

2023 年 8 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号 872549

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

緊急避妊剤
レボノルゲストレル錠

レボノルゲストレル錠 1.5mg「F」

LEVONORGESTREL tablets

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 を含有
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・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019 年 2 月 12 日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 発売年月日：2019 年 3 月 19 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fuji-pharma.jp/home

本 IF は、2023 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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利用者自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

IF を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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16
1. 開発の経緯	1	5. 重要な基本的注意とその理由	16
2. 製品の治療学的特性	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
3. 製品の製剤学的特性	1	7. 相互作用	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	8. 副作用	18
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
6. RMP の概要	1	10. 過量投与	19
II. 名称に関する項目	2	11. 適用上の注意	19
1. 販売名	2	12. その他の注意	19
2. 一般名	2	IX. 非臨床試験に関する項目	20
3. 構造式又は示性式	2	1. 薬理試験	20
4. 分子式及び分子量	2	2. 毒性試験	20
5. 化学名（命名法）又は本質	2	X. 管理的事項に関する項目	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 規制区分	21
III. 有効成分に関する項目	3	2. 有効期間	21
1. 物理化学的性質	3	3. 包装状態での貯法	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	4. 取扱い上の注意	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	5. 患者向け資材	21
IV. 製剤に関する項目	4	6. 同一成分・同効薬	21
1. 剤形	4	7. 国際誕生年月日	21
2. 製剤の組成	4	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	9. 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	21
4. 力価	4	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 再審査期間	22
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	12. 投薬期間制限に関する情報	22
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	13. 各種コード	22
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	14. 保険給付上の注意	22
9. 溶出性	6	X I. 文献	23
10. 容器・包装	8	1. 引用文献	23
11. 別途提供される資材類	8	2. その他の参考文献	23
12. その他	8	X II. 参考資料	24
V. 治療に関する項目	9	1. 主な外国での発売状況	24
1. 効能又は効果	9	2. 海外における臨床支援情報	24
2. 効能又は効果に関連する注意	9	X III. 備考	25
3. 用法及び用量	9	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	25
4. 用法及び用量に関連する注意	9	2. その他の関連資料	26
5. 臨床成績	9		
VI. 薬効薬理に関する項目	11		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11		
2. 薬理作用	11		
VII. 薬物動態に関する項目	12		
1. 血中濃度の推移	12		
2. 薬物速度論的パラメータ	13		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13		
4. 吸収	13		
5. 分布	14		
6. 代謝	14		
7. 排泄	15		
8. トランスポーターに関する情報	15		
9. 透析等による除去率	15		
10. 特定の背景を有する患者	15		
11. その他	15		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	16		
1. 警告内容とその理由	16		
2. 禁忌内容とその理由	16		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は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緊急避妊薬である。レボノルゲストレル 1.5mg の単回投与法が、12 時間間隔でレボノルゲストレル 0.75mg を 2 回投与する用法用量と比較して、十分有効であるということが明らかにされている¹⁾。

本剤 レボノルゲストレル錠 1.5mg 「F」は、富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0229 第 10 号（平成 24 年 2 月 29 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2019 年 2 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 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。
- 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
主な副作用として、悪心、下腹部痛、頭痛、傾眠、不正子宮出血が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 1 回 1 錠服用のためアドヒアランスの向上が期待される。（「Ⅴ. 3 用法及び用量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023 年 8 月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

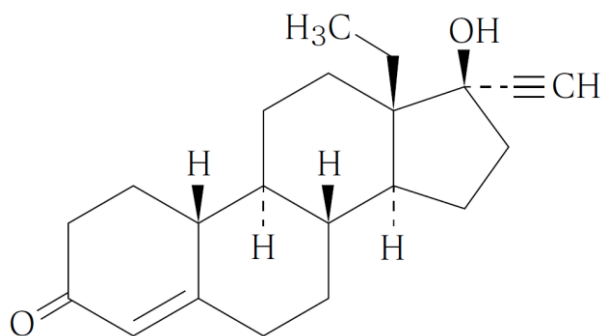
1. 販売名

- (1) 和 名 : レボノルゲストレル錠 1.5mg 「F」
- (2) 洋 名 : Levonorgestrel tablets
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名＋剤型＋含量＋会社名（屋号）に基づく。
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

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（stem） : ステロイド、プロゲストーゲン gest

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{21}H_{28}O_2$

分子量 : 312.45

5. 化学名（命名法）又は本質

(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性：テトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又はアセトニトリルに溶けにくく、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 235～241℃
- (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：該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

