

ノルレボ錠 0.75mg  
(レボノルゲストレル)

CTD 第2部

2.4 非臨床試験の概括評価

株式会社そーせい



## 略号一覧表

略号	英名	和名
AUC	area under the curve	血中薬物濃度時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C <sub>max</sub>	maximum measured plasma or blood concentration	最高血漿又は血液中濃度
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
I <sub>Kr</sub>	rapidly activating component of delayed rectifier potassium current	遅延整流性カリウム電流の急速活性化成分
LNG	levonorgestrel, <i>d</i> -norgestrel	SOH-075 原薬のレボノルゲストレル
OH	hydroxy	ヒドロキシ
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
THLNG	tetrahydrolevonorgestrel	テトラヒドロレボノルゲストレル



## 2.4 非臨床試験の概括評価の目次

2.4	非臨床試験の概括評価.....	1
2.4.1	非臨床試験計画の概略.....	1
2.4.2	薬理試験.....	3
2.4.3	薬物動態試験.....	3
2.4.4	毒性試験.....	6
2.4.5	総括及び結論.....	8



## 2.4 非臨床試験の概括評価

### 2.4.1 非臨床試験計画の概略

#### 2.4.1.1 緊急避妊薬について

緊急避妊とは、WHO（World Health Organization）の定義によれば、「緊急避妊とは、①避妊なしの性行為後から数日以内、又は②望まない妊娠を回避するための避妊方法の失敗時に、女性が実施可能な緊急的な避妊方法である。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。

#### 2.4.1.2 ホルモン剤による緊急避妊に関する海外の状況

海外においては、経口避妊薬のように通常の避妊効果を期待するものではなく、あくまでも性交後に緊急避難的に使用する薬剤として緊急避妊薬が広く活用されている。

ホルモン剤による緊急避妊法は 1960 年代初頭から利用されており、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、悪心や嘔吐の副作用が高率で発現したため、Yuzpe は、1977 年に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 0.1mg と *dl*-ノルゲストレル 1.0mg の配合処方を性交後 72 時間以内に 1 回経口投与し、更に 12 時間後に再び経口投与する Yuzpe 法を開発した。

また、合成黄体ホルモンのレボノルゲストレルの 0.75mg を性交後 72 時間以内に 1 回経口投与し、更に 12 時間後に再び経口投与するプロゲストーゲン単独療法も緊急避妊薬として長い間使用されていた。

WHO によって、Yuzpe 法とレボノルゲストレルによるプロゲストーゲン単独療法との比較が国際大規模多施設共同臨床試験として 2 回実施された。その結果、1998 年に報告された国際大規模多施設共同臨床試験では、レボノルゲストレル単独療法の有効性は Yuzpe 法より高く、安全性にも優れていることが示された。

レボノルゲストレル単剤を用いた緊急避妊法は、Yuzpe 法に代わり現在広く用いられており、その安全性及び緊急性からフランス、スウェーデン、フィンランド等においては、一般用医薬品として販売されている。また、米国においては、2006 年 8 月 24 日に FDA により 18 歳以上の女性に対する一般用医薬品販売が認められた（Plan B<sup>®</sup>）。

#### 2.4.1.3 SOH-075 について

Laboratoire HRA Pharma 社（HRA 社）は、1 錠中 0.75mg のレボノルゲストレルを含有する経口製剤 2 錠をブリスターパックとした Norlevo<sup>®</sup>（SOH-075）を開発した。

レボノルゲストレルは、合成黄体ホルモンであるノルゲストレルの光学活性体であり、本邦においても、エチニルエストラジオールとの配合剤として市販されている経口避妊薬（アンジュ<sup>®</sup>28、等）に 1 錠中 0.05mg ~ 0.125mg 含有されている。また、子宮内避妊システム（ミレーナ<sup>®</sup>）に 1 システム中 52mg のレボノルゲストレルが含有されている。

SOH-075 は、1999 年 4 月 16 日にフランスで緊急避妊薬として販売承認を取得し、同年 5 月 30 日に発売され、翌日 5 月 31 日には一般用医薬品として発売された。当初の用法・用量は、臨床試験結果から「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」とされた。2000 年 3 月 27 日には EU における相互承認を取得し、その後、WHO が実施した 1.5mg 単回経口投与の臨床試験結果に基づき、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」とし、1.5mg 処方 EU における承認を 2003 年 4 月 30 日に取得した。また、フランスにおいては 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（0.75mg 錠）及び 1.5mg 錠は Norlevo<sup>®</sup>、Vikela<sup>®</sup>、Duofem<sup>®</sup>等の商品名で欧州、アジア、アフリカ等の海外 54 カ国で承認、46 カ国で販売されており、本剤（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。



