

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

2.7.3 臨床的有効性

株式会社そーせい



2.7.3 臨床的有效性

2.7.3.1 背景及び概観

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

2.7.3.1.1.1 有効性の臨床評価データパッケージ

SOH-075 の有効性の臨床評価データパッケージを表 2.7.3.1-1 に示す。また、その要約を表 2.7.3.6-1 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、医薬品医療機器総合機構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。

表 2.7.3.1-1 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	添付資料番号	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 ・ 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 ・ 12 時間間隔 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 0.75 mg 錠) ・ 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 ・ 12 時間間隔 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 ・ 12 時間間隔 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。

2.7.3.1.1.2 WHO 国際臨床試験の実施経緯及び位置づけ

WHO による国際大規模多施設共同臨床試験は、報告書 WHO1998 と報告書 WHO2002 の順に実施された。以下にそれらの臨床試験の実施経緯を時系列的に概観した（実施経緯の詳細は 2.5.1.3 項に示した）。

報告書 WHO1998 は、緊急避妊に対する以下の国際的社会的要求の高まりを背景として、WHO により実施された。

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) 」との提言がなされ、翌年の 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、すべ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」という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 14 カ国 21 施設を対象に報告書 WHO1998 試験を実施し、その結果を 1998 年に公表した (5.3.5.1.1) 。なお報告書 WHO1998 試験は、1993 年に香港家族計画協会が WHO の援助のもとに実施した Yuzpe 法とレボノルゲストレル単独療法の



比較臨床試験¹⁹⁾の結果をもとに、大規模かつ多民族対象試験で検討するという観点から実施された。

続いて、報告書 WHO2002 は、mifepristone の 10 mg ・ 1 回経口投与とレボノルゲストレルの 2 種の用法・用量における緊急避妊に対する有効性と安全性について比較検討する目的で実施された。レボノルゲストレルの用法・用量は、0.75 mg 錠 ・ 1 錠 ・ 12 時間間隔 2 回経口投与及び 2 錠 (1.5 mg) ・ 1 回経口投与とした。2 錠 (1.5 mg) ・ 1 回経口投与は、レボノルゲストレルが mifepristone と同様に 1 回経口投与となれば、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による。

そのため、性交後 120 時間以内に 0.75 mg 錠 2 錠を 1 回で服用する処方 (1.5 mg 処方) の有効性及び安全性の確認を目的とし、WHO は 10 カ国 15 施設にわたる国際大規模多施設共同臨床試験を実施し、結果を 2002 年に公表した (5.3.5.1.2)。

2.7.3.1.1.3 UK/Norlevo/98/001 試験の実施経緯及び位置づけ

HRA 社は、報告書 WHO1998 の被験薬 Postinor[®] (Gedeon Richter 社製造のレボノルゲストレル 0.75 mg) と HRA 社開発のレボノルゲストレル 0.75 mg 錠 (Vikela[®] : Norlevo[®] 及び SOH-075 と同一製剤) 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立証した。

HRA 社は、報告書 UK/Norlevo/98/001 の試験を、Norlevo[®] を 1 日 2 回 12 時間間隔で経口投与した場合の忍容性と有効性の検討を目的として、英国において 19[■] 年～19[■] 年に実施した。

なお、HRA 社は「効能・効果：緊急避妊、用法・用量：Norlevo[®] (LNG 0.75 mg) を 1 錠 12～24 時間間隔 2 回経口投与」によりフランスにおいて Norlevo[®] (LNG 0.75 mg) を承認申請した際の主要な評価資料として、報告書 WHO1998 を採用した。その後、相互承認方式による EU 販売承認を取得した際には、報告書 UK/Norlevo/98/001 と PSUR (Periodic Safety Update Report) の結果を評価資料として追加した。更に、HRA 社は報告書 PPC2002 及び報告書 WHO2002 を Norlevo[®] 2 錠 (LNG 1.5 mg) 1 回経口投与の EU 相互承認申請の際の評価資料に用いた。

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

海外における緊急避妊薬としてのレボノルゲストレルの臨床開発の経緯のもと、株式会社そーせいは HRA 社製剤 Norlevo[®] を導入し、治験成分記号 SOH-075 として緊急避妊の安全性と有効性の検討を目的とした国内第 III 相試験 (5.3.5.2.2、報告書 075-02) を 20[■] 年に実施した。

治験実施にあたり、株式会社そーせいは PMDA との対面助言を実施した。その結果、「国内第 III 相試験は、国内第 I 相試験で得られている日本人の薬物動態及び安全性の情報を参考とした上で、国内の医療環境下においても本薬が適切に使用され、上述 (WHO1998 試験及び WHO2002 試験) の海外臨床試験と同様の有効性及び安全性が期待できることを確認するための情報収集という目的で実施することが妥当であると考え。」 (1.13、平成[■] 年[■] 月[■] 日 対面助言議事録) との助言を得て、国内第 III 相試験を計画した。また、[■] の PMDA との対面助言では、「国内第 III 相試験 (075-02 試験) を有効性及び安全性評価に際して補足的な位置づけであることに留意しながらも、日本人被験者の情報が得られた貴重な情報として評価資料扱いとし、SOH-075 の適正使用に係る情報として被験者の背景情報や安全性について問題となる点がないか等の重要情報として利用」 (1.13、平成[■] 年[■] 月[■] 日 対面助言議事録) との助言を得た。

以上の開発経緯を踏まえ、本申請資料では、有効性の臨床評価データパッケージとして、報告書 WHO2002 を主要な評価の対象とし、報告書 075-02 については報告書 WHO2002 を補完する評価資料とすると共に、更に報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001 を参考資料に位置づけた。



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

有効性の臨床評価データパッケージとした4試験の概観を以下に要約した。

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

有効性の臨床評価データパッケージの試験デザインを以下に列記した。

- 報告書 WHO2002 : mifepristone 10 mg ・ 1回経口投与、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 1回 1錠 12時間間隔 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、ランダム化、二重盲検比較試験
- 報告書 075-02 : SOH-075 (レボノルゲストレル 0.75 mg 錠) 2錠 (1.5 mg) 1回経口投与、非盲検試験 (シングルアーム試験)
- 報告書 WHO1998 : レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 1回 1錠 12時間間隔 2回経口投与、Yuzpe法対照、ランダム化、二重盲検比較試験
- 報告書 UK/Norlevo/98/001 : Norlevo[®] (SOH-075 と同一製剤) 1回 1錠 12時間間隔 2回経口投与、非盲検試験 (シングルアーム試験)

SOH-075 の申請適応症 (効能・効果) 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、用量反応試験及びプラセボ対照比較試験は実施しなかった。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、SOH-075 の実薬対照比較試験は実施できなかった。

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

各臨床試験の被験者の選択及び除外基準並びに用法・用量の一覧を表 2.7.3.6-2 に示す。以下に、選択及び除外基準に関する試験間の主要な共通点及び差異を列記した。

- 有効性の臨床評価データパッケージとした各臨床試験の被験者集団は、いずれも緊急避妊を必要として来院した女性であった。
- 報告書 WHO2002 の対象を「薬剤投与前 120 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交を一回経験した女性」とした。これに対して、報告書 075-02、報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001 は「薬剤投与前 72 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交を一回経験した女性」を対象とした。以上のように、試験間で性交から薬剤投与前までの時間が異なる。ただし、WHO2002 試験では、性交から投与前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も集計、解析されているため、他の試験結果との比較が可能であった。
- 報告書 WHO2002 は、mifepristone 10 mg ・ 1回経口投与、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 2回経口投与及びレボノルゲストレル 1.5 mg ・ 1回経口投与の 3 群間比較試験である。mifepristone は経口妊娠中絶薬であるが、WHO が 1999 年に緊急避妊を対象とした臨床試験²⁰⁾を実施している。当該試験では、性交後 120 時間以内の女性を対象とし、mifepristone 600 mg、50 mg 及び 10 mg の有効性と安全性を比較した。その結果、妊娠率はそれぞれ 1.3%、1.1%及び 1.2%で、重要な副作用は認められなかった。以上の結果を受け、報告書 WHO2002 での mifepristone の用量を 10 mg とし、「薬剤投与前 120 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交を一回経験した女性」を対象に設定した。



- 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であるため、治験薬投与前の月経周期が安定していること等の基準が設けられている。しかし、報告書 075-02 では、SOH-075 の適正使用方法を検討するための情報収集を目的としていることから、月経周期の安定性については考慮しなかった。
- 選択基準に関して、報告書 WHO2002、報告書 WHO1998 及び報告書 075-02 では、「薬剤投与と同じ月経周期中に十分な避妊措置を講じない性交を行わないことに同意した者」が設けられている。
- 選択基準に関して、報告書 075-02 では年齢を 20 歳以上としているが、他の報告書では規定されていない。
- 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等、有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる被験者を除く基準が設けられている。

2.7.3.1.2.3 試験薬剤

各臨床試験で用いた薬剤について、以下に列記した。

- 報告書 WHO2002 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 含有錠及びそのプラセボを使用した。対照群として Roussel-Uclaf 社製（フランス、Romainville）の mifepristone 5 mg 錠又はそのプラセボを 2 錠 1 回経口投与した。最初の投薬は院内で、2 回目の投薬は 12 時間後に自宅で行った。
- 報告書 WHO1998 で採用したレボノルゲストレル錠は、報告書 WHO2002 と同一の Gedeon Richter 社の製剤であった。対照群とした Yuzpe 法は、エチニルエストラジオール 50 µg 及びレボノルゲストレル 0.25 mg の配合錠 2 錠を 12 時間間隔で 2 回経口投与した（合計：エチニルエストラジオール 200 µg 及びレボノルゲストレル 1.0 mg）。
- 報告書 UK/Norlevo/98/001 では、HRA 社の Norlevo[®]（レボノルゲストレル 0.75 mg 含有錠）を採用した。
- 報告書 075-02 で採用した SOH-075 は、HRA 社から導入した Norlevo[®]（0.75mg 錠）の治験成分記号である。

各製剤間の生物学的同等性の関係をまとめると、Gedeon Richter 社製レボノルゲストレル錠（Postinor[®] LNG 0.75 mg）と Vikela[®]（LNG 0.75 mg）は報告書 MR37/98（5.3.1.2.1）により、生物学的同等性が検証されている。Vikela[®]（LNG 0.75 mg）は Norlevo[®]（LNG 0.75 mg）及び SOH-075 と同一製剤である。したがって、SOH-075 は報告書 2002 及び報告書 1998 で採用されたレボノルゲストレル 0.75 mg 錠と生物学的同等性が担保されており、各臨床試験成績の参照・比較が可能と考えた。

2.7.3.1.2.4 有効性評価項目

有効性の評価対象資料とした 4 報告書における有効性評価項目を、「妊娠率」、「非妊娠率」及び「妊娠阻止率」の 3 種類とした。

- 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 (%)



