

ノルレボ錠 0.75mg
(レボノルゲストレル)

CTD 第2部

2.5 臨床に関する概括評価

株式会社そーせい

略語及び専門用語の一覧

略語	英名	和名
AAG	α_1 -acid glycoprotein	α_1 -酸性糖たん白
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	血中濃度時間曲線下面積
Baso	Basocyte	好塩基球
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CAS	Chemical Abstracts Service	ケミカルアブストラクツサービス
CBG	cortisol-binding globulin	コルチゾール結合グロブリン
CEU	Clinical Effectiveness Unit	クリニカルエフェクティブネスユニット
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CPK/CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
C _{max}	maximum measured concentration	最高血中濃度
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
E2	estradiol	エストラジオール
EC	emergency contraception	緊急避妊
Eosino	Eosinocyte	好酸球
FDA	Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Services	米国食品医薬品局保健・人的サービス局
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GOT	glutamic-oxaloacetic transaminase	グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic-pyruvic transaminase	グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	B型肝炎表面抗原
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HRA	Laboratoire HRA Pharma	フランス HRA 社
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IUD	intrauterine device	子宮内（避妊）器具
INN	International Non-proprietary Names	国際一般名称
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	医薬品一般名称
Kel	elimination rate constant	消失速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
LH	luteinizing hormone	黄体化ホルモン、黄体形成ホルモン
LNG	levonorgestrel, d-norgestrel	SOH-075 原薬のレボノルゲストレル
LLT	Lowest Level Term	MedDRA 下層語
Lymph	lymphocyte	リンパ球
MedDRA	MedDRA/J Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版



略語	英名	和名
Mono	monocyte	単球
Neut	neutrophil	好中球
NGM	Norgestimate	
P4	progesterone	プロゲステロン
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred Term	MedDRA 基本語
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SOC	System Organ Class	MedDRA 器官別大分類
$t_{1/2}$	the elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血中濃度時間
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> hemagglutination test	梅毒トレポネーマ (TP) 感作赤血球凝集試験、トレポネーマ抗原間接赤血球凝集試験
UPSI	unprotected sexual intercourse	避妊を講じていない性交
WHO	World Health Organization	世界保健機関

本承認申請資料の臨床データパッケージとした臨床試験の一覧

略称	試験内容
報告書 WHO2002	WHO が実施した緊急避妊を要する女性を対象とした多施設共同二重盲検比較試験
報告書 075-02	株式会社そーせい が 20 年に国内で実施した緊急避妊を要する女性を対象としたランダム化非盲検試験
報告書 075-01	株式会社そーせい が 20 年～20 年に国内で実施した第 I 相試験
報告書 WHO1998	WHO が実施した緊急避妊を要する女性を対象とした多施設共同二重盲検比較試験
報告書 UK/Norlevo/98/001	HRA 社が 19 年に英国で実施した緊急避妊を要する女性を対象とした第 III 相試験
報告書 MR37/98	HRA 社が 19 年に実施した Postinor® と本剤 (Vikela®) との生物学的同等性検証の試験
報告書 HRA-99-101	HRA 社が 19 年に実施した薬物動態試験
報告書 PPC2002	米国 The Population Council が実施した薬物動態試験

有効性の主要な評価項目の一覧と定義

評価項目	定義
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	(妊娠予定数－実際の妊娠例数) ÷ 妊娠予定数 × 100 (%)
妊娠予定数	Wilcox の変法などに基づく妊娠例数の推定値

海外緊急避妊薬の商品名一覧

商品名	内容
Duofem®	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル 0.75 mg 錠商品名
Norlevo®	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル 0.75 mg 錠商品名
Postinor®	Gedeon Richter 社製レボノルゲストレル 0.75 mg 錠商品名
Vikela®	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル 0.75 mg 錠商品名

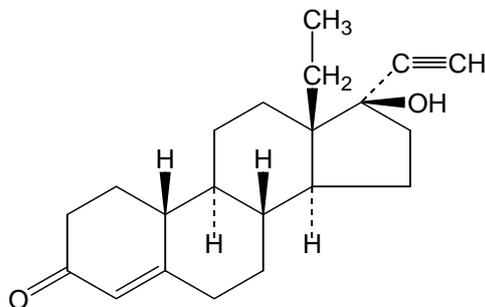
レボノルゲストレルの化学式及び構造式

化学名 : 13 β -ethyl-17 β -hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

一般的名称 : レボノルゲストレル (JAN)

: Levonorgestrel (INN)

構造式 :



分子式 : C₂₁H₂₈O₂

分子量 : 312.45

CAS 登録番号 : 797-63-7

治験成分記号 : SOH-075



2.5 臨床に関する概括評価の目次

2.5.1	製品開発の根拠	1
2.5.1.1	薬理学的分類	1
2.5.1.2	目標適応症(申請効能・効果)	1
2.5.1.3	科学的背景	1
2.5.1.3.1	緊急避妊(EC: emergency contraception)の定義	1
2.5.1.3.2	緊急避妊薬の開発が必要となる疫学的背景	2
2.5.1.3.3	緊急避妊薬	3
2.5.1.4	SOH-075 の臨床開発計画	5
2.5.1.4.1	SOH-075 の海外における開発の経緯	5
2.5.1.4.2	SOH-075 の本邦における臨床開発の経緯	5
2.5.1.4.3	国内第 I 相臨床試験実施計画	6
2.5.1.4.4	国内第 III 相臨床試験実施計画	7
2.5.1.4.5	日本の承認申請における臨床データパッケージ案及びその設定根拠	7
2.5.1.4.6	規制当局との対面助言相談経緯	7
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	1
2.5.2.1	市販予定製剤と治験用製剤の相違	1
2.5.2.2	市販予定製剤の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられる生物学的利用率に関する問題点	1
2.5.2.2.1	SOH-075 の生物学的利用率	1
2.5.2.2.2	SOH-075 の生物学的同等性	1
2.5.2.2.3	嘔吐等の有害事象・副作用による体外への製剤の排泄	1
2.5.2.2.4	食事による影響	2
2.5.2.2.5	薬物相互作用による影響	2
2.5.3	臨床薬理の概括評価	1
2.5.3.1	薬物動態	1
2.5.3.1.1	SOH-075 の血中薬物動態	2
2.5.3.1.2	排泄	5
2.5.3.1.3	内因性要因及び外因性要因を考慮した薬物動態	6
2.5.3.1.4	たん白結合を含む分布	6
2.5.3.1.5	代謝経路	6
2.5.3.1.6	他の医薬品又は物質との臨床的 PK 相互作用	7



2.5.3.2	薬力学	8
2.5.3.2.1	作用機序	8
2.5.3.2.2	効果の発現、持続及び消失	8
2.5.3.2.3	好ましい又は好ましくない薬力学的効果並びに投与量又は血中濃度との関係 (PK/PD)	8
2.5.3.2.4	推奨する投与量及び投与間隔を裏付ける薬力学	8
2.5.3.2.5	他の医薬品又は物質との臨床的 PD 相互作用	9
2.5.3.2.6	遺伝的に起こりうる PD 反応の差異	9
2.5.4	有効性の概括評価	1
2.5.4.1	有効性の臨床評価データパッケージ	1
2.5.4.1.1	臨床評価データパッケージの概要	1
2.5.4.1.2	GCP 及び関連法規の遵守	2
2.5.4.2	試験デザイン	2
2.5.4.2.1	選択基準及び除外基準	2
2.5.4.2.2	人口統計学的特性及び他の特性	3
2.5.4.2.3	評価項目	3
2.5.4.2.4	対照群の選択	3
2.5.4.2.5	盲検化	3
2.5.4.2.6	ランダム化	3
2.5.4.2.7	治験薬投与期間	4
2.5.4.2.8	試験実施時期	4
2.5.4.3	対象となった被験者集団の特性	4
2.5.4.4	統計学的手法及び試験結果の解釈に影響を与えると考えられる種々の問題点	4
2.5.4.5	適応症ごとの有効性と用法及び用量の関係	4
2.5.4.6	臨床データの新地域への外挿の可能性	5
2.5.4.7	長期使用医薬品における用法・用量の根拠	5
2.5.4.8	血中濃度モニタリングによる治療成績改善データ及び至適血中薬物濃度範囲を示すデータ	5
2.5.4.9	観察された効果の臨床的意義	6
2.5.4.10	その他の臨床的意義: 適正使用方法の検討	7
2.5.5	安全性の概括評価	1
2.5.5.1	SOH-075 の属する臨床薬理学的分類に特徴的な有害事象	1
2.5.5.2	特定の有害事象を調査するためにとられた方法	1
2.5.5.3	非臨床での毒性学的情報及び製品の品質に関する情報	2
2.5.5.3.1	非臨床での毒性学的情報	2
2.5.5.3.2	製品の品質に関する情報	2



2.5.5.4	投与対象となった患者集団の特徴と曝露の程度	3
2.5.5.4.1	投与対象となった患者集団	3
2.5.5.4.2	曝露の程度	4
2.5.5.5	比較的好くみられた有害事象	4
2.5.5.6	重篤又は他の重要な有害事象	6
2.5.5.6.1	死亡例	6
2.5.5.6.2	重篤な有害事象	6
2.5.5.6.3	その他の重大・重要な有害事象	6
2.5.5.7	各試験結果の類似性及び相違点、並びに安全性評価に及ぼす影響	8
2.5.5.7.1	部分集団における有害事象の発現割合の差異	10
2.5.5.8	用法・用量と有害事象の関連	11
2.5.5.9	長期投与時の安全性	11
2.5.5.10	有害事象の予防、軽減及び管理方法	11
2.5.5.10.1	投与禁忌	11
2.5.5.10.2	慎重投与	11
2.5.5.10.3	高齢者への投与	12
2.5.5.10.4	妊婦、産婦及び授乳婦等への投与	12
2.5.5.10.5	小児等への投与	12
2.5.5.11	過量投与	12
2.5.5.12	海外における市販後使用経験	13
2.5.5.13	他地域で得られたデータの新地域への外挿	13
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	1
2.5.6.1	有効性に関する特長	1
2.5.6.1.1	臨床開発を通じて確認・検証された SOH-075 の高い緊急避妊効果	1
2.5.6.1.2	国際的な臨床使用経験により裏付けられたレボノルゲストレル単独療法 (SOH-075) の高い緊急避妊効果	1
2.5.6.1.3	SOH-075 の本邦における緊急避妊薬としての位置づけ	3
2.5.6.2	安全性に関する特徴	4
2.5.6.2.1	臨床開発を通じて確認・検証された SOH-075 の安全性のプロファイル	4
2.5.6.2.2	国際的な臨床使用経験により裏付けられたレボノルゲストレル単独療法 (SOH-075) の安全性	4
2.5.6.2.3	安全性に関するその他の所見	4
2.5.6.3	本邦における緊急避妊薬の適正使用について	5
2.5.6.4	ベネフィットとリスクに関する結論	7
2.5.7	参考文献	1



2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

SOH-075 は、有効成分として合成黄体ホルモンであるレボノルゲストレル (levonorgestrel : 以下、LNG) を 1 錠中に 0.75 mg 含有する白色素錠である。SOH-075 は添加物として軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物及びポビドンを含有する。SOH-075 はフランス Laboratoire HRA Pharma 社 (以下、HRA 社) から導入された緊急避妊薬 (導入元商品名 Norlevo[®]) である。

なお、レボノルゲストレルはノルゲストレルの光学活性体であり、本邦において承認・市販されている経口避妊薬中にエチニルエストラジオールとの配合剤 (1 錠中の含有量 0.05mg ~ 0.125 mg) として含有されている。

2.5.1.2 目標適応症(申請効能・効果)

SOH-075 の目標適応症は、「緊急避妊」である。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 緊急避妊(EC:emergency contraception)の定義

WHO (World Health Organization) の定義¹⁾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。」としている。

また、WHO は緊急避妊法として、レボノルゲストレル 1.5 mg の 1 回経口投与を推奨¹⁾している。



2.5.1.3.2 緊急避妊薬の開発が必要となる疫学的背景

1994年、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）」³⁵⁾との提言がなされ、翌1995年には、ベラージオにて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の確立を推奨する」^{36,37)}という合意声明文が採択された。また、人工妊娠中絶を回避するため、後述するように種々の緊急避妊薬が1960年代から開発され承認・販売されている。

これに対して、本邦では2007年に至っても人工妊娠中絶件数は256,672件にものぼり、人工妊娠中絶実施率（15～49歳の女子人口千対）も9.3と高率であった²⁾。

その要因として、

- 避妊教育や性教育の立ち遅れなどにより正しい知識が普及されていないこと
- 国民に最も選択されているコンドームによる避妊の限界
- 低用量経口避妊薬（ピル）、子宮内避妊用具（IUD）及び子宮内避妊システム（IUS）等の近代的避妊法の認知度及び使用率が低いこと

等が考えられる。

その結果、人工妊娠中絶件数の多さに顕れるように、多くの女性が望まない妊娠に至っており、母体への危険性を伴う人工妊娠中絶を最終選択せざるを得ないのが本邦の現状である^{3,4)}。

安全かつ有効な緊急避妊法が本邦でも承認され利用可能になれば、望まない妊娠を回避し、母体への危険性を伴い生命倫理上も問題となる人工妊娠中絶を減らす手段を提供できる^{5,6)}。

以上の状況を鑑み、日本家族計画協会、日本助産婦協会（現日本助産師会）は「緊急避妊薬の日本への導入に関する要望書」を厚生労働大臣宛に提出（平成14年4月11日）した。加えて、衆議院厚生労働委員会において「WHOによる臨床試験結果や海外治験結果を活用することを含めて、本邦における十代の人工妊娠中絶の多さを鑑み緊急避妊薬の早期導入の必要性があること」が重ねて確認された。また、警察庁及び警視庁は性犯罪被害者に対する緊急避妊薬の提供を認め、費用の支給を行うことを示した³⁸⁾（2006年）。

以上のとおり、倫理、科学、財政等の多角的な懸案事項を解決するため、本邦における緊急避妊薬の開発が各界から求められている。



2.5.1.3.3 緊急避妊薬

2.5.1.3.3.1 SOH-075 の作用機序

グッドマン・ギルマン薬理書（第 11 版）⁷⁾によれば、緊急避妊薬ピルの作用機序を「複数の機序がこれらの薬物の効力に寄与すると考えられるが、それらの正確な寄与については不明である。いくつかの研究では、排卵が抑制されるかあるいは遅延することが示されているが、関与すると考えられる他の機序には以下のものがある。すなわち、着床に対する子宮内膜の受容性の変化、妊娠を維持する黄体機能の妨害、精子の進入を減少させる頸管粘液の産生、精子・卵子や受精卵の卵管輸送の変化、あるいは受精への作用である。しかし、緊急避妊は着床が成立した後の妊娠を中断しない。」としている。

また、WHO¹⁾によれば、レボノルゲストレルによる緊急避妊の作用機序を「レボノルゲストレル緊急避妊薬は排卵を抑制する。排卵後に投与した場合は、子宮内膜や黄体ホルモンレベルに検知可能な効果は認められない。レボノルゲストレル緊急避妊薬は着床成立後は有効性を認めず、妊娠を中断しない。」としている。



2.5.1.3.3.2 緊急避妊薬の開発・承認・販売状況

(1) 海外における緊急避妊薬の開発・承認・販売状況

海外においては、ホルモン剤による多くの緊急避妊法⁸⁾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の5日間経口投与」が用いられた。しかし、悪心、嘔吐など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らは、エチニルエストラジオール単独療法に比べて副作用が少ない「エチニルエストラジオール0.1 mgとdl-ノルゲストレル1.0 mgの配合処方」の1回経口投与が緊急避妊に有効であることを報告³⁹⁾し、その後「性交後72時間以内に1回経口投与し、更に12時間後に再経口投与」に改良されたYuzpe法を1977年と1982年に報告、以来適応外使用となるものの、Yuzpe法は緊急避妊のための標準的な方法として広く利用されてきた⁹⁾。

一方、「レボノルゲストレル0.75 mgを性交後72時間以内に1回経口投与し、12時間後に再び経口投与」とするレボノルゲストレル単独療法も緊急避妊薬として海外において長い間使用されていた。1982年にはSeregelyらにより、性交後1時間以内にレボノルゲストレル0.75 mg (d-ノルゲストレル) 1錠を経口投与したとき有効性が確認されたとの報告^{10, 11, 12)}がなされた。しかしながら、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年にはWHOタスクフォースの「性交後8時間以内にレボノルゲストレル0.75 mg 1錠を経口投与し、その24時間後に2錠目を経口投与」による多施設試験が実施された。その結果、妊娠率は0.8% (2/259例)であり、悪心、頭痛などの発現は被験者の20%以内であった¹¹⁾。

