

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名；) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal system
	販売名	ANNOVERA (米) RINGZA (加)
	会社名	Population Council, Inc. (米) Duchesnay Inc. (加)
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	避妊
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	膈内に本剤を1個挿入する。21日間(3週間)留置し、その後1週間は取り出し休薬する。本剤1個で1年間の避妊を可能とする。
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性	約 人 <推定方法> 該当せず	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>避妊に失敗して予期せぬ妊娠をしてしまうと、女性の身体には、妊娠継続や中絶手術に伴うリスクが生じる。中絶は、生殖能力に影響を与える可能性もある。このことより、望まない妊娠は身体的および精神的に大きな影響を及ぼすと考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>CDC が定めるガイドラインにおいて、本剤は複合ホルモン避妊薬の一つとして記載されている¹⁾。本邦では、子宮内避妊器具、複合ホルモン避妊薬 (低用量ピル)、バリア法 (コンドーム) に分類される避妊法が利用可能であるが、本ガイドラインでは患者が持つ疾患や特性等の医学的条件を踏まえて適格性の高い避妊法を判断することが推奨されており、本邦未承認の膣内リングを開発することは望まない妊娠および妊娠に伴う様々なリスクの回避を望む女性の選択肢を増やすという観点で有用性がある。具体的には、本剤は、完全女性主導型の自己着脱可能、3週間の留置及び1週間の休薬サイクルで1年間継続使用可能 (通院不要) の膣内リングであり、服薬アドヒアランスに懸念がある場合に低用量ピルよりも優先して推奨されることが考えられる。また、子宮内避妊器具の導入には医師に</p>

	よる医療処置を伴うことから、身体的な負担を望まない女性にも本剤が優先して推奨されることが考えられる。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国 ²⁾	販売名 (企業名)	ANNOVERA (Population Council, Inc.)
		効能・効果	避妊
		用法・用量	膈内に本剤を 1 個挿入する。3 週間 (21 日間) 留置し、その後 1 週間 (7 日間) は取り出し休薬する。本剤 1 個で 1 年間の避妊を可能とする。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名 (企業名)	RINGZA (Duchesnay Inc.)	

	3)	効能・効果	避妊
		用法・用量	膣内に本剤を1個挿入する。21日間(3週間)留置し、その後1週間は取り出し休薬する。本剤1個で1年間の避妊を可能とする。
		備考	
	豪州	販売名(企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況
(欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等6か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
英国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
独国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・

		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)			
ガイドラインの根拠論文			

	備考	
--	----	--

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) PubMed にて **segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal system** を **Keyword** に検索（2025年7月29日時点）した結果、17件の文献が抽出された。その内、臨床試験にかかわる3件に絞り込んだ。

<海外における臨床試験等>

1) PubMed 検索結果

- ① Chen MJ, Creinin MD, Turok DK, et al., Dose-finding study of a 90-day contraceptive vaginal ring releasing estradiol and segesterone acetate. *Contraception*. 2020 Sep;102(3):168-173. doi: 10.1016/j.contraception.2020.05.004. Epub 2020 May 19. Erratum in: *Contraception*. 2020 Dec;102(6):433. doi: 10.1016/j.contraception.2020.09.004. PMID: 32416145.⁴⁾

➤ 試験名：記載なし（米国、NCT02626208）

➤ 実施概要：

- ・ estradiol (E2) および segesterone acetate (SA) を放出する避妊用膈リング (CVR) の使用中血清 E2 濃度の評価し、低エストロゲン症に対する用量を特定する。主要評価項目は、CVR 使用 30 日間における血清 E2 濃度の中央値であり、目標値は 40 pg/mL 以上と設定された
- ・ 多施設共同、非盲検、用量設定第 II 相試験

➤ 対象患者

- ・ ホルモン避妊薬を使用していない場合に規則的な月経周期を有する、18～39 歳の健康な女性
- ・ 被験者 65 名が、E2 75 mcg/日 (n=22)、E2 100 mcg/日 (n=21)、E2 200 mcg/日 (n=22) をそれぞれ segesterone acetate 200 mcg/日と組み合わせた 3 種類のうちいずれかの CVR を 28～30 日間投与された

➤ 結果

- ・ E2 75 および 100 mcg/日群では、7 日後の血清 E2 濃度中央値は 40 pg/mL 未満であった。E2 200 mcg/日群では、治療 4～5 日目に中央値 194 pg/mL に達し、30 日目には 51.5 pg/mL まで低下した。
- ・ E2 75 mcg/日群：18 名 (81.8%)、E2 100 mcg/日群：12 名