妊娠率及び非妊娠率は、共に分母が“妊娠の有無が判定されたすべての評価対象例数”であり、緊急避妊を受けない場合に通常妊娠する確率は加味していない。

妊娠阻止率は、すべての被験者について予測排卵日と性交日からどの周期日に該当するか調査し、周期日ごとの妊娠確率^{21,22)}に基づいて求めた妊娠予定数を用いて算出している。

2.7.3.1.2.5 「妊娠の有無」の判定方法

有効性の臨床評価データパッケージとした各試験における妊娠の有無の判定方法を表 2.7.3.1-2 に示す。

なお、英国 Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit の 2006 年 4 月に発行された緊急避妊法の使用ガイドライン²³⁾には「24. 予定される月経から 7 日以上遅れたり、通常より軽い月経をむかえた女性には、妊娠検査テストを受けるよう勧めるべきである」と記載されている。

以上から、有効性の臨床評価データパッケージとした各試験において、妊娠の有無の判定方法に大きな違いはなく、有効性の評価に影響を与える因子とはならないと考えた。

表 2.7.3.1-2 妊娠の有無の判定方法

報告書	判定方法
報告書 WHO2002	次回月経開始予定日のおよそ 1 週間後に来院させた。それまでに通常の月経があれば試験を終了とし、それまでにあった月経が通常でなかったり、月経そのものがなかったりした場合は妊娠検査を実施した。陽性の場合は超音波断層検査を実施した。また、陰性であった場合は再度適当な時期に来院させ、それまでに月経がなくとも妊娠検査で陰性であれば試験を終了した。
報告書 WHO1998	次回月経開始予定日のおよそ 1 週間後に来院させた。それまでに月経がなければ妊娠検査を実施した。
報告書 UK/Norlevo/98/001	次回月経開始予定日以降に来院させ、妊娠の有無を確認した。
報告書 075-02	薬剤投与 1、3、5 週後に来院させ、妊娠検査を実施し、5 週後においても陽性が認められない場合、「妊娠回避」と判定した。

2.7.3.1.2.6 ランダム化手順

有効性の臨床評価データパッケージのうち、被験者をランダム化したのは報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 であった。

報告書 WHO2002 では、各施設はブロックサイズを 10 人に固定したランダム化置換ブロック法により作成された割付表（コンピューターによるランダム化手順を用いた）を受け取り、mifepristone 1 回経口投与群、レボノルゲストレル 1 回経口投与群、レボノルゲストレル 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 と同様に各施設はブロックサイズを 10 人に固定したランダム化置換ブロック法による割付表により、被験者をレボノルゲストレル 2 回経口投与群と Yuzpe 法群の 2 群に被験者をランダム化した。

2.7.3.1.2.7 盲検化手順

有効性の臨床評価データパッケージのうち、二重盲検法を採用したのは、報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 であった。



報告書 WHO2002 では盲検化手順としてダブルダミー法を採用した。すなわち、

- mifepristone 10 mg 投与群では mifepristone 5 mg を 2 錠、レボノルゲストレルと識別不能なプラセボ 2 錠を経口投与
- レボノルゲストレル 1 回経口投与群ではレボノルゲストレル 0.75 mg を 2 錠、mifepristone と識別不能なプラセボ 2 錠を経口投与
- レボノルゲストレル 2 回経口投与群では、レボノルゲストレル 0.75 mg を 1 錠、レボノルゲストレルと識別不能なプラセボを 1 錠、mifepristone と識別不能なプラセボ 2 錠をそれぞれ被験者に経口投与
- 2 回目の投与には最初の 2 群でレボノルゲストレルのダミー 1 錠、3 番目の群ではレボノルゲストレル 0.75 mg 1 錠を経口投与である。

報告書 WHO1998 においても、盲検化手順としてダブルダミー法を採用した。すなわち、薬瓶に同一の錠剤 2 錠が入れられた。レボノルゲストレル 1 錠の入った瓶には、レボノルゲストレル錠と識別不能なプラセボ錠を 1 錠入れた。製造業者は本治験用に特別にレボノルゲストレル錠と識別不能な Yuzpe 法に用いる錠剤と同じ成分を含有する錠剤を製造した。

2.7.3.1.2.8 対照治療の選択

(1) 報告書 WHO2002

mifepristone 10 mg ・ 1 回経口投与、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 ・ 1 錠 ・ 12 時間間隔 2 回経口投与及びレボノルゲストレル 0.75 mg 錠 ・ 2 錠 ・ 1 回経口投与の 3 種類の緊急避妊法の有効性及び安全性を比較・検討した。

(2) 報告書 075-02

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、SOH-075 の実薬対照比較試験は実施できなかった。したがって、SOH-075 (レボノルゲストレル 0.75 mg 錠) 2 錠 1 回経口投与のシングルアーム試験により実施した。

(3) 報告書 WHO1998

レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 ・ 1 錠 ・ 12 時間間隔 2 回経口投与と Yuzpe 法の 2 種類の緊急避妊法の有効性及び安全性を比較・検討した。

対照群とした Yuzpe 法は、エチニルエスラジオール 50 µg 及びレボノルゲストレル 0.25 mg の配合錠 2 錠を 12 時間間隔で 2 回経口投与した (合計：エチニルエストラジオール 200 µg 及びレボノルゲストレル 1.0 mg) (2.7.3.4.1 参照)。

(4) 報告書 UK/Norlevo/98/001

Norlevo[®] (レボノルゲストレル 0.75 mg 錠) ・ 1 錠 ・ 12 時間間隔 2 回経口投与による、有効性と忍容性をシングルアーム試験により検討した。

2.7.3.1.2.9 対象患者の選択

(1) 被験者選択・除外基準の比較

2.7.3.1.2.2 及び表 2.7.3.6-2 被験者の選択・除外条件の比較に詳細を示したように、有効性の評価対象となった被験者は各臨床試験に共通して「緊急避妊薬投与 72 時間 (又は 120 時間：WHO2002 試験のみ) 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」であった。



(2) 緊急避妊薬使用の理由の内訳

報告書 WHO2002 では、52% (2131/4071 例) と約半数の被験者が避妊措置を全く講じない性交を行ったため緊急避妊を必要とし、44% (1799/4071 例) がコンドームの破損、3~4% (141/4071 例) が他の避妊法失敗を報告した。

報告書 075-02 では、「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」が 30.8% (20/65 例)、「コンドームの脱落」が 12.3% (8/65 例)、「膈外射精」が 9.2% (6/65 例)、「コンドームの膈内残留」が 7.7% (5/65 例) の順であった。

報告書 WHO1998 では、「バリア法の失敗」の 43.8% (856/1955 例) と「避妊措置を講じなかった」が同様の割合となった。

報告書 UK/Norlevo/98/001 では、緊急避妊薬使用理由は調査しなかった。

(3) 本邦における緊急避妊薬の選択の現状

本邦では承認された緊急避妊薬がないため、これらの使用に関しては医師の裁量の適用外処方による緊急避妊法（プラノバル®による Yuzpe 法）又は個人輸入したレボノルゲストレル単剤による緊急避妊法が実施されている²⁴⁾。

■は 19■年■月から 20■年■月に緊急避妊を求めて■を訪れた 908 例の女性に対して Yuzpe 法又はレボノルゲストレル単剤による緊急避妊法を適用し、服薬 3 週後のフォローアップが確認された 589 例の有効性及び安全性について報告している²⁵⁾。589 例の患者背景を表 2.7.3.1-3 に示す。

報告書 075-02 の被験者背景と比較すると、■の報告では、年齢の平均値が 2.5 歳若く、性交から薬剤投与までの時間の平均値は 10 時間長く、その分布も 73 時間以降の被験者が約 8%を占めている。

この差異は、報告書 075-02 では、被験者本人から治験参加の同意を得るため 20 歳未満を対象から除外していること、また緊急避妊を必要とする性交から薬剤投与までの時間を 72 時間以内に限定していることによる。しかし、有効性の臨床評価データパッケージとした各臨床試験の選択・除外基準との間に実質的な差異はなく、薬効評価上・結果の比較の際に問題となるような大きな乖離や本質的な差はないと考えた。

表 2.7.3.1-3 患者背景の比較

	■の報告 (589 例)		報告書 075-02 (65 例)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
年齢 (歳)	22.8	5.1	25.2	5.6
性交から薬剤投与までの時間 (時間)	42.8	23.1	31.17	18.43
最終月経開始日から性交までの日数	15.8	6.1	16.34	9.36
性交から薬剤投与までの時間	被験者数	%	被験者数	%
~24 時間	157	26.7	27	41.5
25~48 時間	215	36.5	26	40.0
49~72 時間	171	29.0	12	18.5
73~96 時間	31	5.3	-	-
97~120 時間	13	2.2	-	-
121 時間以上	2	0.3	-	-



2.7.3.1.2.10 適正使用方法を検討するための情報収集

本邦では、国内第 I 相臨床試験（報告書 075-01）実施後、その結果に基づいて計画した国内第 III 相臨床試験について、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構と対面助言相談を行った。

該当する相談内容は以下のとおりであった（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）。

相談事項 2：

「次相国内臨床試験として実施予定の第 III 相試験は、緊急避妊を必要とする性交後 72 時間以内の日本人女性を対象としたレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与（1.5 mg 処方）による非盲検試験を検討している。用法・用量、被験者数及び選択・除外基準を含め、その試験実施計画の妥当性についてご助言いただきたい。」

前述の相談事項に対する PMDA の意見は以下のとおりであった。

回答：

「本薬の有効性及び安全性の評価の主要な対象は、WHO1998 試験及び WHO2002 試験になると考える。現在提出されている計画による国内第 III 相臨床試験において得られる、本薬の有効性及び安全性に関する情報は、上述の海外臨床試験と比較して非常に限られたものになると言わざるを得ない。したがって、国内第 III 相試験は、国内第 I 相試験で得られている日本人の薬物動態及び安全性の情報を参考とした上で、国内の医療環境下においても本薬が適切に使用され、上述の海外臨床試験と同様の有効性及び安全性が期待できることを確認する情報収集という目的で実施することが妥当と考える。計画の際には、医学専門家と十分相談した上で、本薬が投与される国内の医療環境に関して、治験という一定の管理下においてどのような情報を得るべきか検討することが重要と考える。」「日本における緊急避妊薬の使用実態について把握し、本薬の適正使用に係る情報を収集することを主要な目的とした国内臨床試験の実施については一定の意義があると考え。具体的には、試験に組み入れられる被験者の特徴、本薬の適正使用を推進するために必要と考えられる受診時の診察及び望ましいフォローアップの内容（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）について情報を収集することを目的とした臨床試験の実施が必要と考える。また、日本の医療環境においても、WHO1998 試験及び WHO2002 試験で示された有効性及び安全性と同様の成績が期待できるかを確認するための情報収集を目的として当該試験を実施し、仮に海外臨床試験と異なる成績が得られた場合には、試験成績に基づいてその原因を明らかにすることは意義があると考え。」

本相談結果を踏まえ、国内第 III 相臨床試験（報告書 075-02）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を目的として計画した。

