

ノルレボ錠 0.75mg  
(レボノルゲストレル)

## CTD 第1部

### 1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

株式会社そーせい

## 1.8 添付文書(案)の目次

|                                         |   |
|-----------------------------------------|---|
| 1.8.1 本剤の添付文書(案) .....                  | 1 |
| 1.8.2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案とその設定根拠..... | 1 |
| 1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠 .....             | 1 |
| 1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠 .....             | 3 |
| 1.8.2.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠 .....         | 4 |



## 1.8 添付文書(案)

### 1.8.1 本剤の添付文書(案)

緊急避妊剤  
処方せん医薬品<sup>注</sup>  
**ノルレボ<sup>®</sup>錠 0.75mg**  
*NorLevo<sup>®</sup> 0.75mg*  
レボノルゲストレル錠

|      |          |
|------|----------|
| 承認番号 |          |
| 薬価収載 | 未収載      |
| 販売開始 | XXXX年XX月 |
| 国際誕生 | 1999年4月  |

貯 法：遮光、室温保存  
使用期限：外箱等に表示

注) 注意 医師等の処方せんにより使用すること

【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 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

|       |                                            |           |           |
|-------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| 販 売 名 | ノルレボ錠 0.75mg                               |           |           |
| 成分・含量 | 1錠中 レボノルゲストレル 0.75mg                       |           |           |
| 添 加 物 | 軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポビドン |           |           |
| 剤 形   | 白色素錠                                       |           |           |
| 外 形   | 表                                          | 側 面       | 裏         |
|       |                                            |           |           |
|       | 直径約 6mm                                    | 厚さ約 2.6mm | 重量約 70 mg |
| 識別コード | NL                                         |           |           |

【効能・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(「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(「重要な基本的注意」の項参照)。

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 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 (「禁忌」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。]
2. 重要な基本的注意
  - (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等指導を行うこと。
  - (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。
3. 相互作用

【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                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| 抗けいせん薬<br>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<br>HIV 感染症治療薬<br>リトナビル<br>リファブチン<br>リファンピシン<br>グリセオフルビン | 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。 |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|

4. 副作用

(1) 国内臨床試験<sup>1)</sup>

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)。

(2) 海外臨床試験<sup>2)</sup>

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 (1359 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%)、疲労感 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)。

|       | 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、口渴、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。

5. 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。

6. 過量投与

悪心、嘔吐又は消退出血が起こる可能性がある。

7. 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)。

【薬物動態】

(1) 血中濃度<sup>3)</sup>

日本人健康成人女性 8 例に本剤 2 錠を単回投与した場合の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは下図及び下表に示す。

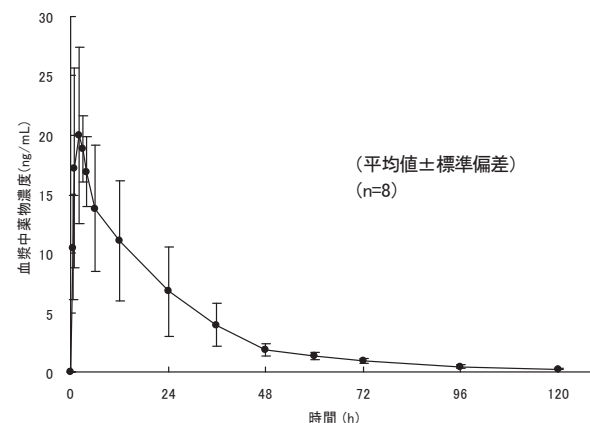


図 レボノルゲストレルの血漿中濃度

薬物動態パラメータ

(n=8:平均値±標準偏差)

| C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> (h) | AUC <sub>0-120</sub> (ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|--------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| 23.87±8.01               | 2.88±2.03            | 435.66±115.44                  | 24.72±3.49           |

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間,  
AUC<sub>0-120h</sub>: 0～120 時間の血漿中濃度曲線下面積, t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

(2) 代謝・排泄<sup>①</sup>

レボノルゲストレル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。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験<sup>①</sup>

国内の第Ⅲ相臨床試験において、性交後 72 時間以内に本剤 1.5mg を 1 回投与した結果、解析対象例 63 例のうち、妊娠例は 1 例で、妊娠阻止率<sup>※</sup>は 81.0%であった。

※: 妊娠阻止率: 月経周期日ごとの妊娠確率<sup>②</sup>から求めた妊娠予定数を用いて算出した値

2. 海外臨床試験<sup>②</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<br>(妊娠例数／評価症例数) | 妊娠阻止率 |
|------------------------|---------------------|-------|
| 性交後 1-3 日<br>(0～72 時間) | 1.34%<br>(16/1198)  | 84%   |

【薬効薬理】<sup>⑥ ⑦</sup>

本剤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。

【有効成分に関する理化学的知見】

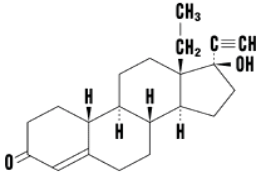
般名: レボノルゲストレル

levonorgestrel [JAN]