(57.1%)、E2 200 mcg/日群：16名 (72.7%) の被験者が少なくとも1件の有害事象 (AE) を報告したが、AEによる早期中止はなかった。

➤ 結論

- ・ E2 200 mcg/日および SA 200 mcg/日を放出する CVR は、低エストロゲン症を回避するのに十分な E2 濃度を達成可能であることが示された。

② Gemzell-Danielsson K, Sitruk-Ware R, Creinin MD, et al., Segesterone acetate/ethinyl estradiol 12-month contraceptive vaginal system safety evaluation. *Contraception*. 2019 Jun;99(6):323-328. doi: 10.1016/j.contraception.2019.02.001. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30831102.⁵⁾

➤ 試験名：記載なし

➤ 実施概要：

- ・ segesterone acetate/ethinyl estradiol (SA/EE) 避妊用膈内システム (CVS) に関する、2件の第III相試験と7件のその他の臨床試験における安全性データの評価
- ・ 対象患者
 - ✓ 18.1歳から40.8歳の女性
 - ✓ BMIが29.0 kg/m²未満 (試験途中から設定)
- ・ 全体で2,843名がSA/EE CVS (SA/EE 50/20, 150/13, 150/20, 200/13 mcg/日) を1~13サイクル使用した。うち第III相試験においては、2,308名がSA/EE 150/13 mcg/日製剤を使用した。
- ・ 1サイクルは28日間 (21日間装着、7日間休薬)

➤ 結果

- ・ 最終製剤 (SA/EE 150/13 mcg/日) を使用した女性において、最も多く報告されたAEは頭痛 (26%)、悪心 (18%)、膈分泌物・外陰膈真菌感染 (10%)、腹痛 (10%) であった。
- ・ 静脈血栓塞栓症は4例 (0.2%) で発生し、うち3例は他のリスク因子 (高BMIまたは遺伝因子) を有していた。

➤ 結論

- ・ 1年間使用可能なSA/EE CVSは、許容可能な安全性プロファイルを示した。静脈血栓塞栓症のリスクが高い肥満女性に対するさらなる研究が必要である。

③ Archer DF, Merkatz RB, Bahamondes L, et al., Efficacy of the 1-year (13-cycle) segesterone acetate and ethinylestradiol

contraceptive vaginal system: results of two multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trials. Lancet Glob Health. 2019 Aug;7(8):e1054-e1064. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30265-7. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31231065.⁶⁾

- 試験名：記載なし（米国、ブラジル、チリ、ドミニカ共和国、フィンランド、ハンガリー、スウェーデン、オーストラリア、NCT00455156、NCT00263341）
- 実施概要：
 - ・ 多施設共同、非盲検、単群、第 III 相試験
 - ・ 1年間(13 サイクル)使用可能な segesterone acetate/ethinyl estradiol (0.15/0.013 mg) を含む避妊用膈リング (CVS) の有効性、および使用終了後の月経再開および妊娠再開の評価
 - ・ 対象：
 - ✓ 妊娠をしていない、または避妊手術を受けていない 18-40 歳の健康な女性 2,278 名
 - ・ 21 日間装着・7 日間休止のサイクルで 13 サイクル使用
 - ・ 主要評価項目：パール指数
 - ・ 追跡調査：290 名を対象に月経再開および妊娠状況に関する 6 か月間の追跡調査を実施
- 結果
 - ・ パール指数は 2.98 (95%信頼区間 2.13-4.06) であり、CVS の使用中および使用終了後 7 日以内に 40 件の妊娠が確認された。
 - ・ CVS を 21 日間の使用期間中に 2 時間以上取り外すことが一度もなかった女性のパール指数は 2.10 (95%信頼区間 1.37-3.06) であり、2 時間以上取り外した女性のパール指数は 5.89 (3.46-9.27) であった。
 - ・ カプラン・マイヤー分析では 97.5%の避妊有効率が示された。
 - ・ 追跡調査対象の全ての女性において、CVS 最終使用日から 18 日以上経過後に月経再開または妊娠が確認された。また妊娠希望参加者の 63.2% (24/38 名) で試験終了後 6 か月以内に妊娠の報告があった。
 - ・ 最も頻繁に報告された有害事象は、頭痛、吐き気、膈分泌物、外陰膈真菌感染症、腹痛であり、使用中中止となったのは 1.5% 未満であった。4 名に静脈血栓塞栓症が発生し、うち 3 名は血栓リスクのある因子 (1 名は第 V 因子ライデン変異保有、2 名は BMI >29.0 kg/m²) を有していた。