適正使用方法を検討するために収集した情報は以下のとおりである。

- ① 緊急避妊を必要とする被験者の背景
- ② 来院から投薬までの手順と時間
- ③ 投与前後に必要な検査・観察項目の妥当性
- ④ 月経への影響
- ⑤ 妊娠の有無の確認方法の妥当性
- ⑥ 投与後の観察期間
- ⑦ 妊娠を回避できなかった場合の適切な処置と手順



2.7.3.1.2.11 その他:臨床試験デザインに関する留意点

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・海外とも血中濃度－用量反応関係の検討（臨床効果と薬物学的動態の検討、薬力学的検討）及びプラセボ対照比較試験は実施していない。また、妊孕性を有する女性が適用対象となることから、小児及び高齢者に対する検討も実施しなかった。

以上のように、被験者や申請適応症（効能・効果）の特殊性から、いわゆる特殊・特定の患者集団を目的とした臨床試験実施は困難であった。



2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性を評価するための4報告書の概要を表2.7.3.6-1に示す。以下に骨子を示す。

2.7.3.2.1 報告書 WHO2002 (5.3.5.1.2)

(1) 試験の標題

WHOによる多国籍試験：緊急避妊に対するレボノルゲストレルの2種類の経口投与方法及び低用量 mifepristone

(2) 試験デザイン及び実施医療機関

試験デザイン：国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検比較試験
実施医療機関：10カ国15箇所の家族計画診療所

(3) 方法

緊急避妊が必要な女性を対象とし、性交後120時間以内に、①mifepristone 10 mg・1回経口投与、②レボノルゲストレル 0.75 mg錠・2錠・1回経口投与及び③レボノルゲストレル 0.75 mg錠・12時間間隔2回経口投与の安全性及び有効性を比較した。

(4) 評価項目

有効性の評価項目：妊娠例数（妊娠率）、妊娠予定数及び妊娠阻止率
安全性の評価項目：投与後1週間以内の副作用、投与後の月経開始時期

(5) 被験者の内訳

本臨床試験には4136例が組み入れられた。うち61例が追跡不能、月経予定日の後に十分な避妊措置を講じない性交を行った4例の計65例を除外した4071例を有効性解析対象集団とした。

緊急避妊の理由として、「避妊措置を全く講じない性交」が約半数の52% (2131/4071例)を占め、「コンドームの破損」が44% (1799/4071例)、「他の避妊法失敗」が3~4% (141/4071例)であった。性交後24時間以内に緊急避妊薬を求めて来院したのは44% (1792/4071例)、48時間以内は72% (2933/4071例)、72時間以内は88% (3596/4071例)であった。

人種別の内訳は中国人が54% (2202/4071例)であった。中国人以外は46% (1869/4071例)であり、大多数が白人であった。

(6) 有効性の結果

妊娠率及び妊娠阻止率を表2.7.3.2-1に示す。

有効性解析対象集団4071例中65例において妊娠が判明した。妊娠率について、3群間に有意な差は認めなかった ($p=0.83$)。



表 2.7.3.2-1 妊娠率及び妊娠阻止率: 有効性解析対象集団

	評価 例数	妊娠例数 (妊娠率)	妊娠 予定数	妊娠阻止率 [95%信頼区間]	相対リスク [95%信頼区間]	相対リスク [95%信頼区間]
mifepristone	1359	21 (1.55%)	108	81% [69.2~87.8]	1	0.87 [0.49~1.56]
レボノルゲストレル 1.5 mg・1回経口投与	1356	20 (1.47%)	111	82% [70.9~88.7]	0.95 [0.52~1.75]	0.83 [0.46~1.50]
レボノルゲストレル 0.75 mg・2回経口投与	1356	24 (1.77%)	106	77% [64.9~85.4]	1.15 [0.64~2.05]	1
全レボノルゲストレル	2712	44 (1.62%)	216	80% [71.2~85.6]	1.05 [0.63~1.76]	-

性交から薬剤投与までの時間別の妊娠率と妊娠阻止率を表 2.7.3.2-2 に示す。

いずれの群においても、統計学的に有意差は認めないものの性交と薬剤投与までの時間が短いほど妊娠率が低くなる傾向が認められた (p=0.16)。

表 2.7.3.2-2 性交から治験薬投与開始までの時間別妊娠率及び妊娠阻止率

性交-投与開始 (日数)	投与群	妊娠数/合計	妊娠阻止率 [95%信頼区間]
1~3日	mifepristone 群	18/1215 例 (1.48%)	82% [70.5~89.0]
	レボノルゲストレル群 (1.5mg・1回経口投与)	16/1198 例 (1.34%)	84% [73.0~90.5]
	レボノルゲストレル群 (0.75 mg・2回経口投与)	20/1183 例 (1.69%)	79% [66.2~86.8]
4~5日	mifepristone 群	3/137 例 (2.19%)	58% [-23.8~86.0]
	レボノルゲストレル群 (1.5 mg・1回経口投与)	4/150 例 (2.67%)	63% [1.5~85.7]
	レボノルゲストレル群 (0.75 mg・2回経口投与)	4/164 例 (2.44%)	60% [-5.9~84.6]

全投与群において半数以上の被験者が月経予定日の 2 日以内に月経をむかえた。残りの被験者では、レボノルゲストレル投与の 2 群において予定より早めに月経が開始する傾向が多くみられ、mifepristone 投与群においては遅めに開始する傾向が多くみられた (p<0.0001)。mifepristone 群の被験者の約 9% (118/1327 例) で薬剤投与後最初の月経の開始が 7 日間以上遅れ、比較したレボノルゲストレル投与の 2 群の併合では 5% (125/2666 例) であった。

(7) 結論

3 種類の緊急避妊法について比較した結果、妊娠阻止率 [95%信頼区間] は、mifepristone 10 mg・1回経口投与で 81% [69.2%~87.8%]、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2錠 1回経口投与で 82% [70.9%~88.7%]、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 12 時間間隔 2回経口投与で 77% [64.9%~85.4%] であり、統計学的な有意差は認めなかった (p=0.83)。また、安全性についても、出血 (p<0.0001) 及び月経の遅延 (p<0.0001) 以外には、3 群間で統計学的な有意差は認めなかった。以上から、レボノルゲストレルの投与は分割する必要はなく、1.5 mg・1回経口投与が適用可能であることが明らかとなった。レボノルゲストレル 1回経口投与は緊急避妊に対して副作用を増加させることなく簡略化することができる。

また、mifepristone と比較し、レボノルゲストレルの両投与方法とも投与後の月経開始が予定よりも早まる利点が認められた。次回月経開始までの期間短縮又は予定どおりの月経開始によって女性は予定外妊娠の可能性という心的不安から早く解放され、月経が遅れた場合よりも早く日常的に使用する効果的な避妊法を開始することができる。



2.7.3.2.2 報告書 075-02 (5.3.5.2.2)

(1) 試験の標題

試験の標題：SOH-075 第 III 相臨床試験 -緊急避妊を必要とする被験者を対象とした臨床試験-
目的：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を目的とした。

(2) 試験デザイン及び実施医療機関

試験デザイン：多施設、非ランダム化、非盲検試験
実施医療機関：国内 3 箇所の医療機関

(3) 方法

緊急避妊を必要とする女性被験者に、性交後 72 時間以内に、SOH-075 2 錠 (1.5 mg) を 1 回経口投与した。

SOH-075 投与 5 週間までに妊娠検査 (尿中 hCG 定性検査) で陽性を示した被験者を「妊娠」、それ以外を「妊娠回避」と判定した。また、自覚症状、他覚所見、理学的検査及び臨床検査から治験薬の安全性について評価し、適正使用方法を検討するための情報を収集した。

(4) 評価項目

有効性：妊娠阻止率、非妊娠率

安全性：有害事象、副作用

その他：

- 緊急避妊を必要とする被験者の背景
- 来院から投薬までの手順と時間
- 投与前後に必要な検査・観察項目の妥当性
- 月経への影響
- 妊娠の有無の確認方法の妥当性
- 投与後の観察期間
- 妊娠を回避できなかった場合の適切な処置と手順

(5) 被験者の内訳

登録被験者数は 65 例であり、全例に SOH-075 が投与された (FAS は 65 例となった)。1 例が来院不能となり、完了例は 64 例であった。来院不能の 1 例及び観察期間中の性交 1 例を除外した 63 例を有効性解析集団とした (PPS は 63 例となった)。

(6) 有効性の結果

妊娠阻止率を表 2.7.3.2-3、非妊娠率を表 2.7.3.2-4 に示す。

PPS における妊娠阻止率 [95%信頼区間] は 81.0% [-2.2%~95.4%] であった。また、非妊娠率 (同) は 98.4% [91.5%~100.0%] であった。

表 2.7.3.2-3 妊娠阻止率: PPS

予測排卵日と性交日との差の日数	被験者数	妊娠予定数	妊娠被験者数	妊娠阻止率	95%信頼区間
≤-6	16	5.26	1	81.0%	-2.2% ~ 95.4%
-5	2				
-4	0				
-3	2				
-2	4				
-1	5				
0	5				
1≤	28				
不明	1				

表 2.7.3.2-4 非妊娠率: PPS

妊娠例数	評価対象被験者数	非妊娠率	95%信頼区間
1	63	98.4%	91.5%~100.0%

(7) その他(適正使用方法の検討のための情報収集)

治験に組み入れられた 65 例を対象に適正使用方法の検討のための情報収集を行った。

“緊急避妊薬を必要とする被験者の背景”の“当院で緊急避妊を実施していることを知り得たきっかけ”では、「インターネット」は 62.5% (40/64 例)、「友人/知人」は 21.9% (14/64 例) で全体の 80%を占めた。また、緊急避妊薬を必要とした理由は、コンドームの破損、脱落及び膣内残留で 60%、膣外射精を含めた「避妊せず」は 40%であった。“来院から投与までの手続きと時間”では、診察に費やした時間の平均値は 14.7 分、検査実施時間の平均値は 19.2 分であった。

“月経に対する影響”では、観察期間中に発現した月経もしくは月経と考えられる出血の回数の平均値±標準偏差は 1.5±0.6 回であった。出血時の痛みでは「いつもと比べて痛い」が全体の 10.1%にあたる 10 件、出血量では「いつもと比べて多い」が 16.2%にあたる 16 件であった。

“投与後の観察期間”では「妊娠回避」の 62 例の治験責任医師又は治験分担医師が妊娠を回避したと判断した時期は、投与後 1 週が 13 例、投与後 3 週が 44 例、投与後 5 週以降が 5 例であった。

(8) 結論

本剤 2 錠 1 回経口投与は、日本人女性においても緊急避妊に対して有効であると考えられた。また、適正使用方法の検討のための情報収集においても、有用な情報が得られた。



2.7.3.2.3 報告書 WHO1998 (5.3.5.1.1)

