場合、血漿中 LNG 濃度については約 3.5 倍に上昇しても 383pg/mL 程度であり、経口避妊薬投与時の濃度（日本人女性におけるトリキュラーの 1 周期投与：LNG として 0.05mg、0.075mg、0.125mg を順次服用後 21 日目の投与 1.3 時間の平均血漿中 LNG 濃度（ C_{max} ： 6200pg/mL ）よりも低い、局所的、一時的に子宮内濃度は高くなる。LNG との関連が示唆される出血等の有害事象には留意が必要であり、本剤投与後に出血が認められた場合等に関する注意喚起については、専門協議での議論を踏まえ、更に検討したい。

3) 薬物相互作用について

機構は、低用量経口避妊薬において併用注意とされている薬物と本剤との併用について注意喚起の必要はないか検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。CYP3A4 に対する LNG の阻害作用（ IC_{50} ：14～18μM、4.4～5.6μg/mL：社内レポート A02495、2001）は、国内第Ⅲ相試験における本剤 1 年間装着時の平均血清中 LNG 濃度（ 311.7pg/mL ）に比して高いことから、本剤投与時の CYP3A4 に対する阻害作用の可能性は殆どないと考える。また、日本人女性における経口避妊薬トリキュラーの 1 周期投与（LNG として 0.05mg、0.075mg、0.125mg を順次服用）後 21 日目の投与 1.3 時間の平均血漿中 LNG 濃度は 6200pg/mL であり、本剤使用時の約 20 倍である。以上を踏まえ、低用量経口避妊薬で報告されている、①CYP3A4 に対する競合によ

り CYP3A4 の基質となる併用薬（副腎皮質ステロイド剤、三環系抗うつ薬、塩酸セレギニン及びシクロスポリン）の代謝を抑制することによる薬物相互作用、②併用薬（リファンピシン、バルビツール系製剤、カルバマゼピン、セント・ジョーンズ・ワート等）による CYP3A4 の阻害又は誘導、③エストラジオールが関係する薬物相互作用（テトラサイクリン系及びペニシリン系抗生物質）について検討した。経口避妊薬における相互作用検討での血清中 LNG 濃度値との比較より、①の可能性は低く、②の可能性はあるが、本剤の有効性については子宮内への LNG 放出が重要であることから、本剤の有効性には影響しない、③については、LNG 単剤であることからエストラジオールが関係する薬物相互作用を考慮する必要はないと考える。したがって、低用量経口避妊薬において併用注意とされている薬物について、本剤では併用注意とする必要はないと考える。

機構は、以上の回答について了承した。

(2) 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>

本剤の有効性及び安全性の資料として、国内 1 試験、海外 4 試験が評価資料として、その他、参考資料として、海外 32 報告書（避妊効果に関する 11 試験、市販後調査 3 件、特発性過多月経に関する試験 7 試験、子宮内膜保護作用に関する試験 11 試験）並びに文献報告 11 件が提出された。CTD 第 2 部（資料概要）における有効性の指標（妊娠率、継続率及び中止理由別中止率）、評価対象集団の定義等は、各試験の結果を統合・比較する目的で新たに定義・算出されたため、一部、CTD 第 5 部（臨床試験報告書）の記述とは異なっている。以下の概略では、不一致のある場合は資料概要（CTD2.7.3）における記述を採用した。

1) 国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（CTD5.3.5.2.1、報告書番号 A10982、20██年██月～20██年██月）

本剤 12 ヶ月間装着における有効性、安全性及び薬物動態を検査することを目的として、20～40 歳の経産婦を対象に、国内で多施設共同非盲検非対照試験が行われた。本試験では製剤 D が使用された。（薬物動態については「(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）

本試験には、67 施設から 491 例が登録されたが、GCP 実地調査の結果、1 施設の全症例（10 症例、うち 1 症例は本剤未投与であるため解析対象に含まれていない。）が GCP 不適合として除外され、66 施設 482 例が検討の対象となった。検討対象の全例に本剤が装着され、482 例全例を ITT 集団かつ安全性解析対象集団とした。このうち 462 例を PPS 集団とした。除外した 20 例の内訳は、選択基準及び除外基準違反（11 例）、併用禁止薬の使用（3 例）、前回使用した IUD が除去されていなかった（1 例）、健康手帳等の未回収又は追跡不能（6 例）であった（重複症例あり）。本剤の曝露量は、ITT 集団で 5260 婦人月、PPS 集団で 5115 婦人月であった。

有効性の主要評価項目は妊娠率とされた。試験期間中、妊娠は 2 例に認められた。パール指数〔(妊娠例数/総投与婦人月数) × 12 (1 年間の月数) × 100〕による 1 年間の妊娠率及び Kaplan-Meier 推定による 1 年間の妊娠率は下表の通りであった。妊娠の転帰は、1 例が自然流産、1 例は人工妊娠中絶であった。

	パール指数	Kaplan-Meier 推定による妊娠率 (95%信頼区間)
ITT (482 例)	0.46	0.56% (0.00～1.35)
PPS (462 例)	0.47	0.58% (0.00～1.39)

本剤を装着した 482 例中 62 例（12.9%）が何らかの理由で試験を中止し、1 年間装着を継続した症例は 420 例であった。ITT 集団における Kaplan-Meier 推定による 1 年間の試験継続率は 87.0%（95%信頼区間：84.0～90.1）であった。ITT 集団における Kaplan-Meier 推定による中止理由別中止率は、多いものから、出血 3.5%（16 例）、他の個人的理由 2.2%（10 例）、その他の理由 1.9%（9 例）、ホルモンに関連する理由 1.8%（8 例）、脱出 1.5%（7 例）、疼痛 1.1%（5 例）、妊娠 0.6%（2 例）、妊娠の計画 0.5%（2 例）、その他の医学的理由 0.4%（2 例）、PID（pelvic inflammatory diseases、骨盤内炎症性疾患）0.2%（1 例）であった。

安全性について、有害事象は 94.0%（453/482 例）に 1715 件、本剤との因果関係が否定できない有害

事象（以下、副作用）は88.8%（428/482例）に991件認められた。有害事象は、本剤装着後3ヵ月以内に多く見られ、無月経を除く有害事象はそれ以後減少した。有害事象のうち主なものは、月経異常78.6%（379例）、上気道感染24.5%（118例）、卵巣嚢胞13.5%（65例）、消退出血11.8%（57例）、腹痛11.8%（57例）、頭痛10.6%（51例）、月経中間期出血10.6%（51例）、IUD合併症（本剤脱出を含む）6.4%（31例）であった。この他PIDは0.2%（1例）見られた。IUD合併症のうち本剤脱出は8例（完全脱出4例、部分脱出4例）であった。有害事象のうち高度とされたのは16件で、そのうち6件（6例）は月経異常であった。有害事象のため本剤の使用を中止したのは41例であった。中止理由となった有害事象のうち最も多いものは月経異常3.3%（16/482例）、次にIUD合併症1.9%（9/482例）、腹痛1.5%（7/482例）、頭痛1.0%（5/482例）であった。重篤な有害事象は9例に10件見られ、このうち副作用は、5例6件（ガマ腫、卵巣出血、卵巣出血及び鉄欠乏性貧血、骨盤腹膜炎、自然流産）であった。死亡例は無く、子宮外妊娠、子宮穿孔は見られなかった。臨床検査値の異常変動は認められなかったが、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値のわずかな上昇傾向が見られ、患者日誌で確認された月経出血量の減少と関連しているものと考えられた。

以上から、申請者は、日本人経産婦において、本剤の12ヵ月間装着の有効性、安全性及び忍容性が認められたとしている。

2) 海外第Ⅲ相非盲検非対照試験（CTD 5.3.5.2.2、報告書番号 A00551、20██年██月～20██年██月）

本剤の装着時の評価、被験者への情報提供の評価、本剤への満足感、及び臨床的有用性を検討することを目的として、18～45歳の経産婦を対象に、米国29施設で多施設共同非盲検非対照試験が行われた。本剤の装着期間は1年間であった。本試験では製剤Dが使用された。

目標症例数500例に対して509例が登録され、全例をITT集団かつ安全性解析対象集団とした。このうち、本剤の部分脱出後、別の本剤を装着された1例を除く508例をPPS集団とした。このPPS集団には、本剤の装着が不可能であった2例及び経過観察が行えなかった31例が含まれている。本剤の曝露量は、ITT集団で5249婦人月、PPS集団で5243婦人月であった。

試験期間中、妊娠は1例に認められた。パール指数による1年間の妊娠率及びKaplan-Meier推定による1年間の妊娠率は下表の通りであった。当該妊娠例は子宮外妊娠で、妊娠の転帰は手術による中絶であった。

	パール指数	Kaplan-Meier 推定による妊娠率（95%信頼区間）
ITT（509例）	0.23	0.20%（0.00～0.60）
PPS（508例）	0.23	0.20%（0.00～0.61）

ITT集団におけるKaplan-Meier推定による1年間の試験継続率は79.1%（95%信頼区間：75.5～82.6）であった。ITT集団におけるKaplan-Meier推定による中止理由別中止率は、他の個人的理由45.7%（43例）、脱出26.6%（25例）、出血14.9%（14例）、その他の医学的理由9.6%（9例）、疼痛8.5%（8例）、ホルモンに関連する理由4.3%（4例）、妊娠の計画1.1%（1例）、妊娠1.1%（1例）、その他の理由1.1%（1例）であった。

医師による本剤装着時の評価では、91.8%（467例）が容易、8.2%（42例）が困難と評価された。被験者による本剤装着時の疼痛に対する評価は、高度の疼痛が5.7%（29例）、中等度の疼痛が26.1%（133例）、軽度の疼痛が54.4%（277例）、疼痛なしが13.8%（70例）であった。

安全性について、有害事象は86.4%（440/509例）に1506件、副作用は64.6%（329/509例）に673件認められた。有害事象のうち主なものは、月経異常36.0%（183例）、上気道炎11.8%（60例）、月経中間期出血11.4%（58例）、無月経11.2%（57例）、疼痛8.8%（45例）、腹痛8.4%（43例）、膣炎7.3%（37例）、IUD合併症5.9%（30例）、ざ瘡5.9%（30例）、真菌感染5.7%（29例）、子宮頸部スメア試験陽性5.5%（28例）、生殖器モニリア症5.5%（28例）、頭痛5.1%（26例）であった。副作用のうち主なものは、月経異常35.4%（180例）、月経中間期出血11.0%（56例）、無月経11.0%（56例）、疼痛6.1%（31例）、ざ瘡4.9%（25例）、IUD合併症4.7%（24例）、腹痛4.3%（22例）、陰茎疾患3.3%（17例）であった。有害事象のために本剤の使用を中止したのは63例（12.4%）であった。中止理由として主な

ものは、IUD 合併症 27 例（完全脱出又は部分脱出（23 例）、本剤の位置の異常（1 例）、本剤の偶発的な除去（3 例）、疼痛（12 例）、月経異常（11 例）、月経中間期出血（8 例）であった。重篤な有害事象は 15 例（2.9%）33 件で、このうち副作用は 2 例（子宮外妊娠、月経異常（出血））であった。死亡例は無く、子宮穿孔は見られなかった。出血日数及び点状出血日数は装着期間の経過と共に減少した。本剤を 1 年間装着した被験者のうち 15%の被験者が無月経であり、13.7%の被験者が少量出血のみであった。

