

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

緊急避妊剤

**ノルレボ錠 1.5mg****NORLEVO®**

レボノルゲストレル錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 レボノルゲストレル 1.5mg
一般名	和名：レボノルゲストレル（JAN） 洋名：Levonorgestrel（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年12月8日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 発売年月日：2016年4月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社 提携：LABORATOIRE HRA PHARMA
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html">http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html</a>

本 IF は 2016 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IF の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

## [ I F の作成 ]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [ I F の発行 ]

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂・一部変更)

## 目 次

I. 概要に関する項目 .....	1	VI. 薬効薬理に関する項目 .....	17
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	2	2. 薬理作用 .....	17
II. 名称に関する項目 .....	3	VII. 薬物動態に関する項目 .....	19
1. 販売名 .....	3	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	19
2. 一般名 .....	3	2. 薬物速度論的パラメータ .....	20
3. 構造式又は示性式 .....	3	3. 吸収 .....	21
4. 分子式及び分子量 .....	3	4. 分布 .....	21
5. 化学名（命名法） .....	4	5. 代謝 .....	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	6. 排泄 .....	24
7. CAS登録番号 .....	4	7. トランスポーターに関する情報 .....	24
III. 有効成分に関する項目 .....	5	8. 透析等による除去率 .....	24
1. 物理化学的性質 .....	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	5	1. 警告内容とその理由 .....	25
3. 有効成分の確認試験法 .....	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	25
4. 有効成分の定量法 .....	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とそ	25
IV. 製剤に関する項目 .....	7	の理由 .....	25
1. 剤形 .....	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とそ	25
2. 製剤の組成 .....	7	の理由 .....	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	7	5. 慎重投与内容とその理由 .....	25
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	26
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8	7. 相互作用 .....	26
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	8	8. 副作用 .....	28
7. 溶出性 .....	8	9. 高齢者への投与 .....	33
8. 生物学的試験法 .....	8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	33
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	8	11. 小児等への投与 .....	34
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	34
11. 力価 .....	9	13. 過量投与 .....	34
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9	14. 適用上の注意 .....	34
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関	9	15. その他の注意 .....	34
する情報 .....	9	16. その他 .....	34
14. その他 .....	9	IX. 非臨床試験に関する項目 .....	35
V. 治療に関する項目 .....	10	1. 薬理試験 .....	35
1. 効能又は効果 .....	10	2. 毒性試験 .....	35
2. 用法及び用量 .....	10		
3. 臨床成績 .....	11		

X. 管理的事項に関する項目 .....	40
1. 規制区分 .....	40
2. 有効期間又は使用期限 .....	40
3. 貯法・保存条件 .....	40
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	40
5. 承認条件等.....	40
6. 包装.....	40
7. 容器の材質.....	40
8. 同一成分・同効薬.....	41
9. 国際誕生年月日 .....	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	41
11. 薬価基準収載年月日 .....	41
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容 .....	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容 .....	41
14. 再審査期間 .....	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	41
16. 各種コード .....	41
17. 保険給付上の注意 .....	42
X I . 文献.....	43
1. 引用文献 .....	43
2. その他の参考文献.....	44
X II . 参考資料.....	45
1. 主な外国での発売状況 .....	45
2. 海外における臨床支援情報 .....	45
X III . 備考 .....	46



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、合成黄体ホルモン（プロゲステロゲン）であるノルゲストレルの左旋性光学異性体レボノルゲストレルを有効成分とする、プロゲステロゲンのみからなる緊急避妊薬である。

ホルモン剤による緊急避妊法は、1960年代初頭から高用量エチニルエストラジオールの経口投与が利用され始めたが、悪心や嘔吐などの副作用が発現していた。1977年には副作用の軽減を目的としてエチニルエストラジオールと *dl*-ノルゲストレル配合薬を経口投与する Yuzpe 法が開発された。

レボノルゲストレルによる緊急避妊法は、WHOによって実施された2回の国際大規模多施設共同臨床試験の結果から、(1)レボノルゲストレルによるプロゲステロゲン単独療法は Yuzpe 法に比べて緊急避妊の効果が高く、安全性にも優れていること（WHO1998 試験）、(2)レボノルゲストレルの用法は12時間毎の分割投与〔0.75mg 製剤2錠を分割投与〕ではなく、単回投与〔1.5mg 製剤を1回投与〕での適用が可能であること（WHO2002 試験）が示されたことから、現在広く用いられている。

LABORATOIRE HRA PHARMA 社（HRA 社、フランス）は、レボノルゲストレルを1錠中0.75 mg 含有する経口製剤 NORLEVO® を開発した。同社は、Gedeon Richter 社のレボノルゲストレル錠（Postinor®\*）と NORLEVO®との生物学的同等性を検証して1999年4月16日にフランスで販売承認を取得し、2000年3月27日に EU における相互承認を取得している。その後、WHO が実施した1.5mg 単回経口投与の臨床試験結果（WHO2002 試験）に基づき、アドヒアランスの向上が期待できる1.5mg 製剤の承認を EU において2003年4月、フランスにおいて2004年4月に取得した。2013年12月現在、1.5mg 錠は Norlevo®、Norlevo-1®、Norlevo Uno®、PiDaNa®、Vikela®等の商品名で欧州、アジア、アフリカ等で承認されている。

株式会社そーせいはいは、HRA 社から NORLEVO®（0.75mg 製剤）を導入し、2011年2月に承認を取得、2011年5月よりあすか製薬が販売している。その後、あすか製薬が2014年1月に製造販売承認を承継した。一方、1.5mg 製剤については、2015年12月に承認を取得し、2016年4月より販売している。また、2016年6月に再審査結果が通知され、承認された効能・効果及び用法・用量に変更はなかった。

※：Postinor®は WHO1998 試験及び WHO2002 試験で使用された製剤である。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) NORLEVO®は、本邦で初めて承認された「緊急避妊」の効能・効果を有する経口避妊薬である。
- (2) 本剤は、緊急避妊における WHO のエッセンシャルドラッグ（必須医薬品）に指定されており、本剤による緊急避妊法は国際的にも標準的な方法である。
- (3) 本剤による避妊効果は、主として排卵抑制作用によるものと示唆されており、妊娠成立後（着床以降）の避妊効果は期待できない。
- (4) 国内臨床試験、海外臨床試験及び長年のレボノルゲストレル単独療法の海外における臨床使用経験の結果、緊急避妊法として従来用いられてきた Yuzpe 法と比較し、高い緊急避妊効果が確認・検証されている。
- (5) 国内の第Ⅲ相臨床試験において、性交後 72 時間以内に 0.75mg 製剤 2 錠（レボノルゲストレルとして 1.5mg）を 1 回経口投与した結果、解析対象例 63 例のうち、妊娠例は 1 例で、妊娠阻止率\*は 81.0%であった。また、海外臨床試験において、性交後 72 時間以内に他のレボノルゲストレル製剤（レボノルゲストレルとして 1.5mg）を 1 回投与した際の妊娠阻止率は 84%であった。
- (6) 製剤設計にあたっては、有効成分レボノルゲストレルが水に難溶性であることから、その溶解吸収性を向上させるために原薬結晶を微粉碎して溶解度、吸収性を高め、処方されている。その結果、80%以上のバイオアベイラビリティが得られている。
- (7) 1 回 1 錠服用（1.5mg 製剤）にすることで、アドヒアランス向上が期待される。
- (8) 副作用は承認時までの国内臨床試験において 65 例中 47 例（72.6%）にみられ、主な副作用は、消退出血、不正子宮出血、頭痛、悪心、倦怠感、傾眠であった。使用成績調査において 578 例中 46 例（7.96%）にみられ、主な副作用は、悪心、下腹部痛、頭痛、傾眠、不正子宮出血であった。

\*：妊娠阻止率：月経周期日ごとの妊娠確率<sup>1)</sup>から求めた妊娠予定数を用いて算出した値



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ノルレボ<sup>®</sup>錠 1.5mg

#### (2) 洋名

NORLEVO<sup>®</sup>

#### (3) 名称の由来

本剤の有効成分 Levonorgestrel のステム部分 gestrel を除く前半部分を転倒し、ノルゲストレルの左旋性 (levo 体) 光学異性体であることを示す、NorLevo と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

レボノルゲストレル (JAN)

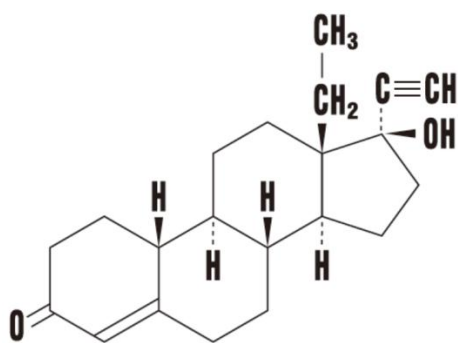
#### (2) 洋名 (命名法)

Levonorgestrel (JAN、INN)

#### (3) ステム

プロゲストーゲン (ステロイド) : gest(x)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

分子量 : 312.45

5. 化学名 (命名法)

$18\alpha$ -Homo-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one (CAS)

(-)-13 $\beta$ -Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : SOH-150

7. CAS登録番号

797-63-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

ジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：232～239℃（ただし、融点の範囲は4℃以内）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -30 \sim -35^\circ$ （0.2g、ジクロロメタン、20mL、100mm）

結晶多形：結晶多形を認めない。

粒度分布：粒子径 5 $\mu$ m 以下 50%以上

粒子径 10 $\mu$ m 以下 85%以上

粒子径 30 $\mu$ m 以上 0%

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
25 $\pm$ 2℃	60 $\pm$ 5%RH	遮光	気密	60 カ月	変化なし
40 $\pm$ 2℃	75 $\pm$ 5%RH	遮光	気密	6 カ月	変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）




#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	外形		
		表	側面	裏
ノルレボ錠 1.5mg	白色素錠			
		直径約 7mm	厚さ約 3.6mm	重量 140mg

#### (2) 製剤の物性

硬度：約 50N (35～70N)

崩壊性：10 分以内

#### (3) 識別コード

NL1.5 (PTP シート裏面、錠剤表裏面)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中 レボノルゲストレルを 1.5mg 含有

#### (2) 添加物

乳糖水和物、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

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>#</sup> (国内実施)		25±2°C、60±5%RH	PTP/箱	36 カ月	6 カ月まで変化なし (継続中)
加速試験 <sup>#</sup>		40±2°C、75±5%RH	PTP/箱	6 カ月	変化なし
苛酷試験	温度	50±2°C	PTP/箱	4 週間	変化なし
		60±2°C	PTP/箱	4 週間	変化なし
	湿度	25±2°C、90±5%RH	PTP/箱	1 週間	変化なし
	光	200W・hr/m <sup>2</sup> 以上、 温湿度はなりゆき	無包装	120 万 lx・hr	類縁物質が顕著に増加し、 含量が低下
			PTP	120 万 lx・hr	変化なし
			PTP/箱	120 万 lx・hr	変化なし

試験項目：# 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、微生物限度、溶出性、定量

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 7. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法（パドル法、75rpm）により試験を行うとき、これに適合する（本品の30分間の溶出率は75%以上である）。