これらの報告を受けて、1993年に香港家族計画協会は、WHOの援助の下に、Yuzpe法(性交後48時間以内に0.05 mg エチニルエストラジオールと0.25 mg レボノルゲストレルの配合錠2錠を経口投与し、12時間後にさらに2錠を経口投与)とレボノルゲストレル単独療法(性交後48時間以内に0.75 mg・12時間間隔・2回経口投与)の比較臨床試験¹³⁾を実施した。その結果、妊娠率はYuzpe群が2.6% (9/347例)、レボノルゲストレル群が2.4% (8/331例)であり、両群間に統計学的な有意差は認めなかった。また、悪心、嘔吐及び疲労の副作用発現割合はYuzpe群に比較してレボノルゲストレル群の方が低く、統計学的な有意差が認められた。

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)」³⁵⁾との提言が採択され、1995年にベラージオにて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の確立を推奨する」^{36,37)}との合意声明文が採択された。

このような国際的社会的要求を受けて、WHOは、Yuzpe法とレボノルゲストレル単独療法の国際大規模多施設共同によるランダム化二重盲検比較試験を計画し、14カ国21施設で実施した(5.3.5.1.2、報告書WHO1998)。その結果、有効性及び安全性においてレボノルゲストレル単独療法はYuzpe法より優れていることが示された。

その後、レボノルゲストレル0.75 mg含有錠が海外各国で発売され、性交後72時間以内に1錠目を経口投与し、その12時間後に2錠目を経口投与する用法で使用されるうちに、2回目服薬が遵守されない問題が発生した。そこで再び、WHOは、性交後120時間以内にレボノルゲストレル0.75 mg錠・2錠・1回経口投与における有効性と安全性の検討を目的とする、国際大規模多施設共同、ランダム化二重盲検比較試験を10カ国15施設で実施した(5.3.5.1.2、報告書WHO2002)。その結果、1.5 mg・1回経口投与の有効性は0.75 mg・2回経口投与と同程度であり、主な副作用の発現割合は同程度であった。この結果を受け、更にコンプライアンス向上の観点から、その後1.5 mg処方が世界的に推奨されることとなった。なお、両WHO試験には(日本人以外の)アジア系被験者が多数参加している。

前述のWHO主宰の治験結果を申請資料に用いることにより、本剤及び同様のレボノルゲストレル0.75 mg錠は海外各国で承認・販売されている。また、本剤はEUを中心とする約30カ国では処方薬ではない一般用医薬品として販売されている。



(2) 本邦における緊急避妊法の状況

本邦において承認された緊急避妊薬はない。そのため、適応外処方として医師個人の医学的判断により緊急避妊薬以外の適応症のホルモン剤が転用されているのが現状である。

日本家族計画協会の北村¹⁴⁾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以下を紹介しているが、Yuzpe法は副作用の発現割合の高さから推奨には値せず、レボノルゲストレル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。

- 月経困難症及び月経周期異常の治療薬であるプラノバル®（エチニルエストラジオール 50 µg とノルゲストレル 0.5 mg の合剤）の転用として、性交後 72 時間以内と 12 時間後に各 2 錠経口投与する（Yuzpe 法）。
- 経口避妊薬の転用として、マーベロン®^{注1)}を性交後と 12 時間後に各 3 錠経口投与。
- 経口避妊薬であるトリキュラー®、アンジュ®、トライディオール®のレボノルゲストレルを最も多く含有する 12～21 番目^{注2)}の錠剤を性交後と 12 時間後に各 4 錠経口投与。

注 1：1 錠中に有効成分としてデソゲストレルを 0.15 mg、エチニルエストラジオールを 0.03mg を含有

注 2：各経口避妊薬の該当する錠剤（12～21 番目）の有効成分及び含量を下表に示す。

製品名	1 錠中の有効成分及び含量
トリキュラー®	レボノルゲストレル 0.125mg エチニルエストラジオール 0.030mg
アンジュ®	
トライディオール®	

2.5.1.4 SOH-075 の臨床開発計画

2.5.1.4.1 SOH-075 の海外における開発の経緯

HRA 社は、報告書 WHO1998 で使用された Gedeon Richter 社のレボノルゲストレル 0.75 mg 錠（Postinor®）と HRA 社が開発したレボノルゲストレル 0.75 mg 錠（Vikela® : Norlevo®及び SOH-075 と同一製剤）との生物学的同等性試験（5.3.1.2.1、報告書 MR37/98）により両製剤間の生物学的同等性を確認し、報告書 WHO1998 を主要な評価資料としてフランスにおいて販売承認申請を行った。Norlevo®（LNG 0.75 mg）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、同年 5 月 30 日に発売を開始し、翌日 5 月 31 日には一般用医薬品として発売された。その後、2000 年 3 月 27 日に EU における相互承認を取得した。

Norlevo®（LNG 0.75 mg）の発売当初の用法・用量は「十分な避妊措置を講じない性交後遅くとも 72 時間以内に最初の 1 錠を、その 12-24 時間後に 2 錠目を服用すること。」であった。その後、1.5mg・1 回経口投与による臨床試験結果（報告書 WHO2002）に基づき、コンプライアンスの向上を図るため用法・用量を「十分な避妊措置を講じない性交後遅くとも 72 時間以内に 0.75mg 製剤 2 錠を服用すること。」とする 1.5 mg・1 回経口投与の承認を EU から 2003 年 4 月 30 日に取得した。また、フランスにおいて 2004 年 4 月 19 日に 1.5mg 錠の販売承認を取得し、2005 年 11 月 15 日に販売を開始した。

2010 年 4 月現在、本剤（0.75 mg 錠）及び 1.5 mg 錠は Norlevo®、Vikela®、Duofem®等の商品名で欧州、アジア、アフリカ等、海外 54 カ国で承認、46 カ国で販売されており、0.75mg 錠及び 1.5mg 錠の累計出荷数は■■■■例分（使用例数とは異なる）である。

以上のとおり、SOH-075（Norlevo® : LNG 0.75 mg）を含むレボノルゲストレル錠は、各国において長年、多数の女性に対して使用されており、その有効性と安全性は海外での疫学研究を通じて科学的（及び倫理的）に確認・検証されている（2.5.6.1.2 及び 2.5.6.2.2 参照）。

2.5.1.4.2 SOH-075 の本邦における臨床開発の経緯

株式会社そせいはいは 20■■年に HRA 社から SOH-075（導入先名称 : Norlevo® : LNG 0.75 mg）を導入し、本邦において緊急避妊薬として開発計画の立案、準備を開始した。



SOH-075 の開発に際して、20 年 月 日に に関する対面助言相談（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）を実施し、加えて海外で実施された WHO の 2 つの国際大規模多施設共同臨床試験（報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998）、HRA 社が英国で実施した忍容性を主要評価項目とした海外第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.2.1、報告書 UK/Norlevo/98/001）及び入手可能な国内公表論文成績等の各成績を適切に評価し、国内で必要と考える臨床試験について再検討した。

20 年 月 日、 、 相
談（対面助言相談）を実施した。その結果、 「 」と

の結論を得た（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）。

前述の治験相談の結果を受け、国内第Ⅰ相臨床試験の開始までに計画した非臨床試験を終了し、適切な結果が得られたと判断したことから、20 年 月から 20 年 月まで国内第Ⅰ相臨床試験を実施した。

その後、20 年 月 日、承認申請の非臨床データパッケージ構成、 について 相談（対面助言相談）を実施した結果、「非臨床データパッケージ案については特段の問題はないと考える。また、本薬の有効性及び安全性の評価の主要な対象は WHO が実施した国際大規模多施設共同比較試験になる。したがって、国内第Ⅲ相臨床試験は、緊急避妊を必要とする女性を対象として、SOH-075 の適正使用方法を検討するための情報収集という目的で実施することが妥当と考える。」との結論を得た（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）。

当該対面助言相談結果及び の相談において、 されたことから、20 年 月から 20 年 月まで国内第Ⅲ相臨床試験を実施した。

なお、20 年 ～ 月に にて、 及び を対象として、 が実施された。しかし、 ことから、 こととした。

2.5.1.4.3 国内第Ⅰ相臨床試験実施計画

国内第Ⅰ相臨床試験（5.3.3.1.3、報告書 075-01）においては、20～40 歳の閉経前の正常な月経周期を有する日本人女性志願者を対象として、ランダム化プラセボ対照二重盲検法により実施した。

当該治験は、本邦において日本人を対象に SOH-075 を初めて投与する試験であることから、海外で承認されている用法・用量より曝露量の少ない 0.75 mg 錠・1 錠・1 回経口投与から開始し、0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与、0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与と、安全性を確認しながら各被験者間で漸増的に移行する試験デザインとした。また、SOH-075 の有効成分が合成黄体ホルモンであることから、更年期障害の影響を受けにくい年齢、妊娠可能で正常な月経周期を有する被験者を対象とし、月経周期を合わせたタイミングで投与することにより被験者間の女性ホルモンの背景を可能な限り揃えた上で安全性及び薬物動態を検討した。また、月経周期を合わせるため各被験者の月経開始 2～6 日目に薬剤の投与を開始するデザインとし、HRA 社が海外で実施した第Ⅰ相臨床試験（5.3.3.1.1、報告書 HRA-99-101）と同じ月経周期（女性ホルモン環境）で白人と日本人の安全性及び薬物動態を比較できるよう配慮した。



2.5.1.4.4 国内第Ⅲ相臨床試験実施計画

国内第Ⅰ相臨床試験の結果から、日本人女性と外国人女性の薬物動態プロファイルは類似していると考えられたこと、更に安全性においても特記すべき問題は認めなかったことから、国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.2.2、報告書 075-02）を計画・実施した。

SOH-075 の申請適応症（効能・効果）である緊急避妊は、望まない妊娠を回避する最後の手段であることから、緊急避妊を求める者に対して有効量未満の用量を投与することには倫理的に問題があるため、用量反応試験及びプラセボ対照比較試験の実施は困難と考えた。また、本邦においては承認された緊急避妊薬が存在しないため、実薬を対照とした比較試験の実施も困難であった。更に用法・用量については、① WHO 2002 試験結果を根拠として、コンプライアンス向上のため、世界的に 1.5 mg の 1 回投与が推奨されており、欧州においては 0.75 mg 錠から 1.5 mg 錠への切り替えが進められていること、② 国内第Ⅰ相臨床試験において安全性に特記すべき問題は認めなかったことから、試験デザインは、SOH-075 2 錠 1 回投与のシングルアームのオープン試験とした。対象は、同意取得時の年齢が 20 歳以上の緊急避妊を必要とする 1 回の性交から 72 時間以内に本剤の投薬が可能な日本人女性とした。用法・用量は、レボノルゲストレル 0.75 mg・1 回 2 錠（1.5 mg）経口投与とした。

なお、当該治験の目的は「緊急避妊を必要とする女性に対する本剤の適正使用方法を検討するための情報収集」とした。具体的には、試験に組み入れられる被験者の特徴、受診時の診察内容（問診、検査等）、時期（受診間隔等）及び体制（実施施設、データ収集・提供の仕組み等）について、フォローアップのために必要な情報を検討し、本剤の適正使用を推進するための情報を収集することであった。

2.5.1.4.5 日本の承認申請における臨床データパッケージ案及びその設定根拠

20 年 月 日の医薬品医療機器総合機構との 相談（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）において、「SOH-075 の有効性及び安全性の評価に際して、WHO2002 試験成績を主要な評価対象として考察すること、 こと等」の指示を得た。続いて、以上の指示に従い整備した申請資料に基づいて、20 年 月 日の 相談（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）を受けた結果、 一方、安全性評価について、日本人女性における本剤の安全性を国内外の臨床試験成績に基づきどのように考察したのか申請資料中に説明する必要がある。」との指示を得た。

今般、本邦での臨床試験を全て終了し、報告書 WHO2002 の海外臨床試験を主要な評価の対象資料とした臨床評価データパッケージについて、PMDA より求められた臨床評価データパッケージに必要な条件を充足し、SOH-075 の有効性及び安全性の適切な評価が可能と考え、本邦での SOH-075 の承認申請を行うこととした。

2.5.1.4.6 規制当局との対面助言相談経緯

規制当局との対面助言記録を 1.13 に添付した。なお、助言の骨子・要旨は上記に示した。



2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤と治験用製剤の相違

SOH-075 の国内臨床開発で使用した治験用製剤は国内市販予定製剤（以下、SOH-075）と同一製剤である。

2.5.2.2 市販予定製剤の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられる生物学的利用率に関する問題点

2.5.2.2.1 SOH-075 の生物学的利用率

SOH-075 の生物学的利用率に関する臨床試験は実施していない。参考として、健康女性志願者を対象に ^3H -レボノルゲストレルを 4 日間のウォッシュアウト期間で経口投与及び静脈内投与した結果、生物学的利用率の平均値は約 87%であった（2.7.1.2.1 参照）。

SOH-075 の有効性及び安全性に影響を及ぼすと考えられる生物学的利用率に関連する因子として、以下の諸点について考察した。

2.5.2.2.2 SOH-075 の生物学的同等性

報告書 MR37/98（実施国：南アフリカ共和国）では、白人健康男性志願者を対象としてクロスオーバー法により、Gedeon Richter 社製のレボノルゲストレル錠である Postinor[®]と本剤（Vikela[®]）（共にレボノルゲストレル 0.75 mg 錠）の生物学的同等性試験を実施した。

Postinor[®]と本剤との薬物動態パラメータの平均値及び標準偏差を表 2.5.2-1 に示す。

表 2.5.2-1 Postinor[®]と本剤の単回投与後の薬物動態パラメータ

	Postinor [®]			本剤		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
t _{max} (h)	10	2.45	0.60	10	2.45	0.44
t _{1/2} (h)	10	16.5	1.1	10	22.8	2.8
C _{max} (nmol/L)	10	8.590	1.627	10	9.020	1.374
AUC ₀₋₆₀ (h·nmol/L)	10	80.868	15.380	10	92.885	23.387

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 13 年 5 月 31 日医薬審第 786 号）に従った生物学的同等性について検討した結果、AUC₀₋₆₀ 及び C_{max} において、対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log (0.8) ~ log (1.25) の範囲に含まれていることから、本剤と Postinor[®]とは生物学的に同等であると判断した。

2.5.2.2.3 嘔吐等の有害事象・副作用による体外への製剤の排泄

SOH-075（他のレボノルゲストレル含有の緊急避妊薬も同様）は、有効成分であるレボノルゲストレルが吸収される前に嘔吐により薬剤が排出されると十分な避妊効果が得られない可能性がある。

安全性の臨床評価データパッケージとした 5 試験での嘔吐の副作用発現割合は 1.0%（3/286 例）～5.6%（55/977 例）といずれも低値であり（2.5.5.6.3.3 参照）、嘔吐に伴う SOH-075 排出による有効性（緊急避妊効果）の減弱の可能性はこれらの嘔吐の発現割合よりも更に低くなると考えられる。



2.5.2.2.4 食事による影響

SOH-075（他のレボノルゲストレル含有の緊急避妊薬も同様）経口投与時の体内薬物動態への食事の影響を検討した臨床試験はない。

レボノルゲストレルは、水に難溶性であり、溶出試験の結果からも界面活性剤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ている。このことから、食事により溶解性が高まる可能性がある。また、他のレボノルゲストレル製剤でのバイオアベイラビリティは約 87%と高いことが報告されている。

以上から、本剤は、食事により溶解性が高まることが考えられるものの、その影響は少ないものと考えられる。

2.5.2.2.5 薬物相互作用による影響

SOH-075 の申請用法・用量の遵守時に、有効成分であるレボノルゲストレルによる CYP3A4/5 及び CYP2C9/10 阻害による薬物相互作用の発現や臨床上的問題を惹起する可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.1.3 参照）。

ただし、代謝酵素誘導作用を有する薬剤（抗けいれん薬他）と SOH-075 の併用時にはレボノルゲストレルの代謝が促進され、SOH-075 の効果が減弱するおそれがあるので注意が必要と考える。

また、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品の代謝酵素誘導作用により、レボノルゲストレルの代謝が促進され SOH-075 の効果が減弱するおそれがあるので、SOH-075 経口投与時にはセイヨウオトギリソウ含有食品の摂取をしないよう注意が必要と考える。



