

ノルレボ錠 0.75mg
(レボノルゲストレル)

CTD 第2部
2.7 臨床概要

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
A/G	albumin/globulin ratio	アルブミン-グロブリン比
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トサービス
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
INN	International Non-proprietary Names	国際一般名称
IUD	intrauterine device	子宮内（避妊）器具
i.v.	Intravenous	静脈内投与
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
p.o.	per os	経口投与
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

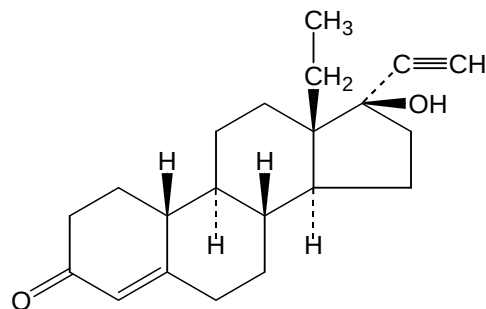
レボノルゲストレルの化学式及び構造式

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

2.7 臨床概要の目次

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法	1
2.7.1.1	背景及び概観	1
2.7.1.1.1	バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験	1
2.7.1.1.2	食事の影響	1
2.7.1.1.3	分析法	1
2.7.1.2	個々の試験の要約	2
2.7.1.2.1	バイオアベイラビリティ	2
2.7.1.2.2	報告書 MR37/98 (5.3.1.2.1)	3
2.7.1.2.3	食事の影響	5
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	7
2.7.1.4	付録	8
2.7.2	臨床薬理試験	1
2.7.2.1	背景及び概観	1
2.7.2.1.1	ヒト生体試料を用いた試験	1
2.7.2.1.2	臨床薬物動態	1
2.7.2.1.2.1	報告書 MR 37/98 試験の実施経緯及び位置づけ	2
2.7.2.1.2.2	報告書 HRA-99-101 試験の実施経緯及び位置づけ	2
2.7.2.1.2.3	報告書 PPC2002 試験の実施経緯及び位置づけ	2
2.7.2.1.2.4	報告書 075-01 試験の実施経緯及び位置づけ	2
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	3
2.7.2.2.1	ヒト生体試料を用いた試験	3
2.7.2.2.1.1	たん白結合	3
2.7.2.2.1.2	α_1 -酸性糖たん白結合置換に関する試験	4
2.7.2.2.1.3	ヒト CYP450 への影響	6
2.7.2.2.2	代謝及び排泄	9
2.7.2.2.3	臨床薬物動態	11
2.7.2.2.3.1	報告書 HRA-99-101 (5.3.3.1.1)	11
2.7.2.2.3.2	報告書 PPC 2002 (5.3.3.1.2)	14
2.7.2.2.3.3	報告書 075-01 (5.3.3.1.3)	16
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	19
2.7.2.3.1	薬物相互作用	19
2.7.2.3.2	薬物動態	19
2.7.2.3.3	特殊な集団における薬物動態	20
2.7.2.4	特別な試験	20



2.7.2.5	付録.....	21
2.7.3	臨床的有效性.....	1
2.7.3.1	背景及び概観.....	1
2.7.3.1.1	有効性を評価するために実施した臨床試験の構成及び概観.....	1
2.7.3.1.1.1	有効性の臨床評価データパッケージ	1
2.7.3.1.1.2	WHO 国際臨床試験の実施経緯及び位置づけ.....	1
2.7.3.1.1.3	UK/Norlevo/98/001 試験の実施経緯及び位置づけ	2
2.7.3.1.1.4	有効性検討のための国内第 III 相試験の実施経緯及び位置づけ	2
2.7.3.1.2	有効性の臨床データパッケージとした 4 試験の概観.....	3
2.7.3.1.2.1	試験デザイン	3
2.7.3.1.2.2	対象: 被験者選択及び除外基準に関する試験間の比較.....	3
2.7.3.1.2.3	試験薬剤	4
2.7.3.1.2.4	有効性評価項目.....	4
2.7.3.1.2.5	「妊娠の有無」の判定方法.....	5
2.7.3.1.2.6	ランダム化手順	5
2.7.3.1.2.7	盲検化手順.....	5
2.7.3.1.2.8	対照治療の選択	6
2.7.3.1.2.9	対象患者の選択	6
2.7.3.1.2.10	適正使用方法を検討するための情報収集	8
2.7.3.1.2.11	その他: 臨床試験デザインに関する留意点	9
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	10
2.7.3.2.1	報告書 WHO2002 (5.3.5.1.2)	10
2.7.3.2.2	報告書 075-02 (5.3.5.2.2)	12
2.7.3.2.3	報告書 WHO1998 (5.3.5.1.1)	14
2.7.3.2.4	報告書 UK/Norlevo/98/001 (5.3.5.2.1)	16
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	17
2.7.3.3.1	解析対象集団	17
2.7.3.3.1.1	解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性.....	17
2.7.3.3.1.2	中止・脱落.....	18
2.7.3.3.1.3	有効性の評価対象となった被験者集団と市販後に使用が予想される患者 集団との差異.....	18
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	19
2.7.3.3.2.1	妊娠阻止率及び妊娠率	19
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	22
2.7.3.3.3.1	性交から薬剤投与までの時間別の有効性.....	22
2.7.3.3.3.2	服薬遵守と有効性	23
2.7.3.3.3.3	人種と有効性の関係	24

2.7.3.3.4	適正使用方法検討のための情報	25
2.7.3.3.4.1	緊急避妊を必要とする被験者の背景	25
2.7.3.3.4.2	来院から投薬までの手順と時間	25
2.7.3.3.4.3	投与前後に必要な検査・観察項目の妥当性	25
2.7.3.3.4.4	月経への影響	26
2.7.3.3.4.5	妊娠の有無の確認方法の妥当性	26
2.7.3.3.4.6	投与後の観察期間	26
2.7.3.3.4.7	妊娠を回避できなかった場合の適切な処置と手順	26
2.7.3.3.4.8	内分泌学的検査	26
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	27
2.7.3.4.1	海外のレボノルゲストレル製剤の用法・用量	27
2.7.3.4.2	臨床試験結果の一般化可能性	28
2.7.3.4.3	推奨される用法・用量の設定	28
2.7.3.5	効果の持続及び耐薬性	29
2.7.3.6	付録	31
2.7.4	臨床的安全性の概要	1
2.7.4.1	医薬品への曝露	1
2.7.4.1.1	総括的な安全性評価計画及び安全性試験の記述	1
2.7.4.1.2	安全性の評価方法及び項目	2
2.7.4.1.2.1	安全性の評価方法及び項目	2
2.7.4.1.2.2	有害事象と副作用	3
2.7.4.1.2.3	有害事象の重症度	3
2.7.4.1.2.4	併合解析計画	3
2.7.4.1.2.5	部分集団解析計画	3
2.7.4.1.3	全般的な曝露状況	4
2.7.4.1.4	安全性の解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	4
2.7.4.2	有害事象	5
2.7.4.2.1	有害事象の解析	5
2.7.4.2.1.1	比較的好くみられる有害事象(副作用)	5
2.7.4.2.1.2	死亡	20
2.7.4.2.1.3	その他の重篤な有害事象	20
2.7.4.2.1.4	その他の重要な有害事象	20
2.7.4.2.1.5	器官別又は症候群別の副作用及び有害事象の解析	20
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	23
2.7.4.3	臨床検査値の評価	24
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	25

2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	27
2.7.4.5.1	内因性要因	27
2.7.4.5.2	外因性要因	28
2.7.4.5.3	薬物相互作用	28
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	29
2.7.4.5.5	過量投与	30
2.7.4.5.6	薬物乱用	31
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	31
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	31
2.7.4.6	市販後データ	32
2.7.4.6.1	全世界における市販後の経験	32
2.7.4.6.2	重篤な有害事象一覧	32
2.7.4.6.3	医学的な判断のなされていない重篤な有害事象	34
2.7.4.7	付録	35
2.7.5	参考文献	1
2.7.6	個々の試験のまとめ	1
2.7.6.1	臨床試験一覧表	1
2.7.6.2	Postinor [®] と本剤(Vikela [®])との生物学的同等性試験(報告書 MR37/98)	2
2.7.6.3	第Ⅰ相薬物動態試験(報告書 HRA-99-101)	5
2.7.6.4	第Ⅰ相薬物動態試験(報告書 PPC2002)	8
2.7.6.5	国内第Ⅰ相薬物動態試験(報告書 075-01)	11
2.7.6.6	WHOによる1998年多国籍試験(報告書 WHO1998)	14
2.7.6.7	WHOによる2002年多国籍試験(報告書 WHO2002)	19
2.7.6.8	第Ⅲ相臨床試験(報告書 UK/Norlevo/98/001)	24
2.7.6.9	国内第Ⅲ相臨床試験(報告書 075-02)	27

ノルレボ錠 0.75mg
(レボノルゲストレル)

CTD 第2部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

株式会社そーせい

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本剤は、レボノルゲストレルを 0.75 mg 含有する経口製剤である。

本剤の導入元である HRA (Laboratoire HRA Pharma) 社は、避妊措置に失敗した又は避妊措置を講じない性交後の避妊を目的とし、1998 年 7 月、既にハンガリー及び中国で発売されていた本剤と同量のレボノルゲストレルを含有する Postinor[®] (Gedeon Richter 社製 : LNG 0.75 mg) との生物学的同等性試験を実施し、1999 年 4 月 16 日にフランスで販売承認を取得し、発売した。2010 年 4 月現在、本剤 (0.75mg 錠) 及び 1.5mg 錠は、海外 54 カ国で承認、46 カ国で販売されている。

なお、本邦での臨床試験で使用した治験薬は、海外市販製剤と同一の工場及び処方で製剤化されたもので、海外市販製剤と申請製剤は同一であり、更に国内市販予定製剤とも同一である。

2.7.1.1.1 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験

本剤のバイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施されていない。

参考として、健康女性志願者 3 名を対象に、30µg の 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、レボノルゲストレルのバイオアベイラビリティについて検討された報告¹⁾では、各被験者のバイオアベイラビリティは、80%、97%及び 83%であり、平均値は約 87%であった。

また、HRA 社は、白人男性健康志願者 12 名を対象に、Postinor[®] (Gedeon Richter 社製 : LNG 0.75 mg) と本剤 (Vikela[®] : LNG 0.75mg) の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1、報告書 MR37/98) を実施し、両製剤が生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.1.2 食事の影響

