

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takemura Y., Osuga Y., Yoshino O., Hasegawa A., Hirata T., Hirota Y., Nose E., Morimoto C., Harada M., Koga K., Tajima T., Yano T., Taketani Y.	Metformin suppresses interleukin (IL)-1beta-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells.	J Clin Endocrinol Metab.	92	3213-3218	2007
Hirota Y., Osuga Y., Nose E., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Yano T., Tsutsumi O., Sakuma S., Muramatsu T., Taketani Y.	The presence of midkine and its possible implication in human ovarian follicles.	Am J Reprod Immunol.	58	367-373	2007
Hirata T., Osuga Y., Hamasaki K., Yoshino O., Ito M., Hasegawa A., Takemura Y., Hirota Y., Nose E., Morimoto C., Harada M., Koga K., Tajima T., Saito S., Yano T., Taketani Y.	Interleukin (IL)-17A Stimulates IL-8 Secretion, Cyclooxygenase-2 Expression, and Cell Proliferation of Endometriotic Stromal Cells.	Endocrinology	149	1260-1267	2008
Fu L., Osuga Y., Morimoto C., Hirata T., Hirota Y., Yano T., Taketani Y.	Dienogest inhibits BrdU uptake with G(0)/G(1) arrest in cultured endometriotic stromal cells.	Fertil Steril.			in press
Hasegawa A., Yoshino O., Osuga Y., Hirata T., Yano T., Taketani Y.	High soluble CD44 concentration in peritoneal fluid in endometriosis.	Fertil Steril.			in press
Osuga Y., Koga K., Hirata T., Hiroi H., Taketani Y.	A case of hydrosalpinx associated with the menstrual cycle.	Fertil Steril.			in press

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

緊急避妊の作用機序解明に関する研究

分担研究者 武谷 雄二（東京大学医学部教授）

研究協力者 矢野哲（東京大学大学院 医学系研究科産婦人科助教授）

大須賀穰（東京大学大学院 医学系研究科産婦人科講師）

北村邦夫（社団法人日本家族計画協会常務理事／クリニック所長）

矢野直美（池下レディースクリニック広小路副院長）

研究要旨

緊急避妊薬の作用機序を明らかにする目的で、レボノルゲストレルによる緊急避妊をした患者を対象として、臨床研究を行った。薬剤投与前と投与後に、血液検査によりホルモン値測定を、超音波検査により子宮内膜と卵胞ないし黄体の画像による評価を行った。薬剤の投与時期を月経周期における時期でわけて解析したところ、卵胞期のかかなり早い時期では消退出血と思われる機序で出血が惹起される現象が多く見られた。一方、排卵周辺期では、黄体機能に影響が認められているものがあり、中枢抑制を介して卵胞に作用する機序が推測された。中には子宮内膜の萎縮効果が示唆された症例もみられた。しかしながら、排卵、黄体化、子宮内膜のいずれも影響されなかったと考えられる症例もあり、頸管粘液の変化なども含め今後の検討課題かと考えられた。排卵後で子宮内膜が分泌様の状態に至っている場合は、脳下垂体-卵巣系の内分泌環境にほとんど影響は与えないと思われた。

A. 研究目的

緊急避妊薬はこれまで、その作用機序よりもむしろ経験的な使用による効果に依存して普及してきた。その効果が100%でないことは知られているが、作用機序からの研究が乏しいため効果が発揮されない場合の問題点が明確となっていない。内閣府や警察庁では性犯罪被害者に対する緊急避妊薬の提供などを具体的な行政施策に挙げているが、作用機序が解明されないままの利用には専門家として躊躇せざるを得ない。そこで、本研究では緊急避妊薬（レボノルゲストレル）の作用機序解明を目的として

臨床研究を実施する。今回の研究においては産婦人科の外来において一般的に行われる手技を可及的有効に活用すべく研究計画のなかに設定している。具体的には、緊急避妊を必要とする日本人女性に対してレボノルゲストレル（Norlevo®）0.75mg錠2錠を性交後72時間以内に1回投与し、血液ホルモン値測定及び経膈超音波断層検査等を実施する。その結果から、レボノルゲストレル単独療法による緊急避妊の作用機序が、排卵抑制、着床阻害又はその他の作用（受精卵の卵管輸送抑制など）によるかを検討した。

B. 研究方法

緊急避妊を必要として来院した日本人女性に対して、文書による同意を取得後、性交後 72 時間以内に Norlevo® (1錠中にレボノルゲストレル 0.75mg を含有) を 2錠 1回投与する。投与日以外に 1週間後、2週間後、3週間後と次の月経が来るまで 1週ごとに外来を受診していただき、以下の項目について評価した。1) 血液ホルモン測定 (LH、FSH、エストラジオール (E2)、プロゲステロン (P4) を測定。2) 経膈超音波断層検査で子宮内膜性状、厚さ及び卵胞又は黄体様エコー 2 方向を計測。詳細は別紙に記した (資料 1)。

C. 研究結果

研究対象となった患者合計 39 例で、背景は表 1 のとおりであった。薬剤投与時期の黄体ホルモン値と子宮内膜の超音波所見により以下の 3 群に分類した。解析のまとめは表 2 に示した。

1. P4 < 1.0 ng/ml, 子宮内膜所見 = 増殖期様
2. P4 > 1.0 ng/ml. 子宮内膜所見 = 増殖期様
3. 子宮内膜所見 = 分泌期様

1. P4 < 1.0 ng/ml, 子宮内膜所見 = 増殖期様 (11 例)

さらに、超音波画像上の卵胞の直径 (長径と短径の平均) 15mm 未満と 15mm 以上に分類し解析した。

a. 卵胞径 15mm 未満、9 例。

この中で E2 値が 100 pg/ml 未満 (32.8-82.8 pg/ml) のものが 6 例で、うち

4 例に月経様出血が投与 4, 5 日目に認められ、残り 2 例も少量の出血が 1 週以内に認められた。このため、月経様出血のあった 4 例のうち 3 例 (No.2,5,7) では 1 週後で追跡が終了されていた。追跡が終了されていた 3 例は、1 週後の P4 値は 1.0 ng/ml 未満であった。月経様出血のあったうちの 1 例 (No.9) と、少量出血のあったうちの 1 例 (No.3) の計 2 例では、1 週後の P4 値は 1.0 ng/ml 未満で、2 週後では 18.6、19.5 ng/ml と黄体化しており、超音波での卵胞所見より 1 週後と 2 週後の間に排卵したと考えられる。少量出血のあったもう 1 例 (No.6) は、1, 2, 3 週後とも P4 値の明らかな上昇は認められず、E2 値も 31.5、95、104 pg/ml と推移しており、緊急避妊薬が中枢を抑制した状態が何らかの理由でしばらくの間、維持されていたのかも知れない。