➤ 結論

- ・ CVS は、女性が自己管理でき、1年間の使用が可能な避妊方法である。
- ・ パール指数は女性が自己管理可能な避妊方法としての有効性を示す範囲に完全に収まる値であり、ライフテーブル分析では、この避妊用膣システムが妊娠を 97.5%防ぐ有効性が確認された。

④ Jensen JT, Archer DF, Westhoff CL, et al., Satisfaction with a Segesterone Acetate and Ethinyl Estradiol Contraceptive Vaginal System Among Recent Oral Contraceptive or Hormonal Contraceptive Vaginal Ring Users. *J Womens Health (Larchmt)*. 2023 Jul;32(7):808-815. doi: 10.1089/jwh.2022.0264. Epub 2023 May 29. PMID: 37253139.⁷⁾

➤ 試験名：記載なし (NCT00263341)

➤ 実施概要：

- ・ 月経周期ごとの避妊用膣リングまたは経口避妊薬を最近使用していた女性を対象とした segesterone acetate/ethinyl estradiol (0.15/0.013 mg) を含む CVS の使用に対する満足度の評価
- ・ CVS を評価する多国籍第 III 相臨床試験 (13 サイクル) の参加者のうち、登録前に避妊用膣リングまたは経口避妊薬を使用していたことが記録されているサブグループの満足度回答 (サイクル 3 および試験終了時点 (EOS)) の事後解析
- ・ 対象患者：
 - ✓ 月経周期ごとの避妊用膣リングまたは経口避妊薬を最近使用していた女性
- ・ 21 日間装着・7 日間休止のサイクルで 13 サイクル使用

➤ 結果

- ・ サイクル 3 時点では、1,033 人の調査参加者のうち、最近避妊用膣リング使用者 128 人、最近経口避妊薬使用者 219 人を特定した。EOS 時点では、622 人の調査参加者のうち、避妊用膣リング使用者 92 人、経口避妊薬使用者 148 人であった。CVS の使用に対する全体的な満足度は高く (90%以上)、EOS 時点では避妊用膣リング使用者の 89%、経口避妊薬使用者の 97%が、CVS を以前の避妊方法と同等またはそれ以上に好ましいと評価した。
- ・ CVS の最も好まれた特徴は「使いやすさ」と「1年間の使用期間」であり、最も好まれなかった特徴は「リングの挿入」

と「リングが外れる感覚」であった。EOS 時点では、両グループの 88%以上が 1 年間同じ CVS を使用することに懸念を示さず、80%以上が CVS を友人や家族に勧めたと報告した。

➤ 結論

- ・ CVS は、避妊方法を変更する女性にとって有望な選択肢となる可能性がある。

<日本における臨床試験等※>

- 1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) PubMed で segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal system を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献のうち、本剤の有効性・安全性を主題とした文献を選定した (2025 年 7 月 29 日時点)。

- ① Micks EA, Jensen JT. A technology evaluation of Anovera: a segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal ring used to prevent pregnancy for up to one year. *Expert Opin Drug Deliv.* 2020 Jun;17(6):743-752. doi: 10.1080/17425247.2020.1764529. Epub 2020 May 15. PMID: 32410464.⁸⁾

本レビューでは、segesterone acetate 及び ethinyl estradiol を含有する避妊用膣リング (SA/EE CVR) の新規避妊法について、デリバリーシステムおよびホルモン成分を含めて概説し、市場の可能性、使用方法、薬物動態特性、ならびに臨床試験の結果 (有効性、出血のプロファイル、受容性、安全性) について述べる。SA/EE CVR は、初の長期使用可能なユーザー管理型ホルモン避妊デバイスである。出血パターンは年間を通じて非常に安定しており、使用中止率は極めて低い。有効性および安全性は、他の複合ホルモン避妊法と同等である。予定外のリング除去は避妊失敗のリスクを高める。21 日以上の連続使用や、月経量の減少など避妊以外の利点については、さらなる研究が必要である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) 該当なし

<日本における教科書等>

- 1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) **U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024.**¹⁾
本ガイドラインは、特定の医学的状態を有する方が各避妊法を安全に使用できるかを示すエビデンスに基づく適格基準を提供し、不要な医療上の障壁を低減しつつ、本人中心の避妊医療の提供を支援することを目的として策定されている。なお、本剤は複合ホルモン避妊薬の一つとして本ガイドラインに位置付けられている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

- 1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

望まない妊娠は本邦においても社会的な問題となっている。米国含め諸外国で実施された第3相臨床試験において本剤の有効性及び安全性が認められ^{2,3)}、米国とカナダにおいて避妊に対する適応症が認められていることから、避妊を本邦での適応症とすることは適切と考える。