2.5.3 臨床薬理の概括評価

2.5.3.1 薬物動態

SOH-075 の薬物動態の臨床評価のパッケージとした臨床試験の一覧を表 2.5.3-1 に示す。

表 2.5.3-1 薬物動態の臨床評価データパッケージとした臨床試験の一覧

報告書名	添付資料	試験内容	
報告書 MR 37/98	5.3.1.2.1	生物学的 同等性	<ul style="list-style-type: none"> ・ HRA 社が実施した、Gedeon Richter 社製 Postinor[®]と HRA 社製 Vikela[®]（共にレボノルゲストレル 0.75 mg 錠）の血漿中レボノルゲストレルの薬物動態パラメータの比較及び生物学的同等性検証の試験 ・ 実施時期：19■■年■■月～19■■年■■月
報告書 HRA-99-101	5.3.3.1.1	薬物動態	<ul style="list-style-type: none"> ・ レボノルゲストレル 0.75 mg・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与、1 錠・1 回経口投与及び 1 錠・24 時間間隔 2 回経口投与における血漿中レボノルゲストレルに関する薬物動態について検討した試験 ・ 実施時期：19■■年■■月～19■■年■■月
報告書 PPC 2002	5.3.3.1.2	薬物動態	<ul style="list-style-type: none"> ・ 米国 The Population Council が実施した、レボノルゲストレル 0.75 mg・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与、1 錠・24 時間間隔 2 回経口投与及び 2 錠・1 回経口投与における血清中レボノルゲストレルに関する薬物動態について検討した試験
報告書 075-01	5.3.3.1.3	薬物動態	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦で実施した、SOH-075・1 錠・1 回経口投与、SOH-075・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与及び SOH-075・2 錠・1 回経口投与における血漿中レボノルゲストレルに関する薬物動態について検討した試験 ・ 実施時期：20■■年■■月～20■■年■■月

なお、申請適応症（効能・効果）を「緊急避妊」としたため、いわゆる特別な患者集団（例：小児、高齢者、肝・腎機能不全患者等）を対象とした臨床薬理試験は倫理的に困難（又は不要）と考え実施しなかった。

また、Sisenwine ら¹⁵⁾は、¹⁴C-標識ノルゲストレル経口投与により、ノルゲストレルのヒトでの代謝及び排泄を検討した。ただし、1975 年に実施された GCP 非適合試験のため、参考情報として臨床薬理項（2.5.3.1.2 参照）に結果を紹介した。



2.5.3.1.1 SOH-075 の血中薬物動態

2.5.3.1.1.1 報告書 MR37/98 (5.3.1.2.1)

報告書 MR37/98 では、Gedeon Richter 社製のレボノルゲストレル錠である Postinor® と本剤 (Vikela®) (共にレボノルゲストレル 0.75 mg 錠) の生物学的同等性を検証した。詳細は 2.7.1.2.2 に示す。

2.5.3.1.1.2 報告書 HRA-99-101 (5.3.3.1.1)

報告書 HRA-99-101 (実施国：南アフリカ共和国) では、白人健康女性志願者を対象に、①レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与、②1 錠・1 回経口投与及び③1 錠・24 時間間隔 2 回経口投与の 3 種の用法・用量 (各群 8 例) における血漿中レボノルゲストレルの薬物動態を、ランダム化オープン比較試験により検討した。結果を表 2.5.3-2 に示す。

本剤 1 錠を投与した 12 時間後及び 24 時間後の血漿中レボノルゲストレル濃度 (トラフ濃度) はそれぞれ 9.6 nmol/L 及び 6.2 nmol/L であり、1 回目投与から 24 時間後においても血漿中レボノルゲストレル濃度は検出限界値未満に低下せず維持されることが確認された。

表 2.5.3-2 血漿中薬物動態パラメータ: 報告書 HRA-99-101

パラメータ	LNG 0.75 mg・1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与		LNG 0.75 mg・1 錠 1 回経口投与		LNG 0.75 mg・1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与		3 群合計	
	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差
C _{max} (nmol/L)	33.1	18.8	30.7	11.4	27.2	18.1	-	-
t _{max} (h)	2.50	1.67	2.30	0.70	2.06	0.86	2.27	1.17
AUC _{0-t} (nmol·h/L)	394	138	351	162	330	219	-	-
Kel (1/h)	0.040	0.016	0.033	0.008	0.053	0.054	0.042	0.033
t _{1/2} (h)	20.21	9.02	22.31	5.90	22.64	15.62	21.72	10.96
AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	392	128	527	304	350	194	423	221

12 及び 24 時間間隔の値は 2 回目投与後の値を示す。 - : N/A



2.5.3.1.1.3 報告書 PPC2002 (5.3.3.1.2)

報告書 PPC2002 (実施国：ドミニカ共和国) では、5 例の健康女性志願者を対象に、①レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与、②1 錠・24 時間間隔 2 回経口投与及び③2 錠・1 回経口投与の 3 種の用法・用量における血清中レボノルゲストレルの薬物動態を、オープン比較試験により検討した。結果を表 2.5.3-3 に示す。

血清中レボノルゲストレル濃度の AUC_{0-48} は 3 群間で同様であった。また、48 時間後から 216 時間後まで 3 群とも同様の $t_{1/2}$ により減少した。0~216 時間にあたる AUC_{total} も 3 群間で同様であった。

以上の所見を概括し、レボノルゲストレル 0.75 mg・2 錠・1 回経口投与と 1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与間で同様の AUC が得られたことから、本剤の投与は、2 回 (各 0.75 mg) に分割経口投与する必要なく、1 回 (1.5 mg) 経口投与でも同様の臨床的有効性が得られることが期待できた。

表 2.5.3-3 血清中薬物動態パラメータ: 報告書 PPC 2002

薬物動態パラメータ	LNG 0.75 mg・1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与		LNG 0.75 mg・1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与		LNG 0.75 mg・2 錠 1 回経口投与	
	平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間
C_{max} (nmol/L)	31.7	19.9 - 43.4	30.8	23.5 - 38.0	43.8	37.0 - 50.6
t_{max} (h)	1.8	1.2 - 2.4	2.2	0.8 - 3.6	2.4	1.3 - 3.5
$t_{1/2}$ (h)	42.4	16.4 - 68.4	39.3	28.5 - 50.0	40.8	21.1 - 60.4
AUC_{0-12h} (nmol・h /L)	162.3	115.5 - 209.0	168.3	118.3 - 218.3	282.9	257.9 - 307.9
AUC_{0-24h} (nmol・h /L)	373.5	242.9 - 504.2	237.3	168.6 - 306.1	419.3	345.7 - 492.9
AUC_{0-48h} (nmol・h /L)	563.2	374.2 - 752.2	543.4	425.4 - 661.5	612.6	464.3 - 761.0
AUC_{total} (nmol・h /L)	871.4	559.5 - 1183.2	862.9	655.0 - 1070.7	906.6	645.3 - 1167.9

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデルにて算出した値を用いた。



2.5.3.1.1.4 報告書 075-01 (5.3.3.1.3)

報告書 075-01 (実施国：本邦) では、健康成人日本人女性志願者を対象に、個体間用量漸増法にて①SOH-075・1錠 (0.75 mg) ・1回経口投与、②1錠・12時間間隔 2回経口投与及び③2錠 (1.5 mg) ・1回経口投与の3種の用法・用量 (各群 8例) における血漿中レボノルゲストレルの薬物動態を、ランダム化プラセボ対照二重盲検法により検討した。結果を表 2.5.3-4 に示す。

SOH-075 の 1錠・1回経口投与と 1錠・12時間間隔 2回経口投与の t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、HRA 社が実施した報告書 HRA-99-101 の結果と同程度であった。更に、血漿中レボノルゲストレル濃度も同様に推移していた。

以上の複数の薬物動態パラメータの相似性を概括し、SOH-075 の 1錠・1回経口投与と 1錠・12時間間隔 2回経口投与の日本人と外国人との薬物動態プロファイルは類似していると考えた。

SOH-075 の 2錠・1回経口投与の C_{max} は、1錠・1回経口投与と比較すると約 1.5 倍であったが、2錠・1回経口投与の AUC_{0-48} は、1錠・12時間間隔 2回経口投与と同程度であった。

以上の知見を概括し、SOH-075 の 2錠・1回経口投与と 1錠・12時間間隔 2回経口投与間で同様の AUC が得られたことから、SOH-075 ・2錠・1回経口投与と 1錠・12時間間隔 2回経口投与とで同様の臨床的有効性が得られることが期待できた。

表 2.5.3-4 血漿中薬物動態パラメータ: 報告書 075-01

薬物動態パラメータ	SOH-075・1錠 1回経口投与		SOH-075・1錠 12時間間隔 2回経口投与				SOH-075・2錠 1回経口投与	
			初回経口投与时		2回経口投与时			
	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差	平均値	標準 偏差
C_{max} (nmol/L)	53.64	9.17	51.71	15.11	61.87	20.63	76.41	25.64
t_{max} (h)	3.13	1.36	2.50	0.76	2.13	0.64	2.88	2.03
Kel (/h)	0.031	0.004			0.029	0.006	0.029	0.004
$t_{1/2}$ (h)	22.73	2.72			24.76	5.23	24.72	3.49
AUC_{0-24h} (nmol·h/L)	576.44	121.57	809.22	259.18			890.38	276.35
AUC_{0-48h} (nmol·h/L)	769.76	168.72	1277.07	485.94			1209.33	367.89
AUC_{total} (nmol·h/L)	895.37	187.46	1661.74	680.16			1394.33	369.48



2.5.3.1.2 排泄

Sisenwine ら¹⁵⁾は、¹⁴C 標識 *d*-ノルゲストレル (レボノルゲストレル) 1.5 mg を女性 5 例 (23 ~40 歳) に単回経口投与し、各異性体の排泄割合及び尿中代謝物 (2.5.3.1.5 参照) を検討した。結果を表 2.5.3-5 に示す。

d-ノルゲストレル (レボノルゲストレル) のヒト経口投与後の排泄のプロファイルを概括すると、投与 7 日目までの排泄割合 (放射活性) は尿中排泄の方が糞中排泄より高く、主排泄経路は尿中排泄であり、尿中・糞中を合算して総投与放射能の約 80% が回収された。また、異性体の回収可能な放射活性のうち約 90% が投与 4 日目には尿中及び糞中に排泄されたが、7 日目にも若干量の排泄が認められた。

表 2.5.3-5 尿中及び糞中の放射活性の推移

採取時間帯 (h)	<i>d</i> -ノルゲストレル 排泄割合	
	尿中 (%)	糞中 (%)
0~24	20.5±4.0	0.3±0.6
24~48	11.1±2.6	6.7±7.4
48~72	5.9±1.6	1.2±1.8
72~96	3.3±1.0	9.0±9.6
96~120	1.8±0.6	2.6±3.7
120~144	1.5±0.5	4.5±4.7
144~168	0.7±0.1	7.3±8.1
合計	44.8±8.9	31.6±8.2
合計 (糞中+尿中)	76.4±14.9	



2.5.3.1.3 内因性要因及び外因性要因を考慮した薬物動態

SOH-075 の目標適応症である緊急避妊は、① 望まない妊娠を回避する最後の手段であり、かつ② 緊急避妊を求める者に対し有効量未満の用量を投与することには倫理的に問題があることから、内因性要因及び外因性要因の影響を検討する薬物動態試験及び臨床薬理試験は実施しなかった。

2.5.3.1.4 たん白結合を含む分布

ヒト血清を用いて、*d*-ノルゲストレル（レボノルゲストレル）と性ホルモン結合グロブリン（SHBG：Sex Hormone Binding Globulin）及びコルチゾール結合グロブリン（CBG：cortisol-binding globulin）、アルブミン並びに非たん白との結合分布を検討した¹⁶⁾。

その結果、レボノルゲストレルの血漿たん白結合率（SHBG と CBG の合計）は 93%～95%と非常に高く、解離定数は SHBG がアルブミンよりも低値を示した。たん白結合分布は、アルブミン、SHBG 及び CGB で同程度の値を示した。

なお、抗けいれん薬の併用によって血漿中の SHBG 量が増加し、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、レボノルゲストレルの効果が減弱する可能性があることが報告^{17, 18)}されていることから、SHBG とレボノルゲストレルの結合が、薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられた。

2.5.3.1.5 代謝経路

Sisenwine¹⁵⁾らは、¹⁴C 標識 *dl*-、*d*-、*l*-ノルゲストレル 1.5 mg を各群女性 5 例（23～40 歳）に単回経口投与し、各異性体の排泄割合（2.5.3.1.2 参照）及び尿中代謝物を検討した。*d*-ノルゲストレル（レボノルゲストレル）の主要代謝経路を図 2.5.3.1-1 に示す。

d-ノルゲストレルの主な代謝物は 3 α ,5 β -テトラヒドロ-ノルゲストレル、13-エチル-4-ホモゴナン-3,17-ジオン、2 α -ヒドロキシ-ノルゲストレル及び 16 β -ヒドロキシ-3 α ,5 β -テトラヒドロ-ノルゲストレルの 4 種類であった。

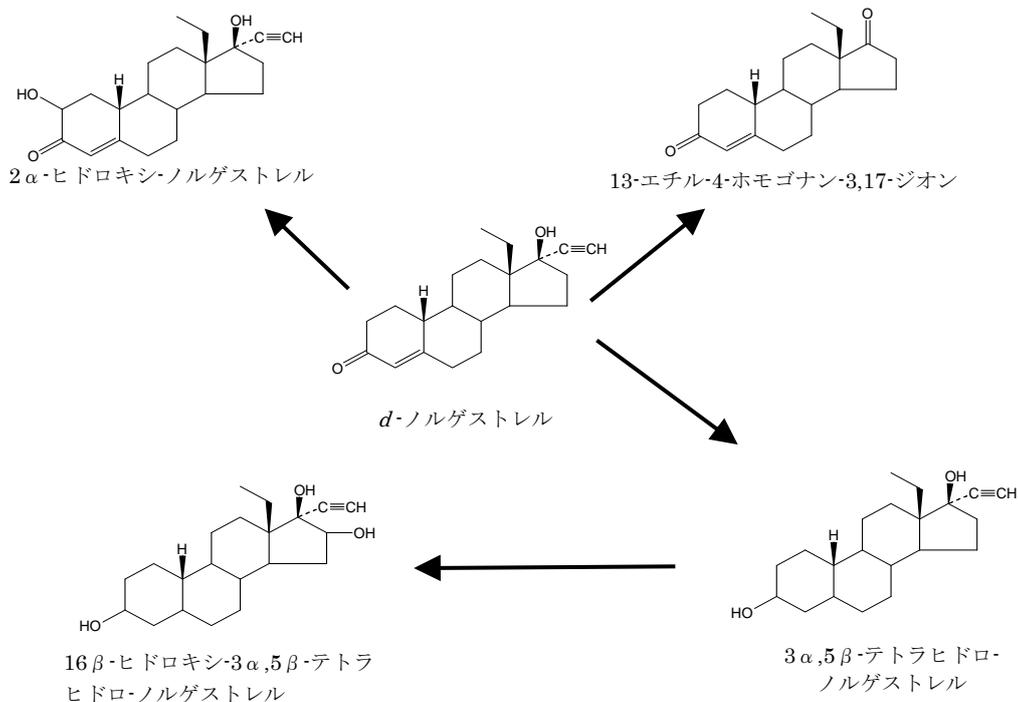


図 2.5.3.1-1 *d*-ノルゲストレルの主な代謝物



2.5.3.1.6 他の医薬品又は物質との臨床的 PK 相互作用

本剤の薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は国内及び海外とも実施していない。

in vitro 試験において、ヒト肝ミクロソームを用いてレボノルゲストレルのヒト CYP への影響を検討した結果、レボノルゲストレルは CYP3A4/5 を阻害しなかった¹⁹⁾。CYP2C9/10 はレボノルゲストレル濃度 50 μM で阻害を受けたものの、レボノルゲストレル 0.75mg 錠 2 錠 1 回経口投与時の C_{max} である 76.41 nmol/L (0.115 μM : 報告書 075-01、表 2.7.2.2.3-3 参照) よりはるかに高い濃度であることから、適正使用時にレボノルゲストレルが臨床上問題となるような PK 相互作用を惹起する可能性は低いと考えた。

他の *in vitro* 試験では、レボノルゲストレルの活性濃度における血漿、ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖たん白とワルファリンのたん白結合率を測定した結果、たん白結合置換は起こらず、ワルファリンの効果増強の可能性は低いと考えた。

参考情報として、本剤の海外 (EU 及びカナダ) における添付文書^{20, 21)}では、「抗けいれん薬 (フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、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、セイヨウオトギリソウ含有食品は、本剤の有効性を減少又は抑制する可能性がある。」との記載がある。

また、レボノルゲストレルは、血漿中の SHBG 又はアルブミンに強く結合しているものの、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し、レボノルゲストレルの効果が減弱する可能性が報告されている^{17, 18)}。