この中で E2 値が 100 pg/ml 以上 (114,130,150 pg/ml) のものは 3 例であった。3 例中 2 例 (No.1,4) は P4 値が 1 週後 2.0 以下で 2 週後 15 ng/ml 以上となっており、1 週後以降数日以内に排卵したと考えられる。他の 1 例 (No.8) は、1 週後 P4 3.18 ng/ml、E2 467 pg/ml、2 週後 P4 0.4 ng/ml、E2 54 pg/ml で 2 週後には月経様出血が認められたことより、緊急避妊薬投与により中枢抑制を介した黄体機能不全状態が惹起された可能性が考えられた。

b. 卵胞径 15 mm 以上、2 例 (No.10,11)。

1 週後の P4 値はともに約 20 ng/ml であり、各々、14、16 日後に月経となっている。卵胞の残存もなく、1 例は 1 週後に明瞭に黄体が観察されており、明らかな排卵抑制はなかったと推測される。

2. P4 > 1.0 ng/ml. 子宮内膜所見 =

増殖期様（7例）

P4 値が 2.38、2.42、2.84、4.26 ng/ml の 4 例は卵巣の超音波所見より排卵後と考えられた。うち、3 例(No.14,15,18)は 1 週後の P4 値がすべて 10 ng/ml 以上で、薬の投与後 13 もしくは 14 日で月経となっており、排卵後間もない時期であった可能性がある。1 例(No.17) (P4=2.84)は 1 週後に P4=1.57 と上昇せずにそのまま 9 日後に月経となっており、卵巣機能が抑制された可能性があり、薬剤がなんらかの作用を及ぼした可能性もある。

P4 値が 1.2、2.48 ng/ml の 2 例(No.13,16)は、ともに直径が約 2 cm の卵胞をもち、LH 値が 30.8、16.2 mIU/ml と LH サージ周辺であったと考えられる。ともに 1 週間後には、P4 値は 10 ng/ml 以上で黄体様超音波所見が認められた。また、2 例とも 16 日後に月経となっている。1 週ごとの観察なので詳細は不明であるが、超音波所見との関係からは卵胞発育が特別に抑制されることなく排卵した可能性がある。しかしながら、うち 1 例(No.16)は 1 週間後の子宮内膜が 1.9mm 薄くなっており緊急避妊薬が子宮内膜に萎縮作用を直接的にもたらしたことも考えられる。

P4 値が 1.04 ng/ml の 1 例(No.12)は LH 22.3 mIU/ml と LH サージ周辺の卵胞期である可能性も考えられたが十分な大きさの卵胞が認められておらず詳細は不明である。P4 値が 1 週後 5.49ng/ml, 2 週後 2.58ng/ml で 16 日後に月経となっていることを考え合わせると、薬剤による中枢抑制を介した黄体機能不全となっていた可能性が考えられた。

3. 子宮内膜所見＝分泌期様（21 例

(No.19-39))。

P4 値は最低で 3.23 ng/ml であった。LH の最高値は 12 mIU/ml のものが 1 例で、他は 7.1 mIU/ml 以下と、明らかに LH サージの途中であることを示唆するものはなかった。

全例 14 日以内に月経になっており、予定の月経とのずれ（遅れ）は、排卵が大きく遅れていたと考えられる 1 例(No.27)を除き、 1.15 ± 3.05 日 (mean \pm SD) で最短が 5 日早く、最長が 6 日の遅れであった。正確な排卵日が不明なことと症例数が少ないことより、厳密な検討はできないが、概ね、排卵後における緊急避妊ピルの投与が卵巣機能に与える影響は少ないと考えられる。

D. 考察

卵胞期で卵胞発育が未熟な状態 (E2<100pg/ml) では、多くの場合、薬剤投与後数日で月経様もしくは少量の出血を認めており、子宮内膜に対しては消退出血を惹起するように作用したと推測される。一方で、卵胞発育は阻害されずに進行している症例と卵胞発育が阻害された状態が持続する症例があるようで、中枢に対する抑制は症例ごとに一定でないように見受けられる。卵胞発育がある程度認められるが、排卵までまだ数日かかると考えられるような状態では、本薬剤では消退出血を惹起する効果は認められないようである。卵胞発育は、やや遅れるような印象も受けるがそのまま進行して排卵に至り正常な黄体機能を示すものがある一方で、中枢抑制が考えられた症例もあった。

排卵が近い症例（卵胞径 15mm 以上）においては、卵胞発育を抑制することを示唆

する症例はみられず、ほぼ順調に排卵しているようであった。しかしながら、排卵直後ぐらいと推測される症例の中では、中枢抑制を示唆する症例が認められた。

子宮内膜が分泌期像を示すような、排卵後少なくとも数日たっていると考えられる症例においては、本薬剤は子宮内膜、卵巣機能のいずれにも明らかな作用を及ぼさないようであった。

これまで緊急避妊薬の作用として考えられているものは、1. 頸管粘液の変化などによる精子の移動障害、2. 排卵障害すなわち LH サージの完全もしくは不完全な抑制、3. 卵管の機能障害、4. 子宮内膜の受容能抑制、5. 黄体機能抑制、である。

今回の成績からは、排卵周辺期に薬剤が投与され、その後に黄体機能不全状態を示唆する症例が認められたことより、2. の機序も確かに存在するようであるが、必ずしもこの機序が非常に多いという印象は受けなかった。よって、1. の機序によるものも少なからず存在すると考えられるが、本研究では頸管粘液の検討を行ったおらず、この点の詳細は不明である。

消退出血と思われる機序で出血が惹起される現象は、卵胞期のかなり早い時期に見られるようである。この時期では緊急避妊薬なくしても妊娠しない可能性があるため、この現象と避妊機序を関連づけるのは現時点では困難である。

排卵後で子宮内膜が分泌様の状態に至っている場合は、脳下垂体—卵巣系の内分泌環境にほとんど影響は与えないと思われた。

尚、症例数がいまだ十分でないため、断定的な結論を得られない部分があり、更なる症例の蓄積による検討が必要である。

E. 結論

緊急避妊薬は月経周期の時期ごとに多様な作用機序で作用していることが推測された。排卵周辺期では妊娠を阻止する作用が不十分な可能性もあり、今後、より詳細な検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takemura Y., Osuga Y., Yoshino O., Hasegawa A., Hirata T., Hirota Y., Nose E., Morimoto C., Harada M., Koga K., Tajima T., Yano T., Taketani Y. Metformin suppresses interleukin (IL)-1beta-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 3213-3218, 2007.