(1) 試験の標題

レボノルゲストレル対 Yuzpe 法による緊急避妊のための経口避妊薬の併用に関するランダム化比較試験

(2) 試験デザイン及び実施医療機関

試験デザイン：国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検比較試験

実施医療機関：14 カ国 21 箇所の医療機関

(3) 方法

緊急避妊を必要とする女性を対象に、性交後 72 時間以内に、①レボノルゲストレル 0.75 mg 錠を 12 時間後に反復経口投与（レボノルゲストレル投与群）又は②Yuzpe 法（エチニルエストラジオール 50 µg 及びレボノルゲストレル 0.25 mg の配合錠 2 錠を 12 時間間隔で 2 回経口投与：合計エチニルエストラジオール 200 µg 及びレボノルゲストレル 1.0 mg）の 2 種類の緊急避妊法の有効性と副作用を比較した。更に性交から薬剤投与までの期間が有効性に与える影響も検討した。

(4) 評価項目

有効性評価項目：妊娠例数（妊娠率）、妊娠予定数及び妊娠阻止率

安全性評価項目：副作用、月経時の出血パターン

(5) 被験者の内訳

本臨床試験には 1998 例が組み入れられた。緊急避妊を必要な理由の内訳として、「避妊措置を講じなかった」及び「バリア法の失敗」が同様の割合であった。各投与群で被験者の 50%近くが十分な避妊措置を講じない性交の 24 時間以内に薬剤投与を開始し、80%が 48 時間以内に開始した。

2.2% (43/1998 例) の結果が不明であり、うち大多数 (39 例) が追跡不能であった。これらを除外した 1955 例 (Yuzpe 法群 979 例、レボノルゲストレル群 976 例) を解析対象集団とした。

(6) 有効性の結果

42 例が妊娠した (4 例は登録時に妊娠しており、5 例は本臨床試験参加時の妊娠は不明であった。これらは主要解析に含めた)。性交から治験薬投与までの時間ごとの妊娠率 (治験薬別) を表 2.7.3.2-5 に示す。

妊娠率 [95%信頼区間] は Yuzpe 法が 3.2% [2.2%~4.5%] (31/979 例)、レボノルゲストレル投与群が 1.1% [0.6%~2.0%] (11/976 例) であった。

レボノルゲストレル群の Yuzpe 法群に対する粗妊娠相対リスク [95%信頼区間] は 0.36% [0.18%~0.70%] であった。実施施設による調整の結果、オッズ比 0.35 (0.16~0.72) と同様の結果が得られた。性交が行われた月経周期日、年齢、BMI、緊急避妊を必要とする理由で調整した結果、同様の結果が得られた。妊娠阻止率 [95%信頼区間] は、Yuzpe 法では 57% [39%~71%]、レボノルゲストレル投与群は 85% [74%~93%] であった。

周期日ごとの妊娠確率を用いて求めた妊娠予定数と実際の妊娠数の比較を図 2.7.3.2-1 に示す。

レボノルゲストレル群では妊娠予定数が 75.3、妊娠例数が 11 例であり、妊娠阻止率は 85%であった。Yuzpe 法群では妊娠予定数が 72.0、妊娠例数が 31 例であり、妊娠阻止率は 57%であった。また、すべての周期日をまとめた平均妊娠率はレボノルゲストレル群では 15%、Yuzpe 法群では 43%であった。



(7) 結論

レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 1 錠 12 時間間隔 2 回の投与は、緊急避妊に対して（当該臨床試験当時に）標準的な療法として用いられてきた Yuzpe 法より有効であることが検証された。

表 2.7.3.2-5 性交から治験薬投与までの時間ごとの妊娠率（治験薬別）

投与開始時間	妊娠例数/投与例数	妊娠率 [95%信頼区間]	相対リスク
全例			
Yuzpe 法群	31/979	3.2 % [2.2%~4.5%]	1.0
レボノルゲストレル群	11/976*	1.1 % [0.6%~2.0%]	0.36 (0.18~0.70)
≤24h			
Yuzpe 法群	9/459	2.0 % [0.9%~3.7%]	1.0
レボノルゲストレル群	2/450	0.4 % [0.1%~1.6%]	0.23 (0.05~1.04)
25-48h			
Yuzpe 法群	15/370	4.1 % [2.3%~6.6%]	1.0
レボノルゲストレル群	4/338	1.2 % [0.3%~3.0%]	0.29 (0.10~0.87)
49-72h			
Yuzpe 法群	7/150	4.7 % [1.9%~9.4%]	1.0
レボノルゲストレル群	5/187	2.7 % [0.9%~6.1%]	0.57 (0.19~1.75)

* 1 例に関して性交から投与までの情報なし

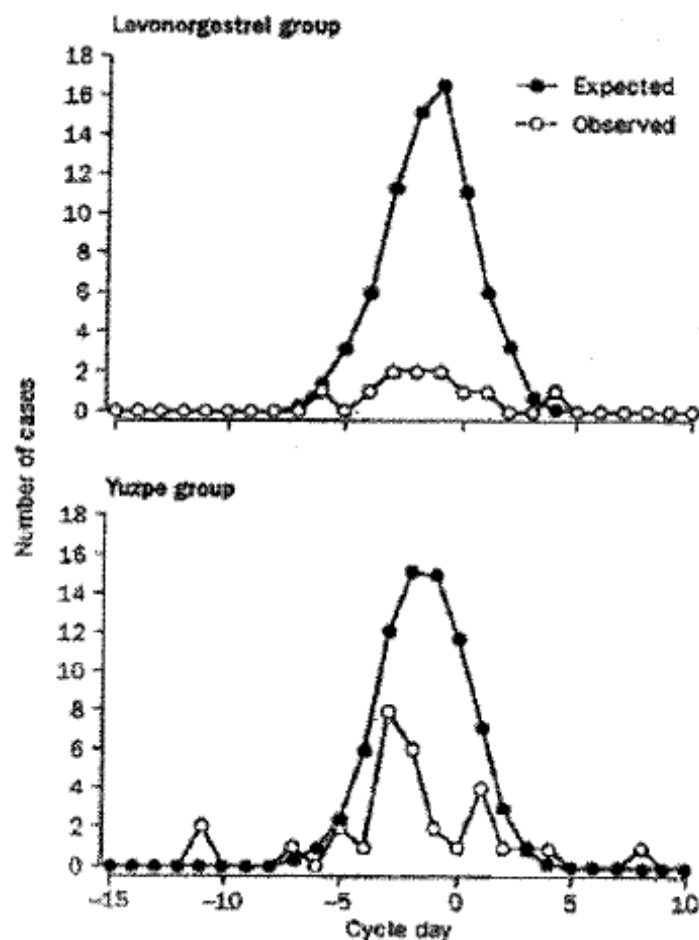


図 2.7.3.2-1 周期日ごとの妊娠予定数と妊娠数の比較



2.7.3.2.4 報告書 UK/Norlevo/98/001 (5.3.5.2.1)

(1) 試験の課題

緊急避妊を目的として Norlevo[®]を 12 時間間隔で各 1 錠を 2 回経口投与した際の忍容性の検討

(2) 試験デザイン及び実施医療機関

試験デザイン：非ランダム化、非対照、非盲検試験

実施医療機関：英国、1 施設

(3) 方法

被験薬投与前の 72 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交が 1 回あった女性に対して Norlevo[®] (1 錠中にレボノルゲストレル 0.75 mg を含有) 1 錠を 12 時間間隔で 2 回経口投与し、忍容性と有効性を評価した。

(4) 評価項目

有効性：妊娠阻止率 (非妊娠率)

安全性：忍容性

(5) 被験者の内訳

登録被験者数は 400 例であり、うち 393 例 (完了例) が初回の被験薬投与を受けた。なお、5 例は 2 回目の被験薬投与を受けなかった。

(6) 有効性の結果

完了例 393 例中 12 例に妊娠が確認され、非妊娠率は 96.9%であった。月経周期日ごとの妊娠確率から妊娠予定数を算出した結果 30 例 (Wilcox らの方法により算出) であった。これに対し、実際の妊娠例数は 12 例であり、妊娠阻止率は 60.0%であった。また、妊娠リスクのある被験者 (Wilcox らの方法) では、妊娠例は 6 例で、妊娠阻止率は 80.0%であった。

(7) 結論

Norlevo[®]の 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与における緊急避妊に対する忍容性と有効性が確認された。



2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 解析対象集団

SOH-075 の臨床的有効性のプロファイルを比較・検討するため、表 2.7.3.3-1 に示す臨床試験の患者集団を解析対象集団として採用した。

表 2.7.3.3-1 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	添付資料番号	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 ・ 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 ・ 12 時間間隔 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 有効性解析対象集団：追跡不能例及び月経が止まった後、避妊措置を講じない性交を行い、被験者の希望により治験薬を不適切に投与された症例を除く被験者集団 安全性解析対象集団：安全性に関する何らかの情報の得られた全ての被験者集団
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 0.75 mg 錠) ・ 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 有効性解析対象集団：追跡不能例及び治験薬投与後の性交により妊娠した症例を除く被験者集団 安全性解析対象集団：治験薬が投与された全て被験者集団
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 ・ 12 時間間隔 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 有効性及び安全性解析対象集団：試験結果不明 (追跡不能、服薬せず及び中止例) の症例を除く被験者集団
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 と生物学的に同一な製剤) ・ 1 錠 ・ 12 時間間隔 2 回経口投与時の安全性及び有効性について検討する非盲検試験 実施時期：19 年 月 ～ 19 年 月 有効性及び安全性解析対象集団：治験薬が投与された全ての被験者集団

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。

2.7.3.3.1.1 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

表 2.7.3.3-1 に示す臨床試験の解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-3 に示す。薬効評価上主要な背景因子を以下に比較する。

報告書 WHO2002 における年齢の平均値±標準偏差はレボノルゲストレル 1 回経口投与群では 27.1±7.2 歳、体重は 56.0±8.7 kg、身長は 163.1±6.2 cm であった。報告書 WHO2002 の所見と他の臨床試験の結果を比較して、薬効評価上問題となる大きな乖離はいずれも認めなかった。

人種別の内訳では、アジア人種のみで構成されているのは報告書 075-02 のみであったが、他の 3 試験のいずれもアジア人種を解析対象集団に含んでいた。報告書 WHO2002 のレボノルゲストレル 1 回経口投与群では、中国人被験者が 54% (733/1356 名) と最多数を占めていた。



性交から緊急避妊薬投与までの経過時間をカテゴリー化し、割合（頻度）を集計した結果、報告書 WHO2002 のレボノルゲストレル 1 回経口投与群では、「0～24 時間」が 46%（622/1356 例）、「25～48 時間」が 28%（377/1356 例）、「49～72 時間」が 15%（199/1356 例）、「73～96 時間」が 6%（87/1356 例）、「97 時間以上」が 5%（63/1356 例）の順であり、72 時間以内に緊急避妊薬投与が約 9 割を占めた。左記所見と他の臨床試験の結果を比較して、いずれの臨床試験においてもカテゴリー別の順序は同一であり、72 時間以内に緊急避妊薬投与が約 9 割を占めており、薬効評価上問題となりうる大きな乖離は認めなかった。