#### 2.4.1.4 本邦での非臨床試験開発の経緯

株式会社そせい、本剤を20██年にHRA社から導入し、本邦にて緊急避妊薬として開発を計画し、20██年██月から20██年██月まで国内第I相臨床試験を20██年██月から20██年██月まで国内第III相臨床試験を実施した。その███の███の20██年██月██日に、医薬品医療機器総合機構との相談を実施し、非臨床データパッケージについては、GLP規制下での毒性試験（ラット及びサル単回投与毒性試験、ラット及びサル1ヵ月反復投与毒性試験）、生殖発生毒性試験（ラットを用いた初期発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後並びに母体機能に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験）、安全性薬理試験として（*in vitro* hERGチャンネル試験、サル心血管系に関する試験、ラット中枢系に関する機能観察総合評価試験）、サル単回及び2回投与薬物動態試験及び遺伝毒性試験（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及びラットを用いた小核試験）を実施し、更に、公表論文を加えて非臨床試験データパッケージとすることの助言を得た。



## 2.4.2 薬理試験

### 2.4.2.1 効力を裏付ける試験

レボノルゲストレルは、安息香酸エストラジオール処置下のウサギに6日間（10回投与）にわたり 60 $\mu$ g 及び 125 $\mu$ g/ウサギ（総投与量）の経口投与で、プロゲステロン作用により子宮内膜に分泌期変化を誘発し、更に、20 $\mu$ g の子宮内への単回投与によっても、分泌期変化を誘発する傾向にあった（2.6.2.2.1.1 及び 2.6.2.2.1.2）。更に、卵巣摘出したマウスの子宮内膜傷害モデルで 250 $\mu$ g 及び 1000 $\mu$ g/マウスの4日間経口投与により脱落膜腫形成作用を示した（2.6.2.2.1.3）。レボノルゲストレルはウサギで 1000 $\mu$ g/ウサギの単回経口投与により排卵抑制作用を示した（2.6.2.2.2）。更に、レボノルゲストレルはウサギで 1000 $\mu$ g/ウサギの8日間経口投与により、子宮頸管における精子の通過抑制と考えられる受精阻害を示した（2.6.2.2.3）。レボノルゲストレルは交尾直後のヒヒに 400 $\mu$ g/ヒヒを単回経口投与することにより避妊作用を示し（2.6.2.2.4）、上記の作用がこの避妊作用に関与しているものと考えられる。

FDA はレボノルゲストレルの作用機序に関する公表見解を主として排卵抑制とし、その他の作用として、受精（精子の卵子への結合）の阻害並びに着床（受精卵の子宮への結合）の阻害の可能性も示している。また、FDA は既に子宮に着床した受精卵に対してレボノルゲストレルは作用しないとの見解を示している（4.3-1）。

### 2.4.2.2 安全性薬理試験

雌性ラットで、レボノルゲストレルは 4、20 及び 100mg/kg の経口投与で、いずれの投与量においても一般症状及び神経行動学的機能に影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.1）。

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）導入 CHO 細胞のカリウム電流に対する試験において、レボノルゲストレルは 2.25 $\mu$ mol/L の濃度で遅延整流性カリウム電流の急速活性化成分（ $I_{Kr}$ ）を有意に減少させたが、0.27 及び 0.81 $\mu$ mol/L の濃度では影響がなかった（2.6.2.4.2）。

覚醒下の雌性カニクイザルで、レボノルゲストレルは 4、20 及び 100mg/kg の経口投与で、血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心拍数、心電図の各パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、RR 間隔、QT 間隔及び QTc）、呼吸数、血液ガスの各パラメータ（動脈血 pH、動脈血酸素及び炭酸ガス分圧並びにヘモグロビン酸素飽和度）及び一般状態に影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.3）。