以上の所見を概括すると、レボノルゲストレルによる他の医薬品又は物質との臨床的 PK 相互作用は発現の可能性は低いものの否定はできないと考えた。



2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 作用機序

SOH-075（レボノルゲストレル）の作用機序は、2.5.1.3.3.1に概説した。

2.5.3.2.2 効果の発現、持続及び消失

2.5.3.2.2.1 効果の発現時期

SOH-075の申請適応症（効能・効果）が、望まない妊娠に対する緊急避妊であることから、当該検討目的の臨床試験の実施は倫理的に不適切と考えた。

2.5.3.2.2.2 効果の持続性

SOH-075の申請適応症（効能・効果）は、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回経験した女性に対する緊急避妊であり、持続的な避妊効果はもとより目的としていない。また、欧州における消費者提供情報書²⁰⁾中に「本剤の日常的な使用は通常の月経周期を乱す可能性があるため避けるべき。」との記載がある。

したがって、「効果の持続性」を検討目的とする臨床試験は実施しなかった。

2.5.3.2.3 好ましい又は好ましくない薬力学的効果並びに投与量又は血中濃度との関係(PK/PD)

SOH-075の副次的な薬力学的作用に関する臨床試験は実施していない。

避妊効果と血中レボノルゲストレル濃度の関係を検討目的とした臨床試験は、SOH-075の適用目的が「望まない妊娠に対する緊急避妊」であることから、倫理的に実施不能であった。

2.5.3.2.4 推奨する投与量及び投与間隔を裏付ける薬力学

2.5.3.2.4.1 推奨する投与量を裏付ける薬力学

SOH-075の申請適応症（効能・効果）は、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回経験した女性に対する緊急避妊であり、通常の用量－反応試験実施に基づく用法・用量の設定は倫理的に困難であった。

そのため、SOH-075の用法・用量の設定は、①海外臨床試験におけるレボノルゲストレル製剤の用法・用量、②レボノルゲストレルを有効成分とする緊急避妊薬の海外臨床試験における用法・用量を参考にした、SOH-075の国内臨床試験の結果に基づき決定した（2.5.4.5参照）。

本項では主に推奨する投与間隔（用法）を裏付ける情報について下段に記述した。



2.5.3.2.4.2 推奨する投与間隔を裏付ける薬力学

SOH-075 の申請用法・用量は「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。」である。

以上の用法・用量の臨床薬理的な裏付けとして、PPC2002 試験では女性健康志願者を対象として、①レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与、②1 錠・24 時間間隔 2 回経口投与及び③2 錠・1 回経口投与時の血清中レボノルゲストレル濃度動態パラメータを算出及び比較した。

その結果、薬物動態パラメータ (AUC 他) は 3 群間で同様であり、レボノルゲストレルの曝露量に関する動態は同様であることが判明した。以上の所見から、臨床的有効性が 3 種の用法・用量間で同様に得られることが期待でき、本剤を分割経口投与する必要はないと考えられた。

加えて、有効性の臨床評価データパッケージの主要な評価の対象資料とした報告書 WHO2002 (mifepristone 10 mg 経口投与群、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与群及びレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与群の国際多施設共同二重盲検 3 群比較試験) において、有効性の主要評価項目である妊娠率及び妊娠阻止率について群間比較した。

その結果、有効性の主要評価項目に関し 3 群間に統計学的な有意差は認めなかった。安全性に関して、mifepristone 群はレボノルゲストレル各群よりも不正性器出血の発現割合が高かったが、レボノルゲストレル投与群間に発現割合に関する特記すべき差は認めなかった。以上の所見から、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠の 12 時間間隔 2 回経口投与の必要はなく 0.75 mg 錠の 2 錠 (1.5 mg) ・1 回・経口投与で同様の有効性が得られ、安全性上の問題もないことが確認・検証された。

以上の臨床薬理的及び臨床試験の知見を概括し、また 1 回投与によるコンプライアンスの向上を期待して申請用法・用量として「レボノルゲストレルとして 1.5 mg を 1 回経口投与する。」が適切と考えた。

なお、報告書 WHO2002 の結果、妊娠阻止率 (95%信頼区間) は性交後 1~3 日以内では 84% (73.0%~90.5%) であったが、4~5 日目に服用した場合には妊娠阻止率は 63% (1.5%~85.7%) に減弱した。したがって、本剤は遅くとも性交後 72 時間以内に投与することが必要と考えた。

また、欧州における消費者提供情報書では、本剤の日常的な使用は通常の月経周期を乱す可能性があるため避けるべきとされているが、英国の Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit における緊急避妊法のガイドライン (2006 年 4 月)⁴⁰⁾ では更なる緊急避妊を必要とする性交は新たなレボノルゲストレル投与の対象になるとしている。

2.5.3.2.5 他の医薬品又は物質との臨床的 PD 相互作用

SOH-075 と他の医薬品又は物質との臨床的 PD 相互作用に関する臨床試験は実施していない。

SOH-075 の目標効能・効果が望まない妊娠に対する緊急避妊であることから、当該検討目的の臨床試験の実施は倫理的に不適切と考えた。

2.5.3.2.6 遺伝的に起こりうる PD 反応の差異

in vitro 試験の結果、レボノルゲストレルは CYP3A4/5 を阻害しなかった。CYP2C9/10 はレボノルゲストレル濃度 50 μ M で阻害を受けたものの、適正使用時の血中レボノルゲストレル濃度はより低値であることから、レボノルゲストレルが臨床上問題となるような PK 相互作用を惹起する可能性は低いと考えた (2.5.3.1.6 参照)。

なお、抗けいれん薬やセイヨウオトギリソウ含有食品の代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる (2.5.3.1.6 参照)。



2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の臨床評価データパッケージ

2.5.4.1.1 臨床評価データパッケージの概要

SOH-075 の有効性の臨床評価データパッケージを表 2.5.4-1 に示す。

SOH-075 の臨床評価データパッケージの定義・選定については、PMDA との対面助言の結果（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）に従い、報告書 WHO2002 を主要な評価の対象資料、報告書 WHO2002 を補完するために国内第 III 相臨床試験報告書 075-02 を評価資料、並びに報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001 を参考資料と定義した。

報告書 WHO1998 は、HRA 社がフランスにおいて Norlevo[®]（SOH-075 の導入先の商品名：LNG 0.75 mg）の最初の販売承認を取得した際の有効性の主要データとして採用された。フランスでの承認取得時の用法・用量はレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠を 12～24 時間間隔 2 回経口投与であった。その後、英国にてレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠を 12 時間間隔 2 回経口投与の安全性及び有効性の検討を行った報告書 UK/Norlevo/98/001 が相互承認方式による EU 販売承認を取得した際の有効性の主要データとして採用された。また、レボノルゲストレル 0.75 mg・2 錠（1.5 mg）の 1 回経口投与の EU 相互承認を取得した際に、報告書 WHO2002 が有効性の主要データとして採用された。

表 2.5.4-1 有効性の臨床評価データパッケージとした臨床試験の一覧

報告書名	添付資料	試験内容	
報告書 WHO2002	5.3.5.1.2	国際大規模 多施設共同 臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> WHO が実施した mifepristone 10 mg 錠・1 回経口投与、Gedeon Richter 社製のレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与及びレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠（1.5 mg）・1 回経口投与の安全性及び有効性を比較するランダム化二重盲検比較試験
報告書 075-02	5.3.5.2.2	国内第 III 相 臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> 株式会社そーせい が HRA 社から導入した製剤 SOH-075 2 錠・1 回経口投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検試験 実施時期：20 年 月～20 年 月
報告書 WHO1998	5.3.5.1.1	国際大規模 多施設共同 臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> WHO が実施した、Gedeon Richter 社製 レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与と Yuzpe 法^{注)}の安全性及び有効性を検討するランダム化二重盲検比較試験
報告書 UK/Norlevo/98 /001	5.3.5.2.1	海外第 III 相 臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> フランス HRA 社が英国において実施した、Norlevo[®]（SOH-075：LNG 0.75 mg）1 錠・2 回経口投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検試験 実施時期：19 年 月～19 年 月

注)：Yuzpe 法 エチニルエストラジオール 50µg 及びレボノルゲストレル 0.25mg の配合錠 2 錠を経口投与し、12 時間後にさらに 2 錠を経口投与する。

2.5.4.1.2 GCP 及び関連法規の遵守

本邦において当社が実施した報告書 075-02 は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2」に規定する基準、最新の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」及び治験実施計画書を遵守して、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が行われた。また、治験依頼者の監査部門において、適切な時期に治験の監査が行われている。

海外において HRA 社が実施した臨床試験の報告書 UK/Norlevo/98/001 は、ICH-GCP が施行された 1996 年直後に実施されており、欧州においては EU Directive 制定前のため、英国における実施時の薬事規制に準拠していた。したがって、ICH-GCP を完全には満たしていないものの、主要な評価の対象資料として用いることが妥当であると判断した。

海外において WHO が実施した報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 は、公知文献のみが入手可能であり原資料へのアクセスは不可能であった。

報告書 WHO1998 は、レボノルゲストレル 0.75 mg を含有する同種同効薬の米国における承認申請時に米国 FDA (Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Services) による GCP 査察が行われ、当該試験が倫理的かつ科学的に適切に実施されていたことが明らかになっている。また、報告書 WHO1998 を主要データとして米国においてレボノルゲストレル 0.75 mg 錠 (Duramed Pharmaceuticals, Inc.、商品名 Plan B[®]) が承認され、販売されている。更に、報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 は、EU 及びカナダにおいても承認申請時の主要データとして採用され、各国の規制当局より販売承認を受けている。

以上の経緯から、SOH-075 の国内承認申請における有効性及び安全性の評価を行う上で、本邦において当社が実施した報告書 075-02 試験の試験報告書及びデータの信頼性は担保されており、評価資料として使用し得るものであり、海外において WHO が実施した報告書 WHO2002 試験についても主要な評価の対象資料として用いることは妥当であると考えた。

2.5.4.2 試験デザイン

有効性の臨床評価データパッケージとした 4 試験において、試験デザイン上の特徴 (例：各試験間で共通する又は例外的な試験条件等) を以下に概説する (個々の臨床試験のデザインは 2.7.3.2 及び表 2.7.3.6-2 を参照)。

2.5.4.2.1 選択基準及び除外基準

有効性の臨床評価データパッケージとした 4 試験は独立して計画・実施されたが、先行実施された臨床試験の選択・除外基準を考慮のうえ各試験の計画は立案されており、そのため各試験間の結果の比較・参照が実質的に可能となっている。

有効性の臨床評価データパッケージの 4 試験では、いずれも被験者を緊急避妊を求めて来院した女性とした。報告書 WHO1998、報告書 UK/Norlevo/98/001 及び報告書 075-02 では性交から緊急避妊薬投与までの時間を 72 時間以内と設定した。報告書 WHO2002 では性交から緊急避妊薬投与までの時間を 120 時間以内とした。ただし、報告書 WHO2002 は、性交から投薬までの時間が被験者ごとに記録されており、72 時間以内の被験者について集計・解析されているため、有効性の結果を他の試験結果と比較することは可能と考えた。

選択基準に関して、報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 は有効性を比較する検証的試験のため、緊急避妊薬投与前の月経周期が安定していることなどの基準が設けられているが、報告書 075-02 では適正使用方法検討のための情報収集を目的としたため月経周期の安定性については特段考慮しなかった。また、報告書 075-02 では代諾者による同意取得は行わず被験者自らの同意を取得したため年齢を 20 歳以上としたが、他の臨床試験では規定していない。



除外基準に関して、報告書 WHO2002、報告書 WHO1998 及び報告書 075-02 では、低用量経口避妊薬を服用した女性を除くなど、有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある被験者を除外する基準を設けた。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性及び他の特性

有効性の臨床評価データパッケージとした 4 試験における被験者集団の人口統計学的特性として、年齢、体重、月経周期日数の平均値、性交日から予測排卵日までの日数、妊娠経験、人工妊娠中絶の経験、緊急避妊薬の使用経験、他の避妊法の経験及び性交から薬剤投与までの時間について検討した。

年齢の平均値は、海外 3 試験報告書では 27.1～27.4 歳であり、報告書 075-02 では 25.3 歳であった。体重の平均値は、報告書 WHO2002 では 56.0 kg（レボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与群）、報告書 UK/Norlevo/98/001 では 62.2 kg、報告書 075-02 では 51.4 kg であった。月経周期日数の平均値は、4 報告書とも 29 日前後であり、特記すべき差異は認めなかった。性交日から予測排卵日までの日数は、報告書によって分布が大きく異なっていた。妊娠経験及び人工妊娠中絶の経験者数は、報告書 WHO1998 及び報告書 WHO2002 と比較して報告書 075-02 では少なかった。緊急避妊薬の使用経験者数は、海外試験の方が 075-02 試験よりも多かった。性交から治験薬投与までの時間は、報告書間で差異が認められた。

2.5.4.2.3 評価項目

有効性の評価対象資料とした 4 試験において、有効性評価項目として「妊娠率」、「非妊娠率」及び「妊娠阻止率」を共通に採用した。各評価項目の定義を以下に示す。

- 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 = { (妊娠予定数 - 実際の妊娠例数) ÷ 妊娠予定数 } × 100 (%)

2.5.4.2.4 対照群の選択

有効性の臨床評価データパッケージとした 4 試験のうち対照群を設定したのは、報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 の 2 試験であった。報告書 WHO2002 では、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与の対照群として、0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与及び mifepristone 10 mg 錠・1 錠・1 回経口投与の 2 種類の対照群を設定した。報告書 WHO1998 では、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与の対照群として、Yuzpe 法（エチルエストラジオールを 50 µg 及びレボノルゲストレル 0.25 mg を含有する錠剤 2 錠を経口投与し、12 時間後にさらに 2 錠を経口投与）を対照群として設定した。

2.5.4.2.5 盲検化

有効性の臨床評価データパッケージとした 4 試験のうち、盲検化試験は報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 の 2 試験であった。報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 とも、盲検化手順としてダブルダミー法を採用した。その結果、両試験とも最終解析に至るまで、被験者及び治験責任医師に対して盲検性が維持された。

2.5.4.2.6 ランダム化

有効性の臨床評価データパッケージとした 4 試験のうち、ランダム化試験は報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 の 2 試験であった。報告書 WHO2002 では、ランダム化置換ブロック法に



より、mifepristone 10 mg・1回・経口投与群、レボノルゲストレル 0.75 mg錠・2錠・1回経口投与群、レボノルゲストレル 0.75 mg錠・1錠・2回経口投与群の3群に被験者をランダム化した。報告書 WHO1998 では、報告書 WHO2002 と同様に、ランダム化置換ブロック法によりレボノルゲストレル 0.75 mg錠・1錠・2回経口投与群と Yuzpe 法群の2群にランダム化した。その結果、両試験とも割り付け結果は被験者及び治験責任医師に対して試験終了まで conceal された。

2.5.4.2.7 治験薬投与期間

有効性の臨床評価データパッケージとした4試験における治験薬（被験薬及び対照薬）の投与期間は、1日1回経口投与又は1日2回経口投与であった。SOH-075の申請効能・効果は「緊急避妊」であり、避妊効果の持続を目的とした連日投与は認めなかった。

2.5.4.2.8 試験実施時期

有効性の臨床評価データパッケージとした4試験における試験実施時期（治験薬投与開始時期）は、いずれも治験薬の投与前72時間（報告書 WHO2002 では120時間）以内と共通していた。

2.5.4.3 対象となった被験者集団の特性

有効性の評価データパッケージとした4試験における被験者は、いずれも緊急避妊薬を必要とする女性であり、当該被験者集団は市販後実際に本剤を投与されると予想される集団と一致すると考えた。

2.5.4.4 統計的手法及び試験結果の解釈に影響を与えられ得る種々の問題点

有効性の臨床評価データパッケージとした4試験のうち、報告書 075-02 では試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある統計解析計画書の変更は行わなかった。その他の試験報告書では、統計解析計画書の入手は不能であった。

2.5.4.5 適応症ごとの有効性と用法及び用量の関係

本剤の申請適応症（効能・効果）である「緊急避妊」は、望まない妊娠を回避する方法としては人工妊娠中絶を除くと最後の手段である。緊急避妊を求める者に対して有効量未満の用量を投与する用量反応試験又は用量設定試験は倫理的に問題があると考え実施しなかった。海外でも当該試験は実施されていない。

現在世界的に用いられているレボノルゲストレル製剤単独の用法・用量（0.75 mg・2回経口投与、又は1.5 mg・1回経口投与）は、1960年代から臨床経験の蓄積や既存療法の改良という形で歴史的に固定されてきた（2.5.1.3.3 参照）。