3) 海外第Ⅲ相非盲検非対照試験（CTD 5.3.5.2.3、報告書番号 AY99、19■■年■■月～19■■年■■月）

本報告書は、19■■年■■月より開始された欧州における大規模臨床試験（Leiras 試験 8216）の参加者のうち、本剤の FDA への申請にあたって、本剤使用者についてレトロスペクティブな原資料検証を含むモニタリングを行い、本剤の 5 年間装着における有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験（以下、本試験）の報告書として作成された。対象は 17～42 歳の女性であり、実施施設は、北欧、ハンガリー及び英国の 13 施設であった。本試験では製剤 B が使用された。

本試験には 1856 例が登録され、被験者の同意撤回により本剤の装着が行われなかった 1 例を除く 1855 例を ITT 集団かつ安全性解析対象集団とした。このうち 1809 例を PPS 集団とした。除外した 46 例の内訳は、他の避妊法の使用（16 例）、併用禁止薬の使用（10 例）、年齢違反（8 例）、子宮外妊娠の既往（3 例）、本剤の部分脱出後の試験継続（3 例）、不妊手術後の試験継続（4 例）、本剤脱出後の再装着（2 例）であった。本剤の曝露量は、ITT 集団で 68420 婦人月、PPS 集団で 66848 婦人月であった。

試験期間中、妊娠は、1 年目までに 2 例、5 年間で 7 例認められた。7 例中 2 例は子宮外妊娠であった（その他着床部位不明 1 例）。パール指数による妊娠率及び Kaplan-Meier 推定による妊娠率は下表の通りで、妊娠の転帰は、子宮外妊娠の 2 例は手術による中絶、2 例が自然流産、3 例が人工妊娠中絶であった。

	パール指数		Kaplan-Meier 推定による妊娠率（95%信頼区間）	
	1 年目	5 年間	1 年目	5 年間累積
ITT（1855 例）	0.12	0.12	0.12%（0.00～0.29）	0.61%（0.15～1.07）
PPS（1809 例）	0.13	0.13	0.13%（0.00～0.30）	0.63%（0.15～1.10）

本剤を装着した 1855 例中 1057 例（57.0%）が何らかの理由で試験を中止し、5 年間装着を継続した症例は 798 例（43.0%）であった。ITT 集団における Kaplan-Meier 推定による試験継続率は、1 年目で 77.1%（95%信頼区間：75.2～79.1）、5 年間で 43.0%（95%信頼区間：40.7～45.2）であった。ITT 集団における Kaplan-Meier 推定による中止理由別中止率は、多いものから、妊娠の計画 14.6%（185 例）、他の個人的理由 12.3%（157 例）、出血 11.6%（165 例）、ホルモンに関連する理由 11.4%（144 例）、その他の医学的理由 9.9%（134 例）、無月経 6.9%（92 例）、脱出 5.7%（87 例）、疼痛 4.5%（56 例）、PID 1.5%（22 例）、その他の理由 0.8%（8 例）、妊娠 0.6%（7 例）であった。

安全性について、有害事象は 97.4%（1806/1855 例）に 15979 件、副作用は 96.0%（1780/1855 例）に 12151 件認められた。有害事象のうち主なものは、月経異常 75.6%（1403 例）、月経中間期出血 33.0%（613 例）、無月経 31.1%（577 例）、腹痛 31.1%（576 例）、白帯下 25.1%（466 例）、頭痛 17.8%（331 例）、流産 17.3%（320 例）、膣炎 13.7%（255 例）、ざ瘡 11.9%（221 例）、月経過多 11.8%（218 例）、背部痛 12.2%（227 例）、うつ病 11.4%（211 例）、乳房痛 10.6%（196 例）であった。副作用のうち主なものは、月経異常 75.2%（1395 例）、月経中間期出血 32.7%（607 例）、無月経 31.1%（577 例）、腹痛 23.3%（433 例）、白帯下 16.3%（303 例）、頭痛 16.1%（298 例）、ざ瘡 11.6%（215 例）、月経過多 11.2%（207 例）、うつ病 10.8%（201 例）、乳房痛 9.3%（172 例）、背部痛 8.8%（164 例）、IUD 合併症 7.9%（146 例）、神経過敏 7.4%（137 例）、膣炎 7.3%（136 例）、リビドー減退 6.8%（126 例）、卵巣嚢胞 6.1%（113 例）、月経困難 6.0%（112 例）、高血圧 6.0%（111 例）であった。700 例（37.7%）の被験者が有害事象のために本剤の使用を中止した。重篤な有害事象は 168 例（9.1%）に見られ、本剤に関連があるとみなされた重篤な有害事象の中で最も多く報告されたものは、子宮内膜炎、骨盤内炎症及び卵管炎等の性器感染症、並びに卵巣嚢胞であった。死亡例、子宮穿孔は見られなかった。

4) 海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (CTD 5.3.5.2.4、報告書番号 B078、19■■年■■月～19■■年■■月)

本剤の5年間装着における有効性、安全性並びに製剤C及び製剤Bの臨床的同等性を検討することを目的として、20～38歳の経妊女性を対象に、フィンランドの2施設で非盲検無作為化試験が行われた。1施設では製剤C群又は製剤B群への無作為化割付が行われ、他の1施設では製剤Cが用いられた。

本剤の装着を行った390例(製剤C群340例、製剤B群50例)全例をITT集団かつ安全性解析対象集団とした。このうち384例をPPS集団とした。除外した6例の内訳は、いずれも併用禁止薬(ホルモン剤)の使用であった。本剤の曝露量は、ITT集団で16938婦人月、PPS集団で16589婦人月であった。

試験期間中、製剤C群で3例の妊娠が認められ、いずれも子宮外妊娠であった。製剤B群では妊娠は認められなかった。パール指数による妊娠率及びKaplan-Meier推定による妊娠率は下表の通りで、妊娠の転帰は、2例が手術による中絶、1例は不明であった。

	パール指数		Kaplan-Meier 推定による妊娠率 (95%信頼区間)	
	1年目	5年間	1年目	5年間累積
ITT (390例)	0.28	0.21	0.26% (0.00～0.78)	1.07% (0.00～2.29)
ITT:製剤C群 (340例)	-	0.24	-	1.22%
PPS (384例)	0.28	0.22	0.27% (0.00～0.79)	1.09% (0.00～2.34)

ITT集団における5年間のKaplan-Meier推定による継続率は56.4% (95%信頼区間: 51.5～61.3、製剤C群: 55.7%、製剤B群: 58.0%)であった。ITT集団(製剤C群)におけるKaplan-Meier推定による中止理由別中止率は、多いものから、妊娠の計画(12.8%)、ホルモンに関連した理由(9.9%)、出血(7.4%)、疼痛(7.4%)、医学的理由(6.8%)、脱出(2.7%)、個人的理由(2.5%)、PID(2.1%)、その他の理由(1.7%)、無月経(1.3%)、妊娠(1.2%)、経過観察不能(0.8%)であった。

安全性について、有害事象は97.9% (382/390例)に3403件、副作用は97.9% (382/390例)に3395件認められた。有害事象のうち主なものは、頭痛46.2% (180例)、腹痛44.4% (173例)、月経異常41.3% (161例)、白帯下22.6% (88例)、卵巣嚢胞20.8% (81例)、背部痛21.0% (82例)、乳房痛17.4% (68例)、皮膚疾患14.4% (56例)、膣炎12.8% (50例)、内科的/外科的処置11.3% (44例)、生殖器モニリア症10.5% (41例)であった。副作用のうち主なものは、頭痛46.2% (180例)、腹痛44.4% (173例)、月経異常41.3% (161例)、白帯下22.6% (88例)、卵巣嚢胞20.8% (81例)、背部痛21.0% (82例)、上気道感染19.2% (75例)、副鼻腔炎18.5% (72例)、乳房痛17.4% (68例)、皮膚疾患14.4% (56例)、気管支炎13.3% (52例)、膣炎12.8% (50例)、内科的/外科的処置10.5% (41例)、生殖器モニリア症10.5% (41例)であった。本剤の中止理由となった主な有害事象は出血であった。出血による中止の大部分は、試験1年目から2年目の間に発生した。重篤な有害事象は、5年間の経過観察中に31件が報告された。このうち13件は性器領域又は乳房の異常のための入院であり、その内訳は、PID5件、卵巣嚢胞3件、乳房手術、子宮頸部異形成、腹痛、内視鏡的子宮付属器切除術、壊死性子宮筋腫の疑いが各1件であった。その他、抑うつ及び乳癌がそれぞれ1件報告され、残り16件の重篤な有害事象は、婦人科以外の疾患による入院であった。

以上から、申請者は、製剤組成の変更は、本剤の安全性及び有効性に影響を与えないことが示されたとしている。

5) 海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (CTD 5.3.5.2.5、報告書番号 AV97、19■■年■■月～19■■年■■月)

若年(18～25歳)未経産婦における本剤と低用量経口避妊薬(Marvelon: デソゲストレル/エチニルエストラジオール)の臨床成績を比較することを目的として、スウェーデン及びフィンランドの2施設で非盲検無作為化並行群間比較試験が行われた。本剤装着期間は1年間であった。本試験では製剤Cが使用された。

200例(本剤群99例、経口避妊薬群101例)が無作為化を受けた。本剤群99例のうち本剤を装着しなかった5例を除外した94例をITT集団かつ安全性解析対象とした。本剤を装着しなかった理由は、子宮サイズ(1例)、来院せず(1例)、クラミジア感染(2例)、性器感染(1例)であった。さらに、卵胞ホルモンが投与された1例を除く93例をPPS集団とした。経口避妊薬群101例のうち、投与を受け

なかった2例（来院せず）を除く99例をITT集団とした。ITT集団における曝露量は、本剤群で977婦人月、経口避妊薬群で998婦人月であった。

本試験において妊娠例は認められず、ITT集団及びPPS集団における妊娠率は、ともに0%であった。

1年間のKaplan-Meier推定による継続率は本剤群で79.8%（95%信頼区間：71.7～87.9）、経口避妊薬群で72.7%（95%信頼区間：63.9～81.5）であった。ITT集団における本剤のKaplan-Meier推定による中止理由別中止率は、多いものから、疼痛6.7%（6例）、ホルモンに関連する理由5.0%（4例）、他の個人的理由4.6%（4例）、出血2.5%（2例）、他の医学的理由2.1%（2例）、脱出1.2%（1例）であった。中止理由を経口避妊薬群と比較すると、疼痛は本剤群で多く、他の個人的理由は経口避妊薬群で多かった（カイ二乗ログランク検定、それぞれ $p=0.012$ 、 $p=0.020$ ）。

安全性について、有害事象は、本剤群の90.4%（85/94例）に471件、経口避妊薬群の78.8%（78/99例）に294件認められた。副作用は本剤群の78.7%（74/94例）に255件、経口避妊薬群の54.5%（54/99例）に146件認められた。有害事象及び副作用のうち主なものを以下の表に示す。