< 確認試験法 >

- (1) 呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

< 定量法 >

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

白色の素錠

(2) 製剤の外観及び性状

外形		
大きさ	直径	約 7mm
	厚さ	約 3.6mm
	質量	140.0mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート

表示内容：FJ74

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
レボノルゲストレル錠 1.5mg 「F」	1 錠中 レボノルゲストレル 1.50 mg	トウモロコシデンプン、ポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験²⁾

最終包装製品を用いた加速試験（温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $75 \pm 5\%$ 、6 ヶ月）の結果、レボノルゲストレル錠 1.5mg 「F」は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の素錠であった			
確認試験	適合	－	－	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	－	－	適合
微生物限度	適合	－	－	適合
溶出性	適合	－	－	適合
定量値 (%)	99.18	99.87	99.40	100.55

(2) 無包装状態での安定性試験³⁾

レボノルゲストレル錠 1.5mg 「F」について下記条件での安定性を検討した。

保存条件、保存期間及び結果

	保存条件	保存期間	結果
温度	温度： 40°C 湿度：なりゆき湿度 保存形態：無包装（開放）	3 ヶ月	変化なし
湿度	温度： $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 湿度： $75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 保存形態：無包装（開放）	3 ヶ月	変化なし
光	温度： $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 湿度： $60\% \pm 5\% \text{RH}$ $200\text{W} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ 以上	無包装	60 万 $\text{lux} \cdot \text{hr}$ の時点で類縁物質増加（規格外）
		PTP 包装	変化なし
粉砕	温度・湿度：なりゆき 蛍光灯下 分包紙に包んで保存	3 ヶ月	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

溶出挙動における類似性⁴⁾

レボノルゲストレル錠 1.5mg「F」の医薬品製造承認申請にあたり、標準製剤と試験製剤について、「後発医薬品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)に従い生物学的同等性試験を実施した。(n=12)

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

回転数：毎分 50 及び 100 回転 (0.01w/v%ポリソルベート 80 を添加した pH6.8 の液のみ)

試験液量：900mL

試験液：1) 日局 溶出試験法 第 1 液 (pH1.2)

2) 薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH4.0)

3) 日局 溶出試験法 第 2 液 (pH6.8)

4) 水 (日局 精製水)

5) 0.01w/v%ポリソルベート 80 添加 日局 溶出試験法 第 1 液 (pH1.2)

6) 0.01w/v%ポリソルベート 80 添加 薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH4.0)

7) 0.01w/v%ポリソルベート 80 添加 日局 溶出試験法 第 2 液 (pH6.8)

ベッセル数：各 12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

結果及び考察：各試験条件における溶出挙動 (図 1~8)、判定結果 (表 2) は以下の通りであり、両製剤の溶出性は同等であると確認された。

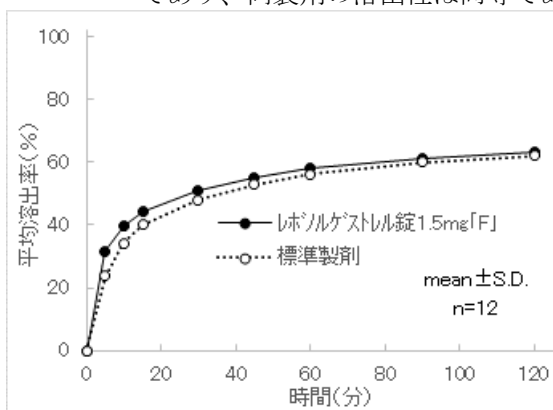


図 1. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

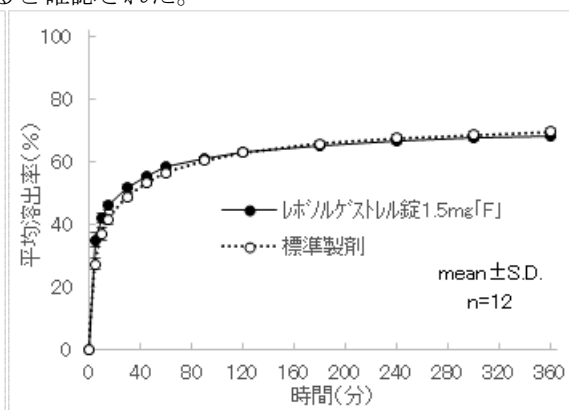


図 2. 溶出試験結果 (pH4.0, 50rpm)