2) Hirota Y., Osuga Y., Nose E., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Yano T., Tsutsumi O., Sakuma S., Muramatsu T., Taketani Y. The presence of midkine and its possible implication in human ovarian follicles. *Am J Reprod Immunol.* 58: 367-373, 2007.

3) Hirata T., Osuga Y., Hamasaki K., Yoshino O., Ito M., Hasegawa A., Takemura Y., Hirota Y., Nose E., Morimoto C., Harada M., Koga K., Tajima T., Saito S., Yano T., Taketani Y. Interleukin (IL)-17A Stimulates IL-8 Secretion, Cyclooxygenase-2 Expression,

and Cell Proliferation of Endometriotic Stromal Cells. *Endocrinology*. 149: 1260-1267, 2008.

4) Fu L., Osuga Y., Morimoto C., Hirata T., Hirota Y., Yano T., Taketani Y. Dienogest inhibits BrdU uptake with G(0)/G(1) arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. (in press)

5) Hasegawa A., Yoshino O., Osuga Y., Hirata T., Yano T., Taketani Y. High soluble CD44 concentration in peritoneal fluid in endometriosis. *Fertil Steril*. (in press)

6) Osuga Y., Koga K., Hirata T., Hiroi H., Taketani Y. A case of hydrosalpinx associated with the menstrual cycle. *Fertil Steril*. (in press)

2. 学会発表

1) 平田哲也, 大須賀穰, 広田泰, 吉野修, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 濱崎かほり, 矢野哲, 武谷雄二。子宮内膜間質細胞(ESC)におけるToll-like receptor(TLR)を介するサイトカイン産生能とそのIFN γ による制御についての検討。第59回日本産科婦人科学会

2) 竹村由里, 大須賀穰, 平田哲也, 広田泰, 森本千恵子, 原田美由紀, 田島敏樹, 長谷川亜希子, 甲賀かをり, 吉野修, 矢野哲, 武谷雄二。Metforminは、子宮内膜症細胞において、IL-8産生、細胞増殖、aromatase発現を抑制する。第59回日本産科婦人科学会

3) 長谷川亜希子, 大須賀穰, 吉野修, 広田泰, 平田哲也, 原田美由紀, 竹村由里, 田島敏樹, 濱崎かほり, 児玉亜子, 矢野哲, 武谷雄二。子宮内膜および子宮内膜症細胞にお

ける小胞体ストレスマーカーsXBP1mRNAの発現。第12回日本生殖内分泌学会

4) 長谷川亜希子, 大須賀穰, 平田哲也, 濱崎かほり, 廣田泰, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 田島敏樹, 矢野哲, 武谷雄二。子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中における可溶性CD44についての検討。第52回日本生殖医学会

5) 児玉亜子, 大須賀穰, 吉野修, 濱崎かほり, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 森本千恵子, 平田哲也, 矢野哲, 武谷雄二。ヒト子宮内膜におけるBMP7の発現および機能に関する検討。第12回日本生殖内分泌学会

6) 趙琳, 矢野哲, 大須賀穰, 中川俊介, 大石元, 和田修, 久具宏司, 武谷雄二。新規GHRH(growth hormone-releasing hormone)アンタゴニストMZ-5-156のヒト子宮内膜癌細胞株に対するアポトーシス誘導効果の検討。第59回日本産科婦人科学会

7) Yutaka Osuga . Implication of immunological and inflammatory mediators in the development of endometriosis . The 10th Korea-Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology

8) Yutaka Osuga . New aspects in the pathogenesis of endometriosis. International Symposium on Translational Research in Uterine Biology

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takemura Y., Osuga Y., Yoshino O., Hasegawa A., Hirata T., Hirota Y., Nose E., Morimoto C., Harada M., Koga K., Tajima T., Yano T., Taketani Y.	Metformin suppresses interleukin (IL)-1beta-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells.	J Clin Endocrinol Metab.	92	3213-3218	2007
Hirota Y., Osuga Y., Nose E., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Yano T., Tsutsumi O., Sakuma S., Muramatsu T., Taketani Y.	The presence of midkine and its possible implication in human ovarian follicles.	Am J Reprod Immunol.	58	367-373	2007
Hirata T., Osuga Y., Hamasaki K., Yoshino O., Ito M., Hasegawa A., Takemura Y., Hirota Y., Nose E., Morimoto C., Harada M., Koga K., Tajima T., Saito S., Yano T., Taketani Y.	Interleukin (IL)-17A Stimulates IL-8 Secretion, Cyclooxygenase-2 Expression, and Cell Proliferation of Endometriotic Stromal Cells.	Endocrinology	149	1260-1267	2008
Fu L., Osuga Y., Morimoto C., Hirata T., Hirota Y., Yano T., Taketani Y.	Dienogest inhibits BrdU uptake with G(0)/G(1) arrest in cultured endometriotic stromal cells.	Fertil Steril.			in press
Hasegawa A., Yoshino O., Osuga Y., Hirata T., Yano T., Taketani Y.	High soluble CD44 concentration in peritoneal fluid in endometriosis.	Fertil Steril.			in press
Osuga Y., Koga K., Hirata T., Hiroi H., Taketani Y.	A case of hydrosalpinx associated with the menstrual cycle.	Fertil Steril.			in press

表 1. 患者背景

経妊 11 名、経産 4 名

年齢 27.0 ± 6.3 才 (mean \pm SD), (範囲 19- 40)