レボノルゲストレルは 2.25 $\mu$ mol/L で hERG 導入 CHO 細胞でのカリウム電流を有意に減少させたが、覚醒下の雌性カニクイザルで、100mg/kg までの用量で心血管系パラメータに影響がなかった。更に、国内及び海外での臨床試験及び本剤の海外での市販後の集計で（調査期間：19 $\blacksquare$ 年 $\blacksquare$ 月 $\blacksquare$ 日～20 $\blacksquare$ 年 $\blacksquare$ 月 $\blacksquare$ 日）、本剤は出荷数として $\blacksquare$ 例分（使用例数とは異なる）が出荷され、継続的に本剤の市販後定期的安全性最新情報がまとめられている。これらの報告の中で、心臓に対する重篤な有害事象は頻脈が 1 件報告されているのみである。したがって、心臓に対する影響はないものと考えられる。

これらのことより、レボノルゲストレルは中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に影響を及ぼさないと考えられる。

## 2.4.3 薬物動態試験

実験動物における薬物動態は、当社が実施したサルにおける単回又は 2 回経口投与したときの薬物動態試験（1 報）及び公表文献を引用し評価した。ほとんどの試験には雌性動物を用いた。また、非臨床薬物動態試験の評価にヒトにおける *in vitro* 試験成績も含めた。

### 2.4.3.1 吸収

ラットに  $^3$ H-レボノルゲストレルを 0.1mg/kg の用量で単回経口投与した場合、放射能濃度は約 0.69 時間後に最高血液中濃度（ $C_{max}$ ）に達し、吸収は速やかであった。消失半減期は 10.12 時間であった（2.6.4.3.1）。ラット、イヌ及びサルにレボノルゲストレルをそれぞれ 1mg、10mg 及び 10mg の用量で単回経口投与したとき、レボノルゲストレルの血漿中濃度-時間曲線下面積



(AUC) と皮下投与したときの AUC との比から求めたバイオアベイラビリティ (BA) はそれぞれ 9、22 及び 9% であった (2.6.4.3.2) (表 2.4.3-1)。胆管カニューレを施したラットに  $^3\text{H}$ -レボノルゲストレルを 0.1mg/kg の用量で単回経口投与した場合、尿及び胆汁中投与量の 93.3% の放射能が排泄された (2.6.4.6.1)。これよりラットの経口吸収率は良好であり、その経口吸収率と BA の差は初回通過効果によると考えられた。なお、健康女性被験者にレボノルゲストレルを 1.5mg の用量で単回経口投与したときの BA は 80~97% であり、初回通過効果をほとんど受けなかった。(2.7.2.2.3.1 参照)。

表 2.4.3-1 ラット、イヌ及びサルにレボノルゲストレルを単回経口投与したときの BA

動物種	投与量 (mg)	BA (%) <sup>a)</sup>
ラット	1	9 <sup>b)</sup>
イヌ	10	22±6 <sup>c)</sup>
サル	10	9±4 <sup>c)</sup>

a) : 皮下投与したときの AUC を基準として算出

b) : 測定時点ごと各 3 例の平均濃度値を用いて算出

c) : 3 例の平均値±SD

サルにレボノルゲストレルを 1.5 又は 3mg/kg の用量で単回並びに 1.5mg/kg の用量で 12 又は 24 時間間隔で 2 回経口投与した場合、いずれも 4 時間以内にレボノルゲストレルは  $C_{\max}$  に達し、吸収は比較的速やかであり、消失半減期は 7~12 時間であった。単回投与すると  $C_{\max}$  及び AUC は用量の増加とともに増加傾向を示し、12 又は 24 時間間隔で 2 回投与しても薬物動態パラメータに大きな違いはなかった (2.6.4.3.3)。また、単回投与時の血漿中濃度のデータを用いて、シミュレーションにより算出した AUC と実測値から算出した AUC に有意な差が認められないことから、2 回投与しても薬物動態は変わらないことが示唆された。

ラット、イヌ及びサルにレボノルゲストレルをそれぞれ 6.7、0.08 及び 0.15mg/kg の用量で単回皮下投与した場合、1mg/kg に用量換算したレボノルゲストレルの AUC はそれぞれ 5.3、94 及び 444ng·day/mL であり、動物種により大きく異なっていた (2.6.4.3.4)。