<要望用法・用量について>

本薬剤が承認された各国で同様の投与量となっていることから、本邦でも同様の用法・用量とすることが適切と考えられる。なお、本邦で実施された臨床試験がないことから、国内臨床試験において日本人における安全性を確認する。

<臨床的位置づけについて>

CDC が定めるガイドラインにおいて、本剤は複合ホルモン避妊薬の一つとして記載されている¹⁾。本邦では、子宮内避妊器具、複合ホルモン避妊薬（低用量ピル）、バリア法（コンドーム）に分類される避妊法が利用可能であるが、本ガイドラインでは患者が持つ疾患や特性等の医学的条件を踏まえて適格性の高い避妊法を判断することが推奨されており、本邦未承認の膣内リングを開発することは望まない妊娠および妊娠に伴う様々なリスクの回避を望む女性の選択肢を増やすという観点で有用性がある。具体的には、本剤は、完全女性主導型の自己着脱可能、3週間の留置及び1週間の休薬サイクルで1年間継続使用可能（通院不要）の膣内リングであり、服薬アドヒアランスに懸念がある場合に低用量ピルよりも優先して推奨されると考えられる。また、子宮内避妊器具の導入には医師による医療処置を伴うことから、身体的な負担を望まない女性にも本剤が優先して推奨されることが考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

- 1) 本剤を使用する可能性のある女性の数は約 23 百人と推定される。15 歳から 49 歳を出産可能な年齢と仮定すると、日本の女性の総人口のうち 23,392 千人が該当する⁹⁾。ただし、本剤を使用する対象者はかなり限定されると考えられる。

6. 参考文献一覧

- 1) Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, et al., U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. MMWR Recomm Rep. 2024 Aug 8;73(4):1-126. doi: 10.15585/mmwr.rr7304a1. PMID: 39106314.
- 2) U.S. Food and Drug Administration. ANNOVERA™: Highlights of Prescribing Information. Reference ID: 4305085. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209627s000lbl.pdf
- 3) Health Canada, Product Monograph Including Patient Medication Information, PrRINGZA™ segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal system slow-release ring, 103 mg segesterone acetate and 17.4 mg ethinyl estradiol (to deliver 0.15 mg segesterone acetate and 0.013 mg ethinyl estradiol per day), vaginal, Submission Control Number: 279315, Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00078065.PDF
- 4) Chen MJ, Creinin MD, Turok DK, et al., Dose-finding study of a 90-day contraceptive vaginal ring releasing estradiol and segesterone acetate. Contraception. 2020 Sep;102(3):168-173. doi: 10.1016/j.contraception.2020.05.004. Epub 2020 May 19. Erratum in: Contraception. 2020 Dec;102(6):433. doi: 10.1016/j.contraception.2020.09.004. PMID: 32416145.
- 5) Gemzell-Danielsson K, Sitruk-Ware R, Creinin MD, et al., Segesterone acetate/ethinyl estradiol 12-month contraceptive vaginal system safety evaluation. Contraception. 2019 Jun;99(6):323-328. doi: 10.1016/j.contraception.2019.02.001. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30831102.
- 6) Archer DF, Merkatz RB, Bahamondes L, et al., Efficacy of the 1-year (13-cycle) segesterone acetate and ethinylestradiol contraceptive

vaginal system: results of two multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trials. *Lancet Glob Health*. 2019 Aug;7(8):e1054-e1064. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30265-7. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31231065.

- 7) Jensen JT, Archer DF, Westhoff CL, et al., Satisfaction with a Segesterone Acetate and Ethinyl Estradiol Contraceptive Vaginal System Among Recent Oral Contraceptive or Hormonal Contraceptive Vaginal Ring Users. *J Womens Health (Larchmt)*. 2023 Jul;32(7):808-815. doi: 10.1089/jwh.2022.0264. Epub 2023 May 29. PMID: 37253139.
- 8) Micks EA, Jensen JT. A technology evaluation of Annovera: a segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal ring used to prevent pregnancy for up to one year. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020 Jun;17(6):743-752. doi: 10.1080/17425247.2020.1764529. Epub 2020 May 15. PMID: 32410464.
- 9) 総務省統計局 人口推計（2024年（令和6年）10月1日現在） - 全国：年齢（各歳）、男女別人口 ・ 都道府県：年齢（5歳階級）、男女別人口 - [Online]. Available from: <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2024np/index.html> [cited: 2025 Sep 10].