本剤（HRA社、Norlevo[®] : LNG 0.75 mg）の海外発売時の用法・用量は、報告書 WHO1998 における0.75 mg錠・1錠・2回経口投与の成績をエビデンスとして「十分な避妊措置を講じない性交後、可及的速やかに、望ましくは12時間以内に、遅くとも72時間以内に最初の1錠を服用し、最初の1錠を服用した12時間後から24時間後の間に2錠目を服用すること」とされていた。

後年、2回経口投与の妥当性確認とコンプライアンスの向上を目的として報告書 WHO2002 が実施され、0.75 mg錠・1錠・2回経口投与と0.75 mg錠・2錠・1回経口投与の有効性と安全性が比較された。その結果、妊娠阻止率はそれぞれ77%及び82%で統計学的な有意差は認められず、かつ安全性に特記すべき問題は認められなかったことから、総投与量1.5 mgを2回分割投与する必要性がないことが検証された。



以上の背景のもとに、報告書 WHO2002 を承認申請資料として「十分な避妊措置を講じない性交後、可及的速やかに、望ましくは 12 時間以内に、遅くとも 72 時間以内に 0.75 mg 製剤 2 錠を服用する」という「1.5 mg・1 回経口投与」が海外各国で承認され、現在では「1.5 mg・1 回経口投与」が国際的に標準的な緊急避妊法となっている。なお、「0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与」に加え「1.5 mg 錠・1 錠・1 回経口投与」も海外では普及しつつある。

以上の経緯から、本邦における SOH-075 の臨床開発に際しても「1.5 mg (0.75 mg 錠を 2 錠)・1 回経口投与」を採用した。その結果、報告書 WHO2002 の検証結果と整合し、報告書 075-02 でも「1.5 mg・1 回経口投与」により高い緊急避妊効果が得られることが確認され、申請用法・用量を「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。」とすることが適切と考えた。

2.5.4.6 臨床データの新天地への外挿の可能性

報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 はランダム化二重盲検比較試験であり、臨床的に意義のある有効性に関する差を示すのに統計学的に十分な被験者数を満たしている。したがって、両試験とも内的妥当性を有する。加えて、両試験とも先進国及び途上国の複数の異なる被験者集団から被験者を登録したことからの外的妥当性を有する。更に、両試験はアジア系被験者が多数参加しており、有効性に関して統計学的に有意な人種差は認められなかった。

また国内第 III 相試験（報告書 075-02）は、被験者選択・除外基準、評価項目及び妊娠判定方法等の試験条件を両 WHO 試験と整合・共通化させることにより、有効性の結果の比較時に問題となる被験者組み入れバイアス及び評価バイアスを予め低減するよう努めた。加えて、有効性の評価項目とした妊娠阻止率、妊娠率及び非妊娠率は客観的指標であり、内因性及び外因性民族的要因によるバイアスを生じるタイプの評価指標ではなかった。海外試験と比較して 075-02 試験では被験者数が少数であるため推定の精度等のいわゆる「分析の限界」は課題として残るものの、075-02 試験は海外試験と参照・比較可能なようにデザインされ実施された。

以上を概括すると、有効性の臨床評価データパッケージとした各海外試験データを国内試験データと参照・比較することの妥当性に関して、本質的な問題はないと考えた。また、報告書 075-02 の有効性に関して得られた成績は、有効性の臨床評価データパッケージとした各海外試験の成績と良く整合しており、特記すべき差を認めなかった。

以上から、日本人女性においても海外と同様の用法・用量により同様の有効性（及び安全性）が期待できると考えた。

2.5.4.7 長期使用医薬品における用法・用量の根拠

該当せず。

SOH-075 は申請適応症（効能・効果）を「緊急避妊」、申請用法・用量を「レボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与」としているため。

2.5.4.8 血中濃度モニタリングによる治療成績改善データ及び至適血中薬物濃度範囲を示すデータ

SOH-075 の申請適応症（効能・効果）である「緊急避妊」は、望まない妊娠を回避する最後の手段であり、かつ緊急避妊を求める女性に対し有効量未満の用量を投与することには倫理的に問題がある。したがって、国内・海外とも血中濃度モニタリングによる治療成績改善データ及び至適血中薬物濃度範囲に関する臨床的検討は実施しなかった。

2.5.4.9 観察された効果の臨床的意義

有効性の臨床評価データパッケージの4試験より得られたエビデンスを要約すると、

- 報告書 WHO2002 の結果、mifepristone、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与及びレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与の妊娠率はそれぞれ 1.55%、1.77%及び 1.47%であり、3 群間に統計学的な有意差は認めなかった。また、妊娠阻止率はそれぞれ 81%、77%及び 82%と同様の結果であった。
- 報告書 075-02 の結果、非妊娠率 [95%信頼区間] は 98.4% [91.5%~100%]、妊娠阻止率 [95%信頼区間] は 81.0% [-2.2%~95.4%] であり、同じ用法用量である報告書 WHO2002 のレボノルゲストレル 1.5 mg・1 回・経口投与群の非妊娠率 98.53%、妊娠率 1.47%及び妊娠阻止率 82%と同様の結果であった。
- 報告書 WHO1998 の結果、妊娠率は Yuzpe 法では 3.2%、レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与では 1.1%であった。また、Yuzpe 法に対するレボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与の相対リスク (95%信頼区間) は 0.36 [0.18~0.70] であり、妊娠率について両群間に統計学的に有意な差が認められた。
- 報告書 UK/Norlevo/98/001 の結果、妊娠率は 3.1%、妊娠阻止率は 60.0%との結果であった。

前述のエビデンスより、有効性に関して以下の結論が確認・検証された。

複数の有効性の評価項目に共通して、SOH-075 (SOH-075 と生物学的同等性が検証されたレボノルゲストレル製剤を含む) による安定した高い緊急避妊効果が報告書 WHO2002 及び本邦において実施された報告書 075-02 において認められた。加えて、独立 (治験依頼者、実施時期、実施地域等) して計画・実施された複数の試験の結果が、報告書 WHO2002 の結果を再現性良く相互補完・支持するものであった。また、海外ではこれらの海外試験の結果を申請資料とすることにより、レボノルゲストレル製剤の緊急避妊薬としての承認・許可が得られている。

以上を概括し、SOH-075 の 2 錠・1 回経口投与により、国際的に確立された高い臨床的意義を有するレボノルゲストレルによる緊急避妊法と同様の有効性が、本邦においても共通して得られるものと考えた。

2.5.4.10 その他の臨床的意義:適正使用方法の検討

報告書 075-02 の目的として、有効性及び安全性以外に本邦における適正使用方法についても検討した。

その結果、来院先の実施医療機関で緊急避妊を実施していることを知り得たきっかけを被験者に調査した結果、インターネットが最も多く、緊急避妊の啓発活動にはインターネットの利用が有効であると考えられた。また、緊急避妊薬を必要とした性交から治験薬投与までの時間は 48 時間以内が 53 例 (81.5%) であり、診療所での投薬が有用であることが示された。なお、「緊急避妊薬の服用経験」と「緊急避妊薬以外の避妊を目的としたホルモン剤の服薬歴」との関係は明確ではなく、低用量ピルの使用など、緊急避妊薬服用後における避妊法の啓発活動の必要性が伺えた。

臨床検査については、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、報告書 075-02 の試験では臨床検査の結果に基づく適格性判断は実施せず、重篤な肝臓、腎臓、心臓などの併存疾患の確認については既往歴の聴取、問診による診察を行った。結果として、投与前に臨床検査結果を確認しないことによる問題は起きておらず、当該治験範囲においては薬剤投与前の臨床検査の必要性は示されなかった。

報告書 075-02 では、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」と判定したが、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り、その理由としては 38 例が出血を認めたためと判断している。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、中央値が 7.0 日、75%点 が 13.0 日であり、最大値は 30 日という結果であった。これは、北村の報告³⁾と類似している。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 (表 2.7.3.3-10 参照) 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。



2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 SOH-075 の属する臨床薬理学的分類に特徴的な有害事象

SOH-075 は経口避妊剤に分類され、有効成分として合成黄体ホルモンであるレボノルゲストレルを 1 錠中に 0.75 mg 含有する。経口避妊剤のうち「緊急避妊」を効能・効果とするのは、本邦では SOH-075 のみである。

レボノルゲストレル単剤を有効成分とする子宮内避妊用具 (IUD) として、「商品名：ミレーナ 52 mg」(日本シェーリング株式会社、現：バイエル薬品株式会社) が承認・販売されている。また、レボノルゲストレルと卵胞ホルモンとの配合剤では「アンジュ 21/28」(あすか製薬株式会社)、「トライディオール 21 錠/28 錠」(あすか製薬株式会社)、「トリキュラー錠 21/錠 28」(日本シェーリング株式会社、現：バイエル薬品株式会社)、「ウェールナラ配合錠」(バイエル薬品株式会社) が承認・販売されている。

「ミレーナ 52 mg」は子宮腔内に装着し長期間にわたり避妊効果を得る製剤のため、1 回経口投与のみの SOH-075 との有害事象のプロファイルの比較は困難と考えた。また、黄体ホルモン単剤の SOH-075 と黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合経口避妊剤との有害事象のプロファイルの比較も不適切と考えた。

参考情報として、グッドマン・ギルマン薬理書では、黄体ホルモン単独避妊薬の緊急避妊ピルの副作用として「悪心と嘔吐が主要な副作用であり、混合型のエストロゲン-レボノルゲストレル併用ではそれぞれ約 50%と約 20%、レボノルゲストレル単独では 23%と 6%の頻度で生じる (Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation 1998)。混合処方について凝固因子の変化は報告されていないが、混合型経口避妊薬に関する懸念に基づくと、喫煙しているかあるいは凝固系疾患の既往のある女性にはレボノルゲストレル単独適用が考慮される。緊急避妊薬は、妊娠が確定した場合には禁忌である。」旨の記載⁷⁾がある。

2.5.5.2 特定の有害事象を調査するためにとられた方法

SOH-075 は合成黄体ホルモンを有効成分とすることから、国内臨床試験 (報告書 075-01 及び報告書 075-02) では SOH-075 2 錠・1 回・経口投与後の内分泌検査 (エストラジオール、プロゲステロン、LH、FSH 及びプロラクチン等)、月経 (出血) 並びに基礎体温に関して精査した。

安全性の臨床評価データパッケージとした海外 3 試験では、安全性評価項目として副作用と出血について精査した。



2.5.5.3 非臨床での毒性学的情報及び製品の品質に関する情報

2.5.5.3.1 非臨床での毒性学的情報

非臨床での毒性学的情報（要点）を以下に概説した（詳細 2.4.4 及び 2.6.6 参照）

- 雌性ラット及び雌性カニクイザルを用いた単回経口投与試験の結果、致死量は 2000 mg/kg を超えた。
- ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与試験の結果、レボノルゲストレルの無毒性量はそれぞれ 100 及び 0.8 mg/kg/day であった。
- ラット及びサルを用いた 12 カ月反復経口投与試験の結果、無影響量はそれぞれ 0.01 及び 0.00025 mg/kg/day であった。
- 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた小核試験）の結果、いずれの試験も陰性であった。
- ヒヒ骨髄細胞を用いた染色体異常試験の結果、対照群と差を認めなかった。
- マウス及びラットを用いたがん原性試験の結果、いずれの種においても対照群と比較して腫瘍の発生率は上昇しなかった。雌雄去勢マウスを用いたがん原性試験の結果、対照群と比較して乳腺腫瘍の発生率が軽度には上昇したが、潜伏期間に変化は認めなかった。
- ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験の結果、無毒性量は 4 mg/kg/day であった。
- ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験の結果、無毒性量は 4 mg/kg/day であった。
- ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験の結果、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はそれぞれ 10 及び 1 mg/kg/day であった。

以上の毒性試験の結果並びに緊急避妊薬としてヒトに投与される用法・用量から、SOH-075 の臨床適用時の毒性に問題はないと考えた。

2.5.5.3.2 製品の品質に関する情報

SOH-075 はフランス HRA 社から導入された緊急避妊薬（導入元商品名 Norlevo[®] : LNG 0.75 mg）である。SOH-075 は有効成分としてレボノルゲストレルを 1 錠中に 0.75 mg 含有する白色素錠である。SOH-075 は添加物として軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物及びポビドン含有する。

安全性の臨床評価データパッケージ（表 2.5.5-1 参照）においては、報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 では Gedeon Richter 社製（ハンガリー、ブダペスト）のレボノルゲストレル 0.75 mg 錠である Postinor[®] を使用した。報告書 UK/Norlevo/98/001 では HRA 社の Norlevo[®]（LNG 0.75 mg）を採用した。

一方、Postinor[®]（LNG 0.75mg）と Vikela[®]（LNG 0.75 mg : Norlevo[®]（LNG 0.75mg）及び SOH-075 と同一製剤）間の生物学的同等性が検証されており（報告書 MR37/98）、また報告書 075-01 及び報告書 075-02 で使用した SOH-075 は Norlevo[®]（LNG 0.75 mg）と同一の製剤である。したがって、安全性の臨床評価データパッケージの各試験で採用した各レボノルゲストレル 0.75 mg 製剤間には生物学的同等性が検証・担保されており、各試験成績の参照・比較が可能と考えた。

その他に、安全性評価に影響を与える可能性のある製品の品質に関連する情報は認めなかった。



2.5.5.4 投与対象となった患者集団の特徴と曝露の程度

2.5.5.4.1 投与対象となった患者集団

SOH-075 の安全性の臨床評価データパッケージとした臨床試験のリストを表 2.5.5-1 に示す。

SOH-075 の安全性の臨床評価データパッケージに関する PMDA との対面助言（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）の結果、SOH-075 の安全性評価の主要な評価の対象資料を報告書 WHO2002 とし、報告書 WHO2002 を補完するために国内第 I 相臨床試験報告書 075-01 及び第 III 相臨床試験報告書 075-02 を評価資料、並びに報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001 を参考資料とした。

安全性の評価対象とした被験者集団は、「薬剤投与前 72 時間（報告書 WHO2002 では 120 時間）以内に十分な避妊措置を講じない性交を 1 回経験し緊急避妊を必要として来院した女性」であった（その他の選択・除外基準の詳細な比較は 2.7.3.1.2.2 参照）。

表 2.5.5-1 安全性の臨床評価データパッケージとした臨床試験の一覧

報告書名	添付資料	試験内容	
報告書 WHO2002	5.3.5.1.2	国際大規模多施設共同臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> WHO が実施した mifepristone 10 mg 錠・1 回経口投与、Gedeon Richter 社製のレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与及びレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠（1.5 mg）・1 回経口投与の安全性及び有効性を比較するランダム化二重盲検比較試験
報告書 075-01	5.3.3.1.3	国内第 I 相臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> 株式会社そーせい が HRA 社から導入した製剤 SOH-075（レボノルゲストレル 0.75mg 錠）1 錠・1 回経口投与、1 錠・2 回経口投与及び 2 錠 1 回経口投与における安全性及び血漿中レボノルゲストレル濃度の薬物動態検討オープン試験 実施時期：20 年 月～20 年 月
報告書 075-02	5.3.5.2.2	国内第 III 相臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> 株式会社そーせい が HRA 社から導入した製剤 SOH-075 2 錠・1 回経口投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検試験 実施時期：20 年 月～20 年 月
報告書 WHO1998	5.3.5.1.1	国際大規模多施設共同臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> WHO が実施した、Gedeon Richter 社製 レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与と Yuzpe 法^{注)}の安全性及び有効性を検討するランダム化二重盲検比較試験
報告書 UK/Norlevo/98/001	5.3.5.2.1	海外第 III 相臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> フランス HRA 社が英国において実施した、Norlevo[®] 0.75mg 錠（SOH-075）1 錠・2 回経口投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検試験 実施時期：19 年 月～19 年 月

注)：Yuzpe 法 エチニルエストラジオール 50µg 及びレボノルゲストレル 0.25mg の配合錠 2 錠を経口投与し、12 時間後にさらに 2 錠を経口投与する。



2.5.5.4.2 曝露の程度

安全性の臨床評価データパッケージとした5試験において採用した用法・用量は、0.75mg錠・1錠・2回経口投与及び0.75mg錠・2錠・1回経口投与の総投与量1.5mgの2種類とした。

その結果、5報告書の合計で4231例に対して総投与量1.5mgのレボノルゲストレル製剤が投与された。内訳は0.75mg錠・2回経口投与が2779例、0.75mg錠・2錠・1回経口投与が1452例であった。