アルコールを 6 週間摂取させたラットにレボノルゲストレルを 5 $\mu\text{g}$ /kg の用量で単回経口、皮下又は静脈内投与した場合、アルコールの摂取により、皮下及び静脈内投与ではレボノルゲストレルの血漿中濃度が低下し、静脈内投与後の全身クリアランスは約 1.5 倍上昇したが、経口投与では血漿中濃度に影響がなかった (2.6.4.3.5)。

### 2.4.3.2 分布

ラットに  $^{14}\text{C}$ -レボノルゲストレル 0.375mg/kg 及び  $^3\text{H}$ -エチニルエストラジオール 0.2mg/kg を単回経口投与した場合、投与後 1 時間に  $^{14}\text{C}$ -放射能 (レボノルゲストレル及びその代謝物) 濃度が最も高かった組織は肝臓であり、次いで副腎、腎臓、気管、褐色脂肪、ハーダー腺、甲状腺、涙腺、膵臓で、これらの組織は血漿より高い放射能濃度を示した。その他の組織中濃度は血漿と同程度か又は低値を示した。投与後 96 時間には、皮膚で投与後 1 時間値の 10% であったのを除き、他の組織中濃度は 7% 以下に減少した (2.6.4.4.1)。妊娠ラットに同様に単回経口投与した場合、レボノルゲストレル及びその代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行した。しかし、胎児中で最も高い肝臓中濃度でも母動物血漿中濃度の 50% 以下であった (2.6.4.4.4)。また、レボノルゲストレル及びその代謝物は母動物より乳汁を介して乳児に移行することが認められた (2.6.4.4.5)。

ラット、ウサギ、イヌ及びサル血清並びにヒト血漿におけるレボノルゲストレルの蛋白結合率は 92~98% といずれも高かった (2.6.4.4.2)。ヒト血漿中では、レボノルゲストレルは低親和性・高結合能 (アルブミン) 及び高親和性・低結合能 (性ホルモン結合蛋白: SHBG) の 2 つの異なった蛋白と結合していた (2.6.4.4.3)。



### 2.4.3.3 代謝

ラットの主排泄経路である胆汁中の主代謝物は  $3\alpha,5\alpha$ -テトラヒドロレボノルゲストレル (THLNG) のグルクロン酸抱合体であり、胆汁中放射能の 68.2% を占めていた。次いで  $16\beta$ -OH- $3\alpha,5\alpha$ -THLNG の抱合体及び  $3\alpha,5\beta$ -THLNG の抱合体が胆汁中放射能のそれぞれ 11.5 及び 0.8% 認められた。未変化レボノルゲストレルはわずかであった (2.6.4.5.1)。一方、サル尿の主代謝物は  $3\alpha,5\beta$ -THLNG であり、尿中放射能の 50~60% を占めていた。 $2\alpha$ -OH-LNG 及びその抱合体がそれぞれ尿中放射能の 0.1~1% 認められ、未変化レボノルゲストレル及びレボノルゲストレル抱合体もそれぞれ 0.1~1% 認められた (2.6.4.5.2)。ヒト (2.7.2.2.2 参照) を含めてレボノルゲストレルの代謝経路を推定すると (図 2.4.3-1)、ラットでは、主として  $3\alpha,5\alpha$ -位が還元されたのち  $3\alpha,5\alpha$ -THLNG のグルクロン酸抱合体となるが、サルでは主として  $3\alpha,5\beta$ -位が還元された  $3\alpha,5\beta$ -THLNG になり、ヒトでは主として、更に代謝された  $3\alpha,5\beta$ -THLNG の抱合体となる。このように 5-位の還元においてラットとサル・ヒトの間に明らかな種差があり、サルとヒトの間にも  $3\alpha,5\beta$ -THLNG の抱合反応の有無に差が認められた。