本剤 (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。したがって、食事による生物学的利用率、有効性及び安全性への影響は確認されていない。

2.7.1.1.3 分析法

血漿中レボノルゲストレル濃度を測定した報告書 MR 37/98 (5.3.1.2.1)、報告書 HRA-99-101 (5.3.3.1.1) 及び報告書 075-01 (5.3.3.1.3) では、Immunometrics Ltd より購入した Radioimmunoassay (RIA) kit を用いて測定した。本測定キットは、“Task Force on Long Acting Systemic Agents for Fertility Regulation of the Special Programme of Research in Human Reproduction of the World Health Organisation (WHO)” によりバリデーションが実施されている。なお、報告書 075-01 (5.3.3.1.3) 及び報告書 HRA-99-101 (5.3.3.1.1) の血漿中レボノルゲストレル濃度測定バリデーション結果を表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.2 個々の試験の要約

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤のバイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施されていない。

参考として、健康女性の志願者 3 名を対象に 30 μ g の 3 H-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、レボノルゲストレルのバイオアベイラビリティについて検討された報告がある¹⁾。

血漿中レボノルゲストレル濃度は、ラジオイムノアッセイ法により測定し、薬物動態パラメータの算出は、静脈内投与の場合を 3-コンパートメントモデル、経口投与の場合を 2-コンパートメントモデルとした。3 名の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.2-1 薬物動態パラメータ(参考文献の Table II を改変)

	被験者 1		被験者 2		被験者 3	
	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
Ka	—	0.39	—	0.05	—	0.54
t _{1/2}						
Alpha	0.34	—	0.12	—	0.14	
Beta	1.88	0.72	1.22	0.05	1.25	1.10
Gamma	20.50	19.00	11.00	7.40	23.90	17.90
AUC (ng · hr/mL)	13.80	11.10	3.60	3.50	6.80	5.60
BA(%)	80		97		83	
Clearance (ml/min)	46	45	243	104	66	72

各被験者のバイオアベイラビリティは 80%、97%及び 83%であり、平均値は約 87%であった。

2.7.1.2.2 報告書 MR37/98 (5.3.1.2.1)

(1) 試験の標題

Postinor[®]と本剤（Vikela[®]）の生物学的同等性試験

(2) 試験目的

Postinor[®]（LNG 0.75 mg）又は本剤（Vikela[®] : LNG 0.75mg）1錠をクロスオーバー法にて1回投与し、薬物動態パラメータを比較し、両剤の生物学的同等性について検討した。

(3) 試験デザイン、実施国及び実施時期

試験デザイン：ランダム化、二重盲検、クロスオーバー法

実施国：南アフリカ共和国

実施時期：19■■年■■月～19■■年■■月

(4) 方法

白人健康男性志願者 12 例を Postinor[®]先行群と本剤先行群の 2 群に無作為に割付け、第 1 期には Postinor[®]先行群に Postinor[®]1 錠（LNG として 0.75mg を含有）を、本剤先行群には本剤 1 錠（LNG として 0.75mg を含有）をそれぞれ 1 回投与し、2 週間以上のウォッシュアウト期間を経て、第 2 期には Postinor[®]先行群に本剤 1 錠を、本剤先行群には Postinor[®]1 錠をそれぞれ 1 回投与した。各投与期の投与直前（0 時間）、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48 及び 60 時間の血漿中薬物濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。

(5) 評価項目

薬物動態パラメータ：最高血中濃度（ C_{max} ）、最高血中濃度時間（ t_{max} ）、血中濃度時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）、消失速度定数（ K_{el} ）、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）

安全性：バイタルサイン、有害事象

(6) 結果

Postinor[®]及び本剤の血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.1.2-1 に示す。

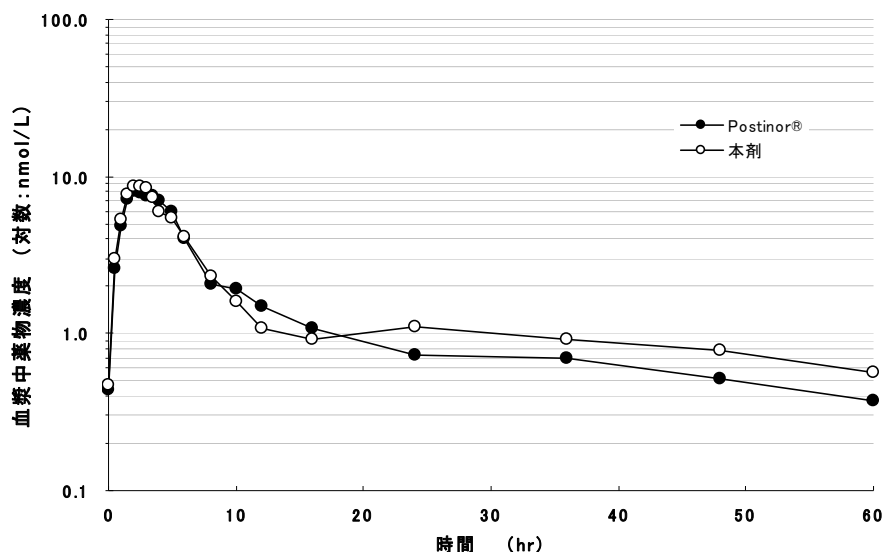


図 2.7.1.2-1 Postinor[®]と本剤の血漿中薬物濃度の推移



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 2.7.1.2-2 に示す。

なお、12 例の被験者のうち Postinor[®]先行群 1 例で第 1 期の投与後 24 時間の血漿中薬物濃度が欠測、本剤先行群 1 例の第 1 期の投与後 60 時間の血漿中薬物濃度が欠測であったため、当該被験者 2 例の第 1、2 期のデータを解析から除外した。

表 2.7.1.2-2 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

Postinor[®]及び本剤とも最高血中濃度時間 (t_{max}) は 2.45 時間であり、最高血中濃度 (C_{max}) は、Postinor[®]及び本剤でそれぞれ 8.590 及び 9.020 nmol/L、0～60 時間目までの血中濃度曲線下面積 (AUC₀₋₆₀) は、Postinor[®]及び本剤でそれぞれ 80.868 及び 92.885 h·nmol/L であった。

「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の検証結果を表 2.7.1.2-3 に示す。

表 2.7.1.2-3 生物学的同等性の検証

	例数	AUC ₀₋₆₀		C _{max}	
		平均値±標準偏差	差の 90%信頼区間	平均値±標準偏差	差の 90%信頼区間
Postinor [®]	10	1.900 ± 0.091	0.016 – 0.095	0.926 ± 0.094	-0.008 – 0.057
本剤		1.955 ± 0.115		0.950 ± 0.071	

以上から、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、本剤は Postinor[®]と生物学的に同等であると判断した。

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。軽微な副作用として、第 1 期の本剤群では頭痛が投与 24 時間後に 1 例、Postinor[®]群では浮動性めまいが投与 5 時間後に 1 例、投与 16 時間後に 1 例の計 2 例にみられたが、発現時間は短く、すぐに消失した。また、第 2 期の本剤群では、頭痛が投与 1.5 時間後に 1 例、Postinor[®]群では、頭痛が投与 24 時間後に 1 例、投与 36 時間後に 1 例の計 2 例にみられたが、これらの副作用は処置を必要とせず、12 時間以内に消失した。他の副作用もみられず、血圧も大きな変化を示さなかった。

(7) 結論

Postinor[®]及び本剤の C_{max}はそれぞれ 8.590 及び 9.020 nmol/L、AUC₀₋₆₀はそれぞれ 80.868 及び 92.885 h·nmol/L であり、「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、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.2.3 食事の影響

本剤で食事の影響を検討した臨床試験は実施していない。また、レボノルゲストレルの食事の影響を検討した報告もないことから、本剤の食事の影響については、本剤の溶出試験の結果とノルエチステロンの食事の影響について検討した試験報告から考察した。

本剤の溶出試験（試験番号：██████ 1548、3.2.P.5.3-6）として、水又は界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム（0.25%）を試験液とした場合の結果を表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-4 SOH-075「Norlevo[®]750μg 錠」の溶出試験結果

ロット番号	試験液	回転数	溶出率 (%)			
			5 分後	10 分後	30 分後	60 分後
D001	ラウリル硫酸ナトリウム溶液(0.25%)	75 rpm	37.80	71.17	85.43	94.28
	水	75 rpm	21.52	43.84	57.55	69.09
D002	ラウリル硫酸ナトリウム溶液(0.25%)	75 rpm	48.65	80.72	92.41	96.49
	水	75 rpm	27.33	53.15	66.37	76.46
74002	ラウリル硫酸ナトリウム溶液(0.25%)	75 rpm	32.73	63.92	79.58	89.28
	水	75 rpm	24.21	46.35	59.04	70.19

一般に食事とともに薬剤を摂取すると胃内容物排出時間が遅延する結果、薬物の吸収は空腹投与時に比べて低下するとされているが、水に難溶性の薬物の場合、食事の脂肪成分により胆汁分泌が亢進され、界面活性効果により薬物の溶解性が高まると言われている²⁾。レボノルゲストレルは、水に難溶性薬物であり、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たことから、食事により溶解性が高まる可能性がある。また、本剤の水での崩壊試験（試験番号：██████ 2092、3.2.P.5.1-2）の結果を表 2.7.1.2-5 に示す。平均崩壊時間は、測定時期によらず 1 分以内で良好であり、投与後、食物の有無に関わらず崩壊性は良好である。

表 2.7.1.2-5 SOH-075 の崩壊試験結果(平均崩壊時間)

ロット番号	規格	測定時期			
		開始時	2 カ月	4 カ月	6 カ月
D001	5 分以内	1 分 3 秒	46 秒	44 秒	32 秒
D002	5 分以内	1 分 20 秒	47 秒	48 秒	42 秒
74002	5 分以内	1 分 3 秒	44 秒	44 秒	34 秒