条件：回転数 75rpm

試験液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1→400）

分析法：液体クロマトグラフィー

なお、ノルレボ錠 1.5mg は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い実施した溶出試験より、ノルレボ錠 0.75mg との生物学的同等性が確認されている。

#### 8. 生物学的試験法

微生物限度試験

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 液体クロマトグラフィー
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

以下の分解物が混入する可能性がある。

6 $\beta$ -hydroxy levonorgestrel

10 $\beta$ -hydroxy levonorgestrel

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 緊急避妊

##### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤投与により完全に妊娠を阻止することはできない（「3. 臨床成績」の項参照）。
- (2) 本剤は、避妊措置に失敗した又は避妊措置を講じなかった性交後に緊急的に用いるものであり、通常の経口避妊薬のように計画的に妊娠を回避するものではない（「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）。

##### (解説)

- 1) 国内臨床試験<sup>2)</sup>において、性交後 72 時間以内に 0.75mg 製剤 2 錠（レボノルゲストレルとして 1.5mg）を 1 回投与した結果、解析対象 63 例のうち、妊娠例は 1 例で、妊娠阻止率は 81.0% であり、また、海外臨床試験<sup>3)</sup>において、性交後 72 時間以内に他のレボノルゲストレル製剤 1.5mg を 1 回投与した妊娠症例率は 1.34%、妊娠阻止率は 84%と報告されており、本剤の投与によって、妊娠を完全に阻止することは出来ないことから、その旨、注意喚起した。
- 2) 妊娠を望まない場合は、コンドーム、低用量経口避妊薬又は子宮内避妊用具（IUD）等の使用による計画的な避妊を指導すべきであるが、避妊具の装着不備や低用量経口避妊薬の服用忘れ等、避妊措置に失敗した又は避妊措置を講じなかった場合に限って本剤を緊急的に用いるよう、注意喚起した。

### 2. 用法及び用量

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

##### <用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を投与する際には、できる限り速やかに服用するよう指導すること。

##### (解説)

海外臨床試験<sup>3)</sup>において、性交後 72 時間以内に他のレボノルゲストレル製剤 1.5mg を 1 回投与した際の妊娠阻止率は 84%であるが、72 時間を超えて本剤を服用した場合には 63%に減弱する傾向があると報告されていることから、本剤は、遅くとも 72 時間以内に投与するよう注意喚起した。



### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

○：評価資料（主要な評価の対象資料を含む） △：参考資料

	試験名 (実施国) [試験デザイン]	相	試験の目的	投与対象	有効性	安全性	投与群及び用法・用量（症例数）（いずれも経口投与）
海外	MR37/98 試験 (南アフリカ) [無作為化二重盲検 交差比較]	I	生物学的 同等性	白人健康 男性志願者	—	—	LNG0.75mg 錠(Vikela®1 錠、 Positonor®1 錠) (12 例)
	HRA-99-101 試験 (南アフリカ) [無作為化オープン 比較]	I	薬物動態	白人健康 女性志願者	—	—	LNG0.75mg 錠 1 錠 2 回 (12 時間間隔) LNG0.75mg 錠 1 錠 1 回 LNG0.75mg 錠 1 錠 2 回 (24 時間間隔) (各 8 例)
	PPC2002 試験 (ドミニカ) [オープン比較]	I	薬物動態	白人健康 女性志願者	—	—	LNG0.75mg 錠 1 錠 2 回 (12 時間間隔) LNG0.75mg 錠 1 錠 2 回 (24 時間間隔) LNG0.75mg 錠 2 錠 1 回 (各 5 例)
	WHO1998 試験 (14 カ国*) [無作為化二重盲検 比較]	III	有効性 安全性	性交後 72 時間 以内の女性	△	△	LNG0.75mg 錠 1 錠 2 回 (12 時間間隔) (1,001 例) EE0.05mg・LNG0.25mg2 錠 2 回 (12 時間間隔) (997 例)
	WHO2002 試験 (10 カ国**) [無作為化二重盲検 比較]	III	有効性 安全性	性交後 120 時 間以内の女性	○	○	LNG0.75mg 錠 1 錠 2 回 (12 時間間隔) (1,377 例) LNG0.75mg2 錠 1 回 (1,379 例) MFP5mg 錠 2 錠 1 回 (1,380 例)
	UK/Norlevo/98/001 (英国) [非盲検]	III	有効性 安全性	性交後 72 時間 以内の女性	△	△	LNG0.75mg 錠 1 錠 2 回 (12 時間間隔) (393 例)
日本	075-01 試験 (日本) [無作為化二重盲検 プラセボ対照比較]	I	薬物動態 安全性	日本人健康 女性志願者	—	○	LNG0.75mg 錠 1 錠 1 回 (8 例) プラセボ 1 錠 1 回 (3 例) LNG0.75mg 錠 1 錠 2 回 (12 時間間隔) (8 例) プラセボ 1 錠 2 回 (12 時間間隔) (3 例) LNG0.75mg 錠 2 錠 1 回(8 例) プラセボ 2 錠 1 回(3 例)
	075-02 試験 (日本) [非盲検]	III	有効性 安全性	性交後 72 時間 以内の女性	○	○	LNG0.75mg 錠 2 錠 1 回 (65 例)

\*：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

\*\*：中国、フィンランド、グルジア、ハンガリー、インド、モンゴル、スロベニア、スウェーデン、スイス、英国

LNG：レボノルゲストレル

EE：エチニルエストラジオール

MFP：ミフェプリストン [妊娠 49 日（7 週）までの子宮内妊娠中絶薬。本邦未承認。]

## (2) 臨床効果

### 1) 国内臨床試験 (075-02 試験)<sup>2)</sup>

国内第Ⅲ相臨床試験において、性交後 72 時間以内に 0.75mg 製剤 2 錠 (レボノルゲストレルとして 1.5mg) を 1 回経口投与した結果、解析対象例 63 例のうち、妊娠例は 1 例で、妊娠阻止率は 81.0%であった。

### 2) 海外臨床試験 (WHO2002 試験)<sup>3)</sup>

海外臨床試験において、性交後 72 時間以内に他のレボノルゲストレル製剤 1.5mg を 1 回経口投与した際の妊娠率及び妊娠阻止率は以下のように報告されている。

投与日	妊娠率 (妊娠例数/評価症例数)	妊娠阻止率
性交後 1~3 日 (0~72 時間)	1.34% (16/1198)	84%

## (3) 臨床薬理試験

### 1) MR37/98 試験<sup>4)</sup>

白人健康男性志願者 12 例を対象に、クロスオーバー法にて 0.75mg 製剤 (Vikela®) 又はその他のレボノルゲストレル製剤<sup>注)</sup> を 1 錠 1 回経口投与し、血漿中レボノルゲストレルの薬物動態パラメータを比較した結果、試験期間中に重篤な有害事象は認められず、両製剤間で生物学的同等性が認められた。

注) WHO1998 試験及び WHO2002 試験で使用された製剤である。

### 2) HRA-99-101 試験<sup>5)</sup>

白人健康女性志願者 24 例 (各用法・用量とも 8 例) を対象に、0.75mg 製剤 1 錠 1 回経口投与、0.75mg 製剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与及び 0.75mg 製剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与における血漿中レボノルゲストレルの薬物動態を比較した結果、1 回目投与から 24 時間後においても血漿中レボノルゲストレル濃度は検出限界値以上に維持され、重篤な有害事象は認められなかった。

### 3) PPC2002 試験<sup>6)</sup>

白人健康女性志願者 5 例を対象に、同一被験者 5 例に 0.75mg 製剤 2 錠 1 回経口投与、0.75mg 製剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、0.75mg 製剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与した場合の血清中レボノルゲストレルの薬物動態を比較した結果、0.75mg 製剤 2 錠 1 回経口投与と 0.75mg 製剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与間で同様の AUC が得られた。安全性においても用法・用量間で大きく異なることはなかった。これらから、0.75mg 製剤の投与は 2 回 (各 0.75mg) に分割経口投与する必要はなく、1 回 (1.5mg) 経口投与でも臨床的有効性が得られることが期待できた。

### 4) 075-01 試験<sup>7)</sup>

日本人健康女性志願者 24 例 (各用法・用量とも 8 例) を対象に、0.75mg 製剤 2 錠 1 回経口投与、0.75mg 製剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、0.75mg 製剤 1 錠 1 回経口投与における血漿中レボノルゲストレルの薬物動態を比較した結果、0.75mg 製剤 2 錠 1 回経口投与と 1

錠 12 時間間隔 2 回経口投与間で同様の AUC が得られたことから、0.75mg 製剤 2 錠 1 回経口投与と 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与とで同様の臨床的有効性が得られることが期待できた。

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

###### ① WHO1998 試験<sup>8)</sup> (外国人データ)

目的	LNG (レボノルゲストレル) 0.75mg 錠の 2 回投与 (12 時間間隔) の安全性及び有効性を Yuzpe 法と比較し評価する。
試験デザイン	無作為化多施設共同二重盲検並行群間比較
対象	緊急避妊を必要とする女性
被験者数	LNG 群 : 1,001 例 Yuzpe 法群 : 997 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 月経周期が 24~42 日で安定している</li> <li>・ 投与開始前 72 時間に 1 回の十分な避妊措置を講じない性交を経験している</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ホルモン系避妊薬使用後に、1 回以上の安定した月経周期がなかった</li> <li>・ 妊娠後、1 回以上の安定した月経周期がなかった</li> <li>・ 授乳婦</li> <li>・ 治験開始時期の月経周期中にホルモン系避妊薬を使用した</li> <li>・ 前回の月経終了日が不明である</li> </ul>
試験方法	Yuzpe 法 (エチニルエストラジオール 50µg+LNG 0.25mg を含有する配合錠 2 錠を 12 時間間隔で 2 回投与) 又は LNG 錠 0.75mg (Gedeon Richter 社製) 1 錠を 12 時間間隔で 2 回投与する。
評価項目	有効性 : 妊娠例数 (妊娠率)、妊娠予定数、妊娠阻止率 安全性 : 副作用、月経時の出血パターン