化学名: 18a-Homo-19-nor-17β-hydroxy-17a-pregn-4-en-20-yn-3-one

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

化学構造式:



分子量: 312.45

融点: 232～239℃ (ただし、融点の範囲は 4℃以内)

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は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。

【取り扱い上の注意】

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、できるだけ速やかに使用すること。

【包装】

ノルレボ錠 0.75mg : 2 錠 (2 錠×1)

【主要文献】

- 1) 野島茂生他 (株式会社そーせい): レボノルゲストレルの第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料:075-02-ES1)
- 2) Herten H, et al. Lancet 2002; 360:1803-1810.
- 3) 辰野正浩他 (株式会社そーせい): レボノルゲストレルの薬物動態 (社内資料:075-01-P1)
- 4) Martindale. The Extra Pharmacopeia. 36th edition 2009; 2121-2122
- 5) Wilcox A. J, et al. New Engl. J. Med. 1995; 333: 1517-1521
- 6) Van der Vies J, De Visser J. Endocrinological studies with desogestrel. Arzneimittelforschung 1983; 33(1): 231-236.
- 7) Oettel M, Komor A, Goncharov NP, Kurischko A, Strecke J, Schubert K. STS 557 as an interceptive in rodents and baboons. Contraception 1980; 215: 537-549.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 ぐすり相談室  
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号  
TEL 0120-848-339 03-5484-8339  
FAX 03-5484-8353

製造販売元

株式会社そーせい

東京都千代田区麹町 2-4

発売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目 1 番 1 号

提携

LABORATOIRE HRA PHARMA

## 1.8.2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案とその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

#### (1) 効能・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（「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（「重要な基本的注意」の項参照）。

#### (2) 効能・効果の設定根拠

妊娠を回避する方法としては種々の避妊方法が知られており、それには、コンドームや IUD などの避妊具の使用や、経口避妊剤や殺精子剤の使用があげられる。これらの避妊方法は、あくまでも性交前又は性交を予測しての事前の避妊方法であるが、これらの避妊方法をとることなく性交を行った場合、若しくはこれら避妊方法を用いたとしても避妊具の装着不備又は経口避妊薬の服薬忘れがある場合には、当然妊娠する可能性は高く、妊娠を望まない女性にとって性交後に緊急避難的に避妊できる薬剤が望まれてきた。

このような性交後の避妊に関しては、海外においては 1960 年代初頭からホルモン剤による多くの緊急避妊法が利用されており、当初は高用量エチニルエストラジオールの 5 日間投与が用いられていた。しかし、重度な副作用である悪心、嘔吐及び月経周期障害が高率で発現したため、1974 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 0.1mg と *dl*-ノルゲストレル 1.0mg の配合処方を、性交後 72 時間以内に 1 回投与し、更に 12 時間後に再び投与する Yuzpe 法を開発した。以来、この方法は適応外使用として広く利用されてきた。また、レボノルゲストレル単独療法も海外では長く用いられてきた。

1999 年 4 月に Laboratoire HRA Pharma 社（HRA 社）は、フランスにおいて世界保健機関（World Health Organization : WHO）が 1998 年に実施した国際大規模多施設共同臨床試験（WHO1998 試験）を臨床的有効性の主要な評価資料として使用し、レボノルゲストレルを 0.75mg 含有する経口製剤 NorLevo<sup>®</sup>（SOH-075）（以下、「本剤」という。）を緊急避妊薬として 1 錠 12～24 時間間隔 2 回投与の用法・用量にて販売承認を取得した。その後、英国において実施した第Ⅲ相臨床試験（UK/Norlevo/98/001 試験）及び定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report : PSUR）の結果をもって相互承認方式により EU 販売承認を取得し、更に、2003 年 4 月にはドミニカ共和国で実施した薬物動態試験（PPC2002 試験）及び WHO が 2002 年に実施した国際大規模多施設共同臨床試験（WHO2002 試験）を主要な評価資料として、本剤の 1 回投与の用法・用量にて EU の相互承認を取得した。

これらの臨床試験内容の概略については、臨床的有効性（CTD2.7.3）及び臨床薬理試験（CTD2.7.2）に記載したとおりであり、以下の成績が報告されている。

##### 1) WHO1998 試験

Yuzpe 法（エチニルエストラジオール 50 $\mu$ g 及びレボノルゲストレル 0.25mg の配合錠 2 錠を 12 時間間隔 2 回経口投与）群とレボノルゲストレル 0.75mg 錠 1 錠 12 時間間隔 2 回投与群の国際大規模多施設共同臨床試験を実施し、妊娠率及び妊娠阻止率を比較した。その結果、レボノルゲストレル 0.75mg 錠 1 錠 12 時間間隔 2 回投与群は、緊急避妊に対して Yuzpe 法より有効であることが検証された。