一方で、バイオアベイラビリティの高い薬剤は、一般に薬物吸収が食事の影響を受けにくいと報告されている。

他のレボノルゲストレル製剤のバイオアベイラビリティは、3 例を対象とした試験で、80%、97%及び 83%であり、平均約 87%と高い値を示している。

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。

更に、ノルエチステロンの食事の影響について検討した報告があるので、参考として以下にまとめる。

ノルエチステロン（1.0 mg）及びエチニルエストラジオール（0.07 mg）の単回投与時に、3 種類の飲食物〔Olestra（sucrose polyester：低カロリーの代用脂肪であり、脂溶性物質の消化管吸収を阻害することが報告されている）、トリグリセライドオイル、水〕を併用して吸収への影響を検討した試験では、それぞれの飲食物を併用したときの血漿中ノルエチステロンの AUC 及び C_{max} に有意な差はみられなかったと報告されている³⁾。



また、閉経後の健康女性を対象に norgestimate とエチニルエストラジオールの配合剤にて食事の影響を検討した試験の報告があるので参考として以下にまとめる⁴⁾。

24 名の閉経後の健康女性の志願者を対象に、1 錠中にエストラジオール (E₂) 2mg と norgestimate 180µg を含む薬剤を用いて、クロスオーバー法により食事の影響を検討した。絶食群は 10 時間の絶食の後に薬剤を服用し、食事群は朝食の 10 分後に薬剤を服用した。なお、試験計画段階から norgestimate 180µg では、血中濃度が測定下限の 0.05 ng/mL 以下となることが予想されたため、norgestimate の測定は計画せず、主要な代謝物である 17-Deacetylnorgestimate の測定のみを計画した。

薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-6 に示す。

17-Deacetylnorgestimate の AUC は食事の影響を受けなかった。一方、食事群において、C_{max} の低下と t_{max} の遅れがみられた。

これらは、食事の影響により 17- Deacetylnorgestimate への代謝が遅くなったことによると考えられるが、臨床的に大きな問題はないものと考えられた。

表 2.7.1.2-6 17- Deacetylnorgestimate の薬物動態パラメータの比較

Parameter	Fasted : Mean (SD)	Fed : Mean (SD)	Difference ^a (%)	90% Confidence Interval Test Results
C _{max} (pg/mL)	779.2 (237.2)	656.7 (143.7)	-15.7	NEQ
C _{max} ratio	NA	0.90 (0.28)	NA	—
t _{max} (h)	1.77 (0.55)	2.46 (0.94)	39.0	—
AUC _(0-*) ^b (pg·h/mL)	6782.7 (2192.1)	6733.8 (2071.3)	-0.72	EQ
AUC ratio	NA	1.02 (0.20)	NA	—
AUC _(0-∞) (pg·h/mL)	9522.7 (3202.5)	9716.0 (3313.3)	2.03	EQ
AUC ratio	NA	1.07 (0.29)	NA	—
T _{1/2} (h)	30.4 (12.6)	32.1 (12.4)	5.59	—

SD, standard deviation; NA, not applicable; EQ, 90% confidence interval limits for the log-transformed data are within 80% to 125% of the reference mean; NEQ, 90% confidence interval limits for the log-transformed data are outside of 80% to 125% of the reference mean.

a. (Fed-fasted)/fed×100%.

b. To last measured concentration.

また、ヒトにおけるレボノルゲストレルとアルコールの影響を検討した報告はない。

なお、参考として、雌性の Wistar 系ラットを用いた試験においては、経口投与の場合、C_{max} はアルコール摂取群で 1.9±0.21 ng/mL (t_{max} : 2 hr)、アルコール非摂取群で 1.62±0.2 ng/mL (T_{max} : 1 hr)、AUC は、アルコール摂取群で 13.72±2.0 ng/mL·hr、アルコール非摂取群で 12.92±2.2 ng/mL·hr であり、アルコール摂取がレボノルゲストレルの体内動態に影響を及ぼすことはないとの報告がある⁵⁾。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

レボノルゲストレルは、水に難溶性薬物であり、溶出試験において試験液に界面活性剤を加えることによって溶出率が増加することから、食事により溶解性が高まる可能性が考えられた。しかし、レボノルゲストレル製剤のバイオアベイラビリティは、約 87%と高いことから、本剤は食事の影響を受けにくいと考えられる。

Postinor[®]（Gedeon Richter 社製：LNG 0.75 mg）と本剤（Vikela[®]：LNG 0.75 mg）との生物学的同等性について検討した試験（報告書 MR 37/98）では、「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）に従って、両製剤は生物学的に同等であることが示された。以上より、Gedeon Richter 社製のレボノルゲストレル錠を用いた臨床試験成績を、本剤の有効性及び安全性の評価資料に利用することは可能であると考えられた。



2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 各試験における血漿中レボノルゲストレル濃度の測定

報告書名	バリデーション試験報告書名	試験番号	バリデーション結果の要約	試験報告書添付場所
報告書 075-01	RIA 法によるヒト血漿中レボノルゲストレルの濃度測定バリデーション	024	測定対象 血漿中レボノルゲストレル 測定方法 分析法：RIA 法 定量下限濃度 240.0 pmol/L 定量範囲 240.0～128020.5 pmol/L 精度 定量下限・上限±20%以内、測定値±10%以内	5.3.3.1.3-2
報告書 HRA-99-101	Validation of the determination by radioimmunoassay (RIA) of plasma levels of Levonorgestrel.	01764A	測定対象 血漿中レボノルゲストレル 測定方法 分析法：RIA 法 定量下限濃度 0.128 nmol/L 定量範囲 0.128 ～77.7 nmol/L 精度 %CV：18.7%以内、%BIAS ^{注1)} ：-16.2%以内	5.3.3.1.1 Appendix C

注 1：%BIAS= (平均値－理論値) / 理論値×100



表 2.7.1.4-2 生物学的同等性試験の要約

報告書番号 報告書名 (実施国)	試験の目的	試験のデザイン 対照の種類	投与方法 (用法・用量、剤 型、投与経路) [ロット番号]	被験者数・種類 平均年齢 (範囲)	パラメータの平均値 (±標準偏差)				
					C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₆₀ (h/nmol/L)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	同等性
5.3.1.2.1 報告書 MR 37/98 (南アフリ カ共和国)	Postinor® (LNG 0.75mg) 又は本剤 1 錠をクロス オーバー法にて 1 回投 与し、薬物動態パラメ ータの比較を行う。	無作為化二重盲検 クロスオーバー法	Postinor® LNG 0.75mg 含有 1 錠経口投与 [T73358]	白人健康成人男子 12 例 29.3 歳(18 – 43 歳)	8.590 (1.627)	80.868 (15.380)	2.45 (0.60)	16.5 (1.1)	AUC ₀₋₆₀ 対数値の平均値の 90%信頼区間 0.016 – 0.095
			本剤：Vikela® LNG 0.75mg 含有 1 錠経口投与 [P2846]		9.020 (1.374)	92.885 (23.387)	2.45 (0.44)	22.8 (2.8)	C _{max} 対数値の平均値の 90%信頼区間 -0.008 – 0.057

ノルレボ錠 0.75mg
(レボノルゲストレル)

CTD 第2部

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

株式会社そーせい

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

レボノルゲストレルは、プロゲステロン（合成黄体ホルモン）の一種であり、1960年に米国で最初に発売された第一世代経口避妊薬に含有される黄体ホルモン成分（ノルエチステロン）の副作用軽減を目的に開発された化合物で、1963年に強力な黄体ホルモン作用を有することが見出されたノルゲストレルの活性を有する levo 体である。

現在では、エチニルエストラジオール（卵胞ホルモン）と共に 3 相性低用量経口避妊薬の有効成分として含有され、婦人科領域で使用されている。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は欧米諸国において検討されており、その結果は学術論文等で公表されている。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

HRA（Laboratoire HRA Pharma）社は、ワルファリンとレボノルゲストレルの併用によって、ワルファリンの抗凝固作用が増強したとの症例報告⁶⁾を踏まえ、薬物相互作用の検討を目的として、レボノルゲストレル併用によるワルファリンと α_1 -酸性糖たん白結合置換に関する試験⁷⁾とヒトチトクローム P450（ヒト CYP450）へのレボノルゲストレルの影響に関する試験⁸⁾の 2 試験を実施した。

2.7.2.1.2 臨床薬物動態

本剤の臨床薬物動態の評価に用いた試験の概要を表 2.7.2.1.2-1 に示す。

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬物動態の評価に用いた臨床試験

報告書名	資料番号	試験内容	
報告書 MR 37/98	5.3.1.2.1	生物学的 同等性	- HRA 社が実施した、Gedeon Richter 社製レボノルゲストレル製剤（Postinor[®] LNG 0.75 mg）と本剤（Vikela[®] LNG 0.75 mg）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	- 本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、本剤 1 錠 1 回経口投与及び本剤 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	米国 The Population Council が実施した、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 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	- 本邦で実施した、本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 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

2.7.2.1.2.1 報告書 MR 37/98 試験の実施経緯及び位置づけ

HRA 社は、レボノルゲストレルを 0.75 mg 含有する製剤を開発し、1998 年 7 月、ハンガリー及び中国で既に発売されていた同量のレボノルゲストレルを含有する Postinor[®] (LNG 0.75 mg) との生物学的同等性試験を実施した。なお、Postinor[®] は 1980 年に東ヨーロッパで承認を取得し、WHO による国際大規模多施設共同臨床試験 (5.3.5.1.1、報告書 WHO1998) で使用された製剤である。

2.7.2.1.2.2 報告書 HRA-99-101 試験の実施経緯及び位置づけ

フランスにおける本剤の発売時の用法・用量は、WHO が実施した Yuzpe 法とレボノルゲストレル単独療法 (Gedeon Richter 社製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) の有効性及び安全性を比較検討した国際大規模多施設共同臨床試験 (5.3.5.1.1、報告書 WHO1998) の結果に基づき、「十分な避妊措置を講じなかった性交後、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 錠を服薬し、最初の 1 錠を服用してから 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。

HRA 社は、この用法・用量における血漿中レボノルゲストレルの薬物動態を検討するため、白人健康女性を対象として、本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与の本試験を実施した。

2.7.2.1.2.3 報告書 PPC2002 試験の実施経緯及び位置づけ

レボノルゲストレルの緊急避妊に対する投与方法が、緊急避妊薬として検討されていた mifepristone と同様に 1 回経口投与となれば、レボノルゲストレルの緊急避妊に対する投与方法が簡略化され、コンプライアンスが向上すると考えられたことから、WHO は、性交後 120 時間以内の被験者を対象としてレボノルゲストレル 0.75 mg 錠 2 錠 1 回経口投与の緊急避妊に対する有効性及び安全性について国際大規模多施設共同臨床試験 (5.3.5.1.2、報告書 WHO2002) を実施した。その結果、レボノルゲストレル錠 2 錠 1 回経口投与の臨床的有效性及び安全性が確認された。