	有害事象		副作用	
	本剤群	経口避妊薬群	本剤群	経口避妊薬群
腹痛	38.3% (36例)	11.1% (11例)	腹痛	33.0% (31例)
頭痛	27.7% (26例)	25.3% (25例)	月経困難	22.3% (21例)
上気道感染	23.4% (22例)	13.1% (13例)	ざ瘡	22.3% (21例)
月経困難	23.4% (22例)	9.1% (9例)	頭痛	17.0% (16例)
ざ瘡	22.3% (21例)	3.0% (3例)	性交困難	5.3% (5例)
尿路感染	7.4% (7例)	6.1% (6例)	膣炎	5.3% (5例)
発熱	7.4% (7例)	1.0% (1例)	IUD合併症	5.3% (5例)
白帯下	7.4% (7例)	3.0% (3例)	体重増加	4.3% (4例)
膣炎	6.4% (6例)	1.0% (1例)	白帯下	4.3% (4例)
嘔気	5.3% (5例)	4.0% (4例)	子宮内膜炎	4.3% (4例)
うつ病	5.3% (5例)	3.0% (3例)	卵巣嚢胞	4.3% (4例)
内科的/外科的処置	5.3% (5例)	2.0% (2例)	うつ病	4.3% (4例)
IUD合併	5.3% (5例)	0%	月経中間期出血	3.2% (3例)
咽頭炎	4.3% (4例)	10.1% (10例)	膣部不快感	3.2% (3例)
生殖器モニリア症	3.2% (3例)	16.2% (16例)	嘔気	3.2% (3例)
気管支炎	3.2% (3例)	5.1% (5例)	めまい	3.2% (3例)
感情不安定	1.1% (1例)	6.1% (6例)	生殖器モニリア症	2.1% (2例)
リビドー減退	1.1% (1例)	5.1% (5例)	乳房痛	2.1% (2例)
			感情不安定	1.1% (1例)
			リビドー減退	1.1% (1例)
			湿疹	0%
				3.0% (3例)

本試験中に5件の重篤な有害事象（本剤群2件、経口避妊薬群3件）が報告され、このうち副作用は、本剤群の被験者における腹痛1件であった。

月経周期が一定の被験者の割合は、ベースラインから12ヵ月時点で、本剤群では88.9%から26.7%に減少したが、経口避妊薬群では92.1%から92.0%と変化が無かった。無月経の被験者は、試験開始当初（84日間区分の第一期間）本剤群では1例（1.1%）、経口避妊薬群では0例であったが、試験終了時（84日間区分の第四期間）では、それぞれ14例（20.9%）、1例（1.5%）であった。

6) 本剤除去後の妊孕性回復を検討した試験（参考資料、CTD 5.3.5.2.27、報告書番号 B080）

Leiras試験8216（CTD 5.3.5.2.3、報告書番号AY99）の被験者のうち、1999年12月31日までに挙児希望のため、本剤あるいはNOVA-T（銅付加IUD、銅表面積200mm²）を除去した263例を対象として、除去後の受胎能回復及び妊娠の転帰が検討された。対象263例のうちデータが得られたのは209例（本剤群138例、NOVA-T群71例）であった。被験者は、本剤あるいはNOVA-T除去後最低12ヵ月あるいは妊娠した場合は当該妊娠の終了まで観察された。

両群の、試験薬除去時の年齢、除去前の試験薬使用期間に差は無く、両群の妊娠数、生産数、累積妊娠率は下表の通りであった。

	例数	試験薬除去時の年齢 平均 (範囲) 歳	試験薬除去前使用期間 平均 (範囲) 月	妊娠数	生産数	累積妊娠率 (12 ヶ月)	累積妊娠率 (24 ヶ月)
NOVA-T 群	71	28.9 (20~41)	23.5 (6~53)	50	42	71.20%	79.70%
本剤群	138	28.3 (20~39)	22.6 (3~50)	104	89	79.10%	86.60%

累積妊娠率：Tietze's life table method

本剤群の生産児 89 例のうち 2 例に先天異常（耳介形成不全 1 例、ネマリン筋障害 1 例）が見られた。NOVA-T 群には先天異常は見られなかった。

以上から、申請者は、本剤除去後の妊孕性は、NOVA-T 除去後と同様に、回復することが示唆されたとしている。

7) Population Council による試験(参考資料、文献報告:Fertil Steril 1994;61:70-77、CTD5.3.5.2.6 E5-OPN1)

LNG 初期放出速度 20µg/日の LNG IUS（製剤 A 及び B）と銅付加 IUD の長期使用における有害事象の発生頻度を比較することを目的として、多施設共同無作為化単盲検並行群間試験が、6 カ国（米国、ブラジル、チリ、ドミニカ共和国、エジプト及びシンガポール）の 8 施設において実施された。

2245 例（LNG IUS 群 1124 例及び銅付加 IUD 群 1121 例）の妊娠可能年齢（18~38 歳）の女性が試験に参加し、633 例が 5 年間の装着期間を完了した。試験期間中、LNG IUS 群では 6 例の妊娠が認められた。銅付加 IUD 群では 10 例の妊娠が認められ、うち 2 例は子宮外妊娠であった。累積子宮外妊娠率は 0.6%であった。5 年間の累積妊娠率（The actuarial life table method）は、LNG IUS 群で 1.1%、銅付加 IUD 群で 1.4%であった。5 年間の継続率は LNG IUS 群では 33.0%、銅付加 IUD 群では 40.6%であった。LNG IUS 群では無月経による中止が多かったのが、継続率の差の主な原因であった。

装着が困難であると判断される頻度は、銅付加 IUD よりも LNG IUS の方が有意に高かった（LNG IUS 群 11.3%、銅付加 IUD 群 3.0%）。装着時に中等度又は高度の疼痛を報告した頻度は LNG IUS 使用者の方が高かった（LNG IUS 群 18.7%、銅付加 IUD 群 10.9%）。装着を試みて失敗した頻度は、LNG IUS 群で 1%、銅付加 IUD 群で 0.2%であった。LNG IUS 群で 5/1124 例に子宮底穿孔が認められ、銅付加 IUD 群では 1/1121 例に子宮頸部穿孔を認めた。

いずれの群においても、有害事象が最も多く報告された時期は、装着後最初の 2 年間であった。LNG IUS 群では、銅付加 IUD 群と比較して、月経困難、膣炎、及び子宮筋腫の発現が少なく、卵巣嚢胞、皮膚及び毛髪症状、並びに頭痛が有意に多かった。PID の 5 年間累積発現率は LNG IUS 群と銅付加 IUD 群で同程度であった（LNG IUS 群 2.6%、銅付加 IUD 群 2.3%）。試験中止に至った膣炎及びバルトリン腺炎は、それぞれ 19/1124 例及び 29/1121 例であった。皮膚症状及び毛髪症状、並びに頭痛による中止は LNG 群で有意に多かったが、抑うつ、嘔気及び体重変化による中止率は両群で同程度であった。

8) Indian Council による試験(参考資料、文献報告:Contraception 1989;39:37-52、CTD5.3.5.2.12 E5-OPN7)

LNG 初期放出速度 20µg/日の LNG IUS（製剤組成は特定できていない）及び 3 種類の銅付加 IUD（CuT380Ag、CuT220C、CuT200B）を比較することを目的として、多施設共同無作為化非盲検並行群間試験がインドにおいて実施された。

1964 例の妊娠の可能性のある 18~40 歳の女性が試験に参加し、4 種類の被験薬のいずれかが無作為に割り付けられた。被験者選択基準を満たさなかった 59 例（LNG IUS 群 15 例、CuT380Ag 群 10 例、CuT220C 群 14 例、CuT200B 群 20 例）は解析から除外し、解析対象を 1905 例（LNG IUS 群 475 例、CuT380Ag 群 434 例、CuT220C 群 496 例、CuT200B 群 500 例）とした。1905 例中 664 例が 3 年間の装着期間を完了した。LNG IUS 群で妊娠は認められず、銅付加 IUD 群では計 11 例の妊娠（CuT380Ag 群 4 例、CuT220C 群 1 例、CuT200B 群 6 例）が認められた。36 ヶ月間の累積妊娠率（net cumulative probabilities）は、CuT380Ag 群で 1.0%、CuT220C 群で 0.3%及び CuT200B 群で 1.6%であった。子宮外妊娠と子宮内妊娠の区別は行われなかった。1、2 及び 3 年目の継続率は、銅付加 IUD 群と比較して LNG IUS 群で統計学的に有意に低かった。試験中止の主な理由となったのは、月経パターンの変化であった。月経周期、出血量、及び出血日数が正常であった被験者の割合は、LNG IUS 群と比較して銅付加 IUD 群の方が多かった。長期出

血による中止率は同程度であったが、無月経及び不規則な出血による中止率は、LNG IUS 群において統計学的に有意に高かった。LNG IUS 群では穿孔は認められず、CuT200B 群において2例の穿孔（子宮1例、子宮頸部1例）が認められた。

9) Gao らによる試験（参考資料、文献報告：Adv Contraception 1992;8:105-14; CTD5.3.5.2.14 E5-OPN8）

LNG 初期放出速度 20 μ g/日の LNG IUS（製剤 B）と LNG を放出する皮下埋め込み式避妊法である Norplant2 の臨床成績及び避妊効果の比較を目的として、無作為化非盲検並行群間試験が中国の1施設で実施された。

200例の20～40歳の経産婦が試験に参加し、無作為に各群100例ずつに割り付けられた。装着期間は3年間であった。200例中144例（LNG IUS 群75例、Norplant2 群69例）が3年間の装着期間を完了した。試験期間中、LNG IUS 群の1例が脱出に気付かず、その後に妊娠を認めた。LNG IUS 群における累積妊娠率（A lifetable method）は1.1%、脱出率は3.0%であった。Norplant2 群では、妊娠及び脱出は認められなかった。中止理由は出血パターンの変化が最も多かった。無月経による中止はLNG IUS 群のみに発生した。LNG IUS 群において無月経の割合が最も高かったのは、使用2年目であった。過多月経の頻度及び不正出血日数は、試験の経過全体を通じて両群において減少したが、LNG IUS 群でより減少程度が大きかった。1年目において、両群とも、経過観察来院時の月経血量は装着前の値と比較して統計学的に有意に減少したが、12ヵ月後の月経血量の平均値は、Norplant2 群よりも LNG IUS 群の方が少なかった（LNG IUS 群3.8mL、Norplant2 群32.0mL）。装着後1年目に、LNG IUS 群の4例及び Norplant2 群の1例に卵巣嚢胞が発見された。体重、血圧、乳房の状態、及び子宮頸部スメア検査については、有意な変化は確認されなかった。平均ヘモグロビン濃度は、両群において6～12ヵ月目に上昇した。