結果	有効性	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Yuzpe 法群</th> <th>LNG 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>登録例数</td> <td>997</td> <td>1,001</td> </tr> <tr> <td>除外例数*</td> <td>18</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>妊娠例数</td> <td>31</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>妊娠例数/評価例数</td> <td>31/979</td> <td>11/976</td> </tr> <tr> <td>妊娠率 (95%CI)</td> <td>3.2% (2.2~4.5)</td> <td>1.1% (0.6~2.0)</td> </tr> <tr> <td>相対リスク</td> <td>1.0</td> <td>0.36 (0.18~0.70)</td> </tr> <tr> <td>予想妊娠例数**</td> <td>72.0</td> <td>75.3</td> </tr> <tr> <td>妊娠阻止率 (95%CI)</td> <td>57% (39~71)</td> <td>85% (74~93)</td> </tr> <tr> <td>平均妊娠率</td> <td>43%</td> <td>15%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 追跡不能症例で、主要解析から除外された症例数 ** : Wilcox の変法に基づく周期日ごとの妊娠確率を用いて求めた予想妊娠例数</p>		Yuzpe 法群	LNG 群	登録例数	997	1,001	除外例数*	18	25	妊娠例数	31	11	妊娠例数/評価例数	31/979	11/976	妊娠率 (95%CI)	3.2% (2.2~4.5)	1.1% (0.6~2.0)	相対リスク	1.0	0.36 (0.18~0.70)	予想妊娠例数**	72.0	75.3	妊娠阻止率 (95%CI)	57% (39~71)	85% (74~93)	平均妊娠率	43%	15%								
		Yuzpe 法群	LNG 群																																					
登録例数	997	1,001																																						
除外例数*	18	25																																						
妊娠例数	31	11																																						
妊娠例数/評価例数	31/979	11/976																																						
妊娠率 (95%CI)	3.2% (2.2~4.5)	1.1% (0.6~2.0)																																						
相対リスク	1.0	0.36 (0.18~0.70)																																						
予想妊娠例数**	72.0	75.3																																						
妊娠阻止率 (95%CI)	57% (39~71)	85% (74~93)																																						
平均妊娠率	43%	15%																																						
	安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用</th> <th colspan="2">% with symptom (95% CI)</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>Yuzpe 法群 (n=979)</th> <th>LNG 群 (n=977)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>50.5 (47.3 - 53.6)</td> <td>23.1 (20.5 - 25.9)</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>18.8 (16.4 - 21.4)</td> <td>5.6 (4.3 - 7.3)</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>16.7 (14.4 - 19.1)</td> <td>11.2 (9.3 - 13.3)</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>28.5 (25.7 - 31.4)</td> <td>16.9 (14.6 - 19.4)</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>20.2 (17.8 - 22.9)</td> <td>16.8 (14.5 - 19.3)</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>乳房圧痛</td> <td>12.1 (10.1 - 14.3)</td> <td>10.8 (8.9 - 12.9)</td> <td>0.40</td> </tr> <tr> <td>下腹部痛</td> <td>20.9 (18.4 - 23.6)</td> <td>17.6 (15.3 - 20.1)</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>その他副作用*</td> <td>16.7 (14.4 - 19.1)</td> <td>13.5 (11.4 - 15.8)</td> <td>0.06</td> </tr> </tbody> </table> <p>p 値 : 症状毎の群間比較 * : 大部分が下痢で、その他は不規則的出血又は点状出血</p>	副作用	% with symptom (95% CI)		p 値	Yuzpe 法群 (n=979)	LNG 群 (n=977)	悪心	50.5 (47.3 - 53.6)	23.1 (20.5 - 25.9)	<0.01	嘔吐	18.8 (16.4 - 21.4)	5.6 (4.3 - 7.3)	<0.01	浮動性めまい	16.7 (14.4 - 19.1)	11.2 (9.3 - 13.3)	<0.01	疲労	28.5 (25.7 - 31.4)	16.9 (14.6 - 19.4)	<0.01	頭痛	20.2 (17.8 - 22.9)	16.8 (14.5 - 19.3)	0.06	乳房圧痛	12.1 (10.1 - 14.3)	10.8 (8.9 - 12.9)	0.40	下腹部痛	20.9 (18.4 - 23.6)	17.6 (15.3 - 20.1)	0.07	その他副作用*	16.7 (14.4 - 19.1)	13.5 (11.4 - 15.8)	0.06
副作用	% with symptom (95% CI)			p 値																																				
	Yuzpe 法群 (n=979)	LNG 群 (n=977)																																						
悪心	50.5 (47.3 - 53.6)	23.1 (20.5 - 25.9)	<0.01																																					
嘔吐	18.8 (16.4 - 21.4)	5.6 (4.3 - 7.3)	<0.01																																					
浮動性めまい	16.7 (14.4 - 19.1)	11.2 (9.3 - 13.3)	<0.01																																					
疲労	28.5 (25.7 - 31.4)	16.9 (14.6 - 19.4)	<0.01																																					
頭痛	20.2 (17.8 - 22.9)	16.8 (14.5 - 19.3)	0.06																																					
乳房圧痛	12.1 (10.1 - 14.3)	10.8 (8.9 - 12.9)	0.40																																					
下腹部痛	20.9 (18.4 - 23.6)	17.6 (15.3 - 20.1)	0.07																																					
その他副作用*	16.7 (14.4 - 19.1)	13.5 (11.4 - 15.8)	0.06																																					

## ② WHO2002 試験<sup>3)</sup> (外国人データ)

目的	緊急避妊に対する MFP (ミフェプリストン) 10mg 投与、LNG (レボノルゲストレル) 0.75mg 2錠 1回投与及び LNG 0.75mg 2回投与 (12時間間隔) の安全性及び有効性を比較する。
試験デザイン	無作為化多施設共同二重盲検
対象	緊急避妊を必要とする女性
被験者数	MFP 10mg 投与群 : 1,380 例 LNG 錠 1.5mg (Gedeon Richter 社製) 1回投与群 : 1,379 例 LNG 錠 0.75mg (Gedeon Richter 社製) 2回投与群 : 1,377 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 月経周期が 24~42 日で安定している</li> <li>・ 治験薬の投与と同時期の性周期中、性交しないことに同意できる</li> <li>・ 妊娠検査により妊娠していないことが確認されている</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦</li> <li>・ 授乳婦</li> <li>・ 現性周期においてホルモン系避妊剤使用中である</li> <li>・ リズム法を実施している</li> <li>・ 前回の月経終了日が不明である</li> <li>・ MFP に対しアレルギーを持っている</li> </ul>

試験方法	<table border="1" data-bbox="566 183 1356 439"> <tr> <td></td> <td colspan="2">1回目投与</td> <td colspan="2">2回目投与</td> </tr> <tr> <td>MFP 10mg 投与群</td> <td colspan="2">MFP5mg 2錠、 LNG プラセボ 2錠</td> <td colspan="2">LNG プラセボ 1錠</td> </tr> <tr> <td>LNG 1.5mg 1回投与群</td> <td colspan="2">LNG0.75mg 2錠、 MFP プラセボ 2錠</td> <td colspan="2">LNG プラセボ 1錠</td> </tr> <tr> <td>LNG 0.75mg 2回投与群</td> <td colspan="2">LNG0.75mg 1錠、 LNG プラセボ 1錠、 MFP プラセボ 2錠</td> <td colspan="2">LNG0.75mg 1錠</td> </tr> </table>							1回目投与		2回目投与		MFP 10mg 投与群	MFP5mg 2錠、 LNG プラセボ 2錠		LNG プラセボ 1錠		LNG 1.5mg 1回投与群	LNG0.75mg 2錠、 MFP プラセボ 2錠		LNG プラセボ 1錠		LNG 0.75mg 2回投与群	LNG0.75mg 1錠、 LNG プラセボ 1錠、 MFP プラセボ 2錠		LNG0.75mg 1錠																		
	1回目投与		2回目投与																																								
MFP 10mg 投与群	MFP5mg 2錠、 LNG プラセボ 2錠		LNG プラセボ 1錠																																								
LNG 1.5mg 1回投与群	LNG0.75mg 2錠、 MFP プラセボ 2錠		LNG プラセボ 1錠																																								
LNG 0.75mg 2回投与群	LNG0.75mg 1錠、 LNG プラセボ 1錠、 MFP プラセボ 2錠		LNG0.75mg 1錠																																								
評価項目	有効性：妊娠例数（妊娠率）、妊娠予定数、妊娠阻止率 安全性：投与後1週間以降の副作用、投与後の月経開始時期																																										
結果	有効性	(1) 妊娠率及び妊娠阻止率：有効性解析対象集団 （性交から投与開始までが120時間以内）																																									
		<table border="1" data-bbox="526 683 1396 1086"> <thead> <tr> <th></th> <th>MFP</th> <th>LNG (1.5mg×1回)</th> <th>LNG (0.75mg×2回)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>登録症例数</td> <td>1,380</td> <td>1,379</td> <td>1,377</td> </tr> <tr> <td>除外例数*</td> <td>20</td> <td>22</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>妊娠例数</td> <td>21</td> <td>20</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>妊娠例数/評価例数</td> <td>21/1,359**</td> <td>20/1,356**</td> <td>24/1,356***</td> </tr> <tr> <td>妊娠率</td> <td>1.55%</td> <td>1.47%</td> <td>1.77%</td> </tr> <tr> <td>相対リスク(95%CI)</td> <td>1 0.87(0.49-1.56)</td> <td>0.95(0.52-1.75) 0.83(0.46-1.50)</td> <td>1.15(0.64-2.05) 1</td> </tr> <tr> <td>予想妊娠例数</td> <td>108</td> <td>111</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>妊娠阻止率(95%CI)</td> <td>81%(69.2-87.8)</td> <td>82%(70.9-88.7)</td> <td>77%(64.9-85.4)</td> </tr> </tbody> </table>							MFP	LNG (1.5mg×1回)	LNG (0.75mg×2回)	登録症例数	1,380	1,379	1,377	除外例数*	20	22	19	妊娠例数	21	20	24	妊娠例数/評価例数	21/1,359**	20/1,356**	24/1,356***	妊娠率	1.55%	1.47%	1.77%	相対リスク(95%CI)	1 0.87(0.49-1.56)	0.95(0.52-1.75) 0.83(0.46-1.50)	1.15(0.64-2.05) 1	予想妊娠例数	108	111	106	妊娠阻止率(95%CI)	81%(69.2-87.8)	82%(70.9-88.7)	77%(64.9-85.4)
	MFP	LNG (1.5mg×1回)	LNG (0.75mg×2回)																																								
登録症例数	1,380	1,379	1,377																																								
除外例数*	20	22	19																																								
妊娠例数	21	20	24																																								
妊娠例数/評価例数	21/1,359**	20/1,356**	24/1,356***																																								
妊娠率	1.55%	1.47%	1.77%																																								
相対リスク(95%CI)	1 0.87(0.49-1.56)	0.95(0.52-1.75) 0.83(0.46-1.50)	1.15(0.64-2.05) 1																																								
予想妊娠例数	108	111	106																																								
妊娠阻止率(95%CI)	81%(69.2-87.8)	82%(70.9-88.7)	77%(64.9-85.4)																																								
		*：追跡不能症例で、主要解析から除外された症例数 **：1例は月経開始予定日以降に十分な避妊措置を講じない性交があり、除外された ***：2例は月経開始予定日以降に十分な避妊措置を講じない性交があり、除外された																																									
		(2) 性交から投与開始までの時間別妊娠率及び妊娠阻止率																																									
		<table border="1" data-bbox="518 1243 1404 1624"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">MFP</th> <th colspan="2">LNG (1.5mg×1回)</th> <th colspan="2">LNG (0.75mg×2回)</th> </tr> <tr> <th>1～3日</th> <th>4～5日</th> <th>1～3日</th> <th>4～5日</th> <th>1～3日</th> <th>4～5日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>妊娠例数 /評価例数</td> <td>18/1,215</td> <td>3/137</td> <td>16/1,198</td> <td>4/150</td> <td>20/1,183</td> <td>4/164</td> </tr> <tr> <td>妊娠率</td> <td>1.48%</td> <td>2.19%</td> <td>1.34%</td> <td>2.67%</td> <td>1.69%</td> <td>2.44%</td> </tr> <tr> <td>妊娠阻止率 (95%CI)</td> <td>82% (70.5～ 89.0)</td> <td>58% (-23.8～ 86.0)</td> <td>84% (73.0～ 90.5)</td> <td>63% (1.5～ 85.7)</td> <td>79% (66.2～ 86.8)</td> <td>60% (-5.9～ 84.6)</td> </tr> </tbody> </table>							MFP		LNG (1.5mg×1回)		LNG (0.75mg×2回)		1～3日	4～5日	1～3日	4～5日	1～3日	4～5日	妊娠例数 /評価例数	18/1,215	3/137	16/1,198	4/150	20/1,183	4/164	妊娠率	1.48%	2.19%	1.34%	2.67%	1.69%	2.44%	妊娠阻止率 (95%CI)	82% (70.5～ 89.0)	58% (-23.8～ 86.0)	84% (73.0～ 90.5)	63% (1.5～ 85.7)	79% (66.2～ 86.8)	60% (-5.9～ 84.6)		
	MFP		LNG (1.5mg×1回)		LNG (0.75mg×2回)																																						
	1～3日	4～5日	1～3日	4～5日	1～3日	4～5日																																					
妊娠例数 /評価例数	18/1,215	3/137	16/1,198	4/150	20/1,183	4/164																																					
妊娠率	1.48%	2.19%	1.34%	2.67%	1.69%	2.44%																																					
妊娠阻止率 (95%CI)	82% (70.5～ 89.0)	58% (-23.8～ 86.0)	84% (73.0～ 90.5)	63% (1.5～ 85.7)	79% (66.2～ 86.8)	60% (-5.9～ 84.6)																																					