同時期に米国の The Population Council が、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、24 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与の 3 用法・用量の血清中レボノルゲストレルの薬物動態を検討するため、5 例の健康女性を対象として本試験を実施した。

2.7.2.1.2.4 報告書 075-01 試験の実施経緯及び位置づけ

本剤の国内における開発は、海外における用法・用量を参考にした血漿中レボノルゲストレルの薬物動態について検討する試験から開始した。当該試験は、本邦における本剤の初めての臨床試験にあたることから、本剤 1 錠 1 回経口投与から開始し、忍容性を確認しながら本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、更に本剤 2 錠 1 回経口投与と個体間で漸増し、それぞれの用法・用量の忍容性及び薬物動態について、3 例のプラセボ投与を含む計 11 例で検討した。



2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 たん白結合

レボノルゲストレルの血漿たん白結合率は、平衡透析法による分析で 93～95 %と報告されている⁹⁾。

また、ヒト血漿を用いて、レボノルゲストレルの高親和性部位と考えられる性ホルモン結合グロブリン（SHBG：Sex Hormone Binding Globulin）への結合、低親和性部位と考えられるアルブミンへの結合が検討された¹⁰⁾。

その結果を表 2.7.2.2.1-1 に示す。

レボノルゲストレルは、アルブミンより SHBG に高い親和性を示し、最大結合量は、0.12 nmol/mg protein で、アルブミンより低かった。

表 2.7.2.2.1-1 ヒト血漿を用いたたん白結合における最大結合量と解離定数

血漿成分	最大結合量 (nmol/mg protein)	解離定数 (μ mol/L)
アルブミン	1.48	3.49
SHBG	0.12	0.11

更に、健康男性及び健康女性のヒト血清を用いて、レボノルゲストレルと SHBG 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結合分布との結合分布が検討された¹¹⁾。

その結果を表 2.7.2.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.2.1-2 ヒト血清を用いたたん白結合試験

性別	血清成分	分布(%)
健康男性	SHBG 及び CBG	37.73 $\pm$ 7.66
	アルブミン	59.21 $\pm$ 7.33
	非結合部位	3.05 $\pm$ 0.34
健康女性	SHBG 及び CBG	47.54 $\pm$ 11.69
	アルブミン	49.96 $\pm$ 11.05
	非結合部位	2.50 $\pm$ 0.68

以上の試験から、レボノルゲストレルの血漿たん白結合率は 93～95%と非常に高く、解離定数は SHBG がアルブミンに比べ、低い値を示した。また、たん白結合分布は、アルブミン、SHBG 及び CBG で同程度の値を示した。

レボノルゲストレルは CBG にほとんど結合しないことが報告¹²⁾されており、SHBG との結合が大部分であると考えられた。

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^{13,14)}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。

2.7.2.2.1.2 α_1 -酸性糖たん白結合置換に関する試験

Ellison らにより、ワルファリンとレボノルゲストレルの併用によって、ワルファリンの抗凝固作用が増強した症例報告がなされた⁶⁾。本薬物相互作用については、 α_1 -酸性糖たん白中のバリアントである F1S と結合しているワルファリンがレボノルゲストレルによって結合置換され、遊離型ワルファリンが増加し、作用が増強したと考察されている。

HRA 社は、本報告を踏まえ、レボノルゲストレル併用によるワルファリンと α_1 -酸性糖たん白結合置換に関する試験⁷⁾を実施した。

(1) 試験の標題

レボノルゲストレル存在下でのワルファリンのヒト血漿、ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖たん白への結合 *in vitro* 試験

(2) 試験目的

ヒト血漿および血清たん白結合ワルファリンについて、レボノルゲストレルの濃度勾配に依存した、ワルファリン非結合分画の増減を検討した。

(3) 方法

¹⁴C-ワルファリン (3 μ M 又は 17 μ M) の存在下で、レボノルゲストレルの濃度を 0、30 及び 100 μ M と変化させ、ワルファリンとレボノルゲストレルのたん白結合置換を血漿、ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖たん白について、平衡透析法を用いて検討した。

(4) 結果・結論

レボノルゲストレル濃度を変化させた際の ¹⁴C-ワルファリンとの血漿たん白結合率を表 2.7.2.2.1-3 に示す。また、ヒト血清アルブミン結合率を表 2.7.2.2.1-4 に、 α_1 -酸性糖たん白結合率を表 2.7.2.2.1-5 に示す。

表 2.7.2.2.1-3 レボノルゲストレル濃度を変化させた際の ¹⁴C-ワルファリンとの
血漿たん白結合率

Total measured ($\pm$ SD) ¹⁴ C-Warfarin (μ M)	Levonorgestrel (nM)	% bound to plasma ($\pm$ SD)	p ^{注1)}	n ^{注2)}
3.17 $\pm$ 0.28	0	98.94 $\pm$ 0.011	p = 0.02103	6
3.17 $\pm$ 0.24	100	98.96 $\pm$ 0.016		6
16.63 $\pm$ 0.91	0	98.36 $\pm$ 0.07	p = 0.526	6
16.53 $\pm$ 0.81	30	98.39 $\pm$ 0.08		6
15.65 $\pm$ 1.80	0	98.85 $\pm$ 0.142	p = 0.6293	6
15.69 $\pm$ 1.77	100	98.88 $\pm$ 0.042		6

注1) t 検定における p 値

注2) n 数



表 2.7.2.2.1-4 レボノルゲストレル濃度を変化させた際の ^{14}C -ワルファリンとの
ヒト血清アルブミン結合率

Total measured ($\pm$ SD) ^{14}C -Warfarin (μM)	Levonorgestrel (nM)	% bound to HSA ($\pm$ SD)	p 注1)	n 注2)
2.96 $\pm$ 0.09	0	99.14 $\pm$ 0.05	p = 0.5182	6
2.96 $\pm$ 0.09	100	99.16 $\pm$ 0.04		6
18.31 $\pm$ 0.63	0	98.67 $\pm$ 0.06	p = 0.714	6
17.77 $\pm$ 1.01	30	98.66 $\pm$ 0.02		6
16.83 $\pm$ 0.86	0	99.09 $\pm$ 0.03	p = 0.3084	6
16.77 $\pm$ 0.81	100	99.05 $\pm$ 0.08		6

注1) t 検定における p 値

注2) n 数

表 2.7.2.2.1-5 レボノルゲストレル濃度を変化させた際の ^{14}C -ワルファリンとの
 α_1 -酸性糖たん白結合率

Total measured ($\pm$ SD) ^{14}C -Warfarin (μM)	Levonorgestrel (nM)	% bound to AAG ($\pm$ SD)	p 注1)	n 注2)
3.18 $\pm$ 0.33	0	62.43 $\pm$ 1.77	p = 0.4588	6
3.17 $\pm$ 0.32	100	61.34 $\pm$ 2.97		6
12.04 $\pm$ 0.73	0	43.55 $\pm$ 4.33	p = 0.866	6
12.51 $\pm$ 1.15	30	43.96 $\pm$ 3.81		6
16.70 $\pm$ 0.38	0	41.41 $\pm$ 2.23	p = 0.2953	6
16.81 $\pm$ 0.45	100	43.09 $\pm$ 2.97		6

注1) t 検定

注2) n 数

3 μM から 17 μM の ^{14}C -ワルファリン（至適濃度：16.1 μM ）の存在下、30 又は 100 μM のレボノルゲストレルは、ワルファリンのヒト血漿、ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖たん白結合置換を発現しなかった。

したがって、レボノルゲストレルとワルファリンの併用によるたん白結合置換で、ワルファリンの抗凝固作用が増強される可能性は極めて低いと推察された。

2.7.2.2.1.3 ヒト CYP450 への影響

HRA 社はヒト CYP450 へのレボノルゲストレルの影響に関する試験⁸⁾を実施した。

(1) 試験の標題

*in vitro*におけるレボノルゲストレルのヒト CYP450 への影響

(2) 試験目的

レボノルゲストレルがヒト CYP450 に対して影響を与えるか、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。

(3) 方法

ヒト肝ミクロソームを試料とし、CYP2C9/10 の基質としてトルブタミド、代表的な阻害剤としてスルファフェナゾール、CYP3A4/5 の基質としてミダゾラム、代表的な阻害剤としてケトコナゾールを用いた。それぞれをレボノルゲストレルと混合し、インキュベーションし、各基質の代謝物生成量又は生成率を HPLC 法にて測定し、算出した。

なお、測定条件等は表 2.7.2.2.1-6 及び表 2.7.2.2.1-7 に示した。

表 2.7.2.2.1-6 基質及び混和物条件

	CYP2C9/10	CYP3A4/5
Substrate	Tolbutamide - 100 μ M	Midazolam - 10 μ M -
Final volume	500 μ l	200 μ l
Microsomes	0.2 mg	0.2 mg
Cofactor NADPH	1 mM	1 mM
Specific inhibitor	Sulfaphenazole 1 μ M	Ketoconazole 1 μ M
LNG	0.1 μ M to 50 μ M	0.1 μ M to 50 μ M
Duration of incubation	30 min	15 min
reference	Miners et al, 1988	Gorski et al, 1994

表 2.7.2.2.1-7 分析条件

	CYP2C9/10	CYP3A4/5
Substrate	Tolbutamide	Midazolam
Metabolite(s)	OH tolbutamide	1' OH midazolam
Assay	HPLC	HPLC
• Column	C18 lichrosphere 25 cm	C18 lichrosphere 25 cm
• Detection	UV 227 nm	UV 230 nm
• Mobile phase	Acetonitrile/Buffer perchlorate K pH 2.8 - 20 mM (400/600 v/v)	Methanol/phosphate Buffer 0.1 mM pH 7.4/ tetrahydrofurane (560/420/20)
Reference	Miners et al, 1993	Gorski et al, 1994 Puglisi et al, 1985

(4) 結果

CYP2C9/10：代謝酵素（Tolbutamide hydroxylase）

Hydroxytolbutamide の正確な生成率は、Hydroxytolbutamide の標準品が入手困難であったため、測定できなかった。そのため、結果はレボノルゲストレルを混和しないコントロールとの比率（%）で示された。