2.5.5.5 比較的良好にみられた有害事象

海外臨床試験では安全性評価項目を「副作用」のみとしていたため、比較的良好にみられた事象の分析は海外臨床試験では副作用、国内臨床試験では有害事象及び副作用について集計した。なお、比較的良好にみられた有害事象及び副作用を「発現割合5.0%以上の事象」と便宜的に定義した。本CTD作成にあたり、有害事象及び副作用の事象名は全てMedDRA Version 12.0に読み替えて集計した。

(1) 報告書 WHO2002

比較的良好にみられた副作用は、レボノルゲストレル各群（0.75 mg錠・2錠・1回経口投与群及び0.75 mg錠・1錠・2回経口投与群）では頭痛 [各 10% (142/1359 例)、10% (130/1361 例)]、浮動性めまい [各 10% (132 例)、9% (126 例)]、悪心 [各 14% (189 例)、15% (199 例)]、下腹部痛 [各 14% (183 例)、15% (198 例)]、月経遅延 [各 5% (62/1334 例)、5% (63/1332 例)]、乳房圧痛 [各 8% (113 例)、8% (115 例)]、不正子宮出血 [各 31% (426 例)、31% (426 例)] 及び疲労 [各 14% (184 例)、13% (182 例)] であった。

3群間の発現割合に統計学的に有意な差を認めた副作用として、月経遅延の発現割合はmifepristone群がレボノルゲストレル各群よりも高く ($p < 0.0001$)、不正子宮出血の発現割合はレボノルゲストレル各群がmifepristone群よりも高かった ($p < 0.0001$)。

(2) 報告書 075-01

SOH-075 0.75mg・1錠・2回投与群及び0.75mg・2錠・1回投与群とも全例に有害事象が認められ、有害事象発現割合はいずれも100% (8/8 例) であった。また、これら2群のプラセボ併合群の有害事象発現割合は66.7% (4/6 例) であった。

なお、SOH-075 0.75mg・1錠・1回投与群での有害事象発現割合は75.0% (6/8 例) であった。

1) 比較的良好にみられた有害事象

SOH-075 1錠・2回経口投与群で比較的良好にみられた有害事象は、硬便、下痢及び月経過多が各37.5% (3/8 例)、希発月経、不正子宮出血が各25.0% (2 例) 並びに季節性アレルギー、傾眠、鼻閉、頸部痛、背部痛、月経困難症、C-反応性蛋白増加、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び熱傷が各12.5% (1 例) であった。

SOH-075 2錠・1回経口投与群で比較的良好にみられた有害事象は、不正子宮出血が62.5% (5/8 例)、腹痛、希発月経が各25.0% (2 例) 並びに体位性めまい、鼻出血、硬便、下痢、倦怠感、発熱、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び尿中蛋白陽性が各12.5% (1 例) であった。

プラセボ併合群で比較的良好にみられた有害事象は、鼻咽頭炎が33.3% (2/6 例) 並びに頭痛、悪心、硬便、下痢、腹痛、筋肉痛、希発月経、不正子宮出血、熱感、C-反応性蛋白増加、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び血中フィブリノゲン増加が各16.7% (1 例) であった。

なお、SOH-075 1錠・1回経口投与群で比較的良好にみられた有害事象は、不正子宮出血が37.5% (3/8 例)、下痢が25.0% (2/8 例) 並びに上腹部痛、鼻漏、体位性めまい、希発月経、倦怠感及び活性化部分トロンボプラスチン時間短縮が各12.5% (1 例) であった。



2) 比較的良好にみられた副作用

SOH-075 1錠・2回経口投与群及び2錠・1回投与群とも全例に副作用が認められ、副作用発現割合はいずれも100% (8/8例)であった。また、プラセボ併合群の副作用発現割合は66.7% (4/6例)であった。

SOH-075 1錠・2回経口投与群で比較的良好にみられた副作用は、硬便、下痢、月経過多が各37.5% (3/8例)、希発月経、不正子宮出血が各25.0% (2例)並びに傾眠、月経困難症、C-反応性蛋白増加及び活性化部分トロンボプラスチン時間短縮が各12.5% (1例)であった。

SOH-075 2錠・1回経口投与群で比較的良好にみられた副作用は、不正子宮出血が62.5% (5/8例)、腹痛、希発月経が各25.0% (2例)並びに体位性めまい、鼻出血、硬便、下痢、倦怠感、発熱、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び尿中蛋白陽性が各12.5% (1例)であった。

プラセボ併合群で比較的良好にみられた副作用は、悪心、硬便、下痢、腹痛、希発月経、不正子宮出血、熱感、C-反応性蛋白増加、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び血中フィブリノゲン増加が各16.7% (1/6例)であった。

SOH-075 投与群 (1錠・2回経口投与及び2錠・1回経口投与) とプラセボ併合群の比較で「生殖器系および乳房障害」及び「胃腸障害」がSOH-075 投与群で多く認められたものの、その他には発現割合が大きく異なる副作用はなかった。

なお、SOH-075 1錠・1回経口投与群における副作用発現割合は62.5% (5/8例)で、比較的良好にみられた副作用は、不正子宮出血が37.5% (3/8例)及び下痢、体位性めまい、希発月経、倦怠感及び活性化部分トロンボプラスチン時間短縮が各12.5% (1例)であった。

(3) 報告書 075-02

国内第III相臨床試験 (報告書 075-02) ではSOH-075 2錠・1回経口投与時の安全性を評価した。安全性評価対象被験者数は65例であった。

1) 比較的良好にみられた有害事象の内訳

有害事象発現割合は87.7% (57/65例) 149件であった。比較的良好にみられた有害事象は、消退出血46.2% (30/65例)、鼻咽頭炎20.0% (13例)、不正子宮出血16.9% (11例)、頭痛16.9% (11例)、悪心13.8% (9例)、倦怠感9.2% (6例)、傾眠7.7% (5例)及び下腹部痛6.2% (4例)であった。これら有害事象の重症度は、全て軽微 (グレード1) 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増加が4.6% (3/65例)、尿中蛋白陽性が3.1% (2例)、その他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が各1.5% (1例)であった。重症度はいずれも軽微 (グレード1) であった。

2) 比較的良好にみられた副作用の内訳

副作用発現割合は72.3% (47/65例) 80件であった。比較的良好にみられた副作用は、消退出血46.2% (30/65例)、不正子宮出血13.8% (9例)、頭痛12.3% (8例)、悪心9.2% (6例)、倦怠感7.7% (5例)及び傾眠6.2% (4例)であった。これら副作用の重症度は、全て軽微 (グレード1) であった。また、副作用と判断された臨床検査値異常変動はなかった。

(4) 報告書 WHO1998

レボノルゲストレル0.75 mg錠・1錠・2回経口投与群 (977例) において認められた副作用は発現割合の高い順に、悪心23.1%、下腹部痛17.6%、疲労16.9%、頭痛16.8%、浮動性めまい11.2%、乳房圧痛10.8%及び嘔吐5.6%の順であった。Yuzpe法 (979例) では、悪心50.5%、疲労28.5%、下腹部痛20.9%、頭痛20.2%、嘔吐18.8%、浮動性めまい16.7%及び乳房圧痛12.1%の順であった。



いずれの副作用も、発現割合は Yuzpe 法の方がレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与群よりも高かった。2 群間で発現割合に統計学的に有意な差を認めた副作用は、浮動性めまい、悪心、嘔吐及び疲労であり（各 $p < 0.01$ ）、いずれも Yuzpe 法がレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与群よりも発現割合が高かった。以上から、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与は Yuzpe 法より安全性に優れていた。

(5) 報告書 UK/Norlevo/98/001

レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 回経口投与時に認められた副作用は発現割合の高い順に、悪心、疲労、頭痛、不正子宮出血、不正子宮出血（MedDRA LLT：不正子宮小出血）、浮動性めまい、乳房圧痛及び嘔吐の順であった。

2.5.5.6 重篤又は他の重要な有害事象

2.5.5.6.1 死亡例

安全性の臨床評価データパッケージとした 5 試験のうち、報告書 WHO1998 のレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与において、死亡例が 1 例報告された。死因は髄膜炎であった。

2.5.5.6.2 重篤な有害事象

安全性の臨床評価データパッケージとした 5 試験で報告された重篤な有害事象を表 2.5.5-2 に示す。

安全性の臨床評価データパッケージとした 5 試験のうち、報告書 WHO2002 において重篤な有害事象の報告が 2 件あった。いずれの事象も治験薬との因果関係は認めなかった。

表 2.5.5-2 重篤な有害事象の一覧：安全性の臨床評価データパッケージ

報告書番号	用法・用量	有害事象名	重篤度の分類	因果関係
報告書 WHO2002	レボノルゲストレル 0.75mg 錠・1 錠・ 2 回経口投与	子宮外妊娠（卵管妊娠）	手術が必要	関連なし
	レボノルゲストレル 0.75mg 錠・2 錠・ 1 回経口投与	黄体胞嚢破裂	手術が必要	関連なし

2.5.5.6.3 その他の重大・重要な有害事象

2.5.5.6.3.1 投与中止を必要とした有害事象

安全性の臨床評価データパッケージとした 5 試験でのレボノルゲストレル 0.75mg 錠・1 錠・2 回投与において、2 回目の投与の中止を必要とする有害事象は認めなかった。

2.5.5.6.3.2 重度の有害事象

国内臨床試験（報告書 075-01 及び報告書 075-02）においてみられた有害事象の重症度 [「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬務局安全課長通知第 80 号 平成 4 年 6 月 29 日）に従った] は、全て軽微（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であり、重度（グレード 3）の有害事象は認めなかった。

また、海外臨床試験の報告書 UK/Noeivo/98/001 において、重度（severe）の副作用は認めなかった。



2.5.5.6.3.3 嘔吐(vomiting)

SOH-075（他のレボノルゲストレル含有の緊急避妊薬も同様）は、有効成分であるレボノルゲストレルが吸収される前に嘔吐により薬剤が排出されると十分な避妊効果が得られない可能性がある。一方で、レボノルゲストレル配合処方である Yuzpe 法では比較的高い割合で副作用として嘔吐が発現することが知られている（報告書 WHO1998 参照）。したがって、嘔吐を重要な有害事象と考え、発現状況を表 2.5.5-3 に要約した。

安全性の臨床評価データパッケージとした 5 試験のうち、報告書 075-01 を除く 4 報告書において有害事象又は副作用に嘔吐が認められた。特徴的な所見として、従来標準的な緊急避妊法として用いられてきた Yuzpe 法での嘔吐の発現割合 18.8%（184/979 例）と比較して、レボノルゲストレル単剤における嘔吐の発現割合はより低値に分布 [1.0%（3/286 例）～5.6%（55/977 例）] しており、嘔吐に起因する緊急避妊薬の排出の危険性は低いことが予想された。

表 2.5.5-3 緊急避妊薬経口投与時の嘔吐の発現割合の比較:安全性の臨床評価データパッケージ

報告書 WHO1998		報告書 WHO2002		報告書 UK/Norlevo/98/001	報告書 075-02
レボノルゲストレル 0.75mg 錠・1 錠・2 回経口投与	Yuzpe 法	レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与	レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与	SOH-075 1 錠・2 回経口投与	SOH-075 2 錠・1 回経口投与
5.6%	18.8%	1.4% (19 / 1361 例)	1.4% (19 / 1359 例)	1.0% (3 / 286 例)	3.1% (2 / 65 例)



2.5.5.7 各試験結果の類似性及び相違点、並びに安全性評価に及ぼす影響

安全性の臨床評価データパッケージのうち 4 試験の副作用の分類結果を表 2.5.5-4 に示す。なお、海外臨床試験の公知論文及び報告書（報告書 WHO2002、報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001）では主要な副作用のみが集計されていた。

その結果、国内臨床試験（075-02 試験）で比較的良好にみられた「神経系障害」、「胃腸障害」、「生殖系および乳房障害」並びに「全身障害および投与局所様態」に相当する副作用は、海外臨床試験においても共通して高い発現割合でみられた。

国内臨床試験の安全性評価被験者数は各海外臨床試験の数分の一未満のため結果の単純な比較は注意が必要であるが、器官別大分類レベルの比較で国内及び海外臨床試験の主要な副作用発現傾向に本質的な差は認めなかったと判断した。

表 2.5.5-4 器官別大分類及び基本語別の副作用の分類:安全性の臨床評価データパッケージ

副作用	報告書 WHO2002	報告書 075-02	報告書 WHO1998	報告書 UK/Norlevo/98/001
	評価例数：1359 例	評価例数：65 例	評価例数：977 例	評価例数：286 例
症状 (SOC/PT)	発現割合 (発現例数)	発現割合 (発現例数)	発現割合 (発現例数)	発現割合 (発現例数)
血液およびリンパ系障害	— ^{注1)}	1.5% (1)	—	—
貧血	—	1.5% (1)	—	—
精神障害	—	1.5% (1)	—	—
不安	—	1.5% (1)	—	—
神経系障害	—	21.5% (14)	—	—
傾眠	—	6.2% (4)	—	—
体位性めまい	—	1.5% (1)	—	—
頭痛	10% (142)	12.3% (8)	16.8% (164)	21.7% (62)
浮動性めまい	10% (132)	3.1% (2)	11.2% (109)	12.6% (36)
胃腸障害	—	13.8% (9)	—	—
悪心	14% (189)	9.2% (6)	23.1% (226)	29% (83)
嘔吐	1% (19)	—	5.6% (55)	1% (3)
下腹部痛	14% (183)	3.1% (2)	17.6% (172)	—
下痢	4% (53)	1.5% (1)	—	—
腹痛	—	1.5% (1)	—	—
生殖系および乳房障害	—	53.8% (35)	—	—
月経過多	—	1.5% (1)	—	—
月経遅延	5% ^{注2)} (62)	—	—	—
消退出血	—	46.2% (30)	—	—
乳房圧痛	8% (113)	—	10.8% (106)	11.5% (33)
不正子宮出血	31% (426)	13.8% (9)	—	19.9% (57)
不正子宮出血 ^{注3)}	—	—	—	14.3% (41)
全身障害および投与局所様態	—	15.4% (10)	—	—
異常感	—	1.5% (1)	—	—
倦怠感	—	7.7% (5)	—	—
口渇	—	3.1% (2)	—	—
熱感	—	1.5% (1)	—	—
疲労	14% (184)	3.1% (2)	16.9% (165)	27.6% (79)
末梢性浮腫	—	1.5% (1)	—	—

注1) 「—」は報告書・論文中に集計なし。

注2) 評価例数：1334 例

注3) 副作用名：Spotting(LLT：不正子宮小出血)



以上のとおり、器官別大分類レベルでは国内及び海外試験間に安全性上のプロファイルに本質的な差は認めなかった。しかしながら、基本語レベルでは報告書 075-02（国内試験）では認められたが報告書 WHO2002（海外試験）では認められなかった副作用として消退出血及び倦怠感が報告された。報告書 WHO2002 では認められたが、報告書 075-02 では認められなかった副作用として乳房圧痛及び月経遅延が報告された。また、消退出血は報告書 075-02の方が海外試験に比較して高い割合で認められ、不正子宮出血は海外試験の方が報告書 075-02 よりも高い割合で認められた。

ただし、両試験の安全性評価被験者数は報告書 WHO2002 は 1359 例、報告書 075-02 は 65 例と約 20 倍の相違があるため、安易な直接比較は間違った結論を導出する可能性があるため避けるべきと考えた。また、報告書 075-02 では薬剤投与後の出血について、それぞれ消退出血、不正子宮出血及び月経に分類しているが、その分類は治験責任医師が被験者の月経周期日数、治験薬投与の時期、出血の時期、痛み及び出血量に基づいて判断している。報告書 075-02 と報告書 WHO2002 における不正子宮出血の発現割合の差異は、評価方法（細分類化の方法）による影響＝いわゆる「評価バイアス」による可能性が考えられた。

以上を鑑み、症状別の比較には基本語による比較よりも症状グループ（高位グループ用語レベル）での国内試験と海外試験との比較が本件においては合理的・適切と考えた。高位グループ用語での副作用の分類結果を参考情報として下表に示す。

その結果、「消退出血」の属する高位グループ用語は「月経周期および子宮出血障害」であり、同用語は国内試験以外にも海外試験で認められた。「倦怠感」の属する高位グループ用語は「全身障害 NEC」であり、同用語は国内試験以外にも海外臨床試験でも同様の発現割合で認められた。「乳房圧痛」の属する高位グループ用語は「乳房異常」であり、海外試験においてのみ認められた。

概括すると、国内試験と海外試験での副作用を高位グループ用語レベルで比較した場合、「比較的好くみられる副作用」（発現割合 5%以上と便宜的に定義）に関して本質的な差異はなく、乳房異常のみ発現割合が日本人被験者の方が海外被験者よりも低値であった。