BMI 20.0 ± 2.1 (mean \pm SD), (範囲 16- 25.5)

月経周期 29.6 ± 3.2 (mean \pm SD), (範囲 21- 40)

投与日 月経周期 18.4 ± 7.1 日 (mean \pm SD) ,(範囲 7- 36)

性交後時間 29.3 ± 18.9 時間 (mean \pm SD) ,(範囲 2.8- 73.8)

12 時間まで	～24 時間	～36 時間	～48 時間	～60 時間	～72 時間	～84 時間
9 例	8 例	9 例	7 例	3 例	2 例	1 例

表2. 症例のまとめ

緊急避妊薬投与時の所見と症例数

凡例	子宮内膜 P4値(ng/ml) (範囲)	n	卵胞径(mm)	n	E2(pg/ml)	n	推定される状況
増殖期様	<1.0	11	<15	9	<100	6	(2,3,5,6,7,9) 4例が4,5日で月経様出血、2例も同様に少量出血。 1週後は全例卵胞期 (3,9) 2週後は2例が十分な黄体機能(3例は脱落) (6) 1例は3週目まで中枢抑制による卵胞期状態?
増殖期様	1.0< (1.04-4.26)	7	15<	2	100<	3	(1,4) 2例は1週後以降数日以内に排卵 (8) 1例は黄体機能不全状態を経て2週後に月経。
増殖期様	1.0< (1.04-4.26)	7	≒10.5	1			(10,11) 2, 3日以内に排卵。1週後は十分な黄体機能。 (12) 黄体機能不全状態を経て16日後に月経。
増殖期様	1.0< (1.04-4.26)	7	19<	2			(13,16) LH値よりLHサージごろと考えられた。1週後は十分なP4上昇をしめし、16日後に月経。 但し、うち1例(16)は内膜萎縮効果が推測された。
分泌期様	(3.23-25.9)	21	排卵後様	4			(14,15,18) 3例は排卵後間もない時期と考えられ、1週後に十分な黄体機能をしめし、13もしくは14日に月経となっていた。 (17) 1例は黄体機能が抑制された可能性あり。 (19-39) 黄体機能に著明な影響を及ぼすことなくほぼ予定通り月経となる。

自主臨床試験:『緊急避妊薬の作用機序解明に関する臨床研究』

～ 緊急避妊を必要とする女性に対するレボノルゲストレル単独療法 ～

試験責任医師(研究代表者):武谷 雄二
東京大学大学院医学系研究科産婦人科
東京都文京区本郷 7-3-1
電話 03-3815-5411 (内線 33407、医局)
03-5800-8657 (医局直通)
FAX 03-3816-2017
E-mail taketani-tky@umin.ac.jp

緊急連絡先
03-5800-8892(武谷教授室)

臨床試験実施予定期間
平成18年12月1日～平成21年3月31日
症例登録締切(平成20年12月31日)

平成18年11月21日 計画書案第一版作成

略号及び用語の定義一覧

AUC	血中濃度曲線下面積 (Area Under the Curve)
BP	英国薬局方 (British Pharmacopeia)
CBG	コルチゾール結合グロブリン (cortisol-binding globulin)
C _{max}	最高血中濃度 (maximum measured Concentration)
E2	エストラジオール (estradiol)
EP	欧州薬局方 (European Pharmacopoeia)
FSH	卵胞刺激ホルモン (Follicle Stimulating Hormone)
HRA	Laboratoire HRA Pharma
INN	国際一般名 (International Nonproprietary Name)
JAN	一般的名称 (日本名) (Japan Accepted Name)
LD ₅₀	50%致死量 (Lethal Dose 50%)
LH	黄体化ホルモン (Luteinizing Hormone)
P4	プロゲステロン尿中代謝物 (Pregnanediol glucuronide)
SHBG	性ホルモン結合グロブリン (Sex Hormone Binding Globulin)
T _{max}	最高血中濃度時間 (time to reach C _{max})
USP	米国薬局方 (United States Pharmacopeia)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

商品名一覧

Norlevo [®]	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル0.75mg錠商品名
Vikela [®]	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル0.75mg錠商品名
Duofem [®]	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル0.75mg錠商品名
Vermagest [®]	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル0.75mg錠商品名
Vika [®]	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル0.75mg錠商品名
Pronta	Laboratoire HRA Pharma 社製レボノルゲストレル0.75mg錠商品名
Postinor [®]	Gedeon Richter 社製レボノルゲストレル製剤商品名

定義

非妊娠率	非妊娠率 = (1 - 妊娠例数 / 症例数) × 100 とする。
妊娠阻止率	妊娠阻止率 = (W - 実際の妊娠例数) / W × 100 (W : Wilcox の変法などに基づく妊娠例数の推定値)

【目次】

1	【試験の背景】.....	297
2	【試験の目的】.....	298
3	【試験薬の概要】.....	298
4	【対象者】.....	301
5	【被験者に説明し同意を得る方法】.....	301
6	【試験の方法】.....	302
7	【評価項目】.....	303
8	【観察及び検査項目】.....	305
9	【中止基準】.....	305
10	【有害事象発生時の取扱い】.....	305
11	【実施計画書からの逸脱】.....	306
12	【試験終了、中止、中断】.....	306
13	【試験実施期間】.....	306
14	【データの集計および統計解析方法】.....	306
15	【目標症例数と設定根拠】.....	306
16	【被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮】.....	307
17	【患者の費用負担】.....	307
18	【健康被害の補償および保険への加入】.....	307
19	【GCP およびヘルシンキ宣言への対応】.....	307
20	【記録の保存】.....	307
21	【研究の公表】.....	308
22	【研究組織】.....	308
23	【研究資金および利益の衝突】.....	308
24	【実施計画書等の変更】.....	308
25	【参考資料・文献リスト】.....	308

自主臨床試験『緊急避妊薬の作用機序解明に関する臨床研究』

～ 緊急避妊を必要とする女性に対するレボノルゲストレル単独療法 ～

試験実施計画書

1 【試験の背景】

緊急避妊薬について

海外においては望まない妊娠を回避する最後の手段として緊急避妊薬が広く活用されている。緊急避妊とは、性交後のホルモン剤投与又は子宮内避妊具（IUD）処置により排卵の抑制あるいは遅延、受精卵の着床阻害によって妊娠（着床）を回避する方法であり、妊娠成立後（着床以降）の人工妊娠中絶とは全く異なる。また、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的に使用する薬剤である。