Hydroxytolbutamide の生成率を図 2.7.2.2.1-1 に示す。

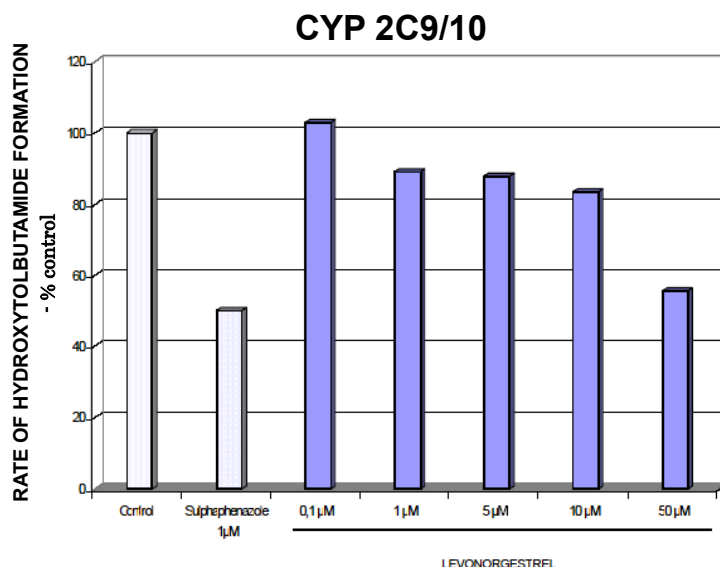


図 2.7.2.2.1-1 Hydroxytolbutamide の生成率

レボノルゲストレルが 50µM の時、コントロール生成量を 100 とした Hydroxytolbutamide の生成率は 55%となった。この反応は、CYP2C9/10 の阻害剤であるスルファフェナゾール (1µM) を混和した際の生成率 50%と同程度であった。

CYP3A4/5 : 代謝酵素 (Midazolam hydroxylase)

1'-hydroxymidazolam の生成率を図 2.7.2.2.1-2 に示す。

1'-hydroxymidazolam の生成率は、ミクロソームで 884pmoles/min/protein であった。0.1~50µM のレボノルゲストレル濃度において、ミダゾラムの代謝阻害は確認されなかった。

一方、CYP3A4/5 の阻害剤であるケトコナゾールが添加された場合の 1'-hydroxymidazolam の生成率は、レボノルゲストレル非添加群をコントロールとして 12.6%であった。レボノルゲストレルが 50µM の時、1'-hydroxymidazolam の生成率は、コントロールと比べて 169%と増加した。

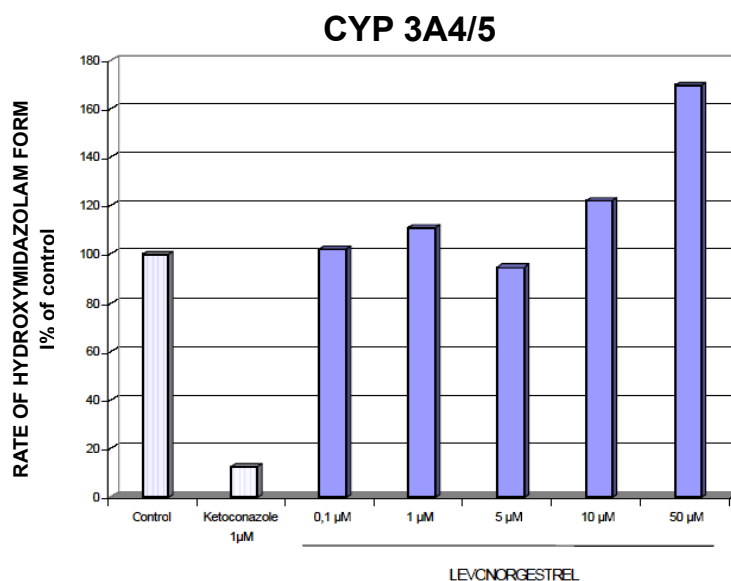


図 2.7.2.2.1-2 1'-hydroxymidazolam の生成率

(5) 結論

レボノルゲストレルは、CYP3A4/5 を阻害しなかったが、CYP2C9/10 を阻害した。なお、レボノルゲストレル濃度が 1~10 μ M の時の阻害率は、20%以下であった。

CYP2C9/10 と CYP3A4/5 のモデル基質とレボノルゲストレルの *in vitro* における実験の結果から、レボノルゲストレルの CYP に対する影響は低いものと考えられた。また、認められた CYP2C9/10 を阻害するレボノルゲストレル濃度である 50 μ M は、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 2 錠 1 回経口投与時の最高血中濃度（報告書 075-01 : C_{max} の最大値 0.115 μ M）であるため、臨床問題となることはないと考えられる。

2.7.2.2.2 代謝及び排泄

^{14}C で標識した *dl*-、*d*-及び *l*-ノルゲストレルの排泄及び尿中代謝物の同定のため、1.5 mg を各群 5 名の計 15 名の女性に 1 回経口投与し、検討された¹⁵⁾。

d-ノルゲストレル（レボノルゲストレル）の尿中及び糞中に排泄された未変化体又は代謝物の放射活性の平均パーセント±標準偏差の推移を表 2.7.2.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2.2-1 尿中及び糞中の放射活性の推移

Time(h)	<i>d</i> -ノルゲストレル	
	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
Total	44.8 ± 8.9	31.6 ± 8.2
Total(urine and feces)	76.4 ± 14.9	

レボノルゲストレルの投与 7 日後の尿中排泄は 44.8±8.9%、糞中排泄は 31.6±8.2%であった。

レボノルゲストレルの主な代謝物は、図 2.7.2.2.2-1 に示すとおり、 $3\alpha,5\beta$ -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、 2α -ヒドロキシ-ノルゲストレル及び 16β -ヒドロキシ- $3\alpha,5\beta$ -テトラヒドロ-ノルゲストレルの 4 種類と報告されている。

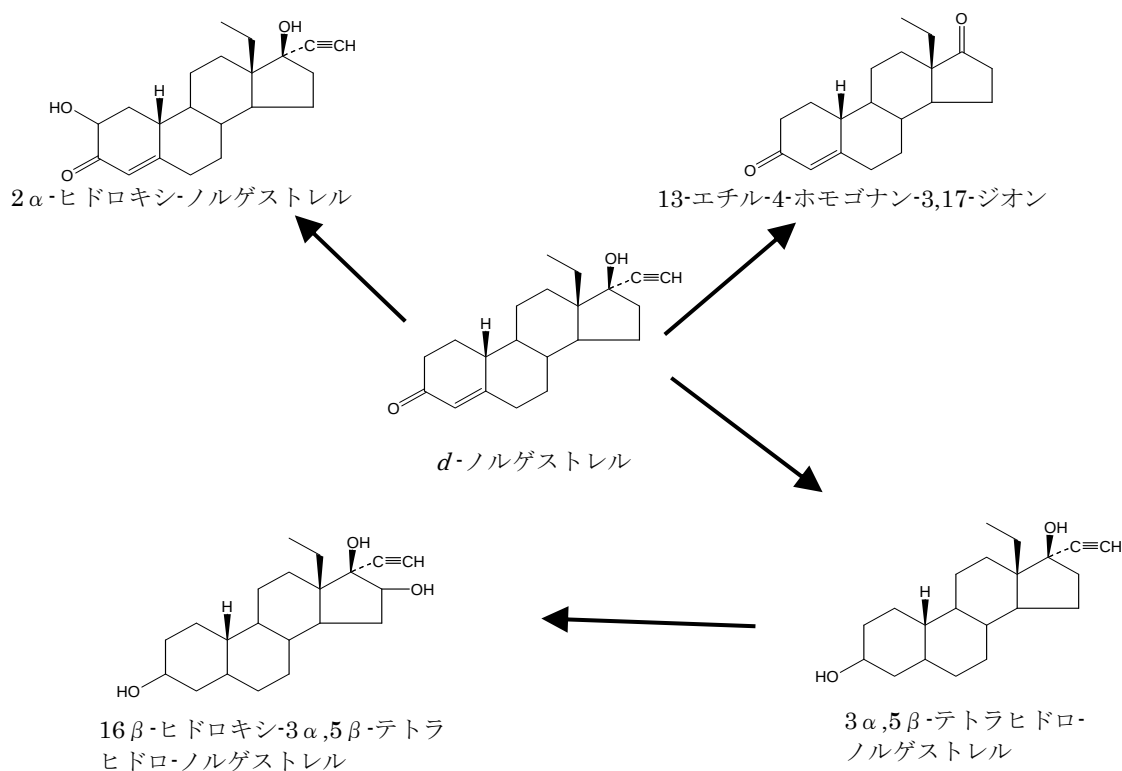


図 2.7.2.2.2-1 *d*-ノルゲストレルの主な代謝物



また、レボノルゲストレルは、尿中で 24.0%がグルクロン酸抱合体として、1.7%及び 4.9%が硫酸抱合体として排泄され、尿中フェノール代謝物は、微量である。

なお、レボノルゲストレルのバイオアベイラビリティは、87%と高く、初回通過効果をほとんど受けないとも報告されている¹⁾。

2.7.2.2.3 臨床薬物動態

2.7.2.2.3.1 報告書 HRA-99-101 (5.3.3.1.1)

(1) 試験の課題

本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 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の薬物動態を検討する。

(2) 試験デザイン、実施国及び実施時期

試験デザイン：ランダム化、オープン比較

実施国：南アフリカ共和国

実施時期：19 年 月～19 年 月

(3) 方法

白人健康女性の志願者を対象として、本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 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の薬物動態について、各群 8 例で検討した。

血漿中レボノルゲストレルの薬物濃度は、本剤 1 錠 1 回経口投与では投与直前 (0 時間)、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24 及び 36 時間、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与では、2 回目投与時の投与直前 (0 時間)、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24 及び 36 時間について、ラジオイムノアッセイ法にて測定した。また、薬剤投与は各被験者の月経開始から 2 日～6 日の間に実施した。

本剤 1 錠 1 回経口投与及び本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の薬物濃度の推移から、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の薬物濃度の推移を推測した。また、本剤 1 錠 1 回経口投与及び本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与の薬物濃度の推移から本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与の薬物濃度の推移を推測した。

(4) 評価項目

薬物動態パラメータ：最高血中濃度 (C_{max})、最高血中濃度時間 (t_{max})、血中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$)、消失速度定数 (K_{el})、消失半減期 ($t_{1/2}$)