## 2) WHO2002 試験

ミフェプリストン 10mg 投与群、レボノルゲストレル 0.75mg 錠 1 錠 12 時間間隔 2 回投与群及びレボノルゲストレル 0.75mg 錠 2 錠 1 回投与群の国際大規模多施設共同臨床試験を実施し、妊娠率及び妊娠阻止率を比較した。その結果、3 群間に統計学的な有意差は認められなかった。

## 3) UK/Norlevo/98/001 試験

英国において、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回投与の第Ⅲ相臨床試験を実施した。その結果、非妊娠率が 96%、妊娠阻止率が 60.0%の成績が得られた。

## 4) PPC2002 試験

The Population Council がドミニカ共和国において女性健康志願者 5 例を対象として、本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回投与、本剤 1 錠 24 時間間隔 2 回投与及び本剤 2 錠 1 回投与の血清中レボノルゲストレルの薬物動態について検討した。その結果、本剤 2 錠 1 回投与群と本剤 1 錠 12 時間間隔 2 回投与群との薬物動態は、同程度であった。

本邦では、当社が HRA 社から本剤を導入し、第Ⅲ相臨床試験として 075-02 試験を実施した。以上、WHO2002 試験で 1356 例を評価対象としたレボノルゲストレル 0.75mg 錠 2 錠 1 回投与群の妊娠阻止率 82.0 %及び本邦で実施した第Ⅲ相臨床試験の結果も参考とし、本剤の効能・効果として「性交後の避妊（緊急避妊薬）」を設定した。

### (3) <効能又は効果に関連する使用上の注意>の設定根拠

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（「臨床成績」の項参照）。

海外で実施された大規模臨床試験のデータと共に、日本で実施した臨床試験データから、本剤により完全に避妊に成功するとは限らない旨を注意喚起した。

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（「重要な基本的注意」の項参照）。

妊娠を望まない場合は、通常、コンドーム及び経口避妊薬の服用又 IUD 等の避妊具を用いての避妊が望ましいが、経口避妊薬の服用忘れ、避妊具の装着不備等により避妊に失敗したと思われる場合に本剤を投与することとし、本剤の服用を避妊の第一選択とはしないよう注意を喚起した。



### 1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠

#### (1) 用法・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。

#### (2) 用法・用量の設定根拠

本剤の海外における当初の用法・用量は、WHO1998 試験結果から「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」とされていた。

しかしながら、2 回目投与のコンプライアンスを向上させるため、WHO2002 試験において 0.75mg を 2 回投与と 1.5mg を 1 回投与の有効性と安全性が比較され、妊娠阻止率はそれぞれ 77%、82%で統計学的な有意差は認められず、安全性において特に問題となることがなかったことから、「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 時間以内に本剤を 2 錠服用する」という 1.5mg 処方が認められた。現在、本剤の既承認国の大部分において 1.5mg 処方が承認されており、欧州においては、0.75mg 錠から 1.5mg 錠への切り替えが進められている。

すなわち、①WHO2002 試験結果を根拠として、コンプライアンス向上のため、世界的に 1.5mg の 1 回投与が推奨されていること、②国内第 I 相臨床試験において安全性に問題となる結果は認められなかったことから本剤の用法・用量として「通常、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。」と設定した。

#### (3) 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

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。

海外臨床試験（WHO2002 試験）の結果から、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率は 1.34%（16/1198）、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妊娠阻止率は 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。

## 1.8.2.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠

| 使用上の注意 (案)                                                                                                                                                                                                                                                                               | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>禁忌</b> (次の患者又は女性には投与しないこと) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある女性</li> <li>2. 重篤な肝障害のある患者<br/>[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。]</li> <li>3. 妊婦 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</li> </ol>                                                                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般的な注意事項として設定した。</li> <li>2. 重篤な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、副作用症状が増悪する可能性があるため設定した。</li> <li>3. 妊婦及び産婦には投与は禁忌と考えたため設定した (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照のこと)。</li> </ol>                                                                                                                                                                                           |
| <b>1. 慎重投与</b> (次の患者又は女性には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 肝障害のある患者<br/>(「禁忌」の項参照)</li> <li>(2) 心疾患・腎疾患又はその既往歴のある患者<br/>[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。]</li> </ol>                                                                                                   | <ol style="list-style-type: none"> <li>(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、副作用症状が増悪する可能性があることから設定した。</li> <li>(2) これまでに、心疾患・腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者へ本剤を投与し、ナトリウム又は体液の貯留があらわれたとの報告はないが、既承認の黄体ホルモン製剤とのクラスラベルを考慮し、薬発第 303 号 (昭和 48 年 3 月 24 日) 通知、既承認の黄体ホルモン製剤の添付文書を参考に設定した。</li> </ol>                                                                                                                    |
| <b>2. 重要な基本的注意</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(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</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 通常、避妊を希望する場合には経口避妊薬の服用又はコンドーム、IUD 等の避妊具を用いての避妊が望ましいが、経口避妊薬の服用忘れ、避妊具の装着不備等により避妊に失敗したと思われる場合に本剤を投与するよう注意喚起した。</li> <li>(2) WHO2002 及び WHO1998 試験ではレボノルゲストレル投与後の性交の有無別による妊娠率を検討した結果、いずれも「性交あり」群の妊娠率が「性交なし」群の妊娠率に比較して高かったため、投与後も妊娠する可能性があることから設定した。</li> <li>(3) 妊婦に無用な薬剤の曝露は避けるべきであるので、本剤の投与に際し、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ほか、内診、免疫学的診断等に</li> </ol> |



| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                   |                                                        |                                       | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>を確認すること。</p> <p>(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等指導を行うこと。</p> <p>(5) 重度の消化管障害や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。</p> |                                                        |                                       | <p>より、妊娠していないことを十分に確認するのが望ましい。</p> <p>(4) 本剤投与後には、月経周期や出血の状況（日数や量）が一時的に乱れる可能性がある。また、不正子宮出血、妊娠初期の出血は、通常の月経と区別がつかないことがあるため設定した。</p> <p>(5) 海外の添付文書において、食物や薬物の吸収を阻害する重度の消化管障害やクローン病のような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ため設定した。</p> |
| <b>3. 相互作用</b>                                                                                                                                              |                                                        |                                       |                                                                                                                                                                                                                                     |
| 〔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<br>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<br>HIV感染症治療薬<br>リトナビル<br>リファブチン<br>リファンピシン<br>グリセオフルビン                                                             | 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。 | 抗けいれん薬等の薬剤は、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。   | 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。                                                                                                                                                       |



| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 設定根拠                                                                                                                                                                                                             |                    |          |      |       |       |                  |  |     |             |      |      |     |    |            |    |    |  |    |  |     |     |                    |      |                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|------|-------|-------|------------------|--|-----|-------------|------|------|-----|----|------------|----|----|--|----|--|-----|-----|--------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>4. 副作用</div> <div>(1) 国内臨床試験<br/>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）。</div> <div>(2) 海外臨床試験<br/>他の製剤を用いて実施された海外臨床試験（1359 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）。</div> <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、傾眠</td><td>浮動性めまい、体位性めまい、不安</td><td></td></tr><tr><td>生殖器</td><td>消退出血、不正子宮出血</td><td>月経過多</td><td>月経遅延</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>下腹部痛、下痢、腹痛</td><td>嘔吐</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>異常感、口渇、熱感、疲労、末梢性浮腫</td><td>乳房圧痛</td></tr></table> <div>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。</div> |                                                                                                                                                                                                                  | 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 | <div>(1) 国内で実施した臨床試験における主な副作用と発現率に基づき設定した。</div> <div>(2) 他の製剤を用いて実施された海外臨床試験（WHO2002）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設定した。</div> <div>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。</div> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 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     |      |       |       |                  |  |     |             |      |      |     |    |            |    |    |  |    |  |     |     |                    |      |                                                                                                                                                                                                                                          |
| <div>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</div> <div>(1) 妊婦には投与しないこと。<br/>〔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。〕</div> <div>(2) 本剤の成分は乳汁中に移行するので、本剤の投与後 24 時間後は授乳を避けるよう指導すること。</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <div>(1) これまでに、妊娠初期・中期の妊婦へ本剤を投与し、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ったとの報告はないが、既承認の黄体ホルモン製剤のクラスラベルを考慮し、薬発第 303 号（昭和 48 年 3 月 24 日）通知、既承認の黄体ホルモン製剤の添付文書を参考に設定した。</div> <div>(2) 本剤の成分は投与 24 時間後の乳汁中にも排泄されることが報告されている。</div> |                    |          |      |       |       |                  |  |     |             |      |      |     |    |            |    |    |  |    |  |     |     |                    |      |                                                                                                                                                                                                                                          |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                     | 設定根拠                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. 過量投与</b><br>悪心、嘔吐又は消退出血が起こる可能性がある。                                                                                                      | 海外の添付文書において、過量投与された場合、悪心、嘔吐及び消退出血が引起される可能性のあることが示されている。                  |
| <b>7. 適用上の注意</b><br><b>薬剤交付時</b><br>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）。 | 本剤は PTP 包装品であるので、通知「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。 |

ノルレボ錠 0.75mg  
(レボノルゲストレル)

## CTD 第1部

### 1.9 一般的名称に係る文書

株式会社そーせい



## 1.9 一般的名称

### 1.9.1 JAN

平成3年2月13日付薬新薬第14号により、以下のように通知されている。

|     |       |                |
|-----|-------|----------------|
| JAN | (日本名) | レボノルゲストレル      |
|     | (英名)  | levonorgestrel |

### 1.9.2 INN

INNは、WHO Recommended International Nonproprietary Names(Rec.INN) List 17 (Vol.31, No.10,1977)に、levonorgestrel として収載されている。

ノルレボ錠 0.75mg  
(レボノルゲストレル)