2.7.3.3.1.2 中止・脱落

表 2.7.3.3-1 に示す臨床試験における、中止・脱落被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。

各報告書を通じて、患者理由（追跡不能）による脱落被験者が最も多かった。医師による中止例（治療方法変更）は、報告書 WHO1998 のみ認められ、Yuzpe 法群及びレボノルゲストレル 2 回経口投与群がそれぞれ 2 例及び 1 例であった。有害事象による中止は、報告書 WHO1998 のレボノルゲストレル 2 回経口投与群の 1 例（髄膜炎による死亡、被験薬との因果関係なし）のみであった。報告書 UK/Norlevo/98/001 では、7 例が適格性確認後、被験薬を受け取らず脱落となった。国内臨床試験の脱落例は、075-02 試験の 1 例（来院せず）のみであった。

表 2.7.3.3-2 中止・脱落被験者の内訳

	用法・用量	登録例数	中止・脱落				合計
			服薬せず	医師による中止 ^{注1)}	有害事象	追跡不能	
報告書 WHO2002	mifepristone 10 mg・1 回経口投与	1380				20	20
	レボノルゲストレル錠 1 錠・2 回経口投与	1377				19	19
	レボノルゲストレル錠 2 錠・1 回経口投与	1379				22	22
報告書 075-02	SOH-075 2 錠・1 回経口投与	65				1	1
報告書 WHO1998	Yuzpe 法	997	2	2		14	18
	レボノルゲストレル錠 1 錠・2 回経口投与	1001	2	1	1 ^{注2)}	21	25
報告書 UK/Norlevo/98 /001	Norlevo [®] (0.75mg 錠) 1 錠・2 回経口投与	400	7			29	36

注 1) 治療方法の変更

注 2) 髄膜炎による死亡

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

2.7.3.1.2.2 及び 2.7.3.1.2.9(1) で詳述したように、本申請資料において有効性の臨床データパッケージの被験者集団はいずれも「緊急避妊を必要として来院した女性」であった。

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、臨床評価データパッケージの被験者集団と一致するものと考えた。

したがって、市販後に予想される患者集団も臨床試験における被験者集団と一致すると考えた。



2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 妊娠阻止率及び妊娠率

有効性の臨床評価データパッケージとした 4 報告書における有効性の比較のため、各臨床試験において共通の評価項目である緊急避妊薬による妊娠阻止率を表 2.7.3.3-3 に要約する。

有効性の評価項目である妊娠阻止率 [95%信頼区間] は、主要な評価の資料である報告書 WHO2002 では 82.0% [70.9%~88.7%] と良好な成績を得た。

また、報告書 WHO2002 の成績と整合し、報告書 075-02、報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001 の各試験の妊娠阻止率も 60.0%~85.4%と良好な成績が得られた。以上から、独立（治験依頼者、実施時期、実施地域等）して計画・実施されたレボノルゲストレルを緊急避妊薬として採用した複数の臨床試験により、再現性よく報告書 WHO2002 の結果が裏付けられた。

有効性の評価項目である妊娠率は、報告書 WHO2002 では 1.5%と良好な成績を得た。

また、報告書 WHO2002 の成績と整合し、報告書 075-02、報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001 の各試験の妊娠率は 1.1%~3.1%と良好かつ安定した結果が得られた。以上から、独立して計画・実施された複数の臨床試験により、再現性よく報告書 WHO2002 の結果が裏付けられた。

表 2.7.3.3-3 緊急避妊薬による妊娠阻止率

	報告書 WHO2002	報告書 075-02	報告書 WHO1998	報告書 UK/Norlevo/98/001
用法・用量	レボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与	レボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与	レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与	レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与
妊娠阻止率 [95%信頼区間]	82.0% [70.9%~88.7%]	81.0% [-2.2%~95.4%]	85.4% [74%~93%]	60.0% ^{注1)} (80.0%) ^{注2,3)}
妊娠率	1.5%	1.6%	1.1%	3.1%
妊娠数	20	1	11	12
評価例数	1356	63	976	393
妊娠予定数	111	5.26	75.3	30

注 1：妊娠リスクを考慮しない被験者集団における実際の妊娠例数（12 例）による妊娠阻止率

注 2：妊娠リスクを考慮した被験者集団における実際の妊娠例数（6 例）による妊娠阻止率

注 3：（ ）内は補記データとする。

以上のように、有効性の複数の評価項目について、レボノルゲストレル投与による高い緊急避妊効果が、報告書 WHO2002 において検証された。加えて、他の複数の臨床試験により、報告書 WHO2002 の結果を相互補完・支持する結果が確認・検証された。



続いて、レボノルゲストレルの用法・用量を変えた場合、過去に代表的な緊急避妊法として用いられてきた Yuzpe 法、レボノルゲストレル以外の緊急避妊薬である mifepristone との有効性の比較結果を、報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 をもとに表 2.7.3.3-4 に要約する。

報告書 WHO2002 において、mifepristone 群、レボノルゲストレル 0.75 mg の 2 回経口投与群及びレボノルゲストレル 1.5 mg 群の 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なかった ($p=0.83$)。また、妊娠阻止率はそれぞれ 81%、77%及び 82%であった。以上のように、レボノルゲストレルの投与は 2 分割する必要はなく、1.5 mg の 1 回経口投与が適用可能であることが明らかとなった。また、レボノルゲストレル 1.5 mg の 1 回経口投与は緊急避妊に対して副作用を増加させることなく投与回数を簡略化できた。

mifepristone と比較し、レボノルゲストレルの両投与法とも投与後の月経開始が予定より早まるという利点が認められた。次回月経開始までの期間短縮又は予定どおりの月経開始によって女性には予定外妊娠の可能性という心的不安から早く解放され、月経が遅れた場合よりも早く日常的に使用する効果的な避妊法を開始することができるメリットが考えられた。

報告書 WHO1998 において、レボノルゲストレル 0.75 mg ・ 2 回経口投与群の妊娠率は 1.1%であり Yuzpe 法の妊娠率 3.2%より低値であった。また、レボノルゲストレル 0.75 mg ・ 2 回経口投与群の Yuzpe 法に対する相対リスク [95%信頼区間] は 0.36 [0.18~0.70] であった。

表 2.7.3.3-4 妊娠率及び妊娠阻止率:有効成分間、用法間の比較

	報告書 WHO2002			報告書 WHO1998	
	mifepristone 10 mg ・ 1 回 経口投与	レボノルゲストレル 0.75 mg ・ 2 回 経口投与	レボノルゲストレル 1.5 mg ・ 1 回 経口投与	Yuzpe 法	レボノルゲストレル 0.75 mg ・ 2 回 経口投与
妊娠率 [95%信頼区間]	1.55%	1.77%	1.47%	3.2% [2.2%~4.5%]	1.1% [0.6%~2.0%]
妊娠例数	21	24	20	31	11
評価例数	1359	1356	1356	979	976
妊娠阻止率 [95%信頼区間]	81% [69.2%~87.8%]	77% [64.9%~85.4%]	82% [70.9%~88.7%]	57% [39%~71%]	85% [74%~93%]
妊娠予定数	108	106	111	72.0	75.3



次に、非妊娠率及び妊娠阻止率について、報告書 075-02 及び報告書 UK/Norlevo/98/001 の結果を表 2.7.3.3-5 に要約する。

報告書 075-02 の非妊娠率 [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 UK/Norlevo/98/001 では、すべての被験者を対象とした場合の他、Wilcox らの報告による妊娠確率が 0%の月経周期日に性交を行った被験者を除いた被験者（妊娠リスクのある被験者）の非妊娠率及び妊娠阻止率を求めている。すべての被験者及び妊娠リスクのある被験者における非妊娠率はそれぞれ 96.9%及び 94.9%であり、妊娠阻止率はそれぞれ 60.0%及び 80.0%であった。

表 2.7.3.3-5 非妊娠率及び妊娠阻止率

	報告書 075-02 ^{注1)}	報告書 UK/Norlevo/98/001	
	レボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与群	レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与群	
	すべての被験者	すべての被験者	妊娠リスクのある被験者
非妊娠率 [95%信頼区間] (回避例数/評価例数)	98.4% [91.5%~100%] (62/63 例)	96.9% (381/393 例)	94.9% (112/118 例)
妊娠阻止率 [95%信頼区間] (妊娠例数/妊娠予定数)	81.0% [-2.2%~95.4%] (1/5.26 例)	60.0% (12/30 例)	80.0% (6/30 例)

注 1：有効性解析対象集団

以上をまとめると、以下の結論が確認・検証された。

- 日本人女性を対象とした国内臨床試験の報告書 075-02 の結果と外国人女性を対象とした報告書 WHO2002（及び他の 2 報告書）の有効性の結果と矛盾する所見は認められず、相互を補完しあう結果が得られた。
- レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与は、緊急避妊法として従来標準的に用いられてきた Yuzpe 法と比べて優れた有効性を示した。
- 妊娠率及び妊娠阻止率に関して、レボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与はレボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与と特記すべき差を認めなかった。
- したがって、レボノルゲストレルの用法・用量として 0.75 mg・2 回経口投与に分割投与する必要はなく、1.5 mg・1 回経口投与が適用可能であった。
- 1.5 mg・1 回経口投与法は、患者の服用忘れによる避妊効果の減弱の可能性を回避するメリットを有する。



2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 性交から薬剤投与までの時間別の有効性

報告書 WHO2002 の性交から薬剤投与までの時間別の妊娠率及び妊娠阻止率を表 2.7.3.3-6 に示す。

報告書 WHO2002 は性交後 120 時間以内に薬剤投与を行っており、性交後 72 時間以内と性交後 73 時間以降に層別し有効性を検討した。

mifepristone、レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与及びレボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与の 3 群とも性交後 72 時間以内の妊娠率は性交後 73 時間以降より低かったものの、3 群間に統計学的な有意差は認めなかった (χ^2 検定: p=0.90)。

表 2.7.3.3-6 性交から薬剤投与までの時間別の妊娠率及び妊娠阻止率
(報告書 WHO2002)

緊急避妊薬の投与時期	妊娠率(妊娠例数/対象例数)			妊娠阻止率[95%信頼区間]		
	mifepristone 群	レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与群	レボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与群	mifepristone 群	レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与群	レボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与群
性交後 72 時間以内	1.48% (18/1215 例)	1.69% (20/1183 例)	1.34% (16/1198 例)	82% [70.5%~89.0%]	79% [66.2%~86.8%]	84% [73.0%~90.5%]
性交後 73 時間以降	2.19% (3/137 例)	2.44% (4/164 例)	2.67% (4/150 例)	58% [-23.8%~86.0%]	60% [-5.9%~84.6%]	63% [1.5%~85.7%]

報告書 WHO2002 の結果をもとに、レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与とレボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与の 2 群をレボノルゲストレル合計群として合わせた場合の、性交から薬剤投与までの日数別の妊娠率を表 2.7.3.3-7 に示す。