安全性	MFP 群	LNG 群 (1.5 mg × 1)	LNG 群 (0.75 mg × 2)	p 値
	悪心	196/1,364 (14%)	189/1,359 (14%)	199/1,361 (15%)
嘔吐	12/1,364 ( 1%)	19/1,359 ( 1%)	19/1,361 ( 1%)	0.37
下痢	61/1,364 ( 5%)	53/1,359 ( 4%)	44/1,361 ( 3%)	0.24
疲労	208/1,364 (15%)	184/1,359 (14%)	182/1,361 (13%)	0.30
浮動性めまい	123/1,364 ( 9%)	132/1,359 (10%)	126/1,361 ( 9%)	0.82
頭痛	140/1,364 (10%)	142/1,359 (10%)	130/1,361 (10%)	0.71
乳房圧痛	114/1,364 ( 8%)	113/1,359 ( 8%)	115/1,361 ( 8%)	0.99
下腹部痛	191/1,364 (14%)	183/1,359 (14%)	198/1,361 (15%)	0.72
不正子宮出血	258/1,364 (19%)	426/1,359 (31%)	426/1,361 (31%)	<0.0001
遅延月経 (7日間以上)	118/1,327 ( 9%)	62/1,334 ( 5%)	63/1,332 ( 5%)	<0.0001

p 値：多重性に対して Bonferroni の調整を行った

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

#### 使用成績調査

使用成績調査において 570 例中妊娠例は 4 例であり、妊娠率は 0.70% で、妊娠阻止率は 90.8% であった。妊娠例 4 例のうち 3 例は本剤服用日と排卵日が近く（予測排卵日の翌日～3 日後に服用）、1 例は月経周期が不順（排卵日に服用）であり、これらの症例では十分な排卵抑制ができなかったものと考えられた。

副作用は、578 例中 46 例（7.96%）に認められ、主な副作用は、悪心、下腹部痛、頭痛、傾眠、不正子宮出血であった。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ノルゲストレル（合成黄体ホルモン）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>9)、10)</sup>

本剤（レボノルゲストレル、LNG）の子宮内膜に及ぼす作用、脱落膜腫形成に及ぼす作用、受精卵着床に及ぼす作用、子宮頸機能に及ぼす作用及び排卵・受精に及ぼす作用に関する各種非臨床試験を行った結果、本剤は主として排卵抑制作用により避妊効果を示すことが示唆され、その他に受精阻害作用及び受精卵着床阻害作用も関与する可能性が考えられた。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ウサギにおける排卵抑制に関する試験<sup>9)</sup>

成熟雌性ウサギ（2～3kg）を精管切断した雄性ウサギと不妊交尾させ、不妊交尾後 27 日目にレボノルゲストレルあるいは合成黄体ホルモンであるノルエチステロンを単回経口投与した。同 28 日目に繁殖力のある雄と交尾させ、24 時間後に屠殺して卵巣内の破裂卵胞数及び卵管中の卵数を計測した結果、レボノルゲストレル 1,000µg/匹が投与された全て（4 匹）に排卵抑制が観察された。同様に、ノルエチステロン 4,000µg/匹では 4 匹中 2 匹に排卵抑制が観察された。

##### 2) ウサギにおける子宮内膜に関する試験（McPhail 試験）<sup>9)</sup>

未成熟雌性チンチラウサギ（600～1,050g）に安息香酸エストラジオール 2µg/匹を 8 日間反復皮下投与した後、レボノルゲストレルあるいはノルエチステロンを 6 日間にわたり計 10 回反復経口投与した。子宮腺の発達をスコア化（McPhail スコア）した結果、レボノルゲストレルの反復経口投与（総投与量 60µg/匹以上）により、子宮腺の発達が認められた。一方、ノルエチステロンでは総投与量 1,000µg/匹で子宮腺の発達が認められた。

##### 3) ウサギにおける子宮内膜に関する試験（McGinty 試験）<sup>9)</sup>

未成熟雌性チンチラウサギ（750～1,100g）に安息香酸エストラジオール 5µg/匹を 3 回皮下投与した後、レボノルゲストレルあるいはノルエチステロンを子宮内に単回投与した。72 時間後に子宮内膜の変化をスコア化（McPhail に準じた子宮内膜所見スコア）した結果、レボノルゲストレルは 20µg/匹で 4 匹中 2 匹に子宮内膜の分泌期変化を誘発した（スコア 2）。一方、ノルエチステロン 10µg/匹には作用が認められなかった。

##### 4) マウスにおける脱落膜腫形成に関する試験<sup>9)</sup>

雌性マウスの卵巣を摘出し（1 日目）、6 日目に子宮をナイロン糸で傷害した。レボノルゲストレルあるいはノルエチステロンを 5 日目から 8 日目まで 4 日間反復経口投与し、9 日目に子宮重量の測定及び組織学的に脱落膜腫様変化のスコア化（0～4）を行った結果、レボノル

ゲストレルは、ノルエチステロンより低用量の 250 $\mu$ g/匹/日以上で脱落膜腫形成作用を示した。

#### 5) 子宮頸機能に関する試験<sup>9)</sup>

成熟雌性ウサギ (2~2.5kg) を精管切断した雄性ウサギと不妊交尾させた。不妊交尾後 26 日目に雄性ウサギから回収した精液を腔内に注入するとともに、排卵を促すためヒト絨毛性ゴナドトロピンを静脈内投与した。レボノルゲストレルあるいはノルエチステロンを不妊交尾後 20 日目から 27 日目まで連続経口投与し、28 日目にウサギを屠殺して卵巣内の破裂卵胞数、生殖管内の卵数及び受精卵数を計測した結果、ヒト絨毛性ゴナドトロピンを処置した成熟雌性ウサギで、レボノルゲストレルは破裂卵胞数及び排卵数には影響しなかったが、1,000 $\mu$ g/匹/日で受精率を低下させた。レボノルゲストレルにより子宮頸管を通過する精子の遊走抑制によるものと示唆された。一方、ノルエチステロンは 8,000 $\mu$ g/匹/日においても受精率を低下させなかった。

#### 6) ヒヒにおける避妊作用に関する試験<sup>10)</sup>

性皮<sup>注)</sup>の最大腫脹期にある雌性ヒヒを雄性ヒヒのケージに 6 時間入れた後、6 時間以内にレボノルゲストレル単回経口投与した。その後性皮の変化あるいは月経を観察した結果、交尾直後の雌性ヒヒにレボノルゲストレルの 400 $\mu$ g/匹を単回経口投与することにより、避妊作用が認められたが、性周期の乱れは観察されなかった。

注) 雌性ヒヒの臀部にみられる赤い風船のような丸いもので、外部生殖器 (外陰部) にあたる。発情期には風船のように膨らみ、雄ヒヒの性欲を高めて交尾にいたる。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>7)</sup>

日本人健康成人女性 8 例に 0.75mg 製剤 2 錠（レボノルゲストレルとして 1.5mg）を単回経口投与した場合の  $T_{max}$  は  $2.88 \pm 2.03$  時間（平均値±標準偏差）であった。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>7)</sup>

日本人健康成人女性 8 例に 0.75mg 製剤 2 錠（レボノルゲストレルとして 1.5mg）を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度は下表及び下図に示す。

$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-120}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
$23.87 \pm 8.01$	$2.88 \pm 2.03$	$435.66 \pm 115.44$	$24.72 \pm 3.49$

(mean±S.D., n=8)

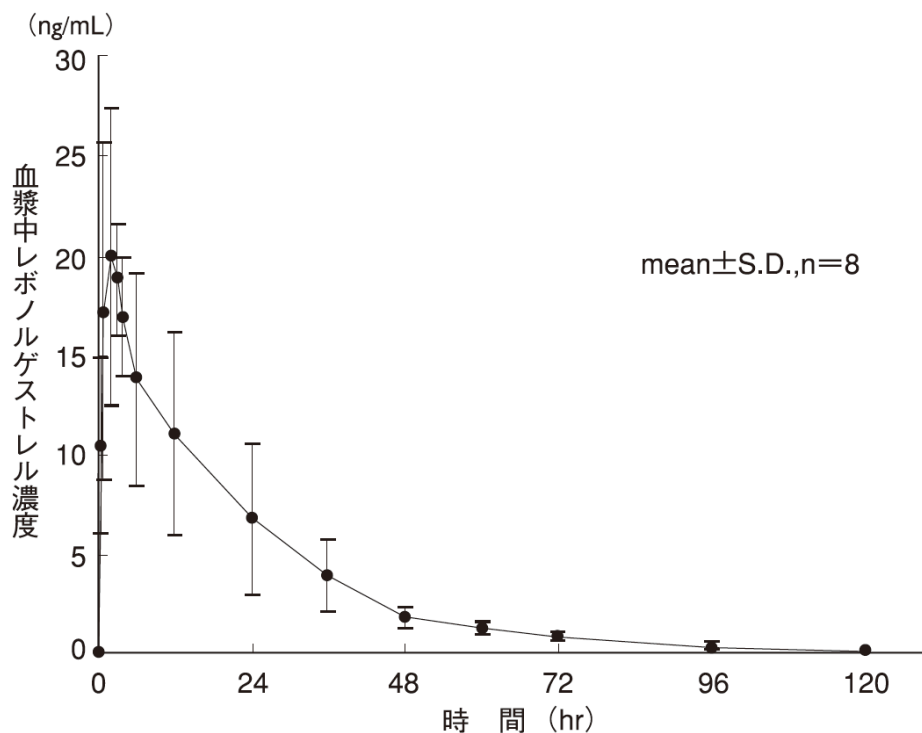


図 レボノルゲストレルの血漿中濃度

#### (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

食事の影響：該当資料なし

併用薬の影響：「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

<参考> 外国人でのデータ

健康女性志願者 3 例を対象に 30 $\mu$ g の <sup>3</sup>H-レボノルゲストレルを 4 日間のウォッシュアウト期間で経口投与及び静脈内投与し、レボノルゲストレルのバイオアベイラビリティについて検討した。血漿中レボノルゲストレル濃度は、ラジオイムノアッセイ法により測定され、薬物動態パラメータは、静脈内投与の場合を 3-コンパートメントモデル、経口投与の場合を 2-コンパートメントモデルとして算出された<sup>11)</sup>。