安全性：バイタルサイン、有害事象

(5) 結果

本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の薬物濃度の推移 (推定) を図 2.7.2.2.3-1 に示す。また、本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与の薬物濃度の推移 (推定) を図 2.7.2.2.3-2 に示す。

本剤投与後、0.5 時間でレボノルゲストレルは血漿中に検出され、2.5 時間でピークに達した。また、本剤 1 錠を投与した 12 時間後 (本剤 1 錠 1 回経口投与と本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の計 16 例) 及び 24 時間後 (本剤 1 錠 1 回経口投与と本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与の計 16 例) の平均血漿中薬物濃度は、それぞれ 9.6 nmol/L 及び 6.2 nmol/L であった。

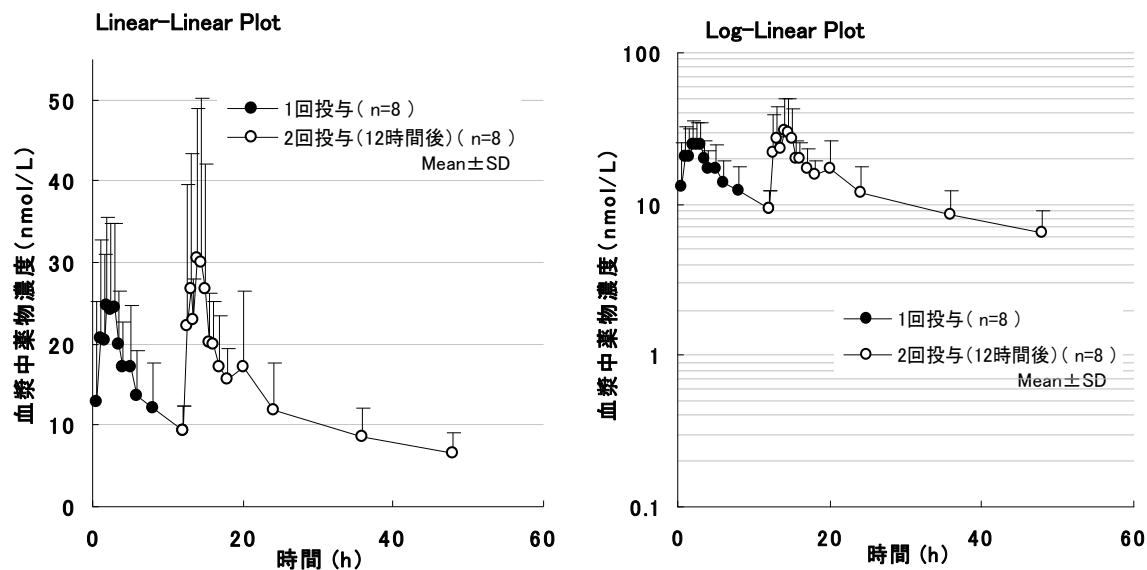


図 2.7.2.2.3-1 本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の薬物濃度の推移(推定)

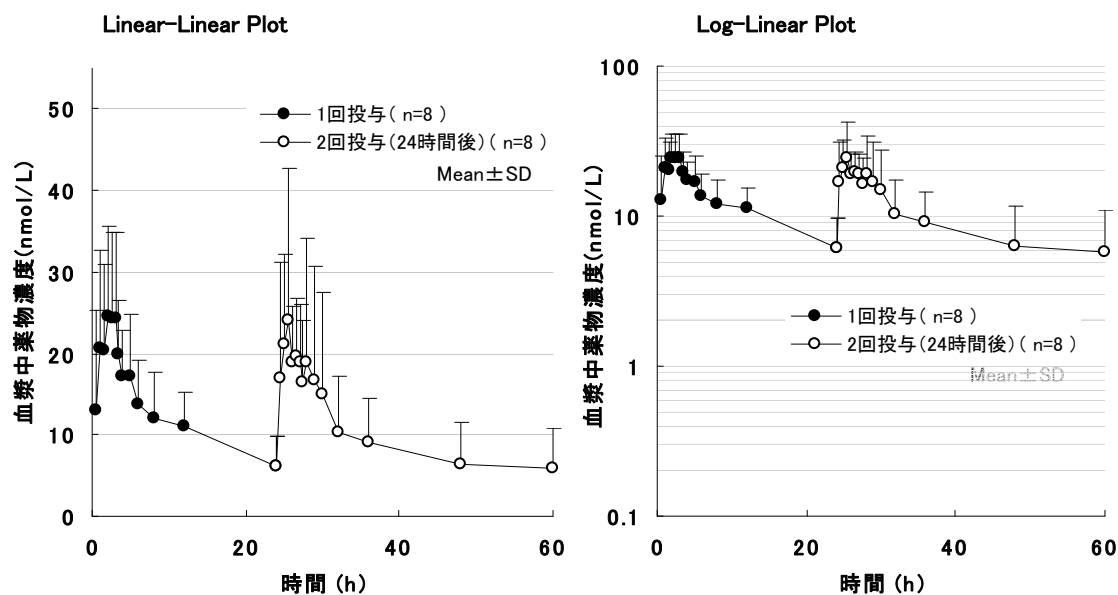


図 2.7.2.2.3-2 本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与の薬物濃度の推移(推定)



3 群の薬物動態パラメータの平均値及び標準偏差を表 2.7.2.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.2.3-1 薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回投与 (n=8)		本剤 1 錠 1 回投与 (n=8)		本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回投与 (n=8)		3 群 (n=24)	
	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} (h·nmol/L)	394	138	351	162	330	219	-	-
K_{el} (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
$AUC_{0-\infty}$ (h·nmol/L)	392	128	527	304	350	194	423	221

12 及び 24 時間間隔の値は 2 回目経口投与後の値を示す。

— : N/A

本剤 1 錠 1 回経口投与では、投与後 2.30 時間で薬物濃度が最高に達し、 $C_{\max}$ は 30.7 nmol/L であり、 $t_{1/2}$ は 22.31 時間、 AUC_{0-t} は 351 h·nmol/L であった。

本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び 24 時間間隔 2 回経口投与では、それぞれ 2 回目投与後 2.50 時間及び 2.06 時間で薬物濃度が最高に達し、 $C_{\max}$ はそれぞれ 33.1 nmol/L 及び 27.2 nmol/L であり、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2 回目投与後 20.21 時間及び 22.64 時間、 AUC_{0-t} はそれぞれ 394 nmol·h/L 及び 330 nmol·h/L であり、薬物動態パラメータは同程度であった。

試験を通して、重篤な有害事象はなかった。また、血圧においても臨床上問題となる変動はみられなかった。

(6) 結論

本剤 1 錠を投与した 12 時間後及び 24 時間後の平均薬物濃度はそれぞれ 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。

2.7.2.2.3.2 報告書 PPC 2002 (5.3.3.1.2)

(1) 試験の課題

本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 (1.5 mg) 1 回経口投与における血清中レボノルゲストレルの薬物動態を検討する。

(2) 試験デザイン及び実施国

試験デザイン：オープン比較 (3 用法・用量)

実施国：ドミニカ共和国

(3) 方法

健康女性の志願者を対象として、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与の血清中 LNG の薬物動態について検討した。

被験者数は 5 例で、投与直前 (0 時間)、投与後 1、2、4、8、12、24、36、48、60、72、84、96、120、144、168、192 及び 216 時間の薬物濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。

(4) 評価項目

薬物動態パラメータ：最高血中濃度 (C_{max})、最高血中濃度時間 (t_{max})、血中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-12h} 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-48h} 、 AUC_{total})、消失速度定数 (K_{el})、消失半減期 ($t_{1/2}$)

安全性：有害事象

(5) 結果

本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与との薬物濃度の推移を図 2.7.2.2.3-3 に示す。

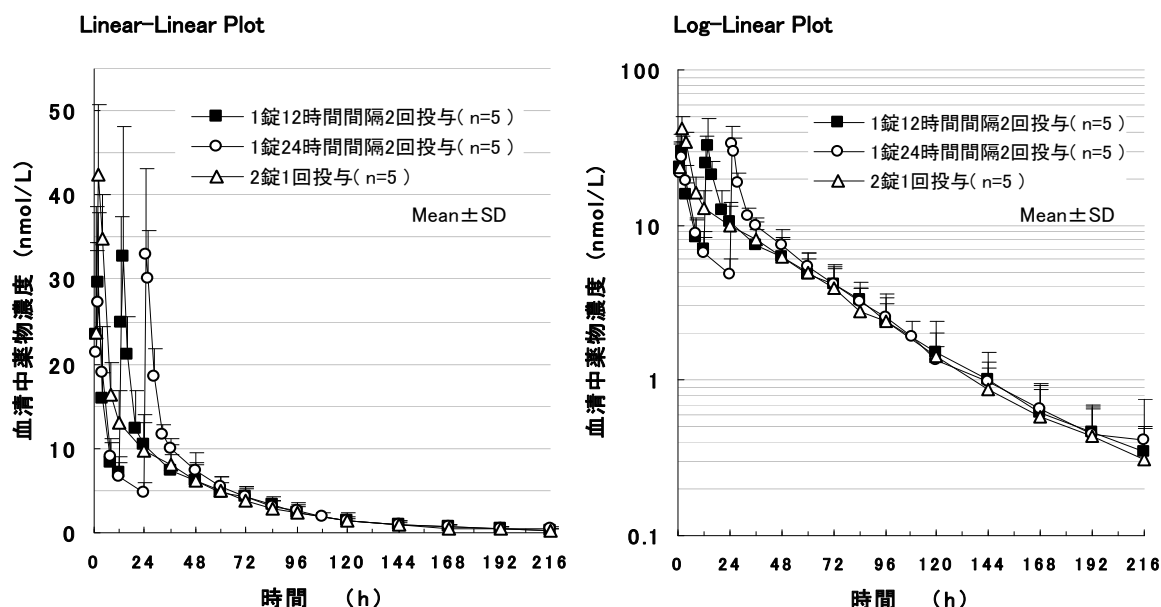


図 2.7.2.2.3-3 各用法・用量における薬物濃度の推移



各用法・用量の薬物動態パラメータの平均値とその95%信頼区間を表2.7.2.2.3-2に示す。

表 2.7.2.2.3-2 PPC2002 の薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤1錠 12時間間隔 2回投与 (n=5)		本剤1錠 24時間間隔 2回投与 (n=5)		本剤2錠 1回投与 (n=5)	
	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。