<機構における審査の概略>

機構は主に以下の点について審査を行った。

1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤が IUD の形態で投与するホルモンによる避妊法であることから、ホルモンによる避妊法並びに IUD による避妊法と比較した本剤の臨床的位置付けについて申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤、IUD 及び経口避妊薬（OC）について、以下の試験報告等を用いて、それぞれのメリット、デメリットを比較した。IUD については、本剤と同じ形状のフレームを用いた NOVA-T380（銅付加 IUD、銅表面積 380mm²）の5年間の臨床試験の投稿論文2報（Contraception 66:309-314,2002、J. Fam Plannand Reprod Health Care 28:69-72,2002）、マルチロード Cu250（銅付加 IUD、銅表面積 250mm²）の本邦での2年間の臨床試験の投稿論文（日本不妊学会雑誌 37:62-69,1992）及び添付文書の記載を参照した。OC については、トリキュラーの臨床試験成績及び文献（Contraceptive Technology 17th ed, New York Irvington Publishers :211-247,1998）を用いた。

本剤の避妊効果（1年間での妊娠率：主要5試験で0.20%、国内試験で0.56%）は、銅付加 IUD（0.32～0.8%）や OC（24周期までのパール指数0.38）と同程度以上であり、女性の避妊手術（卵管結紮術）による効果（1年間の妊娠率0.5%*）のレベルに達していると考えられた。避妊手術と異なり、本剤除去後は妊孕性が回復する（挙児希望により除去後、1年目までに79.1%、2年目までに86.6%が妊娠し、避妊しない場合の妊娠率85%*までに回復している）ことも示されている（CTD 5.3.5.2.27、報告書番号 B080）。（*：Contraceptive Technology 18th ed., New York: Ardent Media :792,2004）

各避妊法の継続率は、5年間では、本剤45.31%、銅付加 IUD32.5～52.5%、1年間では、本剤国内試験で85.86%、本剤主要5試験で79.58%、銅付加 IUD73.8～88.3%、OCで71%（Contraceptive Technology 17th ed, New York Irvington Publishers :211-247,1998）で同程度であった。

安全性に関して、本剤では、特に月経異常が多く報告されている（国内臨床試験で79.0%）が、ほとんどの使用者において本剤装着後初期に月経中間期の出血や日数が増加するため、及び本剤の薬理的作用である子宮内膜の増殖の抑制により、月経期間の短縮、過少月経として報告されるためである。月経異常の報告の頻度は装着期間とともに徐々に減少するが、一方で長期の装着に伴い無月経という事象と

して報告される。一方、IUD の使用者では、出血量が増え、月経が長引く傾向があると報告されている。OC と比較すると、本剤は黄体ホルモン単剤であり卵胞ホルモンを含有していないため、卵胞ホルモンに由来すると考えられる副作用のリスクは回避することができる。また、重大な副作用である、子宮外妊娠、PID、穿孔については、子宮内避妊法の副作用として、本剤添付文書（案）並びに IUD の使用においても注意喚起されているものである。

本剤や IUD のような子宮内避妊法のメリットとしては、OC のようにノンコンプライアンス（服用忘れ）の問題がなく、一回の装着で長期間の避妊方法が可能であることが挙げられる。一方で、短期間の調整を好む女性にとっては医師による装着・除去を必要とする子宮内避妊方法のこの特徴はデメリットとなる。また、IUD とは異なり、本剤では出血量が減少する点は、月経が軽くなることを使用者が好ましいと受け取ればメリットとなるが、月経はある方がいいという使用者にとっては、本剤による無月経はデメリットと受け取られる。また、出産後の長期の避妊を望みながら過多月経のため IUD が使用できなかった女性には、本剤の適用が推奨される。一方で、本剤の装着初期の月経中間期出血や月経異常が受け入れられない場合、月経調節性の高い OC が薦められることになる。

すべての女性にとって、ベストな避妊方法というものはなく、本剤が適当でない場合としては、避妊法として簡単に中止できる方法を望む場合、あるいは PID のリスクがある女性や子宮の形態異常等で装着が困難な場合が挙げられ、また、未婚産婦には本剤は第一選択の方法ではない。一方、長期の避妊方法を望み、毎日の服用の煩わしさから逃れたい場合、月経出血量の減少を好ましいと感じる女性にとっては、本剤は第一に推奨される方法である。また、卵胞ホルモンの副作用や IUD の出血量への影響のリスク等から、OC や IUD が使用できない場合も、本剤の使用が推奨できる。

以上、本剤は、避妊方法として、日本人女性に新たな選択肢を提供できるものであると考える。

機構は、本剤の作用機序等から、本剤は、既存の方法とは異なる避妊の選択肢と成り得るものと判断した。

2) 臨床データパッケージについて

機構は、国内臨床試験を非盲検非対照試験とした理由、及び国内臨床試験が適切に実施され、本剤の有効性及び安全性が適切に評価されたかについて説明を求めた。さらに、本剤及び他の避妊方法に係る民族的要因について整理するとともに国内外の臨床試験成績を比較することの妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

① 国内試験を非盲検非対照試験とした理由について

本剤の臨床試験における主な有効性評価項目である妊娠率は、他の避妊法と同様に非常に低く、対照薬との比較により本剤の避妊効果の優劣を示すことは極めて困難である。そこで、国内臨床試験においては、本剤使用時の妊娠率が海外においてこれまで得られたもの（装着後 1 年目で、0.00～1.04%の範囲）に劣らないことを確認することを目的とした。

対照薬の選択については以下のように考察した。対照薬としてプラセボを用いる場合は、避妊無処置又は薬剤を含有しない T 型フレームが考えられたが、試験計画時に既に海外臨床試験で本剤の高い避妊効果は示されていたことから、避妊効果を有さない避妊無処置又は薬剤を含有せず、明らかに避妊効果の劣る T 型フレーム（American Journal of Obstetrics and Gynecology:105:1274-1278,1969）を比較の対照とした臨床試験を実施することは倫理的に問題があると考えられた。また、対照薬として実薬を用いる場合は、本邦では、本剤と同様な投与経路及び作用機序を有する避妊法は無く、その他の避妊法として、経口避妊薬及び銅付加 IUD があるが、本剤とは投与経路又は作用機序が異なり、安全性プロファイル（主に出血に関する事象）も本剤と大きく異なることが予想され、これら実薬を用いた対照試験を実施しても盲検性を維持することは困難であると考えられた。

以上のことから、プラセボ及び実薬とも適切な対照薬となり得ないと考え、また、実薬を対照薬とする比較対照試験を実施したとしても安全性及び有効性いずれの点についても新たな知見が得られる可能性は低いと考え、治験デザインを非盲検非対照試験として実施した。

② 国内試験で有効性・安全性の評価の適切性について

有効性について、主要な評価項目である妊娠率そのものは、非盲検であることの影響を受けにくい客観的な指標であると考えられる。ただし、その他の有効性の評価項目である継続率、中止理由別中止率及び装着時の評価については、主観的要素が入る可能性が残る。

一方、安全性の評価については、有害事象について、その定義、重症度及び関連性の基準、重篤な有害事象の定義も明確に定めて試験を実施したが、主観的要素の影響が入る可能性は否定できない。臨床検査、バイタルサイン、婦人科検査及び子宮頸部スミア検査については、客観的な指標であり、主観的要素が入りにくいと考えられる。一方、出血パターンについては、出血の状態を被験者が健康手帳に記録したものに基き評価したが、被験者の主観的要素の影響が生じる可能性はあると考えられる。

以上のことから、有効性及び安全性を評価するにあたり、評価項目によっては主観的要素の影響が入る可能性は否定できない。

③ 海外臨床試験について

国内臨床試験と比較した海外の4つの臨床試験も、国内臨床試験で説明したものと同様の理由（盲検化の困難性）により非盲検で実施された。海外の4試験のうち、1試験（報告書 AV97）は経口避妊薬を対照とした試験である。1試験（報告書 AY99）は銅付加 IUD を対照とした試験に基づいているが、本剤の被験者のデータに対象を限って非対照試験として報告書が作成された。他の2試験（報告書 A00551 及び B078）は非対照試験で実施された。このように海外臨床試験についても、他の避妊法を対照とする比較試験を含むものの、いずれも非盲検で実施されており、国内臨床試験と同様に評価項目によっては主観的要素が入る可能性は否定できない。

④ 民族的要因について

外因性民族的要因として、治療法（避妊法）、コンプライアンス、規制、臨床試験の実施方法及びライフスタイルについて検討した。日本では避妊実行率は海外と比較して低頻度であり、その方法はコンドームが広く使用されているのに対して、欧米では経口避妊薬及び IUD の使用頻度が高い（United Nations:World Contraceptive Use 1998,1999）。このような国内外での避妊実行率及び避妊法の差は、避妊に伴う有害事象に対する被験者及び臨床医の意識に差を生じ、臨床試験において安全性の評価に影響を及ぼす可能性が考えられた。また、挿入を行なう医師の IUD に関する習熟度が有効性及び安全性に影響を与える可能性が考えられた。このため国内及び米国臨床試験においては、IUD の使用経験のある臨床医がいる施設を選定する、本剤挿入に関するトレーニングを実施する等、習熟度による影響を最小限にするよう配慮した。国内外臨床試験は、用いた製剤、基本的な試験デザインは共通であり、いずれも試験実施当時の GCP に従って実施されている。ライフスタイルについて、性交渉の回数が多いほど妊娠の可能性が大きくなり妊娠率に差が生じる可能性がある。1年間の性交渉の回数は、全世界の平均で 97 回、日本で 36 回であり（Global survey into sexual attitudes and behaviour, 2001）、国内の避妊効果が高めに評価される可能性があると考えられたが、トリキュラー（OC）の国内外臨床試験成績において大きな違いを認めなかったことから、対象とした年齢範囲では、性交渉の差が避妊率に影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。内因性民族的要因として、年齢、身長及び体重、子宮内腔、血中濃度等について検討した。日本人の平均血清中 LNG 濃度が欧米人より 1.4 倍高い値を示したのは、国内外被験者の体重差の影響が大きいと考察しているが、本剤の有効性は主として LNG の局所での作用によること、血清中濃度が高かった被験者で特異的に見られた有害事象はなく、国内外の血清中 LNG 濃度の差は本剤の有効性及び安全性に影響する可能性は低いと考えられた。

以上より、本剤及び他の避妊方法をとりまく民族的要因が国内外の臨床試験における本剤の評価に影響を与えることは少ないと考える。

⑤ 国内外の臨床試験成績を比較することの妥当性について

国内臨床試験と海外臨床試験を比較するにあたっては、評価項目毎に評価に影響を与える可能性のある要因、例えば、国内外での検査及び報告の手技、あるいは国内外臨床医の有害事象に対する解釈についての検討等を行った。出血に関する有害事象の報告方法において、国内臨床試験では被験者による健康手帳への記録に基づき評価が行われたが、海外臨床試験では被験者からの訴えがあった場合あるいは

来院時の質問表の症状のうち薬物療法を行った場合を有害事象と扱った。また、国内臨床試験では本剤除去後に認められた出血を消退出血と定義したが、海外臨床試験では除去後に認められた出血は消退出血として取り扱わなかった。超音波検査の頻度は、国内臨床試験では本剤装着後1、6及び12ヵ月日に実施したが、欧州3試験では超音波検査の実施は規定されておらず、米国1試験では1、6及び12ヵ月後の婦人科検査時に除去糸が目視できない場合に限り実施した。以上より、出血に関連する有害事象、消退出血及び卵巣嚢胞の発現率については試験報告書のデータを直接比較することは妥当でないと判断し、これらの違いを踏まえて国内外の臨床試験成績を比較した。このことより、非盲検非対照試験であることに由来する、試験結果の比較及び解釈の限界は存在するものの、少なくとも本剤の有効性及び安全性について妥当性をもって比較が行えたものとする。