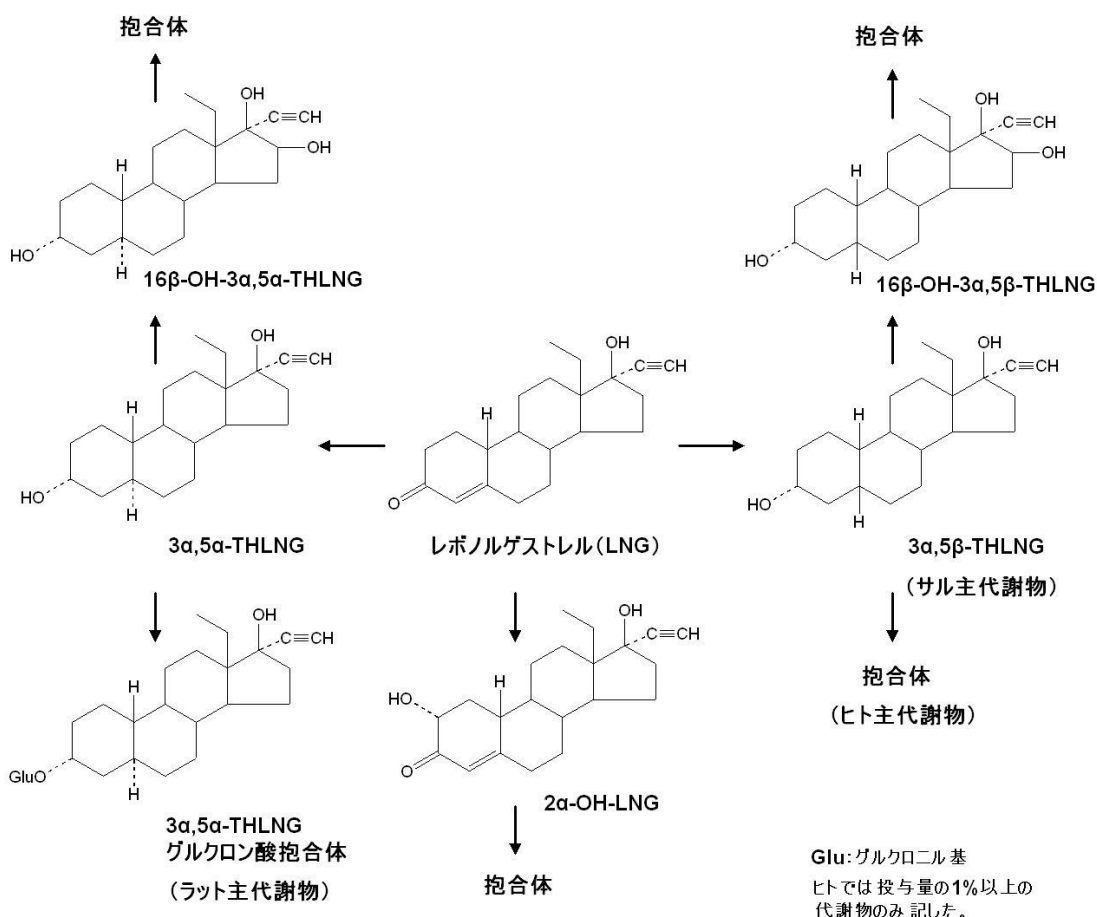


図 2.4.3-1 レボノルゲストレルの推定代謝経路

レボノルゲストレルは CYP3A4/5 を阻害しないが、CYP2C9/10 を  $50\mu\text{mol/L}$  で約 50% 阻害した (2.6.4.5.4)。ヒトにレボノルゲストレル  $0.75\text{mg}$  錠 2 錠を単回経口投与したときの  $C_{\text{max}}$  の最大値は  $0.115\mu\text{mol/L}$  で (5.3.3.1.3)、阻害濃度はその  $C_{\text{max}}$  の 400 倍以上あり、臨床レボノルゲストレルは CYP2C9/10 に影響を与えないと考えられた。





#### 2.4.3.4 排泄

ラットに  $^3\text{H}$ -レボノルゲストレルを 0.1mg/kg の用量で単回経口投与した場合、投与後 72 時間までの尿中に投与量の 25.0%、糞中に 79.5%の放射能が排泄され、胆管カニューレを施したラットでは、投与後 48 時間までに尿中に投与量の 9.2%、胆汁中に 84.1%の放射能が排泄された (2.6.4.6.1)。一方、サルに  $^{14}\text{C}$ -レボノルゲストレルを 1mg/kg の用量で単回経口投与した場合、投与後 168 時間までの尿中に投与量の 37.5%、糞中に 54.3%の放射能が排泄された (2.6.4.6.1)。レボノルゲストレルの標識体を単回投与したときの放射能の排泄をヒトのデータ (2.7.2.2.2 参照) を含め表 2.4.4-2 にまとめた。このように、レボノルゲストレルを経口投与すると、ラットでは主に胆汁を介して糞中に排泄され、サル・ヒトでは尿及び糞中にほぼ同程度排泄された。