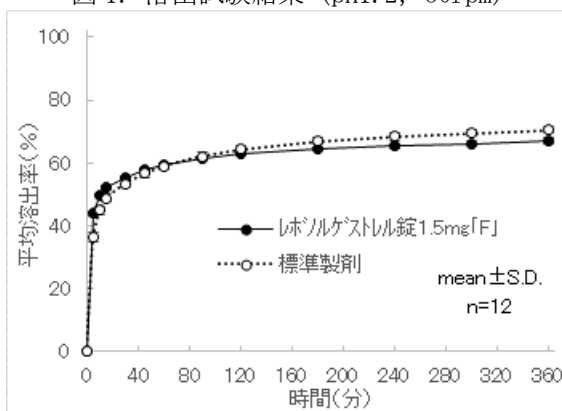


図 3. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

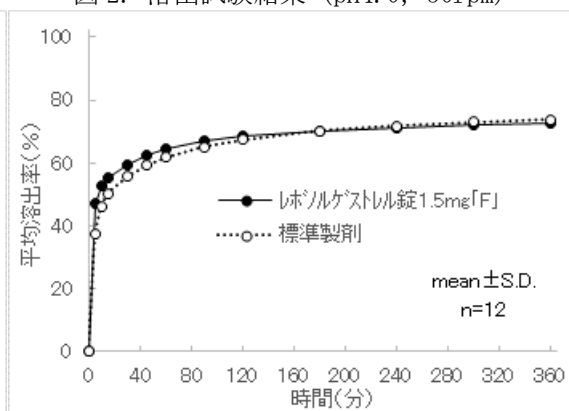


図 4. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

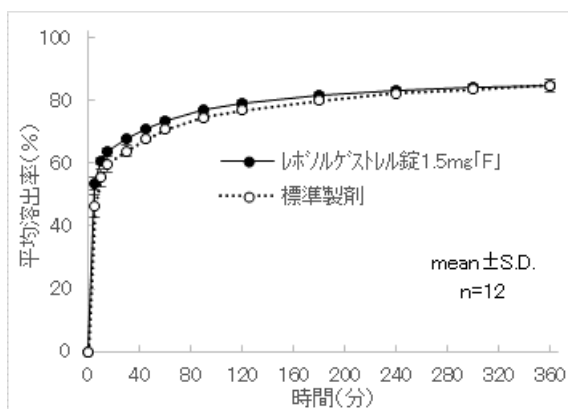


図5. 溶出試験結果 (ポリソルベート 80 添加 pH1.2, 50rpm)

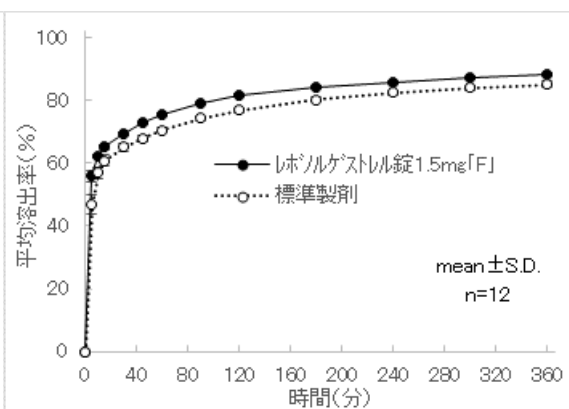


図6. 溶出試験結果 (ポリソルベート 80 添加 pH4.0, 50rpm)

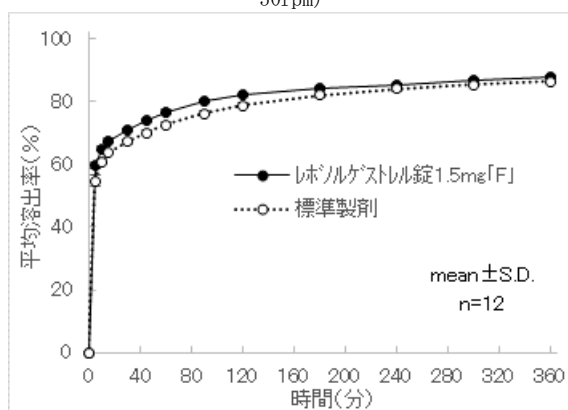


図7. 溶出試験結果 (ポリソルベート 80 添加 pH6.8, 50rpm)