以上の申請者の説明に対して機構は以下のように考える。ブリッジング試験とした国内臨床試験は、比較対照を置かない試験であり、実施時期の医療環境等が試験成績に影響を与えていたかどうかを含め、本剤の有効性及び安全性について、ブリッジング対象試験との比較による十分な評価は困難である。本来であれば、海外で実施されたような他の避妊法を対照とした非盲検比較試験を本邦で実施して、本剤の有効性及び安全性について、海外試験との比較検討を行うことがより適切であったと考えるが、国内臨床試験の計画時には、既に海外において本剤の避妊効果についての知見が蓄積されており、また、国内臨床試験における有効性の主要評価項目（妊娠率）は客観的指標であり、本試験において予想された有効性が示されたと判断され、安全性についても、装着期間中の成績については国内外で大きな乖離は認められていないと判断されることから、国内で実施された臨床試験を中心に評価し、海外で実施された試験を参考とすることにより本剤の有用性を評価することが可能であるとする。海外データの利用等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

3) 用法・用量の設定について

機構は、本剤の用法・用量の設定について、国内では用量設定試験が行われておらず、その妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。海外における用量設定は、以下の三つの用量探索試験に関する文献報告により行われた。

Heikkilaによる報告（文献1）では、LNG 初期放出速度10及び30 μ g/日を含む、いずれの被験薬においても妊娠は認められなかったものの、Heikkilaらによる報告（文献2）では、銅付加IUDでは妊娠が認められなかったのに対し、LNG 初期放出速度10 μ g/日のLNG IUSにおいては30例中1例に妊娠が認められた。このことから、試験規模が小規模ではあったものの、LNG 初期放出速度10 μ g/日では避妊効果が不十分であると判断された。Luukkainenらの報告（文献3）では、LNG 初期放出速度20及び30 μ g/日のLNG IUS及び銅付加IUDについて検討され、妊娠は、銅付加IUDでは136例中7例、LNG 初期放出速度20 μ g/日のLNG IUSでは141例中1例認められ、30 μ g/日のLNG IUS（140例）では認められなかった。このことから、LNG 初期放出速度20 μ g/日と30 μ g/日のLNG IUSの間に臨床的な差はないと考えられた。さらに、20及び30 μ g/日の両製剤間に妊娠率に関して統計学的有意差が認められず、その他の有効性及び安全性にも差が認められなかったこと、両製剤とも得られた避妊効果は極めて高いこと、可能な限りホルモンによる全身への影響を低減するため、より低用量の製剤が好ましいという点から、海外における本剤の臨床用量としてLNG 初期放出速度20 μ g/日が選択された。

このLNG 初期放出速度20 μ g/日のLNG IUSを用いた大規模臨床試験の文献報告（CTD5.3.5.2.6 E5-OPN1、5.3.5.2.12 E5-OPN7、5.3.5.2.13 E5-OPN8：＜提出された資料の概略＞7）、8）、9）参照）により、本用量により十分な避妊効果（それぞれの文献において、5年間の累積妊娠率1.1%、3年間の累積妊娠率0%及び1.1%）が得られることが確認された。

また、国内で用量設定試験を行う必要はないと判断した理由は、以下のとおりである。

- ① 本剤の用量設定試験における明確な有効性の指標は妊娠率以外に無く、有効性（避妊効果）に疑問が持たれるような低用量製剤を用い、妊娠率を指標とする用量設定試験を国内で実施することは倫

理的な観点より困難であること。

- ② 子宮内での LNG の放出速度はこの用量で日本人と白人との間で差がないことを確認しており、日本人と白人で子宮腔の長さに差がないことも確認していることから、子宮内の LNG 濃度には日本人と白人で差がないことが推測されること。
- ③ LNG 初期放出速度 20 μ g/日の LNG IUS を用い、海外で実施された臨床試験の結果、その避妊効果（1年間の妊娠率 0.20%）は、女性の避妊手術による効果（1年間の妊娠率 0.5%）に匹敵（Contraceptive Technology 18th ed., New York: Ardent Media :792,2004）していることから、より高い用量の LNG IUS を用い、改めて本邦において用量設定を行う意味は小さいこと。
- ④ LNG 初期放出速度 20 μ g/日の本剤は 1990 年フィンランドで発売されて以来、1000 万婦人年の使用実績があり、この間、本剤の有効性及び安全性に関して大きな問題が発生したという報告は無いこと。

以上のことから、LNG 初期放出速度 20 μ g/日を本邦における製剤の用量とすることは妥当であると判断した。

用量探索試験に関する文献報告

文献	装着期間	被検薬 用量	登録例数 (婦人月)	妊娠例数 (パール指数)	継続率
1	1年	LNG IUS 10 μ g/日	30 例 (-)	0 (-)	97%
		LNG IUS 30 μ g/日	40 例 (-)	0 (-)	90%
		銅付加型 IUD 200mm ² Cu	40 例 (-)	0 (-)	90%
2	1年	LNG IUS 10 μ g/日	30 例 (273 婦人月)	1 (4.8)	76%
		銅付加型 IUD 200mm ² Cu	30 例 (233 婦人月)	0 (0.0)	75%
3	5年	LNG IUS 43mg 20 μ g/日	141 例 (5459 婦人月)	1 (0.2)	55.2%
		LNG IUS 56mg 30 μ g/日	140 例 (5109 婦人月)	0 (0.0)	50.8%
		銅付加型 IUD 200mm ² Cu	136 例 (5176 婦人月)	7 (1.6)	49.7%

文献 1 : Contraception 25:561-572,1982 (CTD5.3.4.1.3 E4-DF1)

文献 2 : Contraception 26:245-259,1982 (CTD5.3.4.1.4 E4-DF2)

文献 3 : Contraception 33:139-148,1986 (CTD5.3.4.1.5 E4-DF3)

(使用製剤はすべて製剤 A)

以上の申請者の説明に対して機構は以下のように考える。子宮腔長について、国内臨床試験（20～40歳の経産婦）における子宮腔長の中央値 7cm は、ほぼ同年代を対象とした報告書 B078（20～38歳の経妊女性）の 7.7cm、報告書 A00551（18～45歳の経産婦）の 8cm より小さく、海外の若年（18～25歳）未経産婦を対象とした試験（報告書 AV97）の 7cm に匹敵する。したがって、LNG の子宮内放出速度に差がないとした場合、子宮内 LNG 濃度は日本人女性で高くなる可能性が否定できない。また、LNG の血清中濃度についても、日本人女性では白人より約 1.4 倍高いことが示されており（「(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）、海外と同一用量の本剤の局所及び全身的曝露量は、国内でやや高い可能性は否定できない。一方、国内臨床試験において、海外主要試験と比較して、1年間の継続率（87.04%）は劣らず、有害事象による中止率（8.5% : 41/482 例）も高いものではなく、中止理由別中止率についても臨床的に重大な差異は認められておらず、また、有効性についても、国内試験において十分な避妊効果（妊娠率 0.56%）が認められていることから、機構は、本剤の曝露量の増大による安全性上のリスクは臨床的に許容範囲内であり、申請用量において本剤を承認することは可能であると考え。本剤の用法・用量については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

また、機構は、申請時用法・用量である「本剤1個を子宮腔内に挿入する」の記載について再検討を求めたところ、申請者は、本剤は子宮に挿入し留置する製剤であることから、「本剤1個を子宮腔内に装着する」に変更すると回答し、機構は、回答を妥当であると判断した。

4) 継続使用期間について

申請者は、本申請における本剤の継続使用期間を「5年間を超えない」と規定しているが、国内臨床試験の本剤装着期間は1年間であり、試験終了後、本剤はすべて除去されている。機構は、国内の1年間の成績の評価に基づいて、国内における本剤の5年間の有効性及び安全性の推測が可能であると考えた根拠について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。有効性に関して、装着期間を5年間とした海外臨床試験に関する2報告書（AY99及びB078）を統合したデータでは、パール指数は装着後1年目から5年目まで、それぞれ、0.15、0.11、0.12、0.16、0.14と5年間安定して推移していた。本剤の放出速度は装着期間と共に漸減し、5年後には装着直後の約半分の放出速度となるが、安定した避妊効果が持続していた。また、本剤の有効性に影響を与える本剤の脱出については、これらの2試験における脱出による試験の中止は1年目までに集中し、その後は減少していた。なお、国内試験における1年目の脱出による累積中止率は1.54%（7例）であり、これらの試験と類似していた。

報告書AY99及びB078における脱出による累積中止数及び中止率*

報告書番号	AY99	B078
被験者数	1855	390
1年目	63 (3.66%)	6 (1.61%)
2年目	74 (4.46%)	7 (1.92%)
3年目	83 (5.27%)	8 (2.27%)
4年目	85 (5.47%)	9 (2.65%)
5年目	87 (5.69%)	10 (3.06%)

* ; 中止率の算出にはKaplan-Meier推定を用いた

安全性に関して、装着期間が5年間の2報告書（AY99、B078）で報告されたすべての有害事象のうち、有害事象発現日（初発日）のデータが記録されていた有害事象について再解析を行ったところ、初発日に基づいた有害事象においては、5年目までの累積有害事象の約70%が1年目までに発現し、一定期間あたりの発現率は、装着期間の延長に伴い低下する傾向が認められた。一方、有害事象の種類に関しては、1年目までに認められなかった有害事象が2年目以降に発現することはなかった。本剤装着に伴う有害事象は装着初期に多く発現し、その後、時間とともに発現率は低下するものと考えられた。

以上から、本剤の有効性及び安全性に関する1年間の成績の評価に基づいて、5年間の成績の外挿は可能であると考えた。なお、日本人において1年を超えて本剤を使用した経験はないため、本剤の長期装用の安全性については市販後調査による検討の必要があると考える。

機構は、海外臨床試験では、本剤の避妊効果は5年間安定して推移することが示されており、本剤の脱出、あるいは有害事象の発生は本剤装着1年間後以降減少する傾向が認められるとする申請者の説明を妥当なものと判断した。1年目までのデータについては、国内臨床試験と海外臨床試験で、有効性及び安全性に重大な相違は認められないことから、現時点で、国内においても本剤の長期装用により海外臨床試験と同様な有効性及び安全性の推移が見られると推定し得ると考える。一方、国内では1年間より長期の成績はないことから、市販後の一定期間は、装用後除去された製剤中の残存量を確認し、海外データと比較する調査の実施等、市販後に十分な情報収集及び検討が必要と判断した。調査の内容も含めて市販後に行うべき検討の詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