健康女性志願者 5 例を対象として、クロスオーバー法にて、0.75mg 製剤 1 錠 12 時間間隔 2 回経口投与、0.75mg 製剤 1 錠 24 時間間隔 2 回経口投与及び 0.75mg 製剤 2 錠 1 回経口投与の血清中 LNG の薬物動態について検討した。血清中レボノルゲストレル濃度はラジオイムノアッセイ法により測定し、薬物動態パラメータの算出は、ノンコンパートメントモデルにて算出した値を用いた結果、各種の用法・用量における血清中レボノルゲストレル濃度は、投与後 48 時間までの間では 2 回目の薬剤投与によって大きく変動しているものの、1 回目の投与後 48 時間までの各用法・用量の AUC<sub>0-48</sub> については、ほぼ同程度であった。また、48 時間後から 216 時間後までの間では、各用法・用量とも同様に減少する推移を示しており、0~216 時間にあたる AUC<sub>total</sub> もほぼ同じであった<sup>6)</sup>。

### (2) 吸収速度定数

<参考> 外国人でのデータ<sup>11)</sup>

健康女性志願者 3 例を対象に 30 $\mu$ g の <sup>3</sup>H-レボノルゲストレルを経口投与したところ、レボノルゲストレルは平均 20 $\pm$ 15 分で急速に吸収され、その後 1~2 時間で平均最高血漿中濃度 0.84 $\pm$ 0.48ng/mL に達した。各被験者の吸収速度定数は 0.39、0.05、0.54 (hr<sup>-1</sup>) であった。

### (3) バイオアベイラビリティ

<参考> 外国人でのデータ<sup>11)</sup>

健康女性志願者 3 例を対象に、30 $\mu$ g の <sup>3</sup>H-レボノルゲストレルを 4 日間のウォッシュアウト期間で経口投与及び静脈投与した結果、経口投与後の生物学的利用率の平均値は約 87%であった。

#### (4) 消失速度定数

日本人女性健康志願者にレボノルゲストレルを経口投与したときの消失速度定数を下表に示した。

投与量	0.75mg 1 回投与 (n=8)	0.75mg 12 時間間隔 2 回投与 (n=8)	0.75mg×2 (1.5mg) 1 回投与 (n=8)
		2 回目投与後	
消失速度定数 K <sub>el</sub> (/hr)	0.031±0.004	0.029±0.006	0.029±0.004

(平均値±標準偏差)

#### (5) クリアランス

<参考> 外国人でのデータ<sup>11)</sup>

健康女性志願者 3 例を対象に 30µg の <sup>3</sup>H-レボノルゲストレルを経口投与したとき、各被験者のクリアランスは 45mL/分、104mL/分、72mL/分であった。

#### (6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率

- 1) その他のレボノルゲストレル製剤を服用した成人女性被験者 32 例の第 1 投与周期 2 日目及び 23 日目の血漿に <sup>3</sup>H-レボノルゲストレル添加試料 (10ng/mL) を調製し、平衡透析法によりレボノルゲストレルの蛋白結合率を測定した結果、血漿蛋白結合率の平均は 97%であった<sup>12)</sup>。
- 2) 女性被験者 10 例から採取した血清に <sup>3</sup>H-レボノルゲストレルを添加し、超遠心法により蛋白結合率を測定した結果、レボノルゲストレルの SHBG (性ホルモン結合グロブリン) 及び CBG (コルチゾール結合グロブリン)、アルブミンへの結合率はそれぞれ 48%、50%で、蛋白非結合率は 2.5%であった<sup>13)</sup>。

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

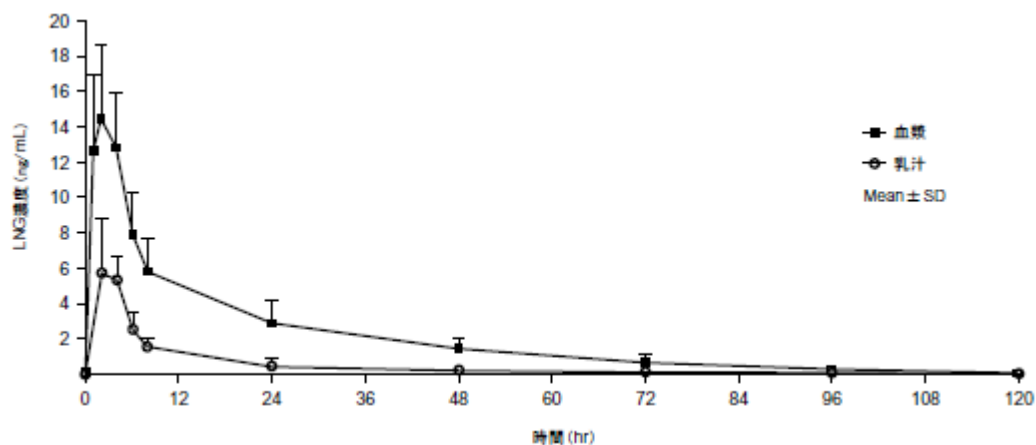
該当資料なし

<参考> ラットにおける胎盤通過性<sup>14)</sup>

妊娠 17 日目のラット (Wistar 系ラット) に <sup>14</sup>C-レボノルゲストレル 0.375mg/kg 及び <sup>3</sup>H-エチニルエストラジオール 0.2mg/kg を単回経口投与し、所定時間に組織を摘出し、燃焼法で <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O と <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> に分離し、<sup>14</sup>C-放射能を液体シンチレーション計測で測定した。投与後 1 時間の羊水中の放射能濃度は母動物血漿の 5%であった。胎児肝臓、胎児腎臓及び胎児中 (全体) 濃度はそれぞれ母動物血漿のそれぞれ 47、27 及び 25%であった。投与後 48 時間には、胎児の組織中濃度は投与 1 時間後の 9%以下に減少した。レボノルゲストレル及びその代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行するが、投与後 1 時間の胎児肝臓中濃度であっても母動物血漿中濃度の 50%以下であった。

### (3) 乳汁への移行性<sup>15)</sup>

分娩後 6~12 週の被験者 12 例にレボノルゲストレル 1.5mg を投与し、投与前、1、2、4、6、8、24、48、72、96 及び 120 時間後の血漿中並びに母乳中のレボノルゲストレル濃度を測定した結果、レボノルゲストレルは、投与 2 時間後までに速やかに乳汁中に移行し、2 時間から 4 時間の間にピークに達した。その後、乳汁中レボノルゲストレル濃度は、投与 8 時間後でピークの 27%、投与 24 時間後でピークの 9%まで減少した。乳汁中レボノルゲストレル濃度推移と血漿中レボノルゲストレル濃度推移はパラレルな経時的变化を示し、乳汁中レボノルゲストレル濃度の AUC<sub>0-t</sub> と血漿中レボノルゲストレル濃度の AUC<sub>0-t</sub> の比は 0.28:1 であった。



血漿中及び乳汁中レボノルゲストレルの推移 (n=12)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> ラットにおける組織内分布<sup>16)</sup>

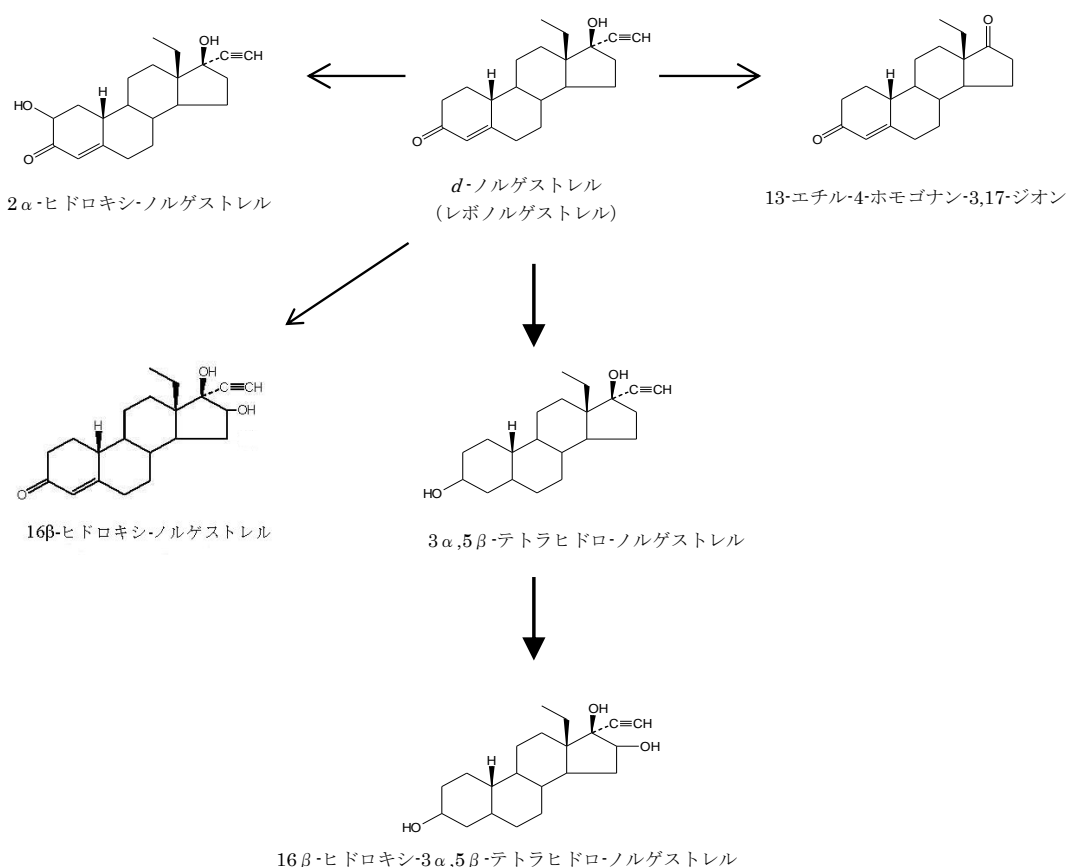
雌性ラット (Wistar 系ラット) に <sup>14</sup>C-レボノルゲストレル 0.375mg/kg 及び <sup>3</sup>H-エチニルエストラジオール 0.2mg/kg を単回経口投与し、所定時間に組織を摘出し、燃焼法で <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O

と  $^{14}\text{C}$  に分離し、 $^{14}\text{C}$ -放射能を液体シンチレーション計測で測定した。投与後 1 時間において放射能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。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

肝でグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体に代謝される<sup>17)</sup>。



参考. レボノルゲストレルの代謝経路

### (2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考>

レボノルゲストレルは、CYP3A4/5 を阻害しなかったが、CYP2C9/10 を 50 $\mu\text{M}$  で約 50% 阻害した (*in vitro*)。この濃度は、ヒトにレボノルゲストレル 0.75mg 錠 2 錠単回経口投与した時の最高血中濃度 0.115 $\mu\text{M}$  (第 I 相国内臨床試験、 $C_{\text{max}}$  最大値) の 400 倍以上であることから、臨床上レボノルゲストレルは CYP2C9/10 に影響しないと考えられた<sup>18)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>11)</sup>