1、3 及び 5 日目の mifepristone 群の妊娠率はそれぞれ 1.2%、2.8%及び 5.3%であった。レボノルゲストレル合計群の妊娠率はそれぞれ 1.7%、2.5%及び 4.8%であった。日数の経過と共に妊娠率が増加する傾向が認められた (ロジスティック回帰: p=0.0034)。

表 2.7.3.3-7 性交から薬剤投与までの日数別の妊娠率(報告書 WHO2002)

緊急避妊薬の投与時期	妊娠率(妊娠例数/対象例数)	
	mifepristone 群	レボノルゲストレル合計群 (2 回・経口投与+1 回・経口投与の合計)
1 日目	1.2% (7/598 例)	1.7% (20/1194 例)
2 日目	1.2% (5/403 例)	0.7% (5/738 例)
3 日目	2.8% (6/214 例)	2.5% (11/449 例)
4 日目	1.0% (1/99 例)	1.1% (2/188 例)
5 日目	5.3% (2/38 例)	4.8% (6/126 例)



また、報告書 WHO1998 の結果をもとに、性交から薬剤投与までの時間を 24 時間ごとに層別した際の Yuzpe 法とレボノルゲストレル 2 回経口投与の妊娠率 [95%信頼区間] 及び相対リスクを表 2.7.3.3-8 に示す。

Yuzpe 法、レボノルゲストレル 2 回経口投与共に性交から服薬までの時間の経過と有効性に負の相関関係が確認された ($p=0.01$)。また、Yuzpe 法はレボノルゲストレル 2 回経口投与より妊娠リスクは高く、性交後 24 時間以内と性交後 49~72 時間のレボノルゲストレル 2 回経口投与の Yuzpe 法に対する相対リスク [95%信頼区間] は 0.23 [0.05-1.04] 及び 0.57 [0.19-1.75] であった。

表 2.7.3.3-8 性交から薬剤投与までの時間別の妊娠率及び妊娠阻止率(報告書 WHO1998)

緊急避妊薬の投与時期	妊娠率 [95%信頼区間] (妊娠例数/対象例数)			妊娠阻止率	
	Yuzpe 法	レボノルゲストレル 2 回経口投与	相対リスク 上:Yuzpe 法 下:レボノルゲストレル [95%信頼区間]	Yuzpe 法	レボノルゲストレル 2 回経口投与
性交後 24 時間以内	2.0% [0.9%~3.7%] (9/459 例)	0.4% [0.1%~1.6%] (2/450 例)	1.0 0.23 [0.05~1.04]	77%	95%
性交後 25~48 時間	4.1% [2.3%~6.6%] (15/370 例)	1.2% [0.3%~3.0%] (4/338 例)	1.0 0.29 [0.10~0.87]	36%	85%
性交後 49~72 時間	4.7% [1.9%~9.4%] (7/150 例)	2.7% [0.9%~6.1%] (5/187 例)	1.0 0.57 [0.19~1.75]	31%	58%

以上のように、報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 とも、性交から薬剤投与までの時間と妊娠率の間に統計学的な有意差は認めなかったものの、日数別の妊娠率等、性交から薬剤投与までの時間経過と共に妊娠率は増加しており、妊娠リスクは高まるものと考えられた。

2.7.3.3.2 服薬遵守と有効性

報告書 WHO1998 において、2 回目の服薬を遵守したか確認し、服薬遵守例における妊娠率を求めた。結果を表 2.7.3.3-9 に示す。

服薬遵守例は Yuzpe 法が 59.7% (583/976 例)、レボノルゲストレル 2 回経口投与が 58.9% (574/974 例) であり、Yuzpe 法及びレボノルゲストレル 2 回経口投与の妊娠率 [95%信頼区間] はそれぞれ 1.9% [1.0%~3.4%] 及び 0.9% [0.3%~2.0%] であった。また、レボノルゲストレル 2 回経口投与の Yuzpe 法に対する相対リスク [95%信頼区間] は 0.46 [0.16%~1.32%] で両群間に統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.22$)。

表 2.7.3.3-9 服薬遵守例における妊娠率(報告書 WHO1998)

	妊娠率 [95%信頼区間] (妊娠例数/対象例数)	
	Yuzpe 法	レボノルゲストレル 2 回経口投与
服薬遵守例	1.9% [1.0%~3.4%] (11/583 例)	0.9% [0.3%~2.0%] (5/574 例)



2.7.3.3.3 人種と有効性の関係

有効性の臨床評価データパッケージとした臨床試験は国際大規模多施設共同試験を含んでいる。SOH-075 の有効成分であるレボノルゲストレルの有効性の人種間の差に関する知見を深めるため、これらの国際大規模多施設共同試験の結果を利用した。

その結果、報告書 WHO1998 では、14 カ国 21 実施医療機関を人種及び地理により 5 つに分類した結果、5 つのカテゴリーのオッズ比に統計学的に有意な差は認めなかった ($p=0.89$)。

一方、報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 はいずれも多数の中国人被験者が参加していた。その結果、報告書 WHO2002 での 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、中国の実施医療機関（各 1.76%、2.19%、1.50%）の方が中国以外の実施医療機関（各 1.29%、1.28%、1.44%）よりも高値を示したものの、統計学的な有意差は認めなかった。報告書 WHO1998 の Yuzpe 法及びレボノルゲストレル 2 回経口投与の妊娠率においては、中国の実施医療機関（5.7%、2.0%）は中国以外の実施医療機関（2.3%、0.8%）より高いものの、統計学的な有意差は認めなかった。

以上から、複数の国際共同試験における統計学的検討の結果、共通して緊急避妊効果に関する人種間の差は認められなかった。



2.7.3.3.4 適正使用方法検討のための情報

日本人女性を対象として実施した国内第 III 相臨床試験である報告書 075-02 では、65 例に SOH-075 を投与し、適正使用方法を検討するための情報収集を行った。以下にその要約を記載した（詳細は 5.3.5.2.2 参照）。

2.7.3.3.4.1 緊急避妊を必要とする被験者の背景

緊急避妊を必要とした被験者の背景を表 2.7.3.6-3 に示す。

報告書 075-02 では、既に適応外処方として Yuzpe 法による緊急避妊を実施している医療機関を選定した。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 62.5% (40/64 例) と最も多く、続いて「友人/知人」が 21.9% (14/64 例) で、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。

性交から来院までの時間の平均値は約 30 時間であり、緊急避妊薬を必要とした理由は、コンドームの破損、脱落及び膣内残留が 60%、膣外射精を含めた「避妊せず」が 40%であった。よって、コンドームの使用に際しては、破損、脱落及び膣内残留が発生した場合の緊急避妊法の選択肢を事前に啓発しておくことが必要であると考えられた。

また、既に緊急避妊薬の服用経験がある被験者が 16.9% (11/65 例) であったものの、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 81.5% (53/65 例) で最も多く、身近な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、低用量経口避妊薬の使用等、緊急避妊薬服用後の適切な避妊法の啓発活動の必要性が考えられた。

2.7.3.3.4.2 来院から投薬までの手順と時間

被験者の来院は、午前より午後の方が多く、午後のピークは 15 時と 18 時であった。また、診察に費やした時間の平均値は 14.7 分、検査実施時間の平均値は 19.2 分であった。各診療所によって細かな手順は異なるものの、必要な手順はすべて問題なく実施された。また、治験実施前に懸念された緊急避妊薬が必要な状況におちいった被験者の精神的な混乱という点については、各施設とも取り乱した被験者はおらず、本治験環境下において大きな問題とはならなかった。

2.7.3.3.4.3 投与前後に必要な検査・観察項目の妥当性

FAS の 65 例のうち脱落例は 1 例（脱落率：1.5%）と少なく、妊娠例 2 例についても観察終了までの規定どおりの検査、観察が行われた。また、治験実施計画書にて計画した検査、観察項目の実施率は各観察時点ともほぼ 100%であった。これは、被験者に対して来院回数に応じて治験協力費が支払われたことによる可能性も否定できないが、緊急避妊薬の服用経験のある被験者においても治験実施計画書に従った観察が行われていることから、被験者は医師による妊娠回避の判断を欲しているためと考えられた。

また、臨床検査については、性交から薬剤投与までの時間的な制約のため、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、心臓等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、AST、ALT 及び γ -GPT がグレード 1 以上にあたる異常値を示した被験者 1 例が治験に組み入れられたが、問題なく観察が終了している。更に、異常変動が有害事象と判断された臨床検査値の推移は 12 件あったが、いずれの変動も治験薬との因果関係は否定された。

以上から、本治験範囲において、薬剤投与前の臨床検査の必要性は示されなかった。



2.7.3.3.4.4 月経への影響

観察期間中に発現した月経もしくは月経と考えられる出血の回数の平均値±標準偏差は 1.5±0.6 回であった。出血時の痛みでは「いつもと比べて痛い」が全体の 10.1%にあたる 10 件、出血量では「いつもと比べて多い」が 16.2%にあたる 16 件であった。

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の平均値±標準偏差及び最大値は 9.2±5.0 日及び 30 日であった。この結果は、北村が 394 例に Yuzpe 法による緊急避妊を試みた結果、次回の月経開始日が平均値 10.3 日後、最大 24 日後であったと報告²⁴⁾していることと同様であった。

2.7.3.3.4.5 妊娠の有無の確認方法の妥当性

尿中 hCG 定性検査は陰性で血液中 hCG 濃度が異常値を示した被験者が 4 例あったが、すべて一過性の異常値であった。

妊娠を回避できなかった 2 例では、尿中 hCG 定性検査の陽性と血液中 hCG 濃度の異常が一致していた。また、2 例とも超音波断層検査にて胎嚢が確認された。

2.7.3.3.4.6 投与後の観察期間

報告書 075-02 では、尿中 hCG 定性検査で投与後 5 週にあたる観察期間終了時まで陽性にならなかった場合に「妊娠回避」と判定することとした。しかし、治験責任医師は「妊娠回避」と判定された 62 例のうち 57 例は投与後 5 週より前に判定が可能であり、その理由は 38 例が「出血を認めた」ため、19 例が「血中 hCG 定量値が 1.0 mIU/mL 以下であるため」としている。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、初回の出血が認めるまでの日数について、出血のみられた 64 例を対象に薬剤投与から 7 日ごとに分類した際の例数を表 2.7.3.3-10 に示す。ほとんどの被験者が投与後 3 週で出血がみられ、最大でも 30 日という結果であった。

以上から、妊娠回避の判断を薬剤投与後の出血の有無とした場合、その時期は投与後 3 週間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。

表 2.7.3.3-10 薬剤投与から出血までの日数ごとの被験者数

薬剤投与から初回の出血までの日数	被験者数	%
投与日～7日目	34	53.1
8日目～14日目	23	35.9
15日目～21日目	6	9.4
22日目～28日目	0	0.0
29日目～	1	1.6