CTD 第1部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社そーせい

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

|              |                                                                                              |                                                                                                     |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 化学名・別名       | (-)-13 ベータ-エチル-17 ベータ-ヒドロキシ-18,19-ジノル-17 アルファ-プレグナン-4-エン-20-イン-3-オン<br>(別名 レボノルゲストレル) 及びその製剤 |                                                                                                     |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
| 構造式          |                                                                                              |                                                                                                     |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
| 効能・効果        | 性交後の避妊（緊急避妊）                                                                                 |                                                                                                     |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
| 用法・用量        | 通常、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。                                               |                                                                                                     |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
| 劇薬等の指定       |                                                                                              |                                                                                                     |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：レボノルゲストレル<br>製剤：ノルレボ錠 0.75mg（1 錠中 0.75mg 含有）                                              |                                                                                                     |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
| 毒性           | 急性                                                                                           | LD <sub>50</sub> (mg/kg)                                                                            | 経口                |                               | 皮下                |                                                                                     | 腹腔                                  |
|              |                                                                                              |                                                                                                     | LNG <sup>a)</sup> | LNG <sup>b)</sup>             | LNG <sup>a)</sup> | LNG <sup>b)</sup>                                                                   | LNG <sup>a)</sup> LNG <sup>b)</sup> |
|              |                                                                                              | マウス♂                                                                                                | >5000             | >5000                         | >5000             | >5000                                                                               | 7360 >5000                          |
|              |                                                                                              | マウス♀                                                                                                | >5000             | >5000                         | >5000             | >5000                                                                               | 2990-4880 >5000                     |
|              |                                                                                              | ラット♂                                                                                                | >5000             | >5000                         | >5000             | >5000                                                                               | 2880 >5000                          |
|              |                                                                                              | ラット♀                                                                                                | >5000             | >5000                         | >5000             | >5000                                                                               | 1470 >5000                          |
|              |                                                                                              | a) レボノルゲストレルを 5%PS80 に懸濁<br>b) レボノルゲストレルを 1%CMC に懸濁                                                 |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
|              |                                                                                              | 概略の致死量 (mg/kg)                                                                                      | 経口                |                               |                   |                                                                                     |                                     |
|              |                                                                                              | ラット♀                                                                                                | >2000             |                               |                   |                                                                                     |                                     |
|              |                                                                                              | カニクイザル♀                                                                                             | >2000             |                               |                   |                                                                                     |                                     |
| 亜急性          | 動物種                                                                                          | 投与期間                                                                                                | 投与経路              | 投与量 (mg/kg/日)                 | 無毒性量 (mg/kg/日)    | 主な所見                                                                                |                                     |
|              | ラット♀                                                                                         | 4 週間                                                                                                | 経口                | 0.8, 4, 20, 100               | 100               | グロブリン比率等の高値<br>総コレステロールの低値<br>アルブミン比率等の低値<br>(100mg/kg/日群)                          |                                     |
|              | カニクイザル♀                                                                                      | 4 週間                                                                                                | 経口                | 0.8, 4, 20, 100               | 0.8               | ASAT, ALAT, TG などの<br>高値又は高値傾向<br>総コレステロールの低値<br>(100mg/kg/日群)<br>胸腺の萎縮 (4mg/kg/日群) |                                     |
|              | 慢性                                                                                           | 動物種                                                                                                 | 投与期間              | 投与経路                          | 投与量 (mg/kg/日)     | 無影響量 (mg/kg/日)                                                                      | 主な所見                                |
|              | ラット♀                                                                                         | 12 ヶ月                                                                                               | 経口                | 0.0005, 0.01,<br>0.5, 25      | 0.01              | 摂餌量の増加<br>(0.5mg/kg/日群)<br>(25mg/kg/日群)<br>トリグリセリド上昇<br>肝臓への脂肪沈着<br>(25mg/kg/日群)    |                                     |
|              | カニクイザル♀                                                                                      | 12 ヶ月                                                                                               | 経口                | 0.00025, 0.025,<br>0.25, 2.50 | 0.00025           | 体重増加<br>(0.025mg/kg/日群)<br>コレステロール低下<br>(0.25mg/kg/日群)<br>(2.50mg/kg/日群)            |                                     |
|              | 副作用                                                                                          | 副作用発現率（国内第Ⅲ相臨床試験） 47/65＝72.3％<br>副作用の種類件数<br>消退出血 30<br>不正子宮出血 9<br>頭痛 8<br>悪心 6<br>倦怠感 5<br>傾眠 4 等 |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |
|              | 会社                                                                                           | 株式会社ソーセイ                                                                                            |                   |                               |                   |                                                                                     |                                     |

ノルレボ錠 0.75mg  
(レボノルゲストレル)