肝臓において初回通過効果を受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>19)</sup>

外国人女性に<sup>14</sup>Cで標識した*d*-ノルゲストレル 1.5mg を単回経口投与時の主な代謝物は、3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -テトラヒドロ-ノルゲストレルで約 11% (投与量に対する割合) で、その他に 16 $\beta$ -ヒドロキシ-3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -テトラヒドロ-ノルゲストレル 2%未満、2 $\alpha$ -ヒドロキシ-ノルゲストレル、16 $\beta$ -ヒドロキシ-ノルゲストレル及び 13-エチル-4-ホモゴナン-3, 17-ジオンは各々 1%未満であった。(1) 代謝部位及び代謝経路「参考. レボノルゲストレルの代謝経路」参照)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中<sup>19)</sup>

(2) 排泄率

外国人女性に<sup>14</sup>Cで標識した*d*-ノルゲストレル 1.5mg を単回経口投与後 7 日目までの尿中排泄は 44.8 $\pm$ 8.9%、糞中排泄は 31.6 $\pm$ 8.2%であり、尿中・糞中を合算して総投与放射能の約 80%が回収された<sup>19)</sup>。

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

**【禁忌】** (次の患者又は女性には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある女性

(2) 重篤な肝障害のある患者

[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]

(3) 妊婦 (「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

(1) 一般的な注意事項として設定した。

(2) 肝障害のある患者は、代謝能の低下により肝臓への負担が増加し、症状が増悪する可能性があるため重篤な肝障害のある患者を設定した。

(3) 成立した妊娠には効果がなく、妊娠している女性には有益性がないことから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与** (次の患者又は女性には慎重に投与すること)

(1) 肝障害のある患者 (「2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」の項参照)

(2) 心疾患・腎疾患又はその既往歴のある患者

[ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。]

(解説)

(1) 肝障害のある患者は、代謝能の低下により肝臓への負担が増加し、症状が増悪する可能性があることから設定した。

(2) 電解質代謝への影響によるナトリウムや体液の貯留により、症状が増悪する可能性があることから設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は性交後に妊娠を回避するためのものであり、計画的に避妊する場合は、可能な限り避妊効果の高い経口避妊薬などを用いて避妊すること。
- (2) 本剤投与後も妊娠する可能性があるため、適切な避妊手段を指導すること。
- (3) 本剤の投与に際しては、内診、免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを十分に確認すること。また、問診等により、肝機能異常、心疾患、腎疾患及びその既往歴の有無を確認すること。
- (4) 本剤投与後には、不正性器出血や妊娠初期の出血を月経と区別できない場合もあることから、月経周期を考慮し適切な時期に再来院するなど指導を行うこと。
- (5) 重度の消化管障害又は消化管の吸収不良症候群がある場合、本剤の有効性が期待できないおそれがある。

### (解説)

- (1) 本剤は、避妊具の装着不備や低用量経口避妊薬の服用忘れ等、避妊措置に失敗した又は避妊措置を講じなかった性交後の緊急的な避妊回避に使用し、計画的な避妊には、避妊効果の高い低用量経口避妊薬等を用いるよう注意喚起した。
- (2) 本剤の服用後も妊娠する可能性があることから、適切な避妊手段を指導するよう設定した。
- (3) 妊娠している女性への必要のない薬剤の曝露を避けるため、内診、免疫学的診断等により、妊娠していないことを確認し、また、重篤な肝障害のある患者は「禁忌」、肝障害のある患者、心疾患・腎疾患又はその既往歴のある患者は「慎重投与」であることから、問診等によりこれらの疾患、既往歴の有無を確認する必要があるため設定した。
- (4) 本剤服用後の出血は、不正性器出血、妊娠初期の出血等、月経と区別できない場合があることから、月経周期を考慮して適切な時期に再度来院するよう服用者に指導する必要があるため設定した。
- (5) 重度の消化管障害又は消化管の吸収不良症候群がある場合には、本剤が十分に吸収されず、本剤の有効性が期待できないおそれがあるため設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない



(2) 併用注意とその理由

[併用注意] (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ リファブチン リファンピシシ	本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

(解説)

抗けいれん薬、HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (エファビレンツ)、リファブチン及びリファンピシシは、肝臓の薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝を促進し、本剤の効果が減弱するおそれがあり<sup>20)、21)</sup>、また、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品<sup>22)</sup> も、肝臓の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝を促進し、本剤の効果が減弱するおそれがあることから設定した。本剤の処方時には、十分に問診を行い、服用中の薬剤等を確認する必要がある。

<参考>

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン溶液又は α1-酸性糖蛋白溶液に <sup>14</sup>C-ワルファリン及びレボノルゲストレルを添加し、平衡透析法を用いて検討したとき、レボノルゲストレル (30 又は 100μmol/L) はワルファリン (3~17μmol/L) の蛋白結合率に影響を及ぼさなかった<sup>23)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 承認時：

##### 国内臨床試験

国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例 65 例中 47 例（72.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、消退出血 30 例（46.2%）、不正子宮出血 9 例（13.8%）、頭痛 8 例（12.3%）、悪心 6 例（9.2%）、倦怠感 5 例（7.7%）、傾眠 4 例（6.2%）等であった（承認時）。

##### 海外臨床試験

他のレボノルゲストレル製剤を用いて実施された海外臨床試験（1,359 例）における主な副作用は、不正子宮出血 426 例（31%）、悪心 189 例（14%）、疲労 184 例（14%）、下腹部痛 183 例（14%）、頭痛 142 例（10%）、浮動性めまい 132 例（10%）、乳房圧痛 113 例（8%）、月経遅延 62 例（5%）であった（承認時）。

#### 再審査終了時：

使用成績調査 578 例中 46 例（7.96%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 13 件（2.25%）及び下腹部痛 4 件（0.69%）等の胃腸障害 23 例（3.98%）、頭痛 8 件（1.38%）及び傾眠 6 件（1.04%）等の神経系障害 15 例（2.60%）、不正子宮出血 7 件（1.21%）等の生殖系および乳房障害 12 例（2.08%）であった。

(解説)

#### 国内臨床試験<sup>2)</sup>

国内臨床試験において、総症例 65 例中 47 例（72.3%）に副作用が認められ、発現した主な副作用と発現率に基づき記載した。

#### 海外臨床試験<sup>3)</sup>

海外臨床試験において、本剤と同一の用法・用量にて 5%以上の頻度で発現した副作用について記載した。

#### 再審査終了時

使用成績調査において、症例 578 例中 46 例（7.96%）に副作用が認められ、発現した主な副作用と発現率に基づき記載した。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、傾眠	浮動性めまい、体位性めまい、不安	
生殖器	消退出血、不正子宮出血	月経過多	月経遅延
消化器	悪心	下腹部痛、下痢、腹痛	嘔吐
血液		貧血	
その他	倦怠感	異常感、口渇、熱感、疲労、末梢性浮腫	乳房圧痛

発現頻度は国内臨床試験の結果に基づく。なお、海外においてのみ認められている副作用は頻度不明とした。

(解説)

頻度表：

承認時までの国内臨床試験の結果を副作用の発現頻度 5%以上、0.1~5%未満としてまとめ、海外臨床試験の結果は国内臨床試験ではあらわれなかった副作用のみを頻度不明として表にまとめた。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

(3) その他の副作用

該当資料なし

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 臨床試験

①項目別副作用発現頻度

海外で実施された大規模臨床試験<sup>3)</sup>、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験<sup>2)</sup>における項目別副作用発現頻度を示した。

表(4)-1 項目別副作用発現頻度

副作用 評価例数		国内臨床試験	海外大規模臨床試験
		65 例	1,359 例
精神神経系	頭痛	8 (12.3%)	142 (10%)
	傾眠	4 ( 6.2%)	—
	浮動性めまい	2 ( 3.1%)	132 (10%)
	体位性めまい	1 ( 1.5%)	—
	不安	1 ( 1.5%)	—
小計		15 (23.1%)	
生殖器	消退出血	30 (46.2%)	—
	不正子宮出血	9 (13.8%)	426 (31%)
	月経過多	1 ( 1.5%)	—
	月経遅延	—	62 ( 5%)
	乳房圧痛	—	113 ( 8%)
小計		35 (53.8%)	
消化器	悪心	6 ( 9.2%)	189 (14%)
	下腹部痛	2 ( 3.1%)	183 (14%)
	下痢	1 ( 1.5%)	53 ( 4%)
	腹痛	1 ( 1.5%)	—
	嘔吐	—	19 ( 1%)
小計		9 (13.8%)	
血液	貧血	1 ( 1.5%)	—
小計		1 ( 1.5%)	
その他	倦怠感	5 ( 7.7%)	—
	異常感	1 ( 1.5%)	—
	口渇	2 ( 3.1%)	—
	熱感	1 ( 1.5%)	—
	疲労	2 ( 3.1%)	184 (14%)
	末梢性浮腫	1 ( 1.5%)	—
小計		10 (15.4%)	
総計		47 (72.3%)	

(注) 副作用発現例数 (発現率)

## ②臨床検査値異常一覧

臨床検査値異常の一覧化にあたっては、国内臨床試験で詳細な臨床検査値の評価・解析が実施されていることから、第Ⅲ相臨床試験の結果と共に第Ⅰ相臨床試験<sup>7)</sup>の結果を並列に記す。

分類	検査項目	国内臨床試験								
		第Ⅰ相 (n=8)				第Ⅲ相 (n=65)				
		投与前 (n=8)	投与後			投与前 (n=65)	投与後			
	2日 (n=8)	4日 (n=8)	6日 (n=8)		1週 (n=65)	3週 (n=64)	5週 (n=63)			
血液学的検査	赤血球数	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	4 (6.2)	2 (3.1)	1 (1.6)	5 (7.9)	
	白血球数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)	2 (3.1)	0 (0.0)	4 (6.3)	
	白血球分画	好中球	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	5 (7.7)	4 (6.2)	2 (3.1)	5 (7.9)
		リンパ球	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	4 (6.2)	3 (4.6)	2 (3.1)	3 (4.8)
		単球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (1.5)	4 (6.3)	5 (7.9)
		好酸球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	5 (7.7)	5 (7.8)	6 (9.5)
		好塩基球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	0 (0.0)
	ヘモグロビン量	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (4.6)	4 (6.2)	5 (7.8)	6 (9.5)	
	ヘマトクリット値	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.2)	6 (9.2)	5 (7.8)	6 (9.5)	
	血小板数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
血液生化学的検査	総蛋白	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	4 (6.2)	2 (3.1)	4 (6.3)	
	アルブミン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (3.2)	
	総ビリルビン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)	6 (9.2)	5 (7.8)	3 (4.8)	
	直接ビリルビン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.2)	8 (12.3)	5 (7.8)	8 (12.7)	
	AST (GOT)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (4.8)	
	ALT (GPT)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.6)	3 (4.8)	
	AL-P	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (7.7)	7 (10.8)	6 (9.4)	5 (7.9)	
	LDH	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (3.1)	3 (4.6)	3 (4.7)	3 (4.8)	
	γ-GTP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)	2 (3.1)	2 (3.1)	4 (6.3)	
	BUN	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	尿酸	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	
	CK	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	5 (7.7)	5 (7.7)	5 (7.8)	2 (3.2)	
	総コレステロール	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (24.6)	20 (30.8)	25 (39.1)	22 (34.9)	
	トリグリセライド	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	19 (29.2)	19 (29.2)	18 (28.1)	18 (28.6)	
	クレアチニン	5 (62.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	6 (75.0)	2 (3.1)	3 (4.6)	1 (1.6)	4 (6.3)	
	Na	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	K	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.2)	
	Cl	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	A/G	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	—	
	CRP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	—	
凝固・線溶系検査	フィブリノーゲン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	PT*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	APTT**	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
内分泌学的検査	エストラジオール	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	プロゲステロン	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	LH	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	FSH	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	プロラクチン	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
hCG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
尿検査	糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	蛋白	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	5 (7.7)	4 (6.2)	2 (3.1)	1 (1.6)	
	ウロビリノーゲン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)	2 (3.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	