本剤1錠 12時間間隔 2回経口投与又は本剤1錠 24時間間隔 2回経口投与の $C_{\max}$ は、いずれも約 31 nmol/L であったが、本剤2錠 1回経口投与の $C_{\max}$ は、本剤1錠 12時間間隔 2回経口投与又は本剤1錠 24時間間隔 2回経口投与の約 1.4 倍にあたる約 44 nmol/L と高かった。

用法の違いにより AUC_{0-12h} 及び AUC_{0-24h} では違いがみられたが、 AUC_{0-48h} においてはそれぞれ 563.2 nmol·h/L、543.4 nmol·h/L 及び 612.6 nmol·h/L であり、各用法・用量における投与後 48 時間の AUC は同程度であることが確認された。また、0～216 時間にあたる AUC_{total} もほぼ同程度であった。

本剤1回目の投与から 72 時間までの有害事象発現例数は、本剤1錠 12時間間隔 2回経口投与で 1 例、本剤1錠 24時間間隔 2回経口投与で 2 例、本剤2錠 1回経口投与で 1 例であった。なお、有害事象の内訳は、悪心 3 件、眠気 2 件、頭痛 1 件であった。

(6) 結論

各用法・用量における血清中レボノルゲストレル濃度は、投与後 48 時間までの間では 2 回目の薬剤投与によって大きく変動しているものの、1 回目の投与後 48 時間までの各用法・用量の AUC_{0-48} については、ほぼ同程度であった。また、48 時間後から 216 時間後までの間では、各用法・用量とも同様に減少する推移を示しており、0～216 時間にあたる AUC_{total} もほぼ同じであった。

以上のように、本剤2錠 1回経口投与は、本剤1錠 12時間間隔 2回経口投与と同程度の AUC が確認されたことから、2 回（各 0.75mg）に分割経口投与する必要はなく、1 回（1.5mg）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。

2.7.2.2.3.3 報告書 075-01 (5.3.3.1.3)

(1) 試験の課題

閉経前の健康成人日本人女性に対する SOH-075 の安全性及び薬物動態についてプラセボを対照として検討する。

(2) 試験デザイン、実施医療機関及び実施時期

試験デザイン：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（3 用法・用量）

実施医療機関：

実施時期：20 年 月～20 年 月

(3) 方法

健康成人日本人女性の志願者を対象として、個体間用量漸増法にて本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与の血漿中レボノルゲストレルの薬物動態について、それぞれ被験者 8 例にて検討した。

本剤 1 錠 1 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与では、投与直前（0 時間）、投与後 0.5、1、2、3、4、6、12、24、36、48、60、72、96 及び 120 時間の薬物濃度を、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与では 1 回目投与時の投与直前（0 時間）、投与後 0.5、1、2、3、4 及び 6 時間並びに 2 回目投与時の投与直前（0 時間）、投与後 0.5、1、2、3、4、6、12、24、36、48、60、72、96 及び 120 時間の血漿中薬物濃度をラジオイムノアッセイ法にて測定した。また、薬剤投与は月経開始から 2 日～6 日の間に実施された。

(4) 評価項目

薬物動態パラメータ：最高血中濃度（ C_{max} ）、最高血中濃度時間（ t_{max} ）、血中濃度時間曲線下面積（ AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-48h} 、 AUC_{total} ）、消失速度定数（ K_{el} ）、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）

安全性：有害事象及び副作用（月経に対する影響を含む）、臨床検査値、理学的検査及び体重、心電図検査、基礎体温

(5) 結果

各用法・用量の血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.2.2.3-4 に示す。

各用法・用量の血漿中薬物濃度は、投与後 0.5 時間から検出され、その後、投与後 2 時間又は 3 時間まで上昇し、1 回投与量が同じである本剤 1 錠 1 回経口投与及び本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の最高値は約 50 nmol/L で、同程度であった。本剤 1 錠 1 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与では投与後 12 時間以降、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与では 2 回目投与後 12 時間以降からは緩やかに血漿中の薬物は消失し、1 回目投与後 120 時間又は 132 時間までにほとんど血漿中から消失した。

各用法・用量の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-3 に示す。

本剤 1 錠 1 回経口投与及び本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の 1 回目投与後の C_{max} はそれぞれ 53.64 及び 51.71 nmol/L、本剤 2 錠 1 回経口投与は本剤 1 錠 1 回経口投与の約 1.5 倍の 76.41 nmol/L であった。各用法・用量とも t_{max} は 2～3 時間、 $t_{1/2}$ は 22～25 時間であり、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は用法・用量間で同程度であった。また、 AUC_{0-t} は、本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与でそれぞれ 895.37 ± 187.46 nmol・h/L、 1661.74 ± 680.16 nmol・h/L 及び 1394.33 ± 369.48 nmol・h/L であり、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与で同程度であった。

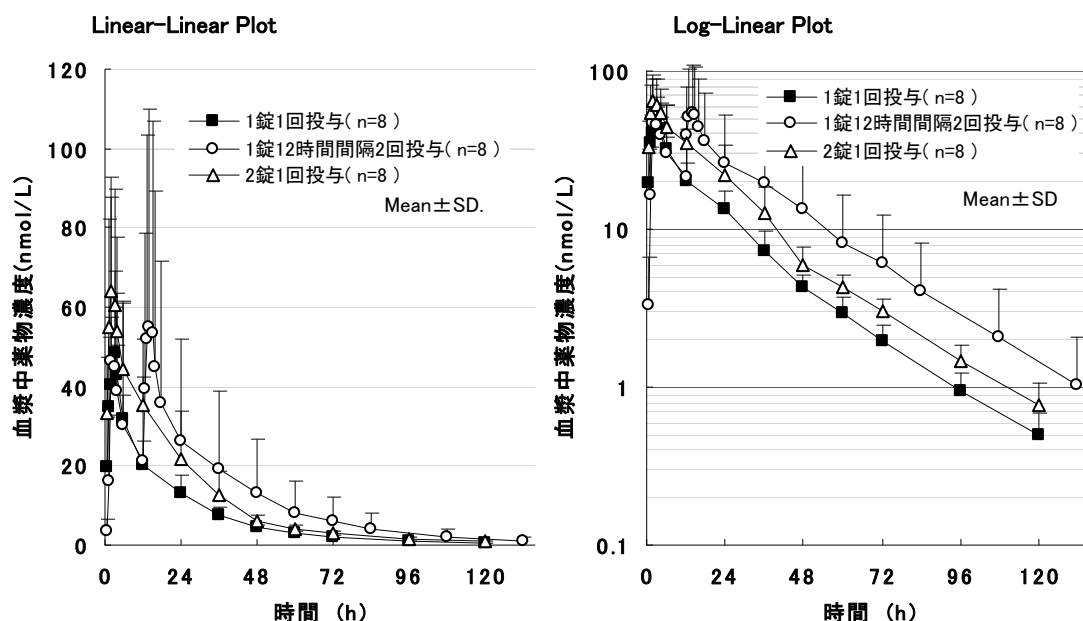


図 2.7.2.2.3-4 各用法・用量における薬物濃度の推移

表 2.7.2.2.3-3 薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 1 錠 1 回投与 (n=8)		本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回投与 (n=8)				本剤 2 錠 1 回投与 (n=8)	
	平均値	標準偏差	初回投与時	標準偏差	2 回投与時	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
K_{el} (/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_{0-t} (nmol·h/L)	895.37	187.46	1661.74	680.16			1394.33	369.48

本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与の有害事象発現割合は、それぞれ 75.0% (6/8 例)、100.0% (8/8 例) 及び 100.0% (8/8 例) であり、レボノルゲストレル 1.5 mg 投与にあたる本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与においては全例に有害事象の発現がみられたものの、いずれの用法・用量の被験薬群及び対照薬群においても重篤な有害事象は認められなかった。

MedDRA による器官別大分類 (SOC) で最も発現頻度の高かった有害事象は、「生殖系および乳房障害」であり、本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与における発現例数はそれぞれ 4 例 (50.0%)、7 例 (87.5%) 及び 5 例 (62.5%) であった。続いて発現頻度が高かったのは「胃腸障害」で、それぞれ 3 例 (37.5%)、6 例 (75.0%) 及び 3 例 (37.5%) であった。「生殖系および乳房障害」の MedDRA による基本語 (PT) では、「不正子宮出血」、「月経過多」及び「希発月経」が多く、「胃腸障害」では、「下痢」、「硬便」が多かった。本剤 1 錠 1 回経口投与の治験期間中に発現した「体位性めまい」の 1 件がグレード 2 と判定されたが、その他はすべてグレード 1 であった。また、各用法・用量において、投与後に月経周期日数の増加がみられたが、月経周期が延長して有害事象と判断された 5 例の追跡調査では、5 例すべてが次の月経周期には正常な周期に回復していたことから、これら月経周期日数の増加 (PT: 「希発月経」) は一過性であると考えられた。

(6) 結論

本剤 2 錠 1 回経口投与の C_{max} は、本剤 1 錠 1 回経口投与と比較すると約 1.5 倍の 76.41 nmol/L であったが、 AUC_{0-48} は 1209.33 nmol・h/L で本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の 1277.07 nmol・h/L と同程度であった。このことから、本剤の 2 錠 1 回経口投与と 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与との間で、同様の AUC が得られたことから、本剤 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。

また、本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与の有害事象発現率は、それぞれ 75.0%、100.0%及び 100.0%であったものの、忍容性の問題となる有害事象の発現はなかった。最も発現率の高かった有害事象は、MedDRA による器官別大分類 (SOC) における「生殖系および乳房障害」で、発現例数は本剤 1 錠 1 回経口投与、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び本剤 2 錠 1 回経口投与で、それぞれ 4 例、7 例及び 5 例であり、各用法・用量とも安全性には問題はなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物相互作用

薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施していない。

本剤の海外における添付文書^{16,17)}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。

経口避妊薬として使用されているレボノルゲストレルとエチニルエストラジオールの配合剤において、フェノバルビタール、フェニトイン、フェニルブタゾン、リファンピシン、カルバマゼピン、プリミドン及びクロフィブラートのような薬物代謝酵素を誘導する薬物によって、ステロイド代謝が亢進し、血漿中レボノルゲストレル濃度を低下させる薬物相互作用の可能性のあることが示唆されている^{13,14)}。なお、セイヨウオトギリソウ含有食品が薬物代謝酵素を誘導することにより、薬物相互作用が発現するとの報告もある¹⁸⁾。