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

本治験では、妊娠を回避できなかった 2 例について、治験実施計画書に規定した「妊娠被験者の検査」を規定どおり実施できた。また、実施上問題になることはなかった。

2.7.3.3.4.8 内分泌学的検査

妊娠を回避できなかった被験者によって、薬剤投与後 3 週及び 5 週時点の血液中 hCG 濃度の平均値が大きく変化したが、それ以外に大きな変化は認めなかった。



2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

SOH-075 は、緊急避妊という適応のため、通常の用量-反応試験の実施は倫理的な観点から困難である。そのため、本邦における SOH-075 の推奨される用法・用量は、①海外における SOH-075 を含むレボノルゲストレル製剤の用法・用量、②海外における用法・用量を参考にした国内臨床試験の結果、に基づいて検討した上で決定した。

2.7.3.4.1 海外のレボノルゲストレル製剤の用法・用量

現在世界的に用いられているレボノルゲストレル製剤の用法・用量は、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与又はレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与であり、この用法・用量は既存療法の改良という形で臨床における使用経験から歴史的に固定された。

1974 年に Yuzpe らは、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 の配合錠・1 回経口投与が緊急避妊に有効であることを報告²⁶⁾している。その後、性交から 72 時間以内に 1 回経口投与し、更に 12 時間後に再び投与する改良法 (Yuzpe 法) を 1977 年と 1982 年に報告²⁷⁾している。

1982 年には Seregely らにより、性交後 1 時間以内のレボノルゲストレル 0.75 mg (*d*-ノルゲストレル) ・1 錠・経口投与は、緊急避妊に有効であることが報告²⁸⁾されている。しかし、性交後 1 時間以内の服用という用法は実地診療上、難しいものであった。

1987 年には WHO により、性交後 8 時間以内にレボノルゲストレル 0.75 mg 1 錠を服用し、その 24 時間後に 2 錠目を服用する用法・用量で多施設共同試験が実施され、妊娠率は 0.8% (2/259 例) であり、悪心や頭痛等の副作用の発現は被験者の 20%以内であったと報告²⁹⁾されている。

これらの報告を受け、1993 年には香港家族計画協会が WHO の援助の下に、性交後 48 時間以内に Yuzpe 法 (エチニルエストラジオール 0.05 mg とレボノルゲストレル 0.25 mg 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 (0.75 mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与) との比較臨床試験¹⁹⁾を実施した。その結果、妊娠率は Yuzpe 法で 2.6% (9/347 例)、レボノルゲストレルで 2.4% (8/331 例) で、両群間に統計学的な有意差は認められなかったものの、悪心、嘔吐及び疲労という副作用発現率は Yuzpe 法と比較してレボノルゲストレルで低く、両群間に統計学的な有意差が認められた。

WHO は国際的な社会的要求を受け、性交後 72 時間以内に 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・12 時間間隔 2 回経口投与) を開始する比較臨床試験を実施し、レボノルゲストレル単独療法の有効性を検証した。本試験の結果を受けて、WHO はレボノルゲストレル単独療法 (0.75 mg 錠・12 時間間隔 2 回経口投与) を緊急避妊法の標準療法と位置づけ、エッセンシャルドラッグに指定した。

これらの結果から、レボノルゲストレル単独製剤の緊急避妊に対する用法・用量は、既存療法を改良するという形で、世界的に「性交後 72 時間以内に緊急避妊薬の投与を開始し、レボノルゲストレル 0.75 mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与する」と固定された。

その後、WHO はレボノルゲストレルが mifepristone と同様に 1 回経口投与となれば、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、性交後 120 時間以内に 2 錠を 1 回で投与する用法・用量 (1.5 mg 処方) の有効性及び安全性について検討するために、WHO2002 試験を実施した。その結果、レボノルゲストレル 1.5 mg ・1 回経口投与の妊娠率はレボノルゲストレル 0.75 mg ・2 回経口投与の妊娠率と同程度であり、副作用発現割合及び事象の内訳も同様であった。また、性交から薬剤投与までの時間については、性交後 72 時間以内及び性交後 73 時間以降の妊娠率及び妊娠阻止率から性交後 72 時間以内が望ましいと考えられた。



以上の経緯から、「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 1 回で服用する」という 1.5 mg 処方 が認められ、現在では海外 40 カ国以上で承認されている。また、欧州を中心として 1.5 mg 錠の販売も開始されている。

2.7.3.4.2 臨床試験結果の一般化可能性

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、かつ臨床的に重要な差がある場合それ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、両臨床試験とも内的妥当性を有する。加えて、両臨床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外的妥当性を有する。

国内第 III 相臨床試験（報告書 075-02）の試験デザインは（2.7.3.1.2.1 で詳述したとおり）被験者選択・除外基準及び評価項目を前述の WHO が実施した臨床試験と整合・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者バイアスを低減するよう努めた。

その結果、2.7.3.3.2.1 で詳述したとおり、075-02 試験の有効性に関する成績は有効性の臨床評価データパッケージとした海外臨床試験の成績はよく整合しており、特記すべき差を認めなかった。

加えて、2.7.3.3.3.3 で詳述したとおり、アジア系被験者を多数含む国際大規模多施設共同試験において、有効性に人種差は認められなかった。海外臨床試験と比較して被験者数が 075-02 試験は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、SOH-075 の臨床適用上の問題を示唆するような本質的な問題は認めなかった。

以上を勘案すると、日本人女性においても海外と同様の用法・用量で同様の有効性が期待できると考えた。

2.7.3.4.3 推奨される用法・用量の設定

前述の経緯、すなわち

- ① 報告書 WHO2002 の結果を有効性及び安全性の根拠とすること。
- ② 緊急避妊薬投与のコンプライアンス向上のため世界的に 1.5 mg の 1 回経口投与が推奨されていること。
- ③ 国内第 III 相臨床試験（報告書 075-02）の結果から日本人女性においても海外の用法・用量で同様の有効性が期待できると考えられたこと。
- ④ 服薬忘れによるコンプライアンス上の問題を予防可能であること。

を考慮し、以下のように SOH-075 の用法・用量を設定した。

【用法・用量】

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



2.7.3.5 効果の持続及び耐薬性

SOH-075 の適用はあくまで「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」を目的・前提としている。したがって、「効果の持続及び耐薬性」は SOH-075 には該当しないと考えた。

については、以下は参考情報として記載する。

SOH-075 の連続投与による有効性への影響に関する臨床試験は実施していない。また、SOH-075 以外のレボノルゲストレル製剤においても報告はない。

報告書 WHO2002 及び報告書 WHO1998 では薬剤投与後の性交の有無別による妊娠率を検討した。結果を、表 2.7.3.5-1 及び表 2.7.3.5-2 に示す。

報告書 WHO2002 では、mifepristone、レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与及びレボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与を併合して算出している。いずれの結果も、緊急避妊薬投与後の「性交あり」群は、妊娠率は「性交なし」群に比較して、妊娠率が高かった。以上から、緊急避妊薬投与後の性交は妊娠リスクを高める可能性があることが示された。

**表 2.7.3.5-1 緊急避妊薬投与後の性交の有無別による妊娠率
(報告書 WHO2002)**

	妊娠率(妊娠例数/対象例数)
性交あり	2.7% (33/1235 例)
性交なし	1.1% (32/2836 例)

**表 2.7.3.5-2 緊急避妊薬投与後の性交の有無別による妊娠率
(報告書 WHO1998)**

	妊娠率(妊娠例数/対象例数)	
	Yuzpe 法	レボノルゲストレル 2 回経口投与
性交あり	5.3% (19/360 例)	1.6% (6/372 例)
性交なし	1.9% (12/619 例)	0.8% (5/602 例)



また、英国の Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit は 2006 年 4 月に緊急避妊法のガイドライン²³⁾を公表している。

これによると、1 サイクルに 1 回以上の使用について、以下のような記述がある。

1 サイクルに 1 回以上の使用

Clinical Effectiveness Unit (CEU) は、1 サイクルに 1 回以上の緊急避妊薬の使用を支持している。製品概要書では、レボノルゲストレルを繰り返し投与することは周期が乱れるため推奨していない。LH サージ前にレボノルゲストレルを反復投与することはおそらく有効である。更なる UPSI (unprotected sexual intercourse) は新たなレボノルゲストレル投与の対象となる。既に妊娠していた場合、反復投与によって流産が誘発されることはない。

成功した緊急避妊治療の最短投与間隔を明らかにしたデータはない。CEU 専門グループの統一見解は、緊急避妊薬投与後 12 時間以内の UPSI については新たな緊急避妊治療は必要ない。

また、緊急避妊薬投与後の避妊法に関して、以下のように助言している。

今後の避妊法に関する助言

レボノルゲストレルの製品概要書によれば、レボノルゲストレルの緊急避妊への使用は通常の避妊法継続の禁忌にはならない。先のガイダンスで CEU は、レボノルゲストレルの緊急避妊が残りの月経周期の避妊を効果的にカバーするものではなく、効果的な避妊法又は禁欲を助言するように推奨している。

“ピルの飲み忘れ”による緊急避妊法の使用後、女性にレボノルゲストレル含有の緊急避妊薬服用後 12 時間以内にホルモン療法を再開するように勧めるべきである。

UPSI による緊急避妊法の使用後、臨床医と女性は通常の避妊法の開始を検討すべきである。これはその女性が確実に妊娠していなければ周期のいつからでも開始できる。もし禁欲やコンドームの使用ができないのであれば、ただちに通常の避妊法を開始することが望ましい。

以上から、SOH-075 の耐薬性は臨床使用上問題にならないものと考えた。



2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

報告書番号	実施施設数(国名)	試験デザイン	試験の目的	対象被験者	薬剤用法・用量	有効性評価 /登録例数	有効性に関する主要な成績
報告書 WHO1998	14 カ国 21 施設 (ニュージーランド、中国、ナイジェリア、スロベニア、英国、インド、オーストラリア、パナマ、米国、カナダ、スウェーデン、ハンガリー、グルジア、モンゴル)	ランダム化 二重盲検 比較試験	レボノルゲストレル (0.75 mg・2 回経口投与) と Yuzpe 法における安全性及び有効性の比較	性交後 72 時間 以内の女性	レボノルゲストレル 0.75 mg×2 回 (12 時間)	976/1001	妊娠率 1.1% (95%信頼区間 0.6-2.0) 相対リスク 0.36 (95%信頼区間 0.18-0.70) 妊娠阻止率 85%
					Yuzpe 法 (エチニルエストラジオール 50µg・レボノルゲストレル 0.25 mg 配合錠 2 錠×2 回 (12 時間))	979/997	妊娠率 3.2% (95%信頼区間 2.2-4.5) 相対リスク 1 妊娠阻止率 57%
報告書 WHO2002	10 カ国 15 施設 (フィンランド、グルジア、ハンガリー、インド、モンゴル、中国、スロベニア、スウェーデン、スイス、英国)	ランダム化 二重盲検 比較試験	レボノルゲストレル (0.75 mg・2 回経口投与又は 1.5 mg・1 回経口投与) と mifepristone における安全性及び有効性の比較	性交後 120 時間 以内の女性	レボノルゲストレル 0.75 mg×2 回 (12 時間)	1356/1377	妊娠率 1.77% 相対リスク 1 妊娠阻止率 77% (95%信頼区間 64.9-85.4)
					レボノルゲストレル 1.5 mg×1 回	1356/1379	妊娠率 1.47% 相対リスク 0.83 (95%信頼区間 0.46-1.50) 妊娠阻止率 82% (95%信頼区間 70.9-88.7)
					mifepristone 10 mg×1 回	1359/1380	妊娠率 1.55% 相対リスク 0.87 (95%信頼区間 0.49-1.56) 妊娠阻止率 81% (95%信頼区間 69.2-87.8)
報告書 UK/Norlevo/98 /001	1 施設 (英国)	非盲検	レボノルゲストレル (0.75 mg・2 回経口投与) の忍容性と有効性の評価	性交後 72 時間 以内の女性	レボノルゲストレル 0.75 mg×2 回 (12 時間)	393/400	妊娠率 3.1% 妊娠阻止率 60.0% 妊娠阻止率 80.0% (At risk patients [-5 to 0])
報告書 075-02	3 施設 (日本)	非盲検	レボノルゲストレル (0.75 mg×2 (1.5 mg) 1 回経口投与) の有効性と安全性の検討	性交後 72 時間 以内の女性	レボノルゲストレル 0.75 mg×2 (1.5 mg) 1 回経口投与	63/65	妊娠率 1.59% 妊娠阻止率 81.0% (95%信頼区間-2.2 - 95.4)