海外においては、ホルモン剤による多くの緊急避妊法が1960年代初頭から利用されており¹⁻¹⁾、当初は高用量エチニルエストラジオールの5日間投与が用いられた。しかし、重度の副作用（悪心や嘔吐）が高率で発現したため、1977年、Yuzpeは、エチニルエストラジオール単独療法に比べて副作用が少ない、エチニルエストラジオール0.1 mgとdl-ノルゲストレル1.0 mgの配合処方を経性交後72時間以内に1回投与し、更に12時間後に再び投与するYuzpe法を提案した。以来この方法は適応外使用として広く利用されてきた¹⁻²⁾。

また、レボノルゲストレル0.75 mgを経性交後72時間以内に1回投与し、更に12時間後に再び投与するプロゲステロン単独療法も緊急避妊薬として海外において長い間使用されていた^{1-3) 1-4) 1-5)}。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、レボノルゲストレルはエチニルエストラジオールとの合剤として市販されている経口避妊薬（トリキュラー[®]28、アンジュ[®]28、等）に1錠中0.05 mg～0.125 mg含有されている。

緊急避妊に関する海外の状況

海外100カ国以上において、Yuzpe法に変わり副作用が更に少ない合成黄体ホルモンの一種であるレボノルゲストレル単剤を用いた緊急避妊法が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、スウェーデン及びフィンランド等約30カ国においては一般用医薬品（OTC）として販売されている。WHOの依頼で2つの国際大規模多施設共同比較試験^{1-6) 1-7)}が実施され、十分な避妊措置を講じない性交後72時間以内にレボノルゲストレル単剤0.75 mgを1回投与し、更に12時間後に2回目を投与する用法用量がYuzpe法と比較され、同等以上の有効性を有し、忍容性にも優れていることが示された。レボノルゲストレルは欧州薬局方（EP）、米国薬局方（USP）及び英国薬局方（BP）に記載されており、WHOにより緊急避妊法の標準療法としてエッセンシャルドラッグにも指定されている¹⁻⁸⁾。

緊急避妊に関する日本の状況

1994年、カイロにて開催された国際人口開発会議において、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との提言が行われた¹⁻⁹⁾。それにもかかわらず、本邦における2004年の人工妊娠中絶件数は301,673件にもものぼり、これは出生数（1,110,835人）の27.2%に相当している¹⁻¹⁰⁾。その要因としては、避妊や性教育の乏し後れによる十分な避妊措置を講じない性交、国民の5人に3人が選択しているコンドームによる避妊には限界があること、1999年に承認、発売された経口避妊薬（ピル）の使用率が1%であること、子宮内避妊具（IUD等）等の近代的避妊法の普及が遅れていること、等により望まない妊娠の危機に陥っていることがあげられ、多くの女性がこれを解決する方法として母体への危険性を伴う人工妊娠中絶を利用しているのが現状である。

このような状況の中で、承認された緊急避妊薬が存在しない本邦においても安全かつ有効な緊急避妊法が広く利用可能になれば、望まない妊娠を回避し、母体への危険性を伴うだけでなく生命倫理にも深くかかわる人工妊娠中絶を減らすことができる^{1-11) 1-12)}。実際、日本家族計画協会、日本助産婦会（現日本助産師会）から2002年4月11日付で「緊急避妊薬の日本への導入に関する要望書」¹⁻¹³⁾が厚生労働大臣宛に提出されており、2002年7月17日及び2005年3月30日の衆議院厚生労働委員会においても、WHOや海外の治験を活用することも含めて本邦における緊急避妊薬の早期承認を検討することが議論された¹⁻¹⁴⁾。また、警察庁は、2005年に性犯罪被害

者に対する緊急避妊薬の提供を認め、その費用を全額支給する方針を示した。

2 【試験の目的】

緊急避妊薬(レボノルゲストレル)の作用機序解明を目的として臨床研究を実施する。緊急避妊薬はこれまで、その作用機序よりもむしろ経験的な使用による効果に依存して普及してきた。その効果が100%でないことは知られているが、作用機序からの研究が乏しいため効果が発揮されない場合の問題点が明確となっていない。今回、緊急避妊薬の作用機序解明に向けた研究を施行する理由は、このような臨床上的の問題点を克服し、より適切な使用方法を確立するためである。そのためには、実的な臨床評価指標を設けることが重要であり、今回の研究においては産婦人科の外来において一般的に行われる手技を可及的有効に活用すべく研究計画のなかに設定している。具体的には、緊急避妊を必要とする日本人女性に対してレボノルゲストレル(Norlevo[®])0.75mg錠2錠を性交後72時間以内に1回投与し、血液ホルモン値測定及び経膈超音波断層検査等を実施する。その結果から、レボノルゲストレル単独療法による緊急避妊の作用機序が、排卵抑制、着床阻害又はその他の作用(受精卵の卵管輸送抑制など)によるかを解明する。将来的には、今回の研究成果を生かしてより完全かつ効果的に緊急避妊が行えることを目指す。

3 【試験薬の概要】

被験薬(Norlevo[®])について

Laboratoire HRA Pharma 社 (HRA 社) は、1錠中0.75 mg 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[®]を開発した。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OTCとして発売された。当初の用法用量は臨床試験結果¹⁻¹⁵⁾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^{注1)}」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、コンプライアンス向上と1.5 mg 単回投与の臨床試験結果^{1-16) 1-17)}から、用法用量として「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0.75 mg 製剤2錠を服用すること^{注2)}」とし、1.5 mg 処方のEUにおける承認を2003年4月30日に取得した。フランスにおいては2004年4月19日に1.5 mg 錠の販売承認を取得し、2004年11月15日に販売を開始した。現在、本剤は Norlevo[®]、Vikela[®]、Duofem[®]、Vermaest[®]、Vika[®]及びPronta の商品名で欧州、アジア、アフリカ等海外60カ国で承認、販売されている。