CTD 第1部

1.12 添付資料一覧

株式会社そーせい

添付資料一覽

| 添付資料<br>番号 | タイトル                                                                                           | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外        | 掲載誌  | 評価資料/<br>参考資料 |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|--------|--------------|------|---------------|
| 3.         | 品質に関する文書                                                                                       |     |        |        |              |      |               |
| 3.2        | データ又は報告書                                                                                       |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S      | 原薬（レボノルゲストレル、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 社）        |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S.1    | 一般情報（レボノルゲストレル、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 社）      |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S.1    | General information                                                                            | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 参考資料          |
| 3.2.S.2    | 製造（レボノルゲストレル、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 社）        |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S.2    | Manufacture                                                                                    | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 参考資料          |
| 3.2.S.3    | 特性（レボノルゲストレル、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 社）        |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S.3    | Characterization                                                                               | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 参考資料          |
| 3.2.S.4    | 原薬の管理（レボノルゲストレル、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 社）     |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S.4    | Control of drug substance                                                                      | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 参考資料          |
| 3.2.S.5    | 標準品又は標準物質（レボノルゲストレル、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 社） |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S.5    | Reference standards or materials                                                               | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 参考資料          |
| 3.2.S.6    | 容器及び施栓系（レボノルゲストレル、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 社）   |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S.6    | Container closure system                                                                       | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 参考資料          |
| 3.2.S.7    | 安定性（レボノルゲストレル、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 社）       |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.S.7    | Stability                                                                                      | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 参考資料          |
| 3.2.P      | 製剤（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤）                                                                           |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.P.1    | 錠剤及び処方（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤）                                                                       |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.P.1    | Description and composition of the drug product                                                | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 評価資料          |
| 3.2.P.2    | 製剤開発の経緯（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤）                                                                      |     |        |        |              |      |               |
| 3.2.P.2    | Pharmaceutical development                                                                     | -   | -      | -      | 海外<br>（フランス） | 社内資料 | 評価資料          |
| 3.2.P.3    | 製造（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤）                                                                           |     |        |        |              |      |               |



| 添付資料<br>番号                                        | タイトル                                      | 著者名  | 試験実施期間             | 試験実施場所 | 国内/海外        | 掲載誌                 | 評価資料/<br>参考資料 |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|------|--------------------|--------|--------------|---------------------|---------------|
| 3.2.P.3                                           | Manufacturer                              | -    | -                  | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料                | 評価資料          |
| 3.2.P.4 添加剤の管理 (ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤)                 |                                           |      |                    |        |              |                     |               |
| 3.2.P.4                                           | Control of excipients                     | -    | -                  | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料                | 評価資料          |
| 3.2.P.5 製剤の管理 (ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤)                  |                                           |      |                    |        |              |                     |               |
| 3.2.P.5.1 規格及び試験方法 (ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤)             |                                           |      |                    |        |              |                     |               |
| 3.2.P.5.1                                         | Specification(s)                          | -    | -                  | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料                | 評価資料          |
|                                                   | SOH-075 錠 申請規格及び試験方法 (案)                  | -    | -                  | -      | 国内           | 社内資料                | 評価資料          |
| 3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法) (ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤)          |                                           |      |                    |        |              |                     |               |
| 3.2.P.5.2                                         | Analytical procedures                     | -    | -                  | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料                | 評価資料          |
| 3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤) |                                           |      |                    |        |              |                     |               |
| 3.2.P.5.3                                         | Validation of analytical procedures       | -    | -                  | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料                | 評価資料          |
| 3.2.P.5.3-1                                       | SOH-075 の分析法のバリデーション                      | ■■■■ | 20 年 月 ~<br>20 年 月 | ■■■■   | 国内           | 社内資料<br>(■■■■-541)  | 評価資料          |
| 3.2.P.5.3-2                                       | SOH-075 の分析法のバリデーション                      | ■■■■ | 20 年 月 ~<br>20 年 月 | ■■■■   | 国内           | 社内資料<br>(■■■■-659)  | 評価資料          |
| 3.2.P.5.3-3                                       | SOH-075 界面活性剤の溶出比較試験                      | ■■■■ | 20 年 月 ~<br>20 年 月 | ■■■■   | 国内           | 社内資料<br>(■■■■-1333) | 評価資料          |
| 3.2.P.5.3-4                                       | SOH-075 錠の溶出試験 (経時測定)                     | ■■■■ | 20 年 月 ~<br>20 年 月 | ■■■■   | 国内           | 社内資料<br>(■■■■-1498) | 評価資料          |
| 3.2.P.5.3-5                                       | SOH-075 錠の溶出試験 (比較試験)                     | ■■■■ | 20 年 月 ~<br>20 年 月 | ■■■■   | 国内           | 社内資料<br>(■■■■-1548) | 評価資料          |
| 3.2.P.5.3-6                                       | SOH-075 の微生物限度試験法バリデーション<br>(JP15 第一追補準拠) | ■■■■ | 20 年 月 ~<br>20 年 月 | ■■■■   | 国内           | 社内資料<br>(■■■■-695)  | 評価資料          |
| 3.2.P.5.4 ロット分析 (ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤)                |                                           |      |                    |        |              |                     |               |
| 3.2.P.5.4                                         | Batch analysis                            | -    | -                  | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料                | 評価資料          |
| 3.2.P.5.4-1                                       | SOH-075 の受け入れ試験                           | ■■■■ | 20 年 月 ~<br>20 年 月 | ■■■■   | 国内           | 社内資料<br>(■■■■-1053) | 評価資料          |
| 3.2.P.5.4-2                                       | SOH-075 の微生物限度試験                          | ■■■■ | 20 年 月 ~<br>20 年 月 | ■■■■   | 国内           | 社内資料<br>(■■■■-1054) | 評価資料          |