表 2.7.3.6-2 被験者の選択・除外条件の比較

	報告書 WHO1998	報告書 WHO2002	報告書 UK/Norlevo/98/001	報告書 075-02
対象の特性	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 投与前 120 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交を 1 回経験した女性 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 月経周期が 24-42 日で安定している女性 薬剤投与と同時期の月経周期中に十分な避妊措置を講じない性交を行わないことに同意した女性 薬剤投与前に妊娠経験がある場合、1 回以上の安定した月経周期があった女性 経口避妊薬の服用後に、1 回以上の安定した月経周期があった女性 	<ul style="list-style-type: none"> 月経周期が 24-42 日で安定している女性 薬剤投与と同時期の月経周期中に十分な避妊措置を講じない性交を行わないことに同意した女性 薬剤投与前に妊娠経験がある場合、1 回以上の安定した月経周期があった女性 経口避妊薬の服用後に 1 回以上の安定した月経周期があった女性 妊娠検査により妊娠していないことが確認された女性 	<ul style="list-style-type: none"> 試験実施計画書を遵守できる女性 緊急避妊薬を求めて Dean Terrace Centre へ来院した出産可能年齢である女性 	<ul style="list-style-type: none"> 治験であることを十分理解し、所定の観察・検査に協力可能な者 同意取得時の年齢が 20 歳以上である者 緊急避妊を必要とする性交後 72 時間以内に治験薬を投与できる者 同意取得後から観察期間終了まで、性交を禁止することに同意し、実行できる者 治験参加について、治験参加者自らの自由意思による文書同意が可能である者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦 授乳婦 試験開始時期の月経周期中に経口避妊薬を服用した女性 前回の月経終了日が不明な女性 経口避妊薬に対してアレルギーを有する女性 	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦 授乳婦 試験開始時期の月経周期中に経口避妊薬を服用した女性 前回の月経終了日が不明な女性 mifepristone に対してアレルギーを有する女性 リズム法を実施している女性 妊娠した場合、妊娠を継続する可能性の強い女性 	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦 追跡調査への参加を望まない女性、被験者日誌の記載を望まない女性及び服薬後の医療機関関係者からの連絡を望まない女性 治験参加について Information Sheet の記載内容を理解し、自らの自由意思で同意できない女性 	<ul style="list-style-type: none"> 子宮外妊娠又は卵管炎の既往がある者 投与前検査にて妊娠していることが確認された者又は授乳中の者 本治験薬の含有成分に対し、過敏症の既往歴がある者 観察期間中に併用禁止療法を行う必要のある者 卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤を過去 3 カ月以内に服用したことのある者 重篤な併存疾患（肝疾患、腎疾患及び心疾患）がある者 強要された性交による者、性犯罪被害者及び精神的に切迫しており冷静な判断による同意取得が不可能な者 過去 4 カ月以内に他の治験に参加した者 既に本治験に参加したことのある者
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 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 Yuzpe 法 	<ul style="list-style-type: none"> 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 レボノルゲストレル 0.75 mg 錠 2 錠・1 回経口投与 mifepristone ・10 mg 投与 	<ul style="list-style-type: none"> Norlevo[®] (LNG 0.75 mg) 1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与 	<ul style="list-style-type: none"> SOH-075 2 錠・1 回経口投与



表 2.7.3.6-3 臨床試験の人口統計学的及び他の基準値の比較

	報告書 WHO1998				報告書 WHO2002						報告書 UK/Norlevo/98/001		報告書 075-02	
	Yuzpe 法		レボノルゲストレル 0.75 mg・2回経口投与		mifepristone 10 mg		レボノルゲストレル 0.75 mg・2回経口投与		レボノルゲストレル 1.5 mg・1回経口投与		レボノルゲストレル 0.75 mg・2回経口投与		レボノルゲストレル 1.5 mg・1回経口投与	
	(n=979)		(n=976)		(n=1359)		(n=1356)		(n=1356)		(n=393)		(n=63)	
背景因子(計量値)	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	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
年齢 (歳)	27.2	6.8	27.3	7.0	27.2	7.0	27.4	7.1	27.1	7.2	27.3	7.1	25.3	5.7
体重 (kg)	-	-	-	-	56.5	8.6	56.4	8.7	56.0	8.7	62.2	10.7	51.4	8.4
身長 (cm)	-	-	-	-	163.4	5.8	163.0	6.0	163.1	6.2	161.9	6.2	158.9	5.4
体格指数 (kg/m ²)	22.1	3.3	22.0	3.6	-	-	-	-	-	-	23.7 ^{注1)}	3.8	20.4	3.6
月経周期日数 (日)	28.8	2.5	28.9	2.4	29.3	2.7	29.3	2.8	29.2	2.7	28.6	4.3	29.5	3.7
月経持続日数 (日)	-	-	-	-	5.0	1.3	5.0	1.2	5.0	1.3	-	-	5.7	1.1
性交日から排卵日までの期間 (日)	-	-	-	-	0.6	5.3	0.6	5.3	0.8	5.2	-	-	-0.8 ^{注2)}	9.2
最終月経開始日から性交日までの期間	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15.7	7.2	16.3	9.5
背景因子(計数値)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
性交から排卵までの日数														
2日以上前	444	45.4%	452	46.4%	-	-	-	-	-	-	120	32.5%	21	33.9%
±1日以内	246	25.1%	244	25.0%	-	-	-	-	-	-	81	22.0%	17	27.4%
2日以上後	289	29.5%	279	28.6%	-	-	-	-	-	-	168	45.5%	24	38.7%
人種														
中国人	247	25.2%	246	25.2%	737	54%	732	54%	733	54%	9	2.3%	-	-
他のアジア人/黒人	732	74.8%	730	74.8%	157	12%	166	12%	163	12%	-	-	63	100%
白人	-	-	-	-	465	34%	458	34%	460	34%	380	97.7%	-	-
妊娠・避妊に関する背景														
妊娠経験：あり	619	63.2%	633	64.9%	832	61%	824	61%	804	59%	-	-	20	31.8%
人工妊娠中絶：あり	-	-	-	-	681	50%	658	49%	632	47%	-	-	17	27.0%
緊急避妊薬の使用経験：あり	227	23.2%	203	20.8%	340	25%	345	25%	390	29%	-	-	11	17.5%
その他の避妊法：あり	-	-	-	-	1255	92%	1248	92%	1235	91%	-	-	9	14.3%
性交から治療までの時間														
0-24 時間	459	46.9%	450	46.1%	598	44%	572	42%	622	46%	110	28.1%	27	42.9%
25-48 時間	370	37.8%	339	34.7%	403	30%	361	27%	377	28%	175	44.6%	24	38.1%
49-72 時間	148	15.1%	185	19.0%	214	16%	250	18%	199	15%	107	27.3%	12	19.0%
73-96 時間	2	0.2%	2	0.2%	99	7%	101	7%	87	6%	-	-	-	-
97 時間以上	-	-	-	-	38	3%	63	5%	63	5%	-	-	-	-

注 1) n=383

注 2) n=62

表 2.7.3.6-4 緊急避妊を必要とする被験者の背景因子

項目		n=65	(%)
最終月経以降の性交経験	有無	あり	29 (44.6)
		なし	35 (53.9)
		不明	1 (1.5)
	回数	平均値 標準偏差	2.4 1.8
		最小値 最大値	1 8
25%点 中央値 75%点		1.0 2.0 3.0	
当院で緊急避妊を実施していることを知り得たきっかけ	緊急避妊ネットワークを通じて	緊急避妊ネットワークを通じて	1 (1.5)
		緊急避妊ネットワーク以外	64 (98.5)
	インターネット	インターネット	40 (62.5)
		本/雑誌	0 (0.0)
		友人/知人	14 (21.9)
		病院	8 (12.5)
		学校	1 (1.6)
その他	1 (1.6)		
緊急避妊薬の服薬経験	有無	あり	11 (16.9)
		なし	54 (83.1)
	回数	平均値 標準偏差	1.5 0.7
		最小値 最大値	1 3
		25%点 中央値 75%点	1.0 1.0 2.0
	直近の服薬経験	3カ月～6カ月	3 (27.3)
6カ月～12カ月		1 (9.1)	
12カ月～		7 (63.6)	
緊急避妊薬を必要とした性交から来院までの時間	平均値 標準偏差	29.86 18.36	
	最小値 最大値	1.2 67.0	
	25%点 中央値 75%点	13.80 27.00 41.00	
緊急避妊を必要とする理由	緊急避妊を必要とする理由	コンドームの破損	26 (40.0)
		コンドームの脱落	8 (12.3)
		コンドームの膣内残留	5 (7.7)
		避妊せず	20 (30.8)
		膣外射精	6 (9.2)
		その他	0 (0.0)
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	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	～12時間未満	8 (12.3)
		12時間～24時間未満	19 (29.2)
		24時間～36時間未満	12 (18.5)
		36時間～48時間未満	14 (21.5)
		48時間～60時間未満	4 (6.2)
		60時間～72時間	8 (12.3)
		平均値 標準偏差	31.17 18.43
		最小値 最大値	1.6 67.8
	25%点 中央値 75%点	15.30 28.80 42.70	
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	有無	あり	10 (15.4)
		なし	55 (84.6)
	回数	平均値 標準偏差	1.1 0.3
		最小値 最大値	1 2
		25%点 中央値 75%点	1.0 1.0 1.0
	直近の服薬経験	3カ月～6カ月	3 (30.0)
		6カ月～12カ月	4 (40.0)
12カ月～		3 (30.0)	