注1: 「十分な避妊措置を講じない性交後、可及的速やかに、望ましくは12時間以内に、遅くとも72時間以内に最初の1錠を服用し、最初の1錠を服用した12時間後から24時間後の間に2錠目を服用すること」という用法

注2: 「十分な避妊措置を講じない性交後、可及的速やかに、望ましくは12時間以内に、遅くとも72時間以内に0.75 mg 製剤2錠を服用する」という用法

薬理作用

(1) 薬効薬理

ウサギ、マウスを用いた子宮内膜及び受精に及ぼす薬理作用について、レボノルゲストレルはノルエチステロンと比べて受精及び着床阻害作用が強いことが示された^{2-1) 2-2)}。

(2) 一般薬理

この領域における試験が実施された報告は公表されていない。

毒性

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びマウスを用いた単回経口投与試験では、LD₅₀はいずれも5,000mg/kg以上であった²⁻³⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた1年間反復経口投与試験での無毒性量は、それぞれ0.01mg/kg/day、0.00025mg/kg/dayであった²⁴⁾²⁵⁾。

(3)その他の毒性

レボノルゲストレルのがん原性については、マウス及びラットを用いて試験²⁶⁾が実施されており、いずれの種においても対照群と比較して腫瘍の発生率は増加しなかった。また、去勢マウスを用いたがん原性試験²⁷⁾では、対照群と比較して乳腺腫瘍の発生率が軽度増加したが、潜伏期間に変化は認められなかった。

マウスを用いた生殖発生毒性試験²⁸⁾では、レボノルゲストレルを交尾後3-7日に10mg/kg投与した際に、骨格発達遅滞及び骨格奇形の増加が見られた。交尾後8-12日又は13-17日に投与した際に、奇形発生率の増加は観察されなかった。妊娠3日目に卵巣を切除した妊娠ラットに、レボノルゲストレル0.01、0.1、1.0及び10mgを1日1回、妊娠3-11日目に皮下投与したとき、妊娠率はそれぞれ0、44.4、73.1及び90.9%であり、用量依存的な初期妊娠の維持が認められた²⁹⁾。

細菌を用いた変異原性試験²¹⁰⁾及びヒトヒト骨髓細胞を用いた染色体異常試験²¹¹⁾では、対照群と差は認められなかった。

薬物動態及び薬物相互作用

(1)吸収

レボノルゲストレル750 μ gを健康女性に単回又は12及び24時間間隔で2回経口投与した時²¹²⁾、速やかに吸収された(Tmax=2.06-2.50時間)。Cmaxは、27.2-33.1nmol/Lとなり、2回投与による顕著な上昇は認められなかった。AUCも、2回投与による差は認められなかった。1.5mgを単回経口投与又は750 μ gを12及び24時間間隔で2回経口投与した時、速やかに吸収された(Tmax=1.5-2.6時間)。Cmaxは、用量依存性が認められなかった。

(2)分布

レボノルゲストレルの分布はSHBG、CBG及びアルブミンより低く、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、0.12nmol/mg蛋白であった²¹³⁾。

(3)代謝

レボノルゲストレルは、肝臓において初回通過効果を受けず²¹⁴⁾、その代謝物は、グルクロン酸及び硫酸抱合体として尿中及び糞中に排泄される²¹⁵⁾。ラットにおいて、灌流肝での代謝物は、約70%が抱合を受けて胆汁中に排泄される²¹⁶⁾。

(4)排泄

レボノルゲストレルは、ヒト及びサルにおいて尿中へ30-50%排泄される²¹⁷⁾。ラットでは、糞中へ約80%、尿中へ約20%が排泄される²¹⁸⁾。

(5)薬物相互作用

phenobarbital、phenytoin及びphenylbutazoneにより、ラットのレボノルゲストレル代謝率は、1.2倍に増加した。一方、ampicillin及びneomycinにより、ラットのレボノルゲストレル腸肝循環は低下し、レボノルゲストレル代謝物の脱抱合化が抑制された²¹⁹⁾。

臨床使用成績

(1)国内外における臨床成績または使用成績等

国内においては、北村らによりYuzpe法とレボノルゲストレル(Norlevo[®])単独療法の比較に関する臨床的研究²²⁰⁾が報告されている。1997年5月から2005年8月31日までに緊急避妊を求めて来院した958人のうち、妊娠や副作用の有無まで確認できた591例(Yuzpe法420例、レボノルゲストレル単独療法171例)を研究対象とした。予め用意した患者配布資料で十分説明し同意を得た後、無防備な性交後72時間以内にエチニルエストラジオール100 μ gとノルゲストレル1.0mgを投与しその12時間後にもそれぞれ同量投与するYuzpe法と、無防備な性交後72時間以内にレボノルゲストレル1.5mgを1回投与するレボノルゲストレル単独療法が行われたが、そ

の結果をレトロスペクティブに比較検討した。緊急避妊を必要とした理由はコンドーム破損 43.1%、避妊せず 19.8%、レイプ 2.9%などであった。妊娠率は Yuzpe 法 2.6%、レボノルゲストレル単独療法 0.6%で 5%水準の有意差はなかった。「副作用なし」が Yuzpe 法 43.5%、レボノルゲストレル単独療法 83.0%と有意差があり、その内訳は Yuzpe 法、レボノルゲストレル単独療法でそれぞれ、悪心 50.2%、6.4%、嘔吐 14.5%、1.8%などであった。妊娠を回避できた症例では、服用開始から出血までの平均日数は Yuzpe 法で 10.3±4.3 日、レボノルゲストレル単独療法では 10.0±4.5 日を要した (p>0.49)。初診時子宮内膜の厚さを測定したが、妊娠例は 9~14.4mm の範囲であった。また、緊急避妊を契機に避妊方法をピルに変更する女性が 59.2%であった。

海外において実施された主な臨床試験を以下に示す。

HRA 社が南アフリカ共和国において実施した本剤の第 I 相薬物動態試験²⁻¹²⁾では、24 例の白人女性健康志願者を対象として、本剤 1 錠を 1 回又は 2 回投与 (12 時間間隔又は 24 時間間隔) した際の 1 回目投与時又は 2 回目投与時以降の血漿中薬物濃度の測定を行い、本剤 1 錠を 2 回投与 (12 時間間隔又は 24 時間間隔) した際の血漿中薬物濃度を推測した。その際、1 回目の投与から 12-24 時間後においても血漿中薬物濃度は一定量維持されていることが推測され、2 回目投与は 1 回目投与後の 12-24 時間の間に行うことが望ましいものと考えられた。なお、試験期間中に重篤な有害事象の報告はなかった。