| 添付資料<br>番号                               | タイトル                                                         | 著者名 | 試験実施期間            | 試験実施場所 | 国内/海外        | 掲載誌              | 評価資料/<br>参考資料 |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----|-------------------|--------|--------------|------------------|---------------|
| 3.2.P.5.4-3                              | SOH-075 の第Ⅲ相臨床試験用製剤の品質試験                                     |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内           | 社内資料<br>( -1406) | 評価資料          |
| 3.2.P.5.5 不純物の特性（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤）       |                                                              |     |                   |        |              |                  |               |
| 3.2.P.5.5                                | Characterizaion of impurities                                | -   | -                 | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料             | 評価資料          |
| 3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤） |                                                              |     |                   |        |              |                  |               |
| 3.2.P.5.6                                | Justification of specification(s)                            | -   | -                 | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料             | 評価資料          |
| 3.2.P.6 標準品及び標準物質（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤）      |                                                              |     |                   |        |              |                  |               |
| 3.2.P.6                                  | Reference standard or materials                              | -   | -                 | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料             | 評価資料          |
|                                          | Certificate of Analysis                                      | -   | -                 | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料             | 評価資料          |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤）        |                                                              |     |                   |        |              |                  |               |
| 3.2.P.7                                  | Container closure system                                     | -   | -                 | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料             | 評価資料          |
| 3.2.P.8 安定性（ノルレボ®錠 0.75mg、錠剤）            |                                                              |     |                   |        |              |                  |               |
| 3.2.P.8.1                                | Stability summary and conclusion                             | -   | -                 | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料             | 評価資料          |
| 3.2.P.8.2                                | Post approval stability protocol and stability<br>commitment | -   | -                 | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料             | 評価資料          |
| 3.2.P.8.3                                | Stability data                                               | -   | -                 | -      | 海外<br>(フランス) | 社内資料             | 評価資料          |
| 3.2.P.8.3-1                              | SOH-075 の加速試験                                                |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内           | 社内資料<br>( -1951) | 評価資料          |
| 3.2.P.8.3-2                              | SOH-075 の加速試験                                                |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内           | 社内資料<br>( -2092) | 評価資料          |
| 3.2.P.8.3-3                              | SOH-075 の長期保存試験                                              |     | 20 年 月～           |        | 国内           | 社内資料<br>( -2093) | 評価資料          |
| 3.2.P.8.3-4                              | SOH-075 の苛酷試験                                                |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内           | 社内資料<br>( -1796) | 評価資料          |
| 3.3 参考文献                                 |                                                              |     |                   |        |              |                  |               |
|                                          | 参考文献                                                         | -   | -                 | -      | -            | -                | -             |
| 4. 非臨床試験報告書                              |                                                              |     |                   |        |              |                  |               |
| 4.2.1 薬理試験                               |                                                              |     |                   |        |              |                  |               |