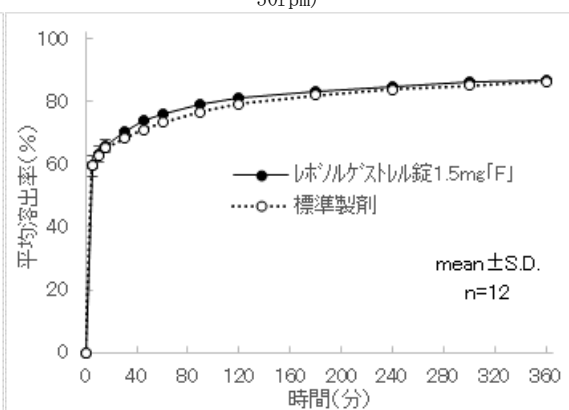


図8. 溶出試験結果 (ポリソルベート 80 添加 pH6.8, 100rpm)

表2 溶出試験の判定結果

回転数 (回転/分)	試験液	ガイドラインの 判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)	判定
					(±%)	下限～上限		
50	1)	③b	10	34.2	12	22.2～46.2	39.7	適合
			120	62.1		50.1～74.1	63.0	
50	2)		10	36.9		24.9～48.9	42.2	適合
			360	69.7		57.7～81.7	68.3	
50	3)		5	36.5		24.5～48.5	44.0	適合
			360	70.4		58.4～82.4	67.0	
50	4)		5	37.7		25.7～49.7	47.2	適合
			360	73.8		61.8～85.8	72.6	
50	5)		5	46.2		34.2～58.2	53.4	適合
			360	84.8		72.8～96.8	84.8	
50	6)	③a	5	46.8	15	31.8～61.8	55.9	適合
			360	85.3		70.3～100.3	88.3	
50	7)		5	54.6		39.6～69.6	59.7	適合
			360	86.5		71.5～101.5	87.9	
100	7)		5	59.8		44.8～74.8	59.5	適合
			360	86.4		71.4～101.4	87.0	

【参考】同等性カイドライン

(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」)

- ① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にある。
- ② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。
- ③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しな場合
以下のいずれかの基準に適合する。
 - a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。
 - b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。
 - c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 9%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 9%の範囲にある。

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

1 錠 [1 錠 (PTP) $\times$ 1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

外箱：紙

PTP シート：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 緊急避妊

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤投与により完全に妊娠を阻止することはできない。[9.5.2、17.1.1、17.1.2 参照]

5.2 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。
[8.1、8.2 参照]。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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、妊娠阻止率注）は 81.0%であった⁵⁾。副作用発現頻度は 72.3%（47 例/65 例）で、主な副作用は、消退出血 46.2%（30/65 例）、不正子宮出血 13.8%（9/65 例）、頭痛 12.3%（8/65 例）、悪心 9.2%（6/65 例）、倦怠感 7.7%（5/65 例）、傾眠 6.2%（4/65 例）等であった⁶⁾。[5.1 参照]

注）妊娠阻止率：月経周期日ごとの妊娠確率⁷⁾ から求めた妊娠予定数を用いて算出した値

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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%

主な副作用は、不正子宮出血 31.3%（426/1359 例）、悪心 13.9%（189/1359 例）、疲労 13.5%（184/1359 例）、下腹部痛 13.5%（183/1359 例）、頭痛 10.4%（142/1359 例）、浮動性めまい 9.7%（132/1359 例）、乳房圧痛 8.3%（113/1359 例）、月経遅延 4.6%（62/1334 例）であった⁸⁾。[5.1 参照]

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ノルゲストレル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レボノルゲストレル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、レボノルゲストレル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^{9)、10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 排卵抑制作用

成熟雌性ウサギ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 (LNG) 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、LNG1,000 μ g/匹が投与された全て (4 匹) に排卵抑制が観察された⁹⁾。

18.3 子宮内膜に関する作用

18.3.1 未成熟雌性チンチラウサギに安息香酸エストラジオール 2 μ g/匹を 8 日間反復皮下投与した後、LNG を 6 日間にわたり計 10 回反復経口投与した。子宮腺の発達の程度をスコア化 (McPhail スコア) した結果、LNG の反復経口投与 (総投与量 60 μ g/匹以上) により、子宮腺の発達が認められた⁹⁾。

18.3.2 未成熟雌性チンチラウサギに安息香酸エストラジオール 5 μ g/匹を 3 回皮下投与した後、LNG 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、LNG は 20 μ g/匹で 4 匹中 2 匹に子宮内膜の分泌期変化を誘発した⁹⁾。

18.4 脱落膜腫形成作用

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。LNG 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を評価した結果、250 μ g/匹/日以上以上の投与で脱落膜腫形成作用を示した⁹⁾。