注) 臨床検査値異常一覧は、臨床検査値異常値の頻度分布として、レボノルゲストレル 1.5mg 1回投与後の各臨床検査項目の測定値を項目毎の基準値に照らして正異判定し、その結果を“異判定の例数(%; 発現頻度)”で示した。

— : 実施せず

NA : 内分泌学的臨床検査値は、月経周期によって基準域が異なるため正異判定は実施していない。

\* : プロトロンビン時間

\*\* : 活性化部分トロンボプラスチン時間

## 2) 使用成績調査

使用成績調査 578 例の副作用発現状況は下記の通りである。

副作用発現状況一覧

安全性解析対象症例	578 例
副作用発現症例	46 例
副作用発現件数	71 件
副作用発現症例率	7.96%

副作用	件数	発現率
<b>精神障害</b>	1	0.17%
不安	1	0.17%
<b>神経系障害</b>	15	2.60%
不動性めまい	3	0.52%
頭痛	8	1.38%
傾眠	6	1.04%
<b>胃腸障害</b>	23	3.98%
腹部不快感	1	0.17%
腹部膨満	2	0.35%
腹痛	2	0.35%
下腹部痛	4	0.69%
上腹部痛	1	0.17%
悪心	13	2.25%
口内炎	1	0.17%
嘔吐	1	0.17%
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	1	0.17%
ざ瘡	1	0.17%
<b>腎および尿路障害</b>	1	0.17%
尿臭異常	1	0.17%

副作用	件数	発現率
<b>妊婦、産褥および周産期の状態</b>	1	0.17%
自然流産	1	0.17%
<b>生殖系および乳房障害</b>	12	2.08%
乳房圧痛	2	0.35%
月経困難症	2	0.35%
月経障害	1	0.17%
不正子宮出血	7	1.21%
消退出血	1	0.17%
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	11	1.90%
無力症	1	0.17%
熱感	1	0.17%
易刺激性	1	0.17%
倦怠感	8	1.38%
口渇	1	0.17%

MedDRA/J version 16.0 で表記

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

服用者背景別の副作用発現状況（使用成績調査 抜粋）

使用成績調査において、体重別、肝機能・腎機能障害の有無別、併用薬剤の有無別で副作用発現率に有意差はみられなかった。年齢別では年齢があがるとともに発現率の上昇がみられたが、本調査では服用者シートにより服用者から直接副作用を収集しており、年齢別の回収率からすると比較的年齢の高い服用者が積極的に自覚症状を報告していることが要因として考えられた。

項目		対象例数	発現例数	発現件数	発現率 (%)	検定
年齢	20歳未満	82	5	6	6.10	p<0.001 ***
	20歳以上 25歳未満	208	12	14	5.77	
	25歳以上 30歳未満	132	5	9	3.79	
	30歳以上 35歳未満	80	8	13	10.00	
	35歳以上 40歳未満	41	8	19	19.51	
	40歳以上 45歳未満	27	8	10	29.63	
	45歳以上	8	0	0	0.00	
体重	40 kg 未満	6	1	1	16.67	p=0.487 N.S.
	40 kg 以上 50 kg 未満	194	17	22	8.76	
	50 kg 以上 60 kg 未満	208	15	21	7.21	
	60 kg 以上 70 kg 未満	35	1	1	2.86	
	70 kg 以上	14	0	0	0.00	
	不明	121	12	26	9.92	
肝機能障害の有無	なし	568	43	65	7.57	p=1.000 N.S.
	あり	1	0	0	0.00	
	不明	9	3	6	33.33	
腎機能障害の有無	なし	569	43	65	7.56	-
	あり	0	0	0	-	
	不明	9	3	6	33.33	
併用薬剤の有無	なし	565	45	70	7.96	p=1.000 N.S.
	あり	13	1	1	7.69	

\*\*\* : p<0.001 N.S. : 有意差なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある女性には投与しないこと。

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦には投与しないこと。

[妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。]

(2) 本剤の成分は乳汁中に移行するので、本剤の投与後 24 時間は授乳を避けるよう指導すること。

(解説)

- (1) 既に妊娠が成立している女性では本剤服用による有益性はなく、他の黄体ホルモン製剤において、妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがあるとの報告があることから設定した。
- (2) 本剤の成分は乳汁中に移行することが報告されている<sup>15)</sup>ことから、授乳中の女性に対しては、本剤服用前に授乳するか、服用後 24 時間までは授乳せず、その間の母乳は廃棄するよう指導する必要があることから設定した。

「Ⅶ. 4. (3) 乳汁中への移行性」の項参照

#### 11. 小児等への投与

該当しない

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

#### 13. 過量投与

悪心、嘔吐又は消退出血が起こる可能性がある。

(解説)

過量投与の場合、悪心、嘔吐及び消退出血が引き起こされる可能性があることから設定した。このような症状があらわれた場合は、適切な処置を行う必要がある。

#### 14. 適用上の注意

##### 薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること (PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

(解説)

本剤は PTP 包装品であるので、誤飲に対する注意を「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号) に基づき設定した。

#### 15. その他の注意

該当しない

#### 16. その他

該当資料なし



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

中枢神経系に関する試験<sup>24)</sup>、hERG 導入細胞を用いた Ikr 電流に関する試験<sup>注、25)</sup>、心血管系及び呼吸器系に関する試験<sup>26)</sup>を実施した。レボノルゲストレルは *in vivo* での試験において中枢神経系、呼吸・心血管系に影響を及ぼさないと考えられたが、*in vitro* での試験ではレボノルゲストレル 2.25 $\mu$ mol/L において hERG チャンネルを抑制することが示された。

安全性薬理試験		試験動物 ／試験材料	投与経路 ／試験方法	投与量 ／適用濃度	投与 期間	結果
中枢神経系に 関する試験	<i>in vivo</i>	SD 系ラット (雌性)	経口	4、20、100 mg/kg	単回	Levonorgestrel は 100 mg/kg の投与までラットの一般症状及び神経行動学的機能に作用を示さなかったことから、中枢神経系に対して影響を及ぼさないことが示唆された。
心血管系に 関する試験	<i>in vitro</i>	hERG 導入 CHO 細胞	パッチクラ ンプ法	0.27、0.81、 2.25 $\mu$ mol/L	—	Levonorgestrel の hERG 導入細胞の Ikr チャンネルの電流阻害作用を検討した結果、Levonorgestrel は 2.25 $\mu$ mol/L で Ikr を減少させたが、0.27 及び 0.81 $\mu$ mol/L では影響がなかった。
心血管系及び 呼吸器系に 関する試験	<i>in vivo</i>	カニクイザル (雌性)	経口／テレ メトリー法	4、20、100 mg/kg	単回	テレメトリー送信器を体内装着した雌性カニクイザルにレボノルゲストレルを単回経口投与しても心血管系及び呼吸系には影響を及ぼさないことが示された。

注) Ikr (急速活性化型遅延整流カリウムチャンネル) 抑制作用を検出するため、その電流が流れる K<sup>+</sup>チャンネルをコードする遺伝子 hERG (human ether-a-go-go related gene) を導入した細胞を用いて QT 間隔延長のポテンシャルを検出する試験。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

雌性 SD 系ラット<sup>27)</sup> 及び雌性カニクイザル<sup>28)</sup> にレボノルゲストレル 80、400、2,000mg/kg を単回経口投与した結果、レボノルゲストレル 2,000mg/kg を経口投与しても死亡例は認められず、概略の致死量は 2,000 mg/kg を超えると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

雌性 SD 系ラット<sup>29)</sup> 及び雌性カニクイザル<sup>30)</sup> を用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の結果から、レボノルゲストレルの無毒性量はそれぞれ 100mg/kg/日、0.8mg/kg/日と考えられた。同様に 12 カ月反復経口投与毒性試験の結果から、レボノルゲストレルの無毒性量はそれぞれ 0.5mg/kg/日<sup>31)</sup>、0.025mg/kg/日<sup>32)</sup> と考えられた。

試験動物	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	備考
SD 系ラット (雌性)	経口	0.8、4、20、100	4 週間	100	投与期間終了時の 100mg/kg/日投与群で、コレステロールの低下や蛋白分画の変動、試験動物 1 匹の腔に角化及び顆粒層を伴わない粘液層の増加がみられたが、休薬期間終了時にはみられず、毒性学的に意義のある変化とは認められなかった。
		0、0.0005、0.01、0.5、25.0	12 カ月	0.5	投与期間中に 10 例の死亡例が認められたが、溶媒対照群を含め各用量群間で同頻度であった。0.5mg/kg/日投与群で摂餌量が増加した。25.0mg/kg/日投与群で体重、トリグリセライド、肝重量、肝臓におけるグリコーゲン及び脂肪沈着の増加、コレステロール低下、子宮及び下垂体重量の減少が認められたが、体重増加、血液生化学的所見及び肝臓におけるグリコーゲン沈着は休薬により回復した。摂餌量の増加はレボノルゲストレルの薬理作用に伴う変化と考えられた。
カニクイザル (雌性)	経口	0.8、4、20、100	4 週間	0.8	投与期間終了時に 100mg/kg/日で肝臓の絶対及び相対重量の高値がみられ、4 mg/kg/日以上の投与群で胸腺の絶対あるいは相対重量の低値がみられた。 全群に、投薬終了時に副腎束状帯の脂肪枯渇が認められ、子宮内膜は分泌相を示したが、いずれもレボノルゲストレルの黄体ホルモン様作用に起因した変化であることから毒性学的な意義は低いものと考えられた。
		0.00025、0.025、0.25、2.50	12 カ月	0.025	0.025mg/kg/日以上投与群で、体重増加並びに子宮内膜の脱落膜変換、子宮頸管における腺分泌増加、腔における粘膜角質化減少、卵胞閉鎖及び黄体欠如がみられたが、排卵抑制を伴うレボノルゲストレルの高用量投与による過剰反応と考えられた。これらの症状は、休薬期間終了時に正常に回復した。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>33)</sup>