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、抗けいれん薬のような併用薬剤によって血漿中の SHBG 量が増加すると、血漿中の遊離型ステロイドホルモン濃度が低下することにより、レボノルゲストレルの効果が減弱する可能性のあることが報告されている^{13,14)}。

更に、HRA 社が実施した *in vitro* 試験の結果より、レボノルゲストレルとワルファリンでたん白結合置換が引き起こされない点、レボノルゲストレルが CYP3A4/5、CYP2C9/10 の阻害に寄与しない点からワルファリンの効果増強とレボノルゲストレルの薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.2 薬物動態

(1) 本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与と本剤 2 錠 1 回経口投与

本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与と本剤 2 錠 1 回経口投与における薬物動態パラメータを比較する。

報告書 PPC2002 では、本剤 2 錠 1 回経口投与の $C_{\max}$ は 43.8 nmol/L で、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の $C_{\max}$ の 31.7 nmol/L より、約 1.4 倍高かったが、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{total} は同程度であった。

WHO によって実施された国際大規模多施設共同臨床試験（報告書 WHO2002）にて確認された有効性評価項目である妊娠阻止率は、レボノルゲストレル錠 2 錠 1 回経口投与で 82%、レボノルゲストレル錠 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与で 77%であり、レボノルゲストレル 2 錠 1 回経口投与の臨床の有効性は薬物動態パラメータからも支持される結果であった。また、レボノルゲストレル 2 錠 1 回経口投与の主な副作用の発現率とレボノルゲストレル 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与の主な副作用の発現率にも相違はみられなかった。

(2) 日本人及び外国人女性における薬物動態パラメータの比較

日本人女性を対象に行われた報告書 075-01 及び外国人女性を対象に行われた報告書 HRA-99-101 における本剤 1 錠 1 回経口投与の血漿中レボノルゲストレル濃度の推移及び薬物動態パラメータを比較した。

血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.2.3.2-1 に示す。

日本人女性及び外国人女性のいずれにおいても、本剤投与後、ただちに血漿中にレボノルゲストレルが検出され、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は、日本人女性で 3.13 h 及び 22.73 h、外国人女性で 2.30 h 及び 22.31 h であり、共に投与 24～36 時間後から緩やかに消失し、血漿中レボノルゲストレル濃度の推移は日本人女性及び外国人女性で同様であった。

また、日本人女性における $C_{\max}$ は 53.64 nmol/L で、外国人女性の 30.7 nmol/L に対して約 1.7 倍高く、 AUC_{0-36} は、日本人女性では 700 nmol・h/L（報告書 075-01 から算出）であり、外国人女性



の $394 \text{ nmol}\cdot\text{h/L}$ (報告書 HRA-99-101 の AUC_{0-t}) に対して約 1.8 倍高かった。両試験に参加した被験者の平均体重は、日本人女性では 51.6 Kg 、外国人女性では 62.4 Kg であり、外国人女性の方が 1.2 倍重かった。

対数変換後の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-36} について、対数変換した体重の要因を考慮した共分散分析にて補正すると、 $C_{\max}$ は 1.37 倍、 AUC_{0-36} は 1.52 倍となり、体重差が $C_{\max}$ 及び AUC_{0-36} の差異の一因になっていると考えられた。

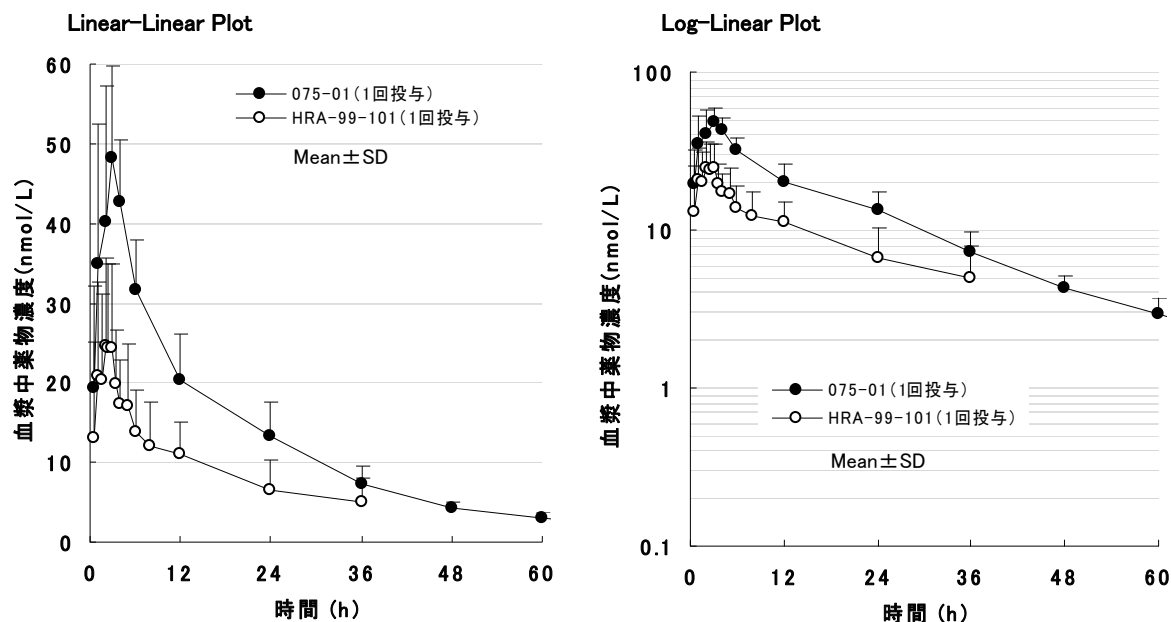


図 2.7.2.3.2-1 薬物濃度推移の比較

以上のことから、日本人女性と外国人女性との薬物動態プロファイルは類似しているものと考えられた。

2.7.2.3.3 特殊な集団における薬物動態

本剤投与は、妊娠する可能性のある女性を対象とし、同一性周期内の 1 回経口投与としていることから、肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬物動態試験は実施していない。しかしながら、本剤の海外における消費使用情報書では、肝疾患を持っている、もしくは肝臓癌がある場合は、医師への相談を求めていることから、肝機能障害を有する場合は慎重に投与する必要がある。

2.7.2.4 特別な試験

本剤の目標適応症（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ことから、国内・海外とも臨床効果と薬物学的動態の検討、薬力学的検討は実施していない。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬物動態試験の要約

報告書番号 (実施国)	試験の目的	試験のデザイン 対照の種類	投与方法(用法・用 量、剤型、投与経路) [ロット番号]	被験者数・種類 平均年齢 (年齢範囲)	薬物動態パラメータの平均値(±標準偏差)					資料番号	
					C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h)	AUC (nmol・h/L)		t _{1/2} (h)		同等性
報告書 MR 37/98 (南アフリカ)	本剤 (0.75 mg1 回投与) 又は Postinor®のクロスオ ーバー法投与における生 物学的同等性の検討	ランダム化 二重盲検 クロスオーバー 法	Vikela® (LNG 0.75 mg) 1 錠 経口投与 [P2846]	12 例 (各群 6 例) 白人男性健康志願者 29 (18-43)	9.020 (±1.374)	2.45 (±0.44)	AUC ₀₋₆₀	92.885 (±23.387)	22.8 (±2.8)	同等 ^{注)}	5.3.1.2.1
			Postinor® (LNG 0.75 mg) 1 錠経口投与 [T73358]		8.590 (±1.627)	2.45 (±0.60)		80.868 (±15.380)	16.5 (±1.1)		
報告書 HRA-99-101 (南アフリカ)	本剤 (0.75 mg1 回投与又 は 0.75mg2 回投与 (12 時間又は 24 時間間隔) における薬物動態の検討	ランダム化 オープン 比較試験	本剤 1 錠 2 回 (12 時間 間隔) 経口投与	24 例 (各群 8 例) 白人女性健康志願者 21 (18-26)	33.1 (±18.8)	2.50 (±1.67)	AUC _{0-∞}	392 (±128)	20.21 (±9.02)	—	5.3.3.1.1
			本剤 1 錠 1 回経口投与		30.7 (±11.4)	2.30 (±0.70)		527 (±304)	22.31 (±5.90)		
			本剤 1 錠 2 回 (24 時間 間隔) 経口投与		27.2 (±18.1)	2.06 (±0.86)		350 (±194)	22.64 (±15.62)		
報告書 PPC 2002 (ドミニカ)	本剤 (0.75 mg2 回投与 (12 時間又は 24 時間間 隔) 又は 0.75 mg×2 (1.5 mg) 1 回投与) に おける薬物動態の検討	オープン 比較試験	本剤 1 錠 2 回 (12 時間 間隔) 経口投与	5 例 (全 5 例がウォッ シュアウト期間を経 て 3 用法・用量) 女性健康志願者	31.7	1.8	AUC _{total}	871.4	42.4	—	5.3.3.1.2
			本剤 1 錠 2 回 (24 時間 間隔) 経口投与		30.8	2.2		862.9	39.3		
			本剤 2 錠 1 回 経口投与		43.8	2.4		906.6	40.8		
報告書 075-01 (日本)	本剤 (0.75 mg1 回投与、 0.75 mg2 回投与又は 0.75 mg×2 (1.5 mg) 1 回投 与) における忍容性と有 効性の評価	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	本剤 1 錠 1 回 経口投与	33 例 (個体間漸増に て各用法・用量で被 験薬 8 例、対照薬 3 例) 日本人女性健康志願 者 27.7 (20-40)	53.64 (±9.17)	3.13 (±1.36)	AUC _{0-t}	895.37 (±187.46)	22.73 (±2.71)	—	5.3.3.1.3
			本剤 1 錠 2 回 (12 時間 間隔) 経口投与		初回投与時 51.71 (±15.11)	初回投与時 2.50 (±0.76)		1661.74 (±680.16)	24.76 (±5.23)		
					2 回目投与 61.87 (±20.63)	2 回目投与時 2.13 (±0.64)					
			本剤 2 錠 1 回経口投与		76.41 (±25.64)	2.88 (±2.03)		1394.33 (±369.48)	24.72 (±3.49)		

注：C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、log (0.8)～log (1.25)にあるときの条件を満たしている。