The Population Council がドミニカ共和国において実施した本剤の第 I 相薬物動態試験¹⁻¹⁶⁾では、5 例の女性健康志願者を対象として、本剤 1 錠 2 回投与 (12 又は 24 時間間隔) と本剤 2 錠 1 回投与との血清中薬物濃度が比較された。各用法用量における 1 回目投与後から 48 時間後までの AUC についてはほぼ同程度であった。また、48 時間後から 9 日後までの間では、各用法用量とも同様に減少する推移を示しており、AUC_{total} もほぼ同じであった。よって、本剤 2 錠 1 回投与は、既承認の用法用量である本剤 1 錠 2 回投与 (12 時間間隔又は 24 時間間隔) と同様な薬理作用が期待できると考えられた。また、服薬のコンプライアンスの点からは本剤 2 錠 1 回投与が推奨されるものと考えられた。安全性においても用法用量間で大きく異なることはなく、有害事象の内訳は、悪心 3 件、眠気 2 件、頭痛 1 件であった。

HRA 社が英国において実施した本剤の第 III 相臨床試験¹⁻¹⁵⁾では、薬剤投与前の 72 時間以内に 1 回の十分な避妊措置を講じない性交があった女性 400 例を対象として、レボノルゲストレル 0.75 mg を 12 時間間隔で 2 回投与し、安全性と有効性が評価された。重篤及び未知の副作用の報告はなく、非妊娠率は 96% (12 例/393 例)、妊娠阻止率は 61.4%であった。本試験において、レボノルゲストレル単剤 (本剤) の緊急避妊における安全性と有効性が確認された。

WHO によって Yuzpe 法とレボノルゲストレル 0.75 mg の 2 回投与 (12 時間間隔) の緊急避妊に対する多施設共同二重盲検比較試験¹⁻⁷⁾が実施された。薬剤投与までの 72 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交 1 回を経験した 1998 例の健康人女性が登録され、レボノルゲストレル群の妊娠率は 1.1%、Yuzpe 群は 3.2%であり、性交から薬剤投与までのいずれの時間帯においてもレボノルゲストレル群の妊娠率が Yuzpe 群のそれより低いことが示された。また、性交から薬剤投与までの時間が経過するほど妊娠率が高かった。レボノルゲストレル群では悪心、嘔吐、浮動性めまい及び疲労感が Yuzpe 群に比べ有意に少なく、レボノルゲストレル 0.75 mg の 2 回投与 (12 時間間隔) は緊急避妊に有用であることが示された。

WHO により実施された緊急避妊に対する多施設共同二重盲検試験¹⁻¹⁷⁾において、ミフェプリストン 10 mg 投与、レボノルゲストレル 1.5 mg を 1 回投与及びレボノルゲストレル 0.75 mg を 2 回投与 (12 時間間隔) での安全性及び有効性が比較された。薬剤投与までの 120 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交 1 回を経験した健康人女性 4136 例が登録され、ミフェプリストン投与群、レボノルゲストレル 1.5 mg 1 回投与群及びレボノルゲストレル 0.75 mg 2 回投与群の妊娠阻止率はそれぞれ 81、82 及び 77%であった。3 群間に統計学的な有意差は認められなかったが、いずれの群においても、性交と投与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)。重篤な有害事象として子宮外妊娠 (卵管妊娠)、黄体嚢胞破裂及び腎盂腎炎の 3 例が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(2) 副作用および使用上の注意

本剤は、海外において 1999 年の発売後 1,200 万人以上 (約 6.5 年での集計) の女性での使用実績があり、市販後自発報告での副作用報告を集計した結果、重篤な副作用は、140 例、173 件であり、予定外妊娠 109 件、子宮外妊娠 20 件、自然流産 3 件等が報告されている。非重篤な副作用は、53 例、92 件であり、悪心 7 件、頭痛 5 件、

腹痛5件、不正子宮出血4件等が報告されている。その他、重篤度不明の副作用が20症例、20件あり、全て予定外妊娠である。

4 【対象者】

緊急避妊を必要とする性交後72時間以内の日本人女性

【選択・除外基準】

選択基準: 以下の基準を満たす者を対象とする

- (1) 緊急避妊を必要とする性交後72時間以内の日本人女性
- (2) 試験参加について、試験参加者自らの自由意思による文書同意が可能であり、試験参加者が未成年者の場合は加えて代諾者による文書同意が必要である

【選択基準の設定根拠】

文書による同意が可能で、当該試験薬の海外における用法・用量で投薬することが可能な、日本人女性を対象とするため設定した。

除外基準: 以下のいずれかに該当する者は本試験に組み入れないこととする

- (1) 子宮外妊娠又は卵管炎の既往がある者
- (2) 授乳中である者
- (3) 本試験薬の含有成分に対し過敏症の既往歴がある者
- (4) 試験期間中にセント・ジョーンズ・ワート及び大豆イソフラボンを含むサプリメントを摂取する者
- (5) 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者
- (6) 重篤な並存疾患がある者
- (7) 強要された性交によるもの等
- (8) その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験への参加を不適格と判断した場合

【除外基準の設定根拠】

- (1)は、海外の添付文書において、子宮外妊娠及び卵管炎の既往がある者への投与を推奨していないため設定した。
- (2)は、試験薬の乳児への影響が詳細には不明であるため、安全性を考慮して設定した。
- (3)は、海外の添付文書に注意があり、被験者の安全性確保のため設定した。
- (4)は、セント・ジョーンズ・ワート及び大豆イソフラボンが月経周期に影響を与える可能性があることから設定した。
- (5)は、本試験が他剤の影響を受けないよう、十分なウォッシュアウト期間を考慮して設定した。
- (6)、(7)、(8)は、被験者の安全性確保のため設定した。