参考情報：器官別大分類（SOC）及び高位グループ用語（HLGT）別の副作用の分類

副作用	報告書 WHO2002	報告書 075-02	報告書 WHO1998	報告書 UK/Norlevo/98/001
	評価例数：1359例 発現割合 (発現例数)	評価例数：65例 発現割合 (発現例数)	評価例数：977例 発現割合 (発現例数)	評価例数：286例 発現割合 (発現例数)
症状（SOC/HLGT）				
血液およびリンパ系障害	—	15% (1)	—	—
非溶血性貧血と骨髄抑制	—	15% (1)	—	—
精神障害	—	15% (1)	—	—
不安障害および不安症状	—	15% (1)	—	—
神経系障害	—	21.5% (14)	—	—
神経学的障害NEC	10% (132)	10.8% (7)	11.2% (109)	12.6% (36)
頭痛	10% (142)	12.3% (8)	16.8% (164)	21.7% (62)
胃腸障害	—	13.8% (9)	—	—
消化管徴候および症状	28.8% (391)	13.8% (9)	46.4% (453)	30.1% (86)
消化管運動および排泄障害	4% (53)	15% (1)	—	—
生殖系および乳房障害	—	53.8% (35)	—	—
月経周期および子宮出血障害	35.9% ^{注1)} (488)	61.5% (40)	—	34.3% (98)
乳房異常	8% (113)	—	10.8% (106)	11.5% (33)
全身障害および投与局所様態	—	15.4% (10)	—	—
全身障害NEC	14% (184)	18.5% (12)	16.9% (165)	27.6% (79)

注1) 評価例数：1334例

2.5.5.7.1 部分集団における有害事象の発現割合の差異

安全性の臨床評価データパッケージとした試験のうち、内因性及び外因性要因による分析は報告書 075-02 のみ実施した。ただし、報告書 075-02 の安全性解析対象被験者数は 65 例と少数例のため、結論の一般化は困難と考え参考情報として以下に概説した。

2.5.5.7.1.1 内因性要因

- 年齢層別の有害事象発現割合は、「23歳以下」が 82.9% (29/35 例)、「24歳以上」が 93.3% (28/30 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 65.7% (23/35 例) 及び 80.0% (24/30 例) であった。有害事象発現割合及び副作用発現割合とも年齢層が高い方がやや高かった。
- 体重別の有害事象発現割合は、「50kg未満」が 86.7% (26/30 例)、「50kg以上」が 88.6% (31/35 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 66.7% (20/30 例) 及び 77.1% (27/35 例) であり、副作用発現割合は「50kg以上」の方がやや高かった。
- 既往歴の有無別の有害事象発現割合は、「既往歴なし」が 84.4% (38/45 例)、「既往歴あり」が 95.0% (19/20 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 68.9% (31/45 例) 及び 80.0% (16/20 例) であり、有害事象及び副作用発現割合は「既往歴あり」の方がやや高かった。
- 併存疾患の有無別の有害事象発現割合は、「併存疾患なし」が 95.2% (20/21 例)、「併存疾患あり」が 84.1% (37/44 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 76.2% (16/21 例) 及び 70.5% (31/44 例) であり、有害事象発現割合は「併存疾患なし」の方がやや高かった。

2.5.5.7.1.2 外因性要因

併用療法の有無別の有害事象発現割合は、「併用療法なし」が 80.0% (16/20 例)、「併用療法あり」が 91.1% (41/45 例)、副作用発現割合はそれぞれ 75.0% (15/20 例) 及び 71.1% (32/45 例) であり、有害事象発現割合及び副作用発現割合とも同程度であった。



2.5.5.8 用法・用量と有害事象の関連

安全性の臨床評価データパッケージとした海外臨床試験では用法・用量と有害事象（副作用）の関連に関する検討は未実施であった。報告書 075-02 は単一用法・用量試験のため、当該検討は不能であった。報告書 075-01 は 3 種類の用法・用量を採用したものの、SOH-075 投与被験者数が 8 例と少数のため結論の一般化は困難と考えた。

2.5.5.9 長期投与時の安全性

該当せず。

SOH-075 の申請用法・用量は「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。」であり、繰り返し投与による避妊効果の持続性は目的としていないため。

なお、SOH-075 の同一月経周期中の繰り返し投与は、過度なホルモン負荷により月経周期に対する重大な障害を引き起こす可能性があるため、避けることが必要と考えた。

2.5.5.10 有害事象の予防、軽減及び管理方法

2.5.5.10.1 投与禁忌

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴

SOH-075 の成分に過敏症の既往歴のある女性に対して投与禁忌と考えた。

(2) 重篤な肝障害

重篤な肝障害のある患者では、代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、副作用症状が増悪する可能性のあることから投与禁忌と考えた。

(3) 妊婦

妊婦及び産婦には投与禁忌と考えた。（2.5.10.4 「妊婦、産婦及び及び授乳婦等への投与」の項参照）

2.5.5.10.2 慎重投与

安全性の臨床評価データパッケージとした 5 試験では、以下の条件に抵触する被験者は組み入れなかったものの、SOH-075 の投与のベネフィットがリスクを上回る場合には投与の可能性が否定できない。以上の理由から、下記のとおり慎重投与が必要と考えた。

(1) 肝障害

肝障害のある患者では、代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、副作用症状が増悪する可能性のあることから使用上の注意が必要と考えた。（2.5.5.10.1 「投与禁忌」の項参照）

(2) 心疾患・腎疾患又はその既往歴

心疾患・腎疾患のある女性又はその既往歴のある女性へ本剤を投与し、ナトリウム又は体液の貯留が現れたとの報告はないが、既承認の黄体ホルモン製剤とのクラスタラベルを考慮し、薬発第 303 号（昭和 48 年 3 月 24 日）通知、既承認の黄体ホルモン製剤の添付文書を参考に使用上の注意が必要と考えた。



2.5.5.10.3 高齢者への投与

該当せず。

安全性の臨床評価データパッケージの5試験では、妊孕性を有する女性を被験者としたため。

2.5.5.10.4 妊婦、産婦及び授乳婦等への投与

安全性の臨床評価データパッケージとした5試験では、妊婦、産婦及び授乳婦は試験に組み入れなかった。したがって、以下の注意が必要と考えた。

(1) 妊婦には投与しないこと

これまでに妊娠初期・中期の妊婦へ本剤を投与し、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が発生したとの報告はないが、既承認の黄体ホルモン製剤のクラスラベルを考慮し、薬発第303号（昭和48年3月24日）通知、既承認の黄体ホルモン製剤の添付文書を参考に投与すべきではないと考えた。

(2) 乳汁中移行

本剤の有効成分であるレボノルゲストレルは乳汁中に移行する²²⁾ので、授乳中の女性に投与する場合には、本剤投与後24時間は授乳を避けるよう指導することが必要と考えた。

2.5.5.10.5 小児等への投与

該当せず。

安全性の臨床評価データパッケージの5試験では、妊孕性を有する女性を被験者としたため。

2.5.5.11 過量投与

安全性の臨床評価データパッケージの5試験において、過量投与は認めなかった。

ただし、海外の添付文書²¹⁾において、過量投与された場合は悪心、嘔吐及び消退出血が引き起こされる可能性のあることが示されていることから、使用上の注意が必要と考えた。



2.5.5.12 海外における市販後使用経験

フランス HRA 社は Norlevo[®] (LNG 0.75 mg : SOH-075 の導入先における商品名) の緊急避妊薬としての販売承認を 1999 年 4 月 16 日に取得した。以来、Norlevo[®] (LNG 0.75 mg) は世界各国において承認・販売されている。本項では、フランスでの承認取得以降、2009 年 8 月 1 日までに報告された定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report ; PSUR) 及び CIOMS 報告をもとに、安全性に関する情報を概括した。読み替え・集計には MedDRA Version 12.0 を用いた。

Norlevo[®] (LNG 0.75 mg) は、1999 年 5 月 30 日の発売以降、2010 年 4 月までの集計で 0.75mg 錠及び 1.5mg 錠が累計 [REDACTED] 例分 (使用例数とは異なる) 出荷されている。

Norlevo[®] は、2010 年 8 月 1 日までの集計で 293 例 532 件の重篤な有害事象が報告されている。Norlevo[®] (LNG 0.75mg 及び 1.5mg) による死亡例は報告されていない。重篤な有害事象が多かったものは、予定外妊娠 219 件、妊娠時の薬物曝露 63 件、人工流産 27 件、子宮外妊娠 26 件であった。また、Norlevo[®] (LNG 0.75mg 及び 1.5mg) はアジア圏では韓国、台湾及び香港でも販売されているが、有害事象に関して、人種差を示唆するような報告はなかった。

2.5.5.13 他地域で得られたデータの新天地域への外挿

海外試験データと国内試験データと比較することの論理的妥当性の考察 (2.5.4.6) 及び海外試験及び国内試験の実際の安全性データの類似性 (2.5.5.7) から、海外安全性データと国内安全性データの比較に関して本質的な問題はないと考えた。ただし、国内試験の被験者数は海外臨床試験と比較して少数なことから (例: 報告書 WHO2002 の約 20 分の 1) 、結果の解釈には配慮が必要と考えた。



2.5.6 バネフィットとリスクに関する結論

以下に、SOH-075 の本邦における臨床試験、海外臨床試験並びに文献的考察を通じて得られた知見を概括し、有効性に関する特長 (2.5.6.1)、安全性に関する特徴 (2.5.6.2) 及び本邦における緊急避妊薬の適正使用に関する調査結果 (2.5.6.3) について述べ、これらを統合したバネフィットとリスクを概括評価 (2.5.6.4) した。

2.5.6.1 有効性に関する特長

2.5.6.1.1 臨床開発を通じて確認・検証された SOH-075 の高い緊急避妊効果

有効性の臨床評価データパッケージのうち、主要な評価の対象資料とした報告書 WHO2002 のレボノルゲストレル 1.5mg・1 回経口投与での妊娠阻止率 [95%信頼区間] は 82.0% [70.9%~88.7%] と良好な成績が得られた。これに整合し、国内第Ⅲ相試験を含む他の 3 試験の妊娠阻止率も 60.0%~85.4%と良好な成績が得られた。同様に、妊娠率は報告書 WHO2002 では 1.5%と良好な成績が得られた。これに整合し、他の 3 試験の妊娠率も 1.1%~3.1%と良好かつ安定した結果が得られた。

また、レボノルゲストレルの 1.5mg・1 回経口投与と 0.75 mg・2 回経口投与の有効性の比較では、報告書 WHO2002 の結果、mifepristone 群、レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与群及びレボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与群の妊娠率はそれぞれ 1.55%、1.77%及び 1.47%であり 3 群間に統計学的に有意な差は認めず ($p=0.83$)、妊娠阻止率もそれぞれ 81%、77%及び 82%と同様であった。

以上の成績を概括し、レボノルゲストレルの経口投与は 2 分割する必要はなく、1.5 mg・1 回経口投与により高い有効性 (緊急避妊効果) が再現性良く得られることが確認・検証された。

2.5.6.1.2 国際的な臨床使用経験により裏付けられたレボノルゲストレル単独療法(SOH-075)の高い緊急避妊効果

前述のレボノルゲストレル単独療法による高い緊急避妊効果を更に裏付けるエビデンスが、国際的な臨床使用経験から得られている。WHO 主宰の海外臨床試験の他に海外ではレボノルゲストレル単独療法による複数の臨床試験が実施されている。それらの臨床試験を統合解析したコクラン共同計画による緊急避妊薬の有効性に関する調査報告²³⁾によれば、①レボノルゲストレル単独療法は Yuzpe 法よりも有効性及び忍容性に優れており、②レボノルゲストレル単独療法の 1.5 mg・1 回経口投与と 0.75 mg・2 回経口投与の 2 種の用法・用量の比較では有効性に相違は認めなかったと結論している。

また、Hansen ら²⁴⁾は複数の海外研究集団^{1,41,42,43,44)}による緊急避妊法の推奨用法・用量を比較している (表 2.5.6-1 参照)。

その結果、いずれの研究集団も、①レボノルゲストレル単独療法を推奨し、②レボノルゲストレル単独療法の用法・用量として 1.5 mg・1 回経口投与を 0.75 mg・2 回経口投与よりも優先し推奨していた。

以上のとおり、SOH-075 の申請用法・用量は、緊急避妊に関する国際的な臨床使用経験やそれらの知見を基とした疫学的検証結果と整合及び一致し、その妥当性が裏付けられるものであった。

なお、レボノルゲストレル単独療法の有効性及び安全性に関する知見が蓄積・確立され、欧米を中心に 30 カ国でレボノルゲストレル錠は一般用医薬品として承認・販売化が進められている。



表 2.5.6-1 レボノルゲストレル単独療法に関する主要な海外研究機関による推奨用法・用量

Organization	Levonorgestrel – Only Dosing Recommendation	報告年
American College of Obstetricians and Gynecologists ⁴¹⁾	One 1.5 mg dose ; two 0.75 mg doses taken 12 – 24 hrs apart are equally effective	2005 年
Planned Parenthood	One 1.5 mg dose or two 0.75 mg doses taken 12 hrs apart ; emergency contraception can reduce the risk of pregnancy if started \leq 120 hrs after unprotected intercourse ; most effective when taken as soon as possible after intercourse	2006 年 ^{注)}
Family Health International ⁴²⁾	One 1.5 mg dose taken \leq 120 hrs after unprotected intercourse	2006 年 ^{注)}
WHO ¹⁾	One 1.5 mg dose ; if taken \leq 120 hrs, the risk of pregnancy is reduced 60 – 90 %	2005 年
International Consortium for Emergency Contraception ⁴³⁾	One 1.5 mg dose	2004 年
American Academy of Pediatrics ⁴⁴⁾	Two 0.75 mg tablets can be taken at the same time without decreasing effectiveness	2005 年

Pharmacotherapy 2007;27(2):278-284. Table 1 を引用

注：論文著者が該当機関のホームページにアクセスした年数

2.5.6.1.3 SOH-075 の本邦における緊急避妊薬としての位置づけ

SOH-075 は、効能・効果を緊急避妊効果を有する経口投与剤として本邦では初の承認薬となる。したがって、SOH-075 の開発により、国際的に標準的な緊急避妊方法が本邦において初めて利用可能になると考えられる。

なお、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）が考えられるが、本剤と IUD はそれぞれ特徴を有しており、相互の特徴を生かし患者の身体的状況やその後の避妊方法の選択等の諸条件を踏まえ使い分けが可能と考えられる。

また、既に緊急避妊薬が販売されている海外においても、緊急避妊薬によって人工妊娠中絶件数を大きく抑制するとのエビデンスは得られていないものの、人工妊娠中絶が女性の健康に少なからず影響を与えることは既に判明しており、器質的な障害に留まらず、心理的にも大きな影響を与えるとの以下の報告がある。

- 人工妊娠中絶との関係が報告されている器質的な障害^{25, 26, 27, 28, 29, 30)}
 - － 短期的には子宮穿孔、出血、感染、麻酔事故などの合併症
 - － 中期的には術後の慢性感染、子宮内腔癒着
 - － 長期的には内腔癒着から不妊症や不育症の要因
 - － 頻回な人工妊娠中絶による子宮外妊娠
 - － その後の妊娠において、前置胎盤の発生率を上昇
- 人工妊娠中絶との関係が示唆されている心理的な障害^{31, 32, 33)}
 - － 心的外傷後ストレス障害の一種
 - － 精神疾患（人工妊娠中絶経験者の 10%）

本剤は、上記の人工妊娠中絶による障害を回避可能であり、かつ緊急避妊後の妊孕性や母性の保護においても人工妊娠中絶と比較して有用な緊急避妊方法と考えられる。

2.5.6.2 安全性に関する特徴

2.5.6.2.1 臨床開発を通じて確認・検証された SOH-075 の安全性のプロファイル

SOH-075 の安全性評価を概括すると、器官別大分類レベル (SOC) 又は高位グループ用語 (HLGT) レベルで比較した場合、「比較的良好とみられる副作用」(発現割合 5%以上と便宜的に定義) の発現状況に国内第 III 相試験 (報告書 075-02) と主要評価資料とした報告書 WHO2002 を含む海外臨床試験間に本質的な差異は認めなかった。ただし、乳房異常のみ発現割合が日本人被験者の方が海外被験者よりも低値であった。日本人患者の使用において当該副作用の発現割合が低いことは実用上むしろ好ましいこととも考えられるが、国内臨床試験の安全性評価被験者数は各海外臨床試験の数分の一未満のため結果の単純な比較や解釈は注意が必要であり、販売後の安全性情報収集により更なる検討が必要と考えた。