5) 安全性について

1) 本剤使用中の子宮外妊娠について

本剤の主な作用は子宮における局所作用であり、必ずしも排卵を阻害するものではない。臨床試験に

においても子宮外妊娠が認められており、本剤装着中に妊娠に至った場合、子宮外妊娠の可能性が高くなることが懸念された。機構は、本剤装着中の子宮外妊娠の頻度を、臨床試験、海外市販後データ等から、他の避妊法及び非避妊時の発生率と比較して検討することを申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の臨床試験における子宮外妊娠について、避妊効果の評価を目的とした臨床試験に関する12報告書のデータを検討した。その結果、総被験者4768例(総曝露量11751.2婦人年)中、妊娠は合計で21例報告され、9例(うち2例は本剤装着時に既に妊娠していたことが後日判明した)が子宮外妊娠であり、子宮外妊娠のパール指数は0.08であった。

市販後調査(CTD5.3.6.2 B085)では、被験者17360例に対し108例に妊娠が認められ、そのうち44例が子宮外妊娠であり、子宮外妊娠のパール指数は0.08であった。定期的安全性最新報告(PSUR)では、20■年■月~20■年■月の半年間における子宮外妊娠のパール指数は0.05と報告されている。本剤市販後から20■年■月■日までに本剤の使用は1200万婦人年と推定されており、子宮外妊娠として556例、子宮外妊娠破裂として55例(計611例)が報告されている。これらのデータから本剤装着中の子宮外妊娠のパール指数は0.05~0.08程度と考えられた。

一方、IUD使用者の子宮外妊娠は、1000婦人年あたり1.5人以下と報告されており(CTD5.4.7 E-REF6, Population Reports SeriesB, Number 6, Dec.1995)、本剤装着中の子宮外妊娠はIUDと比較して同程度以下の発生率であったと考えられる。また、OC使用者については、37223周期の使用期間中の妊娠27例のうち子宮外妊娠は認められなかったという報告がある(The journal of reproductive medicine 47:881-885, 2002)。また、避妊を行っていない女性の子宮外妊娠は、1000婦人年あたり7.5~10.6人(25~34歳)、6~9人(35~44歳)に認められたと報告されている(Proceedings form the fourth conference of IUDs 195-209,1994)。このことから、避妊を行っていない女性と比較し、本剤装着中の子宮外妊娠発現率は約1/10程度であると推定される。

以上から、本剤を使用した場合、子宮外妊娠の頻度は、経口避妊薬よりは高いが、非避妊時の発生率と比較して同程度以下であると考えられる。本剤使用により非避妊時に比して子宮外妊娠のリスクが上昇することはないと考えられるが、本邦における添付文書(案)では重大な副作用として子宮外妊娠の症状につき説明し、注意喚起を行っている。今回の検討を考慮し、添付文書(案)の重大な副作用の記載を以下のように変更し、また、子宮外妊娠のリスクが高いと考えられる女性については禁忌とした。

<変更前>

3. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 子宮外妊娠

「本剤の使用中に妊娠した場合、子宮外妊娠であることがある。」

<変更後>

3. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 子宮外妊娠

「本剤の使用中に妊娠した場合、子宮外妊娠であることが多いため、まず子宮外妊娠でないことを確認すること。」

【禁忌】

(8) 子宮外妊娠の既往歴のある女性

[子宮外妊娠を含めた異常妊娠が起こるおそれがある]

機構は、本剤使用中の子宮外妊娠の頻度は、非避妊時に比して増加することはないとしても、本剤使用中に妊娠した場合は、ほぼその半数が子宮外妊娠であると考えられ、この点はIUD以外の他の経口避妊薬等の避妊法と大きく異なると考える。また、本剤の特徴として月経異常の頻度が高いために、無月経、月経遅延等により妊娠に気付くことが遅れる懸念もあり、本剤使用時には、妊娠の可能性及び子宮外妊娠についての具体的な注意喚起が重要であると考えられる。上記改訂を含む添付文書(案)における申請者の対応は基本的に妥当と考えるが、子宮外妊娠の診断が遅れた場合の重篤性を考慮し、子宮外妊娠に関する情報提供等の詳細については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

ii) 女性生殖器疾患の悪化等について

機構は、本剤の使用による女性生殖器関連疾患の悪化あるいはリスクの増大について申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。子宮筋腫については、本剤に含有される LNG が子宮筋腫の成長を刺激するエストロゲンの作用をある程度抑制することは知られているが、LNG が子宮筋腫に及ぼす直接的な影響については知られていない。本剤の子宮内膜増殖を抑える薬理作用から、子宮筋腫に伴う出血を抑える目的で、本剤が使用された報告がある (Fertil Steril 79:1194-1198,2003、Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 10:74-79,2002)。一方、LNG には排卵を抑制する薬理作用があり、本剤使用中に卵胞閉鎖が遅れ、卵胞形成が継続し、拡大した卵胞が認められことがある。多くは無症状であるが、骨盤痛又は性交痛を伴う場合がある。このような卵胞は、通常2~3ヵ月の観察期間に消失するが、消失しない場合もあり、まれに外科的処置を必要とする場合がある。このような所見が見られた場合は観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うことが推奨される。この点については、添付文書(案)の重要な基本的注意に記載している。その他、本剤の使用により悪化する可能性が考えられる下記疾病については、添付文書(案)に記載し、注意喚起している。

禁忌

- ・ 性器癌及びその疑いのある患者
- ・ 診断の確定していない異常性器出血のある患者
- ・ 再発性又は現在PIDの患者
- ・ 重篤な肝障害又は肝腫瘍の患者
- ・ 黄体ホルモン依存性腫瘍及びその疑いのある患者

慎重投与

- ・ 糖尿病患者

機構は、申請者の対応は妥当と考えるが、本剤は新しい形態の製剤であり、適切な情報提供等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

iii) 骨盤内炎症性疾患 (PID) のリスクについて

機構は、子宮内に装着・留置するという本剤の特徴から、本剤による感染等のリスクについて申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。PIDについて、避妊効果の評価を目的とした12報告書では、被験者4768例中、骨盤内炎症及び卵管炎はそれぞれ0.8% (37/4768例) 及び0.9% (42/4768例) に認められた。骨盤内炎症が認められた37例中15例、及び卵管炎が認められた42例中15例が重篤な有害事象として報告された。これらの時期別発現数はそれぞれ、装着後3ヵ月目で骨盤内炎症3例及び卵管炎10例(以下同順)、4ヵ月目から1年目で6例及び2例であり、骨盤内炎症では重篤とされた15例中9例、卵管炎では重篤とされた15例中12例が装着後1年目で発現しており、装着後1年以内に重篤な骨盤内炎症及び卵管炎の発現が集中していた。重篤とされた報告のうち、本剤との因果関係が否定されなかった骨盤内炎症は12例、卵管炎は11例であった。PIDは装着時の汚染が原因の場合には、一般的に装着後1ヵ月以内に発現することが多く、発熱、下腹部痛、膣分泌の異常等の症状を伴うことがある。骨盤内の炎症が起こると妊孕性が低下し、子宮外妊娠の危険性が高まることもあり、本剤の添付文書(案)の重大な副作用の項において本剤使用時の骨盤内炎症性疾患についての説明を行い、注意を喚起している。また、頸管炎又は膣炎の患者、及び再発性又は現在PIDの患者は禁忌とし、重要な基本的注意の項に、装着前に骨盤内諸臓器、乳房の検査、膣内容の検査を含む診察を行うこと、妊娠していないこと、性感染症に罹患していないことを確認する旨、及び一度装着した後、除去又は脱出した場合は再度使用しない旨を記載し、感染に対する注意を喚起している。

機構は、申請者の対応は妥当と考えるが、本剤は新しい形態の製剤であり、適切な情報提供等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

iv) 子宮腔長が比較的短い使用者における安全性について

臨床試験で観察された日本人女性の子宮腔長の中央値は欧米人に比して小さいことを考慮し、機構は、臨床試験における子宮腔長と安全性のデータを整理して検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本邦で販売されている銅負荷 IUD であるマルチロード CU250R のフレームのサイズは、長さ 35mm、最大幅 18mm であるが、子宮腔長 6cm 以下の女性による使用を目的としてオルガノン社が海外で市販している Multiload short の垂直フレームの長さは、これより 10mm 短く 25mm に設定されている。本剤の避妊効果の評価を目的として行った 12 の臨床試験に関する報告書のうち、被験者の子宮腔長が記録されている 10 報告書について、女性生殖器障害に関する有害事象データを統合し、子宮腔長 6cm 以下及び 6cm を超える被験者別の有害事象発現率を算出した（下表）。全有害事象、及び個々の有害事象の発現率について、子宮腔長の違いによる大きな差は認められず、子宮腔長が本剤の安全性に与える影響は無いと考える。

表. 子宮腔長別の女性生殖器障害に関する有害事象

有害事象	6cm 以下の被験者 n=132		6cm を超える被験者 n=3971		子宮腔長が不明であった被験者 n=98		合計 n=4201	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全有害事象	121	91.7	3672	92.5	88	89.8	3881	92.4
月経異常	74	56.1	2239	56.4	41	41.8	2354	56.0
月経中間期出血	26	19.7	970	24.4	15	15.3	1011	24.1
無月経	31	23.5	852	21.5	20	20.4	903	21.5
腹痛	25	18.9	842	21.2	19	19.4	886	21.1
白帯下	26	19.7	597	15.0	12	12.2	635	15.1
膣炎	14	10.6	358	9.0	0	0.0	372	8.9
IUD 合併症	16	12.1	265	6.7	10	10.2	291	6.9
卵巣嚢胞	7	5.3	265	6.7	4	4.1	276	6.6
月経困難症	11	8.3	241	6.1	4	4.1	256	6.1
月経過多	4	3.0	239	6.0	4	4.1	247	5.9

機構は、申請者の検討から、IUD 合併症（本剤の脱出を含む）に関しては、子宮腔長により発生率の違い（6cm 以下：12.1%、6cm 以上：6.7%）が見られることから、IUD 合併症の内訳を検討して示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。IUD 合併症の発現率は、子宮腔長が 6cm 及び 6cm を超える被験者でそれぞれ 9.9%（11/111 例）及び 6.7%（265/3971 例）であったのに対して、子宮腔長が 6cm 未満の被験者で 23.8%（5/21 例）と高かった。子宮腔長が 6cm 未満の被験者で報告された IUD 合併症は、「本剤の脱出」14.3%（3/21 例）及び「本剤の装着時の問題」9.5%（2/21 例）であり、子宮腔長 6cm の被験者では、「本剤の脱出」3.6%（4/111 例）及び「本剤の装着時の問題」1.8%（2/111 例）であり、子宮腔長 6cm を超える被験者では、「本剤の脱出」4.1%（161/3971 例）及び「本剤の装着時の問題」0.7%（29/3971 例）であったことから、子宮腔長の比較的短い女性では、本剤の脱出及び装着困難のリスクが高くなると考えられた。本剤の脱出及び装着困難については、添付文書（案）の重要な基本的注意として、自然脱出の項に、子宮腔長が 6cm 未満の女性では脱出のリスクが高くなる旨の記載、及び装着時の注意の項に、子宮頸管及び子宮腔の屈曲方向と長さを測定すること並びに子宮腔長が 6cm 未満の女性では装着が困難な場合がある旨の記載を行って、注意喚起することとした。