18.5 子宮頸機能に関する作用

成熟雌性ウサギ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膣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。LNG を不妊交尾後 20 日目から 27 日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、1,000 μ g/匹/日で受精率が低下した⁹⁾。

18.6 避妊作用

性皮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 LNG を単回経口投与した。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 LNG の 400 μ 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¹⁰⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験

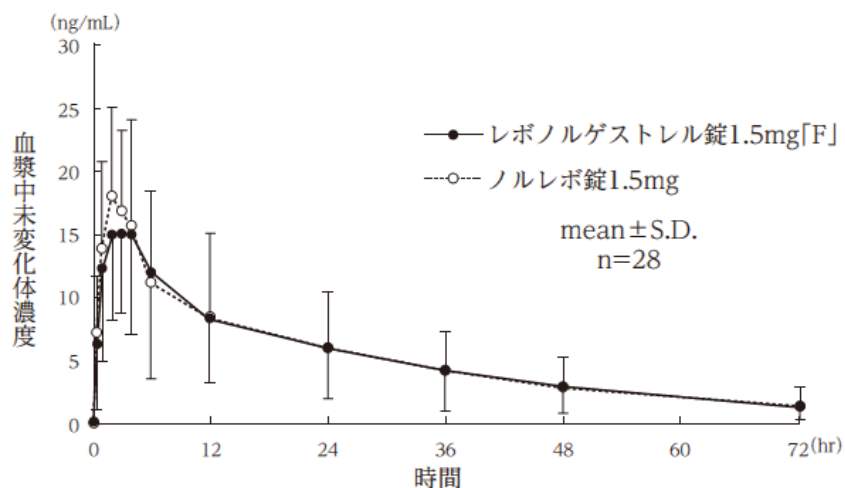
日本人健康成人女性 8 例に 0.75mg 製剤 2 錠（レボノルゲストレルとして 1.5mg）を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを下表に示す¹¹⁾。

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

(mean ± S. D., n=8)

16.1.2 生物学的同等性試験

レボノルゲストレル錠 1.5mg 「F」とノルレボ錠 1.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（レボノルゲストレルとして 1.5mg）健康成人女性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{\max}$ ）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹²⁾。



薬物動態パラメータ（絶食単回経口投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
レボノルゲス トレル錠 1.5mg 「F」	383.21± 233.93	18.39± 7.62	3.07± 1.41	23.37± 6.05
ノルレボ錠 1.5mg	385.58± 255.09	19.27± 8.10	2.39± 0.74	23.47± 6.04

(mean±S. D., n=28)

※血漿中濃度並びに AUC 、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

(3) 乳汁への移行性

16.3 分布

16.3.1 乳汁への移行

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平行な経時的変化を示し、乳汁中レボノルゲストレル濃度のAUC_{0-t}と血漿中レボノルゲストレル濃度のAUC_{0-t}の比は0.28：1であった¹³⁾（外国人データ）。[9.6参照]

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

肝でグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体に代謝される¹⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

上記参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

16.5 排泄

¹⁴Cで標識した*d*-ノルゲストレル（レボノルゲストレル）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¹⁵⁾（外国人データ）。

(2) 排泄率：

上記参照

(3) 排泄速度：

上記参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある女性

2.2 重篤な肝障害のある患者 [8.3、9.3.1 参照]

2.3 妊婦 [8.3、9.5.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[5.2 参照]

8.2 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。[5.2 参照]

8.3 本剤の投与に際しては、以下の点を確認すること。

・妊娠していないこと。[2.3、9.5.1 参照]

・問診等による、肝機能異常、心疾患、腎疾患及びその既往歴の有無。[2.2、9.1.1、9.2.1、9.3.1、9.3.2 参照]

8.4 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心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。[8.3 参照]

9.1.2 重度の消化管障害又は消化管の吸収不良症候群のある患者

本剤の有効性が期待できないおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。[8.3 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。[2.2、8.3 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 投与しないこと。既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない。[2.3、8.3 参照]

9.5.2 海外で実施された観察研究において、レボノルゲストレルを緊急避妊に使用したにもかかわらず妊娠に至った場合の児の奇形、流産等の発現割合は、非投与の場合と比較して差は認められなかったとの報告がある¹⁶⁾。[5.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。[16.3.1 参照]

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 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 リファンピシン	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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛（12.3%）、傾眠	浮動性めまい、体位 性めまい、不安	
生殖器	消退出血（46.2%）、不正 子宮出血（13.8%）	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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