2.5.6.2.2 国際的な臨床使用経験により裏付けられたレボノルゲストレル単独療法 (SOH-075) の安全性

緊急避妊薬の安全性については、WHO 主宰の海外臨床試験他に海外で複数の臨床試験が実施されている。それらの臨床試験を統合解析したコクラン共同計画のレビューにおけるレボノルゲストレル単独療法の安全性に関する結論は「レボノルゲストレルの 1.5 mg・1 回経口投与及び 0.75 mg 2 回経口投与は共に忍容性に関する問題は認められず、1.5 mg・1 回経口投与における副作用の増加は認めなかった。」²³⁾であった。

2.5.6.2.3 安全性に関するその他の所見

レボノルゲストレル単独療法を含む緊急避妊薬使用時の子宮外妊娠 (ectopic pregnancy) の懸念については、コクラン共同計画のレビューによれば子宮外妊娠の発現割合は評価対象 45842 例中 5 例であり、発現割合上の問題や緊急避妊薬の種類による増加は認めなかった。

また、EU におけるレボノルゲストレルの市販後調査の結果、販売実績   例分のうち子宮外妊娠の報告は 8 例のみであり、疫学的に予想される子宮外妊娠発現例数と比較して、レボノルゲストレルは子宮外妊娠を増加させなかったとの報告³⁴⁾がある。

2.5.6.3 本邦における緊急避妊薬の適正使用について

SOH-075 の臨床開発に際して、報告書 075-02 において本邦における緊急避妊薬の適正使用に関する情報を収集した。

その結果、被験者の特徴として「緊急避妊薬を必要とする理由」の内訳は「コンドームの破損」が 40.0% (26/65 例) と最も多く、続いて「避妊せず」30.8% (20 例)、「コンドームの脱落」が 12.3% (8 例)、「膣外射精」が 9.2% (6 例)、「コンドームの膣内残留」が 7.7% (5 例)であった。経口避妊薬に関連して緊急避妊薬が必要となった被験者は認めなかった。以上は、コンドームに偏りがちな本邦の避妊方法の選択の状況とその問題を反映するものと考えた。なお、承認された緊急避妊薬がないにもかかわらず「緊急避妊薬の服用経験あり」が 16.9% (11/65 例) 報告されており、科学的・倫理的なエビデンスに裏付けられた適法な緊急避妊薬・方法を早期に患者に提供すべき状況と考えた。

「緊急避妊を実施していることを知ったきっかけ」の内訳は、「緊急避妊ネットワークを通じて」は 1.5% (1/65 例) のみであった。情報源として最も多かったのは「インターネット」が 62.5% (40 例) であり、続いて「友人/知人」が 21.9% (14 例)、「病院」が 12.5% (8 例)、「学校」及び「その他」が各 1.6% (1 例) であった。以上は、今後の患者への適正な情報提供方法の選定に示唆を与える知見と考えた。

「緊急避妊薬を必要とした性交から来院までの時間」の中央値±標準偏差（最小値、最大値）は 27.00±18.36 (1.2、67.0) 時間であった。また、「緊急避妊薬を必要とした性交から SOH-075 投与までの時間」の中央値±標準偏差（最小値、最大値）は 28.80±18.43 (1.6、67.8) 時間であり、時期別内訳では「12～24 時間」が 29.2% (19/65 例) と最も多く、続いて「36～48 時間」が 21.5% (14 例)、「24～36 時間」が 18.5% (12 例)、「12 時間未満」及び「60～72 時間」が各 12.3% (8 例)、「48～60 時間」が 6.2% (4 例) であった。以上のとおり、全患者が申請用法・用量の「性交後 72 時間以内」に「来院～診察～緊急避妊薬の服用」の全プロセスを完了していた。以上は、本邦で SOH-075 が市販された場合、患者側の協力により申請用法・用量が遵守され、高い緊急避妊効果が期待できることを示唆する知見と考えた。

「来院時刻」の内訳で最も頻度が高かったのは「午後 3 時」であった。仮に用法・用量を「12 時間間隔 2 回経口投与」とした場合、2 回目の服用の時間帯は深夜～早朝となる。患者の立場で考えた場合に、「12 時間間隔 2 回経口投与」は負担、利便性を欠くほかコンプライアンスを低下させる原因となる可能性が高いと考えた。これに対して、SOH-075 の申請用法・用量の「1.5 mg・1 回経口投与」は、①患者に深夜・早朝服用の負担をかける必要がなく、②避妊効果を減弱させる可能性のある「コンプライアンスの問題 (2 回目服用遵守)」のデメリットを回避できる適切な用法と考えた。

なお、妊娠回避の判断を「SOH-075 経口投与後の出血の有無」とした場合、報告書 075-02 では SOH-075 経口投与後 2 週間でも 75% の患者を対象とできた。更に 30 日であればほとんどの患者を対象にすることができるものと考えた。

以上を概括し、適正使用の側面から考えて、①本邦における避妊方法選択の特性やそれらに伴う問題を補う選択肢として SOH-075 は貢献が可能であり、②患者側の立場から適正使用上特記すべき障害のない方法と考えた。なお、適正使用の充実には、関係学会との協調や有効な情報提供方法の選択等により、正確かつ適切な情報提供に努めることが必要と考えた。

また、本剤の適正使用を図るために、医療関係者（医師を始めとした薬剤師、看護師等）、本剤を服用する服用者、関係団体のそれぞれについて情報提供及び働きかけを行います。



1. 医療関係者への方策

本剤の「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」等に関する「医療関係者向けの情報提供資料」（「使用上の注意」等の解説）を作成し、MRが直接、医療機関を訪問のうえ、本剤の適正な使用方法について説明いたします。

MR訪問による説明の他、ダイレクトメールの送付、企業ホームページへの掲載も行い、情報提供を強化すると共に、販売早期に実施する市販直後調査から得られた情報について、速やかに医療機関へのフィードバックを行い、適正使用の徹底を図ります。

2. 服用者への方策

本剤に関する正しい知識が得られるよう、服用者に対して以下の媒体を作成し、情報提供を図ります。

これらの服用者向けの情報提供媒体の作成に際しては、適宜、専門医等からの意見を聴取し、規制当局とも相談しながら作成すると共に、本剤が「処方せん医薬品」であることを踏まえ、適切な情報提供を行っていきます。

① 服用者向け説明文書

服用者が、医師、薬剤師から受ける説明内容の理解を深めるために活用できるように、「服用者向け説明文書」を作成し、本剤の納入先医療機関に配布します。

また「服用者向け説明文書」については、企業ホームページにも掲載し、情報活用の充実を図ります。

② 服用者向け医薬品ガイド

医薬品総合機構ホームページに「服用者向け医薬品ガイド」の掲載を行います。

3. 関係学会等との協力及び支援

① 「緊急避妊薬の適正使用ガイドライン」の策定への協力

関係学会等からの要請に応じて、本剤の臨床試験などの必要な情報を提供し、緊急避妊に関する留意事項や本剤の使用方法に関する「緊急避妊薬の適正使用ガイドライン」の策定を支援していきます。

② 「緊急避妊ネットワーク」への協力

全国の診療所で構築される「緊急避妊ネットワーク」の活動に必要な情報の提供を行い、本剤の適正使用の推進を支援していきます。

- ・インターネットを利用した「緊急避妊」への理解や適正な使用方法の啓発
- ・コンドーム使用についての啓発
- ・緊急避妊後の適切な避妊法の啓発（ECからOCへ）



2.5.6.4 ベネフィットとリスクに関する結論

SOH-075 の規制当局との合意に基づいた国内臨床試験、海外臨床試験及び長年のレボノルゲストレル単独療法の海外における臨床使用経験の結果、SOH-075（レボノルゲストレル単独療法）のベネフィットとして従来用いられてきた Yuzpe 法と比較し高い緊急避妊効果が確認・検証された。また、1.5 mg・1 回経口投与は 12 時間間隔 2 回経口投与に比較し有効性に差異はなく利便性の高い用法と考えられた。

安全性に関しては、Yuzpe 法と比較して SOH-075 は、使用上の懸念である主として消化器系副作用（悪心・嘔吐）を軽減することが検証された。

なお、以上と同様のエビデンスを基に、SOH-075（レボノルゲストレル錠）は標準的な緊急避妊薬として海外各国で承認・販売されている。

本邦における避妊に関連する深刻な問題として人工妊娠中絶件数の多さが挙げられる。避妊効果の高い低用量経口避妊薬が約 10 年前に発売されたものの、その後の普及状況を考慮すると人工妊娠中絶抑制策として有用な方法には至らず、人工妊娠中絶件数を大きく抑制するエビデンスは認められない。したがって、避妊法が十分に講じられていない性交後の避妊方法として母体への危険を伴い精神的にも大きな負荷が伴う人工妊娠中絶を最終選択せざるを得ない状況が現在も継続している。

SOH-075 の開発は、緊急避妊方法の選択肢を拡充し、女性自身の選択により望まない避妊を回避可能であり、ひいては人工妊娠中絶件数を抑制し母性保護にも寄与できる可能性が考えられる。加えて、海外個人輸入等により未承認の緊急避妊薬が輸入・市販されている現状に対し、適正使用の徹底が可能になると考える。

以上を概括すると、SOH-075 の臨床開発を通して有効性及び安全性評価、並びに適正使用に関する承認申請に必要なエビデンスが得られ、当該エビデンスにより確認・検証された臨床使用上のベネフィットがリスクを上回るものと考えた。これらの経緯より、以下の目標適応症（申請効能・効果）及び申請用法・用量により、SOH-075 を今般承認申請することとした。

表 2.5.6-2 申請適応症(効能・効果)及び申請用法・用量

<p>申請適応症 (効能・効果)</p>	<p>緊急避妊</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤投与により完全に妊娠を阻止することはできない。 2. 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、通常の経口避妊薬のように計画的に妊娠を回避するものではない。
<p>申請用法・用量</p>	<p>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。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>本剤を投与する際には、できる限り速やかに服用するよう指導すること。</p>



2.5.7 参考文献

1. World Health Organization. Emergency contraception. WHO/RHR/Fact Sheet. Geneva: WHO. October 2005. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/en/print.html> (2009.9.9)
2. 厚生労働省発表資料.平成 19 年度 保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）結果の概況
3. 北村邦夫. 緊急避妊法の実際と有用性.産婦人科の実際 2004;53(5): 769-74.
4. 菅睦雄,北村邦夫. 厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業） 分担研究報告書 全国の実態調査に基づいた人工妊娠中絶の現象に向けた包括的研究 分担研究（平成 21 年 3 月）「第 4 回男女の生活と意識に関する調査」
5. Haspels AA. Emergency contraception: a review. *Contraception* 1994; 50: 101-8.
6. Berer M, Coutinho E, Delano G, Ellertson C, Garza-Flores J, Glasier A, et al. Consensus statement on emergency contraception. *Contraception* 1995; 52: 211-3.
7. グッドマン・ギルマン 薬理書 第 11 版（下巻）:廣川書店: 2007:1999-2007.
8. Fasoli M, Parazzini F, Cecchetti G, La Vecchia C. Post-coital contraception: an overview of published studies. *Contraception* 1989; 39(4): 459-68.
9. Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW. A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as a postcoital contraceptive agent. *Fertility and Sterility* 1982; 37(4):508-13.
10. Seregely G. Results of a multicentre trial of Postinor. *Ther Hung* 1982; 30: 72-8.
11. Bhattacharjee SK, Romeo J, Kononova ES, Pretnar-Darovec A, Saraya L, et al. Postcoital contraception with levonorgestrel during the peri-ovulatory phase of the menstrual cycle. Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation.*Contraception* 1987;36(3):275-86.
12. He C, Shi Y, Xu J, Van Look PFA. A multicenter clinical study on two types of levonorgestrel tablets administered for postcoital contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36: 43-8.
13. Ho PC, Kwan MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Human Reproduction* 1993; 8(3):389-92.
14. 北村邦夫. 緊急避妊ピルの作用機序と処方の実際. 日本医事新報. 2009;4423:95-6.
15. Sisenwine SF, Kimmel HB, Liu AL, Ruelius HW. Excretion and stereoselective biotransformations of dl-, d- and l-norgestrel in women. *Drug Metabolism and Disposition* 1975; 3(3): 180-8.
16. Hammond GL, Lahteenmaki PLA, Lahteenmaki P, Luukkainen T. Distribution and percentages of non-protein bound contraceptive steroids in human serum. *Journal of Steroid Biochemistry* 1982; 17: 375-80.
17. 宮川和美,中嶋晴子,東治喜,中川英彦. Levonorgestrel および ethinylestradiol の動態に対する他剤の影響.日獨医報 1991; 36(3,4): 698-708.
18. Wilbur K, Ensom MHH. Pharmacokinetic drug interactions between oral contraceptives and second-generation anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(4): 355-65.
19. In vitro effect of levonorgestrel on human cytochrome P450. Preliminary report,2002. Sponsored by Laboratoire HRA Pharma.
20. Package insert, EU. Patient leaflet: NORLEVO[®] 750 microgram tablets Levonorgestrel.
21. Package insert, Canada. Consumer information: NorLevo[®] Levonorgestrel Tablets 0.75mg.
22. Rebeca M. A study to investigate the pharmacokinetics of levonorgestrel in lactating women and the extent of its transfer into breast milk. Laboratoire HRA Pharma Clinical study report. NO15-002.2007.



23. Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio GGM, Ezcurra EE, Van Look PFFA. Interventions for emergency contraception (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 1.
24. Hansen LB, Saseen JJ, Teal SB. Levonorgestrel - Only Dosing Strategies for Emergency Contraception. *Pharmacotherapy* 2007;27(2):278-84.
25. 竹下俊行.厚生労働科学研究費補助金（子供家庭総合研究事業） 分担研究報告書 全国の実態調査に基づいた人工妊娠中絶の現象に向けた包括的研究 分担研究（平成 21 年 3 月） 「人工妊娠中絶の障害に関する研究」
26. 井上正人. II. クリニカルカンファレンス 3. 子宮外妊娠の取り扱い. *日産婦誌* 1999, 51(9): 258-60.
27. Taylor VM, Kramer MD, Vaughan TL, Peacock S. Placenta previa in relation to induced and spontaneous abortion: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1993; 82(1) 88-91.
28. Chelmow D, Andrew DE, Baker ER. Maternal cigarette smoking and placenta previa. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5):703-6.
29. Parazzini F, Dindelli M, Luchini L, La Rosa M, Potenza MT, Frigerio L, et al. Risk factors for placenta praevia. *Placenta* 1994; 15:321-6.
30. Hendricks MS, Chow YH, Bhagavath B, Singh K. Previous cesarean section and abortion as risk factors for developing placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25(2):137-42.
31. Speckhard AC, Rue RM. Postabortion Syndrome: An Emerging Public Health Concern. *J Soc Issues* 1992; 48(3) 95-119.
32. Ashton JR. The psychosocial outcome of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87(12):1115-22.
33. Friedman CM, Greenspan R, Mittleman F. The decision-making process and the outcome of therapeutic abortion. *Am J Psychiatry* 1974; 131(12):1332-7.
34. Conard LA, Gold MA. Emergency contraceptive pills: a review of the recent literature. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:389-95.
35. United Nations Population Information Network (POPIN). A/CONF.171/13: Report of the ICPD(94/10/18). <http://www.un.org/popin/icpd/conference/offeng/poa.html> (2010.8.3)
36. Consensus Statement on Emergency Contraception. *Contraception* 1995;52:211-213
37. Barbara Barnett. “Emergency Contraception as a Back-up Method (Network: Winter 1997, Vol. 17, No. 2)” FHI. http://www.fhi.org/en/rh/pubs/network/v17_2/nt1723.htm (2010.8.3)
38. 性犯罪被害者に対する緊急避妊等に要する公費負担による被害者支援について（通達） . 警察庁丁給厚発第 84 号 警察庁丁捜一発第 52 号 平成 18 年 3 月 29 日
39. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post-coital contraception-a pilot study. *The Journal of Reproductive Medicine* 1974; 13(2):53-8.
40. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance(April 2006) Emergency contraception. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2006; 32(2):121-8.
41. ACOG Practice bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists, No.69, December 2005: Emergency Contraception. *Obstetrics & Gynecology* 2005;106:1443-1452
42. Emergency Contraceptive Pills (ECPs) FAQ. http://www.fhi.org/en/RH/FAQs/ECP_faq.him. (2010.8.11)
43. Emergency contraceptive pills: medical and service delivery guidelines, 2nd ed. Washington, DC: International Consortium for Emergency Contraception, 2004
44. Emergency contraception. *Pediatrics* 2005; 116: 1026-1035