機構は、子宮腔長が比較的短い使用者に関する注意喚起については、専門協議での議論を踏まえて更に検討したい。

v) 出生児への影響について

機構は、本剤使用中あるいは使用中止後に妊娠した場合の児に関するデータを示し、本剤の胎児及び

出生児への影響について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

①本剤使用中に妊娠した場合

避妊効果の評価を目的とした12報告書において、総計4768例の本剤装着例中21例の妊娠が認められたが、これらの妊娠の転帰は1例の健康な新生児の出産以外いずれも自然流産又は人工妊娠中絶であった。そこで、PSUR ([redacted] 20 [redacted] - [redacted] 20 [redacted], Berlin, 20 [redacted]) から本剤使用中に妊娠した場合の出生児の異常を評価した。1990年の本剤の発売以来、20 [redacted] 年 [redacted] 月末までに本剤使用中に妊娠した症例の報告は850例を超え、出産の報告は166例であった。このうち、新生児の異常が15例に認められ、その内訳は、嚢胞性腎形成不全及び肺形成不全、右肺動脈欠損、発育不全(2000g)、真性半陰陽、心房中隔欠損、わずかな外反踵足、胎児の腹壁破裂と羊水過少及び発育不全、大動脈狭窄、右腎の交叉性変異腎と中等度の両側内転足尖及び前方への肛門移動、若干の難聴、鎖骨頭蓋骨形成不全、クラインフェルター症候群、エドワーズ症候群、重複腎、口唇口蓋裂と顎裂であった。マウス及びラットの生殖発生毒性試験において、器官形成期後半のLNGの経口投与により、腔開口の早期化(0.5mg/kg)、雌胎児の肛門生殖結節間距離の延長(15mg/kg)等が観察されており(「3. 非臨床に関する資料(3) 毒性試験成績の概要」の項参照)、本剤の局所的曝露による催奇形性の可能性を完全に否定することはできないと考えられる。そのため、添付文書(案)の使用上の注意に、本剤を装着したまま妊娠した場合、ホルモンの局所的な曝露があることから本剤の胎児への影響を完全に否定することはできない旨を記載した。

②本剤の使用を中止した後に妊娠した場合

報告書B080では、本剤の使用を中止した後における妊孕性回復について検討され、本剤使用中止後に出産した新生児88例中2例の先天性異常児が認められ、発生割合は約2.3%(2/88例)と計算された。1例は耳介形成不全であり、妊娠早期に歯科医師により抗生物質による治療とX線検査を受けていた。もう1例は、ネマリン筋障害(先天性筋疾患)であった。一般的に先天性の異常が出産時に認められる割合は海外では25~60/1000(Community Control of Genetic and Congenital Disorders, WHO, 1997, CTD 5.4.9 E-REF8参照)、国内では1.42~1.70%(1999~2001年)と報告されている(日本産婦人科医会先天異常モニタリング: <http://www.icbdsr.jp/data.html>; Accessed Feb 10, 2004)。これらの数値と比較した場合、本剤の使用中止後に妊娠した場合、先天性の異常のリスクが著しく増加することはないと考えられた。

以上の申請者の説明に対して機構は以下のように考える。非臨床試験及びPSURのデータから、本剤使用中に妊娠に至った場合、主として本剤の局所的な曝露が原因となり、児に先天異常あるいは発育異常が生じる可能性が自然妊娠に比して増加すると考えられる。本剤中止後の妊娠に関しては、先天異常のリスクが著しく増加することは無いとする申請者の見解を否定するものではないが、本剤装用による影響が本剤除去後どの程度の期間持続するかは不明であり、少なくとも本剤使用終了直後は、本剤使用中と同様の胎児への影響を考慮する必要があると考える。胎児への影響は、LNGを局所に投与する本剤固有のものであり、提出された資料から見て本剤の有用性を否定するようなものではないが、避妊法の選択に際して、使用者に対し、適切に情報提供が行われるべきであり、また、市販後に出生児に対する影響も含めた妊娠・出産例の情報収集は必要と考える。出生児への影響に関する情報提供及び市販後の検討については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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、国内臨床試験において治験実施計画書からの逸脱(本剤の装着期間の延長等)、モニタリングの不備等が認められたが、重大な違反は認められなかったことから、機構としては、承認審査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（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の施設において、適格性の確認が不十分であった症例、治験実施計画書からの逸脱が認められた症例等が多数認められ、なおかつ、治験依頼者が治験実施計画書の遵守等を勧告していたにもかかわらず、その後の治験実施においても是正されていなかったことから、被験者の安全性確保及び治験責任医師の責務の観点から、当該施設における実施治験は重大な GCP 違反と考えられ、当該施設の全 10 症例が GCP 不適合とされた。その他、モニタリングの不備（以上、治験依頼者）、治験実施計画書からの逸脱（検査の未実施）、原資料と症例報告書の不整合、原資料の保管に関する不備（以上、実施医療施設）等が指摘されたが、GCP 不適合とされた 10 症例を削除した上で、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

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、国内臨床試験において有効性の主要評価項目とした妊娠率は本剤の目的に合致する客観的指標であり、1 年間装着における本剤の有効性及び安全性の情報は得られていると判断する。薬理作用及び既承認経口避妊薬等の成績より LNG の避妊効果は明確であること、放出試験等から予定する装着期間（5 年間）の LNG の放出挙動は確認され、参考となる 5 年間装着の海外臨床試験成績も存在すること、既に 5 年間装着用の同形態の IUD が国内で使用されていること等から、国内における本剤の臨床使用は可能と判断する。一方で、新しい形態の製剤であることを踏まえた適切な情報提供が必要であり、また、市販後に、想定される装着期間までの有効性、妊娠例のフォローアップも含めた十分な情報収集及び検討が必要であると判断する。

以上について、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 18 年 11 月 15 日

1. 申請品目

[販売名] ミレーナ
[一般名] レボノルゲストレル
[申請者] 日本シエーリング株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 11 月 25 日 (輸入承認申請)

2. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門協議での議論及びその後の検討を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 臨床データパッケージについて

本申請は、本剤 1 年間の装着による国内第Ⅲ相試験及び同様のプロトコルで実施された米国臨床試験成績の比較に基づき、海外臨床試験を外挿し、避妊を効能・効果とするものである。国内第Ⅲ相試験は非盲検非対照試験であり、ブリッジング対象試験との比較に基づいた本剤の有効性及び安全性の十分な評価は困難であるが、有効性の主要評価項目とされた客観的指標である妊娠率により有効性は示されたと判断され、安全性についても装着期間中の成績については国内外で大きな乖離は認められていないと判断されることから、国内第Ⅲ相試験を中心に評価し、海外臨床試験を参考とすることにより本剤の有用性を評価することが可能であるとの機構の考え方は、市販後における十分な情報収集の実施を前提として、専門協議において支持された。

(2) IUD との臨床的位置付けについて

専門協議において、本剤に関して IUD による避妊効果の説明が明確ではないとの意見が出され、機構は、効果及び用量の検討において、IUD による避妊効果をどのように考慮したのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。銅及び薬剤が付加されていない IUD は、サイズ又は形状により子宮内膜に接触する IUD の表面積を大きくすることで避妊効果を高めている。異なる形状の 2 種の IUD 使用による 1 年間の妊娠率を比較した報告では、より複雑な形状の IUD でより低い妊娠率 (100 婦人年あたり 2.7 人、他方の IUD では 18.3 人) を示したが、脱出する割合が増加した (Am J Obstet Gynecol 109:771-774,1971)。本剤で使用している T 型フレームは、100 婦人年あたり 18.3 人の妊娠率を示した IUD を原型としてデザインされたものであるが、これに LNG を付加し、十分な避妊効果を得ることを可能にした。本剤の避妊効果には、IUD そのものの作用もある程度寄与していると考えるが、上述のように IUD のみで十分な避妊効果を得ることは困難であることが判明したことから、本剤の用量検討には LNG 初期放出速度のみをパラメータとして用い、本剤のサイズ、形状等の IUD そのものによる避妊効果についての検討は行わなかった。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 用法・用量及び継続使用期間について

海外臨床試験における本剤の避妊効果は 5 年間安定し、また、放出速度試験により LNG の 5 年間の放出挙動が確認されている。本剤の脱出及び有害事象の発生は装着 1 年以内で多く、その後は減少する傾向が認められ、1 年目までのデータについては、国内外臨床試験で有効性及び安全性において重大な相違は認められないと判断し、国内においても、申請用法・用量及び 5 年を超えない継続使用期間の設定は可能であるとした機構の判断は、専門協議において支持された。

(4) 安全性について

①骨盤内炎症性疾患 (PID) のリスクについて

専門協議において、帝王切開術や子宮筋腫核出術、子宮内掻爬術等の既往のある患者について、本剤装着後に子宮穿孔、骨盤内炎症が起こりうることも考慮した注意喚起が必要であるとの意見が出され、機構は、骨盤内手術等の既往のある女性に対する注意喚起を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、骨盤内手術後の女性では、本剤の装着時に子宮穿孔や感染のリスクが高くなる可能性を否定することはできないことから、骨盤内手術（帝王切開術、子宮筋腫核出術等）後の女性では本剤装着前に術部の回復を確認する旨の注意喚起を使用上の注意に追加すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

また、専門協議において、除去糸を介した装着中の感染の可能性に対する検討内容の確認が必要との意見が出され、機構は、除去糸の微生物学的安全性を検討した試験成績があれば提出し、除去糸の材質・構造を踏まえて本剤装着中の感染の可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の除去糸そのものを用いた微生物学的安全性を検討した試験成績はないが、本剤の除去糸は、同じ T 型フレームを用いた既存の IUD (NOVA-T 及び NOVA-T380) で使用されている除去糸と同じであり、これら同型のフレームと除去糸の使用実績から、本剤についても感染のリスクが上昇することはないと判断している。米国において、1970 年代に他の IUD と比較して PID の発症リスク及び卵管障害による不妊に至る率が高いと報告された IUD (Dalkon Shield: 本邦へは導入されなかった製品) の問題後、IUD 等の子宮内避妊方法の使用と感染についての種々の研究及び考察が行われ、“New Attention to the IUD” (Population Reports, Series B, No7, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Feb 2006) では、それらの結果を踏まえ、IUD 使用者に占める PID の発現率は低く、PID のリスクが最も高い時期は IUD 装着後の数週間である旨説明している。本剤の除去糸のループ部分は挿入管内にあり、挿入中の細菌汚染のリスクを避けられるように設計されていること、また、本剤の除去糸は不燃糸であり、糸そのものの材質によって毛細管現象による上行感染等を引き起こすことはないと考えられる。本剤の臨床試験（避妊効果の評価を目的とした 12 試験報告書）で重篤な感染性の疾患（骨盤内感染、卵管炎、子宮内膜炎）は 38 症例に認められたが、3 ヶ月目までが 19 例、1 年目までが 9 例、2 年目以降 5 年目まではそれぞれ 6、2、1、1 例ずつであった。装着者全体に対する 2 年目以降の各事象の発現率はそれぞれ 0.1% 未満であり、長期間の装着中の感染の発現頻度は子宮内避妊法を使用していない女性における発現率と同程度と考える。装着直後の感染症の報告については、挿入管の使用にもかかわらず、挿入時の細菌感染の可能性を完全に避けることはできないことを示しており、医師に装着方法及び注意喚起の遵守に関する情報提供を確実に行う必要がある。