緊急避妊に使用した場合の報告ではないが、他の黄体ホルモン製剤を使用した妊婦からの出生児において外性器異常の報告がある¹⁷⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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」の項参照
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (3) 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：該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験：該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験：該当資料なし
- (4) がん原性試験：該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験：該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験：該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性：該当資料なし

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)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱に入れ直射日光を避けて保管すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存し、できる限り速やかに使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり（患者用服薬指導箋）

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

ノルレボ錠 1.5mg（あすか＝武田）

ミレーナ 52mg（バイエル）

<同効薬>

ノルエチステロン、デソゲストレル

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
レボノルゲスト レル錠 1.5mg 「F」	2019 年 2 月 12 日	23100AMX001280 00	薬価基準未収載	2019 年 3 月 19 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
レボノルゲストレ ル錠 1.5mg 「F」	薬価基準未収載	薬価基準未収載	187796001	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Shohel M. et al., BMC Womens Health. 2014;14(54):1-10 (PMID: 24708837)
- 2) 社内資料（加速試験）
- 3) 社内資料（特殊安定性試験）
- 4) 社内資料（溶出試験）
- 5) 国内第Ⅲ相試験（有効性）（ノルレボ錠：2011年2月23日承認、申請資料概要2. 7. 3. 2）
- 6) 国内第Ⅲ相試験（有害事象）（ノルレボ錠：2011年2月23日承認、申請資料概要2. 7. 4. 2）
- 7) Wilcox, A. J., et al. : New Engl. J. Med. 1995 ; 333 (23) : 1517-1521 (PMID: 7477165)
- 8) Hertzen, H., et al. : Lancet. 2002 ; 360 (9348) : 1803-1810 (PMID: 12480356)
- 9) Van der Vies, J., et al. : Arzneimittelforschung. 1983 ; 33 (1) : 231-236 (PMID: 6221730)
- 10) Oettel, M., et al. : Contraception. 1980 ; 21 (5) : 537-549 (PMID: 7428362)
- 11) 閉経前の健康成人日本人女性に対する薬物動態（ノルレボ錠：2011年2月23日承認、申請資料概要2. 7. 2. 2. 3）
- 12) 富士製薬工業株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）
- 13) Gainer E., et al. : Human Reproduction. 2007 ; 22 (6) : 1578-1584 (PMID: 17337471)
- 14) Martindale the complete drug reference 36th ed.
- 15) Sisenwine, S. F., et al. : Drug Metab. Dispos. 1975 ; 3 (3) : 180-188 (PMID: 238817)
- 16) Zhang, L., et al. : Human Reproduction. 2009 ; 24 (7) : 1605-1611 (PMID: 19336440)
- 17) Huggins, G. R., et al. : Fertility Sterility. 1990 ; 54 (4) : 559-573 (PMID: 2209874)

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
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する QA について (その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

保存形態：粉碎・分包紙中

保存条件：室温・湿度：なりゆき、蛍光灯下

保存期間(測定時期)：3ヵ月(開始時, 1, 3ヵ月後)

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状	－	着色は見られなかった	
純度試験	適合	適合	適合
定量値 (%)	96.68	97.04	97.08

(n=3 平均値, 1ロット3回実施)

本剤の承認された用法・用量は「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。」である。懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法・用量ではない。

また、本剤を懸濁した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の粉碎投与は推奨しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

【試験方法】(倉田式を準用)

① 崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻しディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置した。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行った。

② 透過性試験崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管栄養チューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットした。サイズ8Fr.(フレンチ)のチューブに注入し、透過性を観察した。薬を注入した後に水20mLを注入してチューブ内を洗った。

フレンチ：気管内チューブや経管栄養チューブなどの太さをあらわす数字。外径×3がフレンチサイズ。1フレンチ(Fr.)＝約0.33mmの外径

[使用機器]・ディスペンサーExacta-Med オーラルディスペンサー(自立式チップキャップ付)(Baxa社)・経管栄養チューブニューエントラルフィーディングチューブ(8Fr.)(日本シャーウッド社)

[試験結果]

試験	結果	
崩壊懸濁試験	水 [約 55℃]	5分経過時点で完全に崩壊・懸濁した。
透過性試験 (通過サイズ)	8Fr. チューブを通過した。	

本剤の承認された用法・用量は「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。」である。懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法・用量ではない。
また、本剤を懸濁した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の簡易懸濁投与は推奨しない。

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 学術情報課

TEL：0120-956-792、

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

2. その他の関連資料

患者向け資料は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。