表 2.4.4-2 ラット、サル及びヒトにレボノルゲストレルの標識体を単回経口投与したときの放射能の排泄

動物種	投与量	採取時間 (h)	排泄率 (投与量%)		
			尿	糞	胆汁
ラット	$^3\text{H}$ -LNG 0.1 mg/kg	0~72	25.0±4.9	79.5±4.5	—
ラット <sup>a)</sup>	$^3\text{H}$ -LNG 0.1 mg/kg	0~48	9.2±7.1	—	84.1±12.6
サル	$^{14}\text{C}$ -LNG 1 mg/kg	0~168	37.5±5.4	54.3±19.4	—
ヒト	$^{14}\text{C}$ -LNG 1.5 mg	0~168	44.8±8.9	31.6±8.2	—

値は平均値±SD (実験動物：4例、ヒト：5例)、但しサルでは雌雄各2例の雌雄合算値

a)：胆管カニューレを施したラット

-：実施せず

#### 2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互試験

抗けいれん薬のフェニトイン、フェノバルビタール又はフェニルブタゾンの反復投与により前処置したラットに、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを経口投与した場合、処置群のレボノルゲストレルの AUC は無処置群の AUC の 70、52 又は 53%に減少した (2.6.4.7.1)。ワルファリンのヒト血漿、ヒト血清アルブミン又は  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白との蛋白結合率はレボノルゲストレル 30 又は 100 $\mu\text{mol/L}$ により、いずれも影響されなかった (2.6.4.7.2)。

### 2.4.4 毒性試験

#### 2.4.4.1 単回投与毒性試験

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 (投与量：80、400 及び 2000 mg/kg) において、レボノルゲストレルを 2000mg/kg 経口投与しても死亡例は認められず、概略の致死量は 2000mg/kg を超えると考えられた (2.6.6.2.1、2.6.6.2.2)。

#### 2.4.4.2 反復投与毒性試験

雌性ラットを用いた 4 週間反復経口投与試験 (投与量：0.8、4、20 及び 100mg/kg/日) において、投与及び休薬期間中ともに死亡例は認められず、毒性変化もみられなかったことから 100 mg/kg/日 を無毒性量とした (2.6.6.3.2.1)。雌性カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与試験 (投与量：0.8、4、20 及び 100mg/kg/日) において、レボノルゲストレルを 100mg/kg/日投与しても死亡例は認められなかったが、4mg/kg/日以上 の投与群で胸腺の絶対あるいは相対重量の減少傾向がみられたため、レボノルゲストレルの無毒性量は 0.8mg/kg/日 であると考えられた (2.6.6.3.2.2)。



#### 2.4.4.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、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を実施した(2.6.6.4.1.1、2.6.6.4.1.2、2.6.6.4.2.2)。いずれの試験結果も陰性であった。また、ヒヒ骨髄細胞を用いた染色体異常試験では対照群と差は認められなかった(2.6.6.4.2.1)。

#### 2.4.4.4 がん原性試験

レボノルゲストレルのがん原性については去勢マウスのがん原性試験の他に、レボノルゲストレルのラセミ体ノルゲストレルを使用したマウスの80週間、及びラットの104週間試験が報告されている。去勢マウスを用いた試験では、対照群と比較して乳腺腫瘍の発生率が軽度上昇したが、潜伏期間に変化は認められなかった(2.6.6.5.1.1)。また、ノルゲストレルを使用した試験では対照群と比較して腫瘍の発生率は上昇しなかった(2.6.6.5.1.2、2.6.6.5.1.3)。

#### 2.4.4.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、100mg/kg/日群においても死亡はみられず、一般状態にも異常はみられなかった。黄体数及び着床数については、100mg/kg/日群で対照群と比較して有意な減少がみられた。また、着床率の減少傾向が認められた。100及び20mg/kg/日群では生存胚数は有意に低値であったため、レボノルゲストレルの無毒性量は4mg/kg/日であると考えられた(2.6.6.6.2.1)。

ラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験において、全ての母動物に死亡はみられなかったが、100mg/kg/日群で体重、体重増加量及び摂餌量に影響がみられた。また、胎児において、100mg/kg/日群は対照群と比べて死亡胚・胎児数及び胚・胎児死亡率が有意に高かったため、母動物及び胚・胎児に対するレボノルゲストレルの無毒性量は10mg/kg/日であると考えられた(2.6.6.6.2.2)。

ウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験において、全ての母動物に死亡はみられなかったが、5mg/kg/日群において2例が妊娠24日に流産した。胎児体重は、5mg/kg/日群において対照群に比べ有意に低かったため、母動物及び胚・胎児に対するレボノルゲストレルの無毒性量は1mg/kg/日であると考えられた(2.6.6.6.2.3)。

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において、妊娠末期まで、全ての母動物(F<sub>0</sub>)の一般状態に異常はみられなかったが、100及び20mg/kg/日群で摂餌量等に対照群と比べて有意に低値がみられた。また、分娩期間中に100mg/kg/日群の大多数及び20mg/kg/日群の少数例では分娩障害がみられ、剖検時に子宮内に胎児及び胎盤の残留がみられた。100mg/kg/日群で正常分娩した2例中の1例では哺育行動がみられずに全出生児が死亡したが、その他正常分娩例の哺育状態及び全出生児の外表面に異常は認められなかった。次世代に及ぼす影響について、出生児(F<sub>1</sub>)の出生率は20mg/kg/日群では対照群と比較して有意な低値がみられたが、4mg/kg/日群ではみられなかった。20及び4mg/kg/日群では出生時の出産児数等、生後4日及び離乳時の生存児数等、出生日以後の体重、機能発達、一般分化等、成長した母動物(F<sub>1</sub>)の一般状態、体重、剖検所見、妊娠期間及び出産率に影響はみられなかった。出生児(F<sub>2</sub>)について、20及び4mg/kg/日群では出産児数、生存児数等、生後4及び7日の生存胎児数、剖検所見等に影響はみられなかった。これらの結果から、レボノルゲストレルの母動物及び出生児の無毒性量は4mg/kg/日であると考えられた(2.6.6.6.2.4)。

#### 2.4.4.6 局所刺激性試験

この領域における試験は実施していない。



### 2.4.5 総括及び結論

本剤の非臨床試験は、レボノルゲストレルが既承認薬であるものの、緊急避妊薬として、国内で開発するために、安全性薬理試験、薬物動態試験の吸収及び毒性試験に関して、非臨床試験を新たに実施した。

薬理作用に関して、レボノルゲストレルは、ウサギ及びマウスで子宮内膜にプロゲステロン作用により分泌期変化を誘発した。更に、ウサギで排卵抑制作用とともに、精子の子宮頸管通過抑制によると考えられる受精阻害を示した。レボノルゲストレルは交尾直後のヒヒに投与することにより避妊作用を示し、上記の作用がこの避妊作用に関与しているものと考えられた。安全性薬理試験において、レボノルゲストレルは中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に影響を及ぼさないと考えられた。

薬物動態試験に関して、ラット及びサルに経口投与すると、吸収は比較的速やかで、ラットでの吸収率は良好であった。ラット、イヌ及びサルの経口投与時の BA はそれぞれ 9、22 及び 9% であった。ラット及びサルの主代謝物はそれぞれ、 $3\alpha,5\alpha$ -THLNG のグルクロン酸抱合体及び  $3\alpha,5\beta$ -THLNG であり、5-位の還元において種差が見られた。レボノルゲストレルの標識体を経口投与すると、放射能はラットでは主に胆汁を介して糞中に排泄され、サルでは尿及び糞中にほぼ同程度排泄された。臨床上レボノルゲストレルは CYP3A4/5 及び CYP2C9/10 を阻害しないと考えられた。

毒性試験に関して、単回経口投与試験では、致死量は 2000mg/kg を超えると考えられた。4 週間反復経口投与試験では、レボノルゲストレルの無毒性量は、ラット及びカニクイザルそれぞれ 100mg/kg/日及び 0.8mg/kg/日であると考えられた。

復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験において、全て陰性であった。また、染色体異常試験では、対照群と差は認められなかった。

生殖毒性試験において、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、レボノルゲストレルの無毒性量は 4mg/kg/日であると考えられた。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において、レボノルゲストレルの母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は、それぞれ 10 及び 1mg/kg/日であると考えられた。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において、レボノルゲストレルの母動物及び出生児の無毒性量は 4mg/kg/日であると考えられた。