機構は、上記の回答を了承するが、市販後に本剤長期間使用時の PID に関連する情報収集は必要と考える。

②妊娠について

専門協議において、添付文書における本剤装着中の妊娠例への対応に関する記載は明確とは言えず、子宮外妊娠及び子宮内妊娠の場合に分けて、明確に記載する必要があるとの意見が出された。

機構は、海外の添付文書及び既存の IUD における情報提供も参考に、子宮外妊娠及び子宮内妊娠の場合を区別して、添付文書中の関連する各項の記載について再検討するよう求めた。

申請者は、本邦の IUD 及び海外の添付文書における妊娠に関する記載内容を参考とし、以下の記載整備を行うと回答した。重要な基本的注意の項に、副作用の可能性及び他の避妊法同様に本剤による避妊効果は必ずしも 100% ではない旨を記載し、妊娠の可能性を考慮し、受診が必要な場合として、前回の月経から 6 週間以内に月経が起らない場合や、悪心、嘔吐、食欲不振等の妊娠を疑う徴候が見られたとき及び月経遅延時の下腹部痛又は無月経の女性で出血が始まる等、子宮外妊娠を疑う徴候が見られたときを記載し、妊娠が認められた時の対応として本剤を除去する旨を明記し、併せて臨床成績及び妊婦、産婦、授乳婦への投与の項を参照するよう記載を整備する。本剤使用中の妊娠例への対応は、重大な副作用の項及び妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項において、子宮外妊娠及び子宮内妊娠の場合に分けて

以下のように記載を整備する。子宮外妊娠の場合、速やかに本剤を除去し必要な処置を行う旨を記載する。子宮内妊娠の場合、使用者には本剤の除去や子宮ゾンデ診は自然流産に至ることがあることを説明の上、原則として本剤を除去する旨、及び黄体ホルモンの局所的曝露による胎児への影響を完全に否定することはできないため、使用者に十分に説明した上、妊娠の中断も考慮する旨、並びに妊娠の継続を希望し本剤が除去できない場合は、妊娠の経過をよく観察し、使用者に対して流産や早産の危険性及び黄体ホルモンの胎児への曝露、早産により起こり得る胎児への影響を説明し、インフルエンザ様の症状、発熱を伴う腹部仙痛、出血等の妊娠の合併症を示唆する異常が見られた場合は直ちに受診するよう指導する旨を記載する。

機構は、以上の回答を了承した。

③胎児・出生児への影響等について

専門協議において、本剤使用中に妊娠に至った場合、局所的な曝露が原因となり、児に先天異常又は発育異常が生じる可能性が自然妊娠に比して高くなると考えられることから、海外でのこれまでの使用経験等も踏まえ、比較的高濃度の黄体ホルモン剤の胎児への影響について整理し、添付文書の記載についても再検討する必要があるとの意見が出され、機構は、申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。心臓・四肢等の先天性異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が1970年代に報告されているものの、一方で、因果関係はなかったとする調査結果も報告されており、黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係について明確な見解は得られていないとされている（厚生省医薬品情報 No.5 昭和51年12月）。黄体ホルモン剤の海外添付文書では、因果関係は不明としながらも出生児異常の報告が経口避妊薬と同様に記載され、黄体ホルモン剤の国内添付文書では、黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産についての注意喚起がなされている。本剤についても関連性を完全に否定できないことから、添付文書中の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に、黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係について、いまだ確立されたものではないものの、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている旨の記載を追加する。

機構は、以上の回答を了承した。

また、機構は、女性生殖器疾患等を有する女性への注意喚起の内容について専門協議において確認を行い、さらに、専門協議における議論を踏まえ、子宮腔長が比較的短い使用者への注意喚起、副作用の項の「月経異常」の具体的な内容の記載等について申請者に対応を求め、添付文書における記載が整備された。

(5) 市販後の情報収集について

専門協議において、市販後に想定される5年間の装着における有効性、及び妊娠例のフォローアップも含めた十分な安全性の検討が必要であるとの意見、装着後回収された製剤中の薬剤の残存量に基づき実際の投与量の確認が必要であるとの意見、本剤に係る市販後の調査では、装着後の受診率が高くないことが懸念されることから、調査方法の工夫が必要であるとの意見等が出された。

機構は、予定する症例数の調査対象者の情報が調査期間中確実に収集されるような調査計画及び重点的に検討する項目を示すよう求めた。

申請者より、概略以下のような計画案が提出された。本剤の使用者にとって、調査の対象者であるか否かにかかわらず、定期検診の受診を忘れないようにすることが重要であり、来院の必要性の自覚を促すよう、定期検診の必要性及び検診日、定期検診以外にも危惧を感じたら産婦人科を受診する旨を使用者用説明文書に記載し、さらに携帯版のカード及び本人より登録された電子メールアドレスへの検診日のリマインダーサービスを行う。調査は中央登録方式にて対象者を登録し、装着後から調査期間終了まで調査票を用い、調査施設への定期訪問により調査対象者の情報を収集し、中止（除去）・脱落（経過観

察不可能)時又は装着継続例では定期的に調査票を回収する。医師に対しては、調査対象者に上記サービスの活用を求める等、定期受診を促進するよう文書等にて依頼を行う。

調査は、予定症例数 500 例で実施し、使用実態下における副作用の発現状況を把握し、有効性及び安全性に影響を与えると考えられる要因について検討する。重点検討項目として、装着期間中の妊娠の有無及び妊娠が報告された症例について無効の要因(脱出等)を調査する。本剤装着期間中に妊娠した場合、別途「使用成績調査妊娠追跡調査票」を用いて妊娠の経過(妊娠確認日、推定受胎日、母体又は胎児の状態等)、妊娠の転帰(分娩の有無、分娩流産日、分娩方法等)及び出生児の所見(性別、身長、体重、先天性異常等)について調査する。PID については、調査票に「骨盤内炎症性疾患の有無」の項目を設け調査する。装着後回収された製剤中の LNG 残存量を測定し、投与量の確認及び測定結果と発現した事象並びに妊娠との関連について検討する。

機構は、申請者が提示したこれら市販後の計画案は概ね妥当であると考えるが、実施方法等の詳細については引き続き検討が必要であり、調査が適正に遂行されるよう十分な方策・実施体制の確立が重要と考える。

(6) 使用者用説明文書について

専門協議において、本剤使用に関する種々の注意事項は、使用者本人に明確に伝わる事が重要であり、添付文書とは別に使用者用説明文書を用意すべきであるとの意見が出された。

機構は、避妊法選択時に考慮すべき本剤のリスク/ベネフィット及び本剤使用中に特に注意すべき事項を適切に伝達することが可能となるよう、使用者用説明文書の記載内容について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用者用説明文書の作成を予定しており、指摘を踏まえ、説明文書を以下のとおり整備する。本剤と他の避妊法のリスク/ベネフィットを記載し、理解を促した上での選択を促すこととする。また、本剤の避妊効果が 100%ではないことの説明、そのリスクや妊娠の徴候、本剤で起こりうる副作用、並びに装着中の定期検診及び受診が必要な症状について記載し、必要な情報を確認しやすくする。定期検診日については、裏表紙にくるように配置し、医師が使用者用説明文書を手渡す際に記入し、ページを開かなくても確認できるようにする。さらに、使用者用説明文書とは別に、検診が必要な症状、定期検診日及び情報収集手段(インターネットのサイト情報)等を記した携帯版のカードを作成し、何等かの必要が生じた場合に、随時使用者が確認できるようにする。

機構は、申請者が提示した使用者用説明文書(案)の内容は概ね妥当であると考える。

(7) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

4 頁 6 行目 銅付加 IUD として承認され → 既承認の銅付加 IUD の構成部品として

4 頁 10~11 行目 [] [] → ポリジメチルシロキサン硬化エラストマーM (PDMS 硬化エラストマーM)

4 頁 12 行目 [] → []

4 頁 42~43 行目 赤外線吸収スペクトル → 赤外吸収スペクトル

5 頁 5 行目 []、[] → []、[]、[]

5 頁 20、22 行目 in-vitro 長期放出試験法 → in-vitro 長期放出速度試験

5 頁 43 行目 [] → []

7 頁 11 行目 LNG 及び [] → []

7 頁 27 行目 IUD 本体 → T 型フレーム

11 頁 9、15 行目 0.3mg → 0.03mg

11 頁 13 行目 0.03~1.5mg/kg → 0.03~1.5mg

11 頁 28~29 行目 妊娠ラットに 1 日 1 回 21 日間反復投与したとき、単回投与と比較して放射能の残存

- 傾向は認められなかった。 → 削除
- 11 頁 35 行目 (3 α 、5 β 及び 3 α) → (3 α 、5 β 及び 3 β)
- 12 頁 42 行目 遺伝毒性試験、皮膚感作性試験 → 遺伝毒性試験、細胞毒性試験、皮膚感作性試験
- 13 頁 5、21、36 行目 LNG 放出量 → LNG 放出速度
- 13 頁 25～26 行目 子宮内膜表層の壊死を特徴とする → 削除
- 13 頁 44 行目 マウス、ラット及びウサギ器官形成期投与 → マウス及びラット器官形成期投与
- 14 頁 2～3 行目 膣開口の早期化及び出生児の精子未形成 → 膣開口の早期化及びラット器官形成期前半期投与試験 (LNG として 0.05、0.5mg/kg) の NG 1mg/kg (LNG として 0.5mg/kg) 投与では出生児の精子未形成
- 18 頁 35 行目 ■ → ■
- 19 項 4 行目 ■% ■■■■■ 溶液 → ■% ■■■■■ 溶液
- 19 頁 38 行目 製剤 B → 製剤 C
- 19 頁 39 行目 製剤 C → 製剤 B
- 20 頁 12 行目 57±24 → 57±34
- 22 頁 27 行目 111.1±41.4 → 118.1±41.4
- 23 頁 26 行目 67 施設 → 66 施設
- 23 頁 27 行目 66 施設 → 65 施設
- 24 頁 5 行目 PID は 0.2% (1 例) → PID は 0.4% (2 例)
- 24 頁 11 行目 臨床検査値の異常変動 → 安全性上問題となる臨床検査値の異常変動
- 24 頁 30 行目 他の個人的理由 45.7% → 他の個人的理由 9.1%
- 24 頁 31 行目 26.6% → 5.5%、14.9% → 3.0%、9.6% → 1.9%、8.5% → 1.8%
- 24 頁 32 行目 4.3% → 0.9%、1.1% → 0.2%
- 26 頁 14 行目 妊娠の計画 (12.8%) → 妊娠の計画 (12.2%)
- 27 頁 12 行目表 15 段目 IUD 合併 → IUD 合併症
- 33 頁 21 行目 報告書 B078 (20～38 歳) → 報告書 AY99 (17～42 歳)
- 35 頁 32 行目 子宮外妊娠であることが多いため → その約半数が子宮外妊娠であるため

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本剤は新投与経路医薬品に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが妥当であると判断する。また、生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果] 避妊

[用法・用量] 本剤 1 個を子宮腔内に装着する。