雌雄 SD 系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(レボノルゲストレル 4、20、100mg/kg/日、経口投与)において、100mg/kg/日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。100mg/kg/日、20mg/kg/日では体重減少あるいは、体重増加量抑制が投与期間中(交配前、妊娠初期)にみられ、100mg/kg/日では投与期間終了後の体重増加量に对照群に比較し有意な高値が認められた。100mg/kg/日では摂餌量も投与期間中に低値がみられたが、投与期間終了後には对照群に比較し高値がみられた。黄体数及び着床数については、100mg/kg/日群で对照群と比較して有意な減少がみられた。また、着床率は減少傾向にあった。100 及び 20mg/kg/日群では生存胚数が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) 胚・胎児発生への影響に関する試験

妊娠ラット<sup>34)</sup>、妊娠ウサギ<sup>35)</sup>を用いた胚・胎児発生への影響に関する試験の結果から、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各々 10mg/kg/日、1mg/kg/日であると考えられた。

試験動物	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	備考
SD 系 妊娠ラット (♀、妊娠 6 ~17 日)	経口	1、10、100	胚の着床から 胎児硬口蓋の 閉鎖まで	10	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低値がみられた。胎児において、100mg/kg/日群は对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。(対照：1w/v% CMC-Na 溶液)
Kbl:NZW 系 妊娠ウサギ (♀、妊娠 6 ~18 日)	経口	0.2、1、5	胚の着床から 胎児硬口蓋の 閉鎖まで	1	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/日群において对照群に比べ有意に低かった。(対照：1w/v% CMC-Na 溶液)

#### 3) 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<sup>36)</sup>

Levonorgestrel の 4、20 及び 100mg/kg/日を 1 群 19-20 匹の妊娠 CrI:CD ラットに胚着床から出生児の離乳までの期間(妊娠 6 日から分娩 21 日)に反復経口投与し、妊娠/授乳期の雌動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす影響を調べた。

##### a. 母動物に及ぼす影響

妊娠末期まで、いずれの群でも一般状態に異常は見られなかった。分娩期間中、100mg/kg/日群では 20 匹中 18 匹、20mg/kg/日群では 3 匹の母動物に分娩障害が見られたが、4mg/kg/日群では分娩障害は見られなかった。分娩後の一般状態については、100mg/kg/日群では 2 匹、20mg/kg/日群では 1 匹に異常が見られたが、4mg/kg/日群では異常は見られなかった。妊娠期間中、100mg/kg/日群及び 20mg/kg/日群では有意な摂餌量減少及び体重増加抑制が認められたが、4mg/kg/日群では摂餌量、体重及び体重増加量に有意な変化を及ぼさなかった。哺育期間中の摂餌量、体重及び体重増加量は、100mg/kg/日群では評価できなかったが、20 及び 4mg/kg/日群では对照群との間に有意な差はみられなかった。

## b. 次世代に及ぼす影響

出生児 (F<sub>1</sub>) について、出生率は対照群と比較し 20mg/kg/日群では有意な低下がみられたが、4mg/kg/日群では有意な差はみられなかった。4 及び 20mg/kg/日群において、出生時 (生後 0 日) の出産児数、生存児数、生存(能)率、性比、外形所見、一般状態、生後 4 日及び離乳時 (生後 22 日) の生存児数、生存 (能) 率、離乳率及び性比に Levonorgestrel 投与の影響はみられなかった。出生日以降の体重、機能発達、一般分化、離乳時剖検所見、生殖器形態分化、一般行動・学習に関する検査成績及び交配成績、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 Levonorgestrel 投与の影響はみられなかった。出生児 (F<sub>2</sub>) について、4 及び 20mg/kg/日群では出産児数、生存児数、出生率、生存 (能) 率、出生児の性比、外形所見、出生 4 及び 7 日の生存児数、生存 (能) 率、性比、一般状態、体重及び剖検所見に Levonorgestrel 投与の影響はみられなかった。

以上から、本試験条件下ではレボノルゲストレルの母動物に対する一般毒性学的及び生殖能に対する無毒性量並びに次世代への無毒性量はともに 4mg/kg/日であると考えられた。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 遺伝毒性試験

#### ① *in vitro*

細菌を用いた復帰突然変異試験<sup>37)</sup>、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験<sup>38)</sup>の試験結果はいずれも陰性であり、レボノルゲストレルは代謝活性化系の有無に関係なく、遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

#### ② *in vivo*

ラットを用いた小核試験<sup>39)</sup>の結果から、レボノルゲストレルはラットの赤芽球に対して染色体異常誘発性を示さなかった。

試験	材料	用量 (濃度)	結果
復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	ネズミチフス菌、大腸菌	156、313、625、1,250、2,500、5,000 (µg/plate)	代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、陰性対照の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加はみられず、菌株に対する成育阻害は 5,000µg/plate までみられなかった。
遺伝子突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	マウスリンバ腫細胞	97.66、195.3、390.6、781.3、1,563、3,125 (µg/mL)	総遺伝子突然変異頻度は、陰性対照と比較して有意な増加はみられなかった。
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ラット♀赤芽球	500、1,000、2,000 (mg/kg/日) 2 日間、経口投与	いずれの被験物質群も、陰性対照群と比較して小核を有する幼弱赤血球の出現頻度の有意な増加はみられなかった。2,000mg/kg/日群では、陰性対照群と比較して全赤血球に対する幼弱赤血球の割合の有意な減少がみられた。

## 2) がん原性試験

雌雄去勢マウス<sup>40)</sup>、<sup>41)</sup>を用いたがん原性試験では、レボノルゲストレル及びノルゲストレル（レボノルゲストレルのラセミ体）をそれぞれ1及び0.5mg/kg 混餌したものを3g/匹/日の投与量で与えたとき、両投与群で対照群と比較して乳腺腫瘍の発生率が軽度に上昇した。

乳癌ウイルスを有さないCF-LP系マウス<sup>40)</sup>及びラット<sup>40)</sup>においてノルゲストレルのみ又はノルゲストレルとエチニルエストラジオール(10:1)を混餌投与したがん原性試験の報告では、いずれの種においても対照群と比較してノルゲストレル投与群に腫瘍の発生率の上昇は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

- 1) 外箱に入れ直射日光を避けて保管すること。
- 2) 外箱を開封後、できる限り速やかに使用すること。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照  
患者向医薬品ガイド：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ノルレボ錠 1.5mg：1錠

### 7. 容器の材質

ブリスターPTPシート：  
ポリ塩化ビニル／ポリエチレン／ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ミレーナ 52mg（子宮内避妊システム）

同効薬：ノルエチステロン、デソゲストレル

9. 国際誕生年月日

1999年4月16日（フランス）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015年12月8日

承認番号：22700AMX01035000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準未収載

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査（ノルレボ錠 0.75mg）

通知年月日：2016年6月24日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。〔承認事項等に変更なし〕

14. 再審査期間

ノルレボ錠 0.75mg：（4年）2011年2月23日～2015年2月22日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載医薬品コード	HOT（9桁）コード	レセプト電算コード
ノルレボ錠 1.5mg	薬価基準未収載	187746501	—

## 17. 保険給付上の注意

該当しない



## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Wilcox A. J., et al. : *New Engl. J. Med.*, 333 : 1517-1521, 1995
- 2) 社内資料 (国内第Ⅲ相臨床試験成績)
- 3) Herten H., et al. : *Lancet*, 360 : 1803-1810, 2002
- 4) 社内資料 (MR37/98 試験、1999)
- 5) Tremblay D., et al. : *Contraception*, 64 : 327-331, 2001
- 6) Johansson E., et al. : *Human Reproduction*, 17 : 1472-1476, 2002
- 7) 社内資料 (薬物動態試験、成人女性単回投与)
- 8) *Lancet*, 352 : 428-433, 1998 (WHO1998 試験)
- 9) Van der Vies J., et al. : *Arzneimittelforschung*, 33 : 231-236, 1983
- 10) Oettel M., et al. : *Contraception*, 21 : 537-549, 1980
- 11) Hümpel M., et al. : *Contraception*, 17 : 207-220, 1978
- 12) Qi-Gui L., et al. : *J. Steroid Biochemistry*, 35 : 319-326, 1990
- 13) Hammond G.L., et al. : *J. Steroid Biochemistry*, 17 : 375-380, 1982
- 14) 塚本國雄ら : *薬理と治療*, 20 : 2145-2153, 1992
- 15) Gainer E., et al. : *Human Reproduction*, 22 : 1578-1584, 2007
- 16) 塚本國雄ら : *薬理と治療*, 20 : 2107-2129, 1992
- 17) Martindale. *The Extra Pharmacopeia 36<sup>th</sup> Ed.* : 2121-2122, 2009
- 18) 社内資料 (代謝酵素 CYP450 に関する *in vitro* 試験)
- 19) Sisenwine S.F., et al. : *Drug Metabolism and Disposition*, 3 : 180-188, 1975
- 20) 宮川和美ら : *日獨医報*, 36 : 698-708, 1991
- 21) Wilbur K., et al. : *Clin. Pharmacokinet*, 38 : 355-365, 2000
- 22) Zhou S., et al. : *J. Psychopharmacol.*, 18 : 262-276, 2004
- 23) 社内資料 (ヒト血漿蛋白結合に関する *in vitro* 試験)
- 24) 社内資料 (中枢神経系に関する安全性薬理試験、ラット)
- 25) 社内資料 (心血管系に関する安全性薬理試験、hERG 導入 CHO 細胞)
- 26) 社内資料 (心血管系及び呼吸器系に関する安全性薬理試験、カニクイザル)
- 27) 社内資料 (単回投与毒性試験、ラット)
- 28) 社内資料 (単回投与毒性試験、カニクイザル)
- 29) 社内資料 (反復投与毒性試験、ラット)
- 30) 社内資料 (反復投与毒性試験、カニクイザル)
- 31) Hite M., et al. : *Ôyô Yakuri/Pharmacometrics*, 42 : 291-299, 1991
- 32) Hite M., et al. : *Ôyô Yakuri/Pharmacometrics*, 42 : 301-312, 1991
- 33) 社内資料 (受胎能及び初期胚発生への影響、ラット)
- 34) 社内資料 (胚・胎児発生への影響、ラット)
- 35) 社内資料 (胚・胎児発生への影響、ウサギ)
- 36) 社内資料 (出生前後の母体機能、ラット)

- 37) 社内資料（復帰突然変異試験、細菌）
- 38) 社内資料（遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞）
- 39) 社内資料（小核試験、ラット）
- 40) IARC, 21 : 479-490, 1979
- 41) Rudali G., et al. : Societe de Biologie, 168 : 1190-1194, 1974

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2013年12月現在、Norlevo<sup>®</sup>、Norlevo-1<sup>®</sup>、Norlevo Uno<sup>®</sup>、PiDaNa<sup>®</sup>、Vikela<sup>®</sup>等の販売名で欧州、アジア、アフリカ等で承認されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦には投与しないこと。

[妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。]

(2) 本剤の成分は乳汁中に移行するので、本剤の投与後24時間は授乳を避けるよう指導すること。

	分類
オーストラリア分類	B3 (2013年11月)

オーストラリア分類：

B3：限られた人数の妊婦並びに産婦に投与経験のある薬剤であり、先天異常や、その他これまでに観察されてきた胎児への直接又は間接的な悪影響の発現頻度の増加は認められていない。動物試験では胎児損傷の発生率が増加したとの報告があるが、こうした報告の意義はヒトでは不確かと考えられる。

An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy：

B3：Drug which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

### X Ⅲ . 備考

#### その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日、  
薬食審査発 0229 第 10 号)