5 【被験者に説明し同意を得る方法】

試験責任医師および試験分担医師は、被験者が試験等に参加する前に、被験者またはその代諾者に対して、試験責任医師が作成し治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて文書および口頭により十分な説明を行い、試験等への参加について自由意思による同意を文書により取得することとする。被験者が未成年者の場合は代諾者から同意を得るとともに、被験者自身にも試験責任医師が作成し治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて文書および口頭により十分な説明を行い、試験等への参加について自由意思による同意（アセント）を取得することとする。

- (1) 同意を得る前に、被験者に質問をする機会と、試験等に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際、試験責任医師、試験分担医師または補足的説明書としての試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するよう答える。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師および試験協力者は、試験等への参加または参加の継続に関し、被験者に強制したりまたは不当な影響を及ぼさない。
- (3) 試験責任医師または試験分担医師は、被験者に他の主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、他の主治医に被験者の試験などへの参加について知らせる。
- (4) 同意書には、説明を行った試験責任医師または試験分担医師、および被験者が署名し、各自日付を記入するものとする。なお、試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該試験協力者も署名し、日付を記入する。
- (5) 被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時や、被験者の同意に影響を及ぼすような試験実施計画などの変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。
- (6) 同意書は3部作成し、1部は同意説明文書とともに被験者に渡し、1部は臨床試験部に提出し、残る1部は診療録等に綴じて保存する。

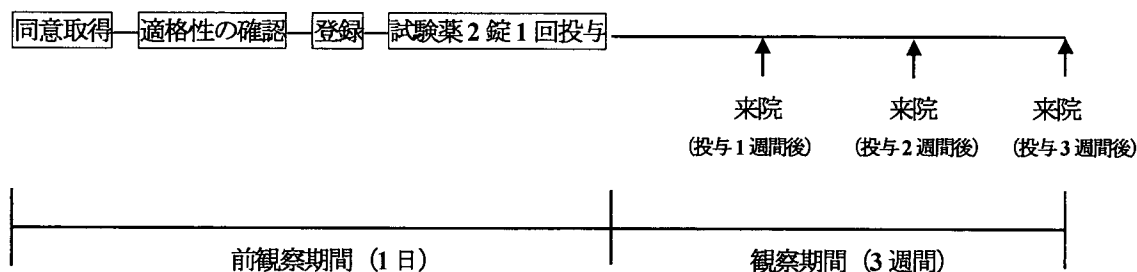
6 【試験の方法】

(1) 試験の種類・デザイン

多施設共同、探索的試験

(2) 試験のアウトライン

試験のスケジュールは下記試験のフローチャートに沿って実施する。



(3) 被験者の試験参加予定期間

この試験に参加された場合の予定参加期間は、前観察期間1日、観察期間3週間の計3週間とする。なお、投与後に月経が開始した場合はその時点で試験終了とする。有害事象が発生した場合、又は試験責任医師が試験の中止が適切と判断した場合は、投与前の状態に回復するまで又は症状が安定するまでを追跡期間とする。この場合、追跡期間は試験期間には含めない。

(4) 試験薬の用法・用量、投与期間

緊急避妊を必要として来院した日本人女性に対して、文書による同意を取得後、性交後72時間以内にNorlevo[®] (1錠中にレボノルゲストレル0.75mgを含有)を2錠1回投与する。

【用法・用量の設定根拠】

海外にて承認、販売されている用法用量を設定した。

(5) 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

海外商品名：Norlevo[®] (EU販売製品、欧州における添付文書を本試験計画書に添付する)

有効成分の一般名：レボノルゲストレル (JAN)、Levonorgestrel (INN)

添加物：乳糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

分類・剤形・規格等：1錠中にレボノルゲストレル0.75mgを含有する白色の素錠（経口投与剤）

包装：2錠を1枚のブリスターシートにパックしたものが1例分として小箱に収められている

製造販売会社・国名：Laboratoire HRA Pharma 社（フランス）

保存方法：室温で3年間安定

(6) 併用薬(併用療法)に関する規定

併用禁止薬（療法）：以下の薬剤は試験参加期間中は併用を禁止する。

- 1) セント・ジョーンズ・ワート及び大豆イソフラボンを含有した薬剤又はサプリメント
- 2) 卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤、ピル（トリキュラー、アンジュ等）
- 3) 性ホルモン製剤（エストリール、エストラダームTTS等）
- 4) 副腎皮質ステロイド製剤（プレドニゾロン、プレドニン等）、ただし外用剤は除く
- 5) 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、カルバマゼピン等）
- 6) 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

【併用禁止薬の設定根拠】

- 1) ～4) は、試験薬の作用機序の評価に影響を与える可能性があるため併用禁止とした。
- 5)、6) は、試験薬と薬物相互作用を起こすことが海外の添付文書に記載されているため併用禁止とした。

(7) 休薬の方法

2錠を1回投与するため休薬の機会はない。

(8) 試験薬の管理・交付手順

試験薬は各施設の薬剤管理方法に従って管理し、投薬は医師の目の前で被験者に2錠を1回で服用してもらう。

(9) 服薬指導情報

医師の目の前で1回のみ服用するため特に規定しない。

(10) 症例登録方法

被験者の登録において試験責任医師及び試験分担医師は、

- 1) 本試験について十分な説明を行い、文書による同意を取得する。
- 2) 選択基準及び除外基準に照らし試験への適格性が確認できた被験者のみ登録する。
- 3) 登録順に被験者登録名簿に必要事項を記載する。
- 4) 同意の撤回、試験の中止、脱落などが生じた際は、速やかに登録を修正する。

7 【評価項目】

(1) 主要評価項目

- 1) 血液ホルモン測定（LH、FSH、エストラジオール（E2）、プロゲステロン（P4）を測定する）：LH、FSHの測定は、投薬時がLHサージの時期か否かを調べて生化学的に排卵期との関係を決定するために行う。E2、P4の測定は卵巣機能の状態を調べるとともに卵胞期か黄体期かを判別する。投薬後においては脳下垂体ホルモンと卵巣ステロイドホルモンがどのように推移するかを調べ、正常月経周期における変化と比較することにより、薬剤の卵巣機能への影響を推測する。
- 2) 経膈超音波断層検査（子宮内膜性状、厚さ及び卵胞又は黄体様エコー2方向を計測する）：投薬時において、子宮内膜の性状と厚さは月経周期での時期を推定するのに用いる。投薬後においては、子宮内膜