| 添付資料<br>番号              | タイトル                                                                                                                                                                                 | 著者名                    | 試験実施期間                | 試験実施場所     | 国内/海外 | 掲載誌                                  | 評価資料/<br>参考資料 |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------|-------|--------------------------------------|---------------|
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験       |                                                                                                                                                                                      |                        |                       |            |       |                                      |               |
| 4.2.1.1-1               | Endocrinological studies with desogestrel.                                                                                                                                           | Van der Vies J, et al. | -                     | -          | 海外    | Arzneimittelforschung 1983;33:231-6. | 参考資料          |
| 4.2.1.1-2               | STS 557 as an interceptive in rodents and baboons.                                                                                                                                   | Oettel M, et al.       | -                     | -          | 海外    | Contraception 1980;215:537-49.       | 参考資料          |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験         |                                                                                                                                                                                      |                        |                       |            |       |                                      |               |
| 4.2.1.3-1               | Levonorgestrel のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験                                                                                                                                              | ██████                 | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-014)                 | 評価資料          |
| 4.2.1.3-2               | Levonorgestrel の hERG 導入 CHO 細胞のカリウム電流に対する作用                                                                                                                                         | ██████                 | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-015)                 | 評価資料          |
| 4.2.1.3-3               | Levonorgestrel の覚醒カニクイザルにおける心血管系及び呼吸器系に対する安全性薬理試験                                                                                                                                    | ██████                 | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-021)                 | 評価資料          |
| 4.2.2 薬物動態試験            |                                                                                                                                                                                      |                        |                       |            |       |                                      |               |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 |                                                                                                                                                                                      |                        |                       |            |       |                                      |               |
| 4.2.2.1-1               | RIA 法によるラット血漿中 Levonorgestrel 濃度測定法のバリデーション試験                                                                                                                                        | ██████                 | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████████ | 国内    | 社内資料<br>(██████ 003)                 | 評価資料          |
| 4.2.2.1-2               | RIA 法によるカニクイザル血漿中 Levonorgestrel 濃度測定法のバリデーション試験                                                                                                                                     | ██████                 | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████████ | 国内    | 社内資料<br>(██████ 004)                 | 評価資料          |
| 4.2.2.1-3               | RIA 法によるウサギ血漿中 Levonorgestrel 濃度測定法のバリデーション試験                                                                                                                                        | ██████                 | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████████ | 国内    | 社内資料<br>(██████ 031)                 | 評価資料          |
| 4.2.2.2 吸収              |                                                                                                                                                                                      |                        |                       |            |       |                                      |               |
| 4.2.2.2-1               | ラットにおける levonorgestrel および ethinylestradiol の動態に対する配合投与の影響.                                                                                                                          | 宮川和美、他                 | -                     | 日本シェーリング   | 国内    | 日獨医報 1991;36:679-91.                 | 参考資料          |
| 4.2.2.2-2               | Terminal half-lives in plasma and bioavailability of norethisterone, levonorgestrel, cyproterone acetate and gestodene in rats, beagles and rhesus monkeys.                          | Dusterberg B, et al.   | -                     | 独シェーリング    | 海外    | Contraception 1981; 24(6): 673-683.  | 参考資料          |
| 4.2.2.2-3               | Levonorgestrel のカニクイザルにおける単回又は 2 回経口投与時の体内動態試験                                                                                                                                       | ██████                 | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-009)                 | 評価資料          |
| 4.2.2.2-4               | Plasma levels of levonorgestrel, gestodene, norethisterone and cyproterone acetate on single-dose subcutaneous administration in oily solution in the rat, beagle and rhesus monkey. | Dusterberg B.          | -                     | 独シェーリング    | 海外    | Steroids 1984;43:43-56.              | 参考資料          |
| 4.2.2.2-5               | A study of interaction between levonorgestrel and ethanol.                                                                                                                           | Gomaa AA, et al.       | -                     | -          | 海外    | Contraception 1984;29:535-42.        | 参考資料          |

[illegible]



| 添付資料<br>番号                   | タイトル                                                                                                                                                                                                                         | 著者名                | 試験実施期間                | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌                                               | 評価資料/<br>参考資料 |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------|-------|---------------------------------------------------|---------------|
| 4.2.3.1-1                    | Levonorgestrel のラットにおける単回経口投与毒性試験                                                                                                                                                                                            | ██████             | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-007)                              | 評価資料          |
| 4.2.3.1-2                    | Levonorgestrel のカニクイザルにおける単回経口投与毒性試験                                                                                                                                                                                         | ██████             | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-008)                              | 評価資料          |
| 4.2.3.2 反復毒性試験               |                                                                                                                                                                                                                              |                    |                       |        |       |                                                   |               |
| 4.2.3.2-1                    | Levonorgestrel のラットにおける4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験                                                                                                                                                                               | ██████             | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-010)                              | 評価資料          |
| 4.2.3.2-2                    | Levonorgestrel のカニクイザルにおける4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験                                                                                                                                                                            | ██████             | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-011)                              | 評価資料          |
| 4.2.3.2-3                    | One year oral toxicity study of levonorgestrel in female rats.                                                                                                                                                               | Hite M, et al.     | -                     | -      | 海外    | Oyo Yakuri/<br>Pharmacometrics<br>1991;42:291-9.  | 参考資料          |
| 4.2.3.2-4                    | One year oral toxicity study of levonorgestrel in female cynomolgus monkeys.                                                                                                                                                 | Hitte M, et al.    | -                     | -      | 海外    | Oyo Yakuri/<br>Pharmacometrics<br>1991;42:301-12. | 参考資料          |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験               |                                                                                                                                                                                                                              |                    |                       |        |       |                                                   |               |
| 4.2.3.3.1 <i>in vitro</i> 試験 |                                                                                                                                                                                                                              |                    |                       |        |       |                                                   |               |
| 4.2.3.3.1-1                  | Levonorgestrel の細菌を用いる復帰突然変異試験                                                                                                                                                                                               | ██████             | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-018)                              | 評価資料          |
| 4.2.3.3.1-2                  | Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. 1. Communication: examination for the induction of gene mutations using the Ames salmonella/microsome test and the HGPRT test in V79 cells. | Lang R, et al.     | -                     | -      | 海外    | Environ Mol Mutagen 1993;<br>21: 272-304.         | 参考資料          |
| 4.2.3.3.1-3                  | Levonorgestrel のマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験                                                                                                                                                                                     | ██████             | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-019)                              | 評価資料          |
| 4.2.3.3.2 <i>in vivo</i> 試験  |                                                                                                                                                                                                                              |                    |                       |        |       |                                                   |               |
| 4.2.3.3.2-1                  | Levonorgestrel のラットを用いる小核試験                                                                                                                                                                                                  | ██████             | 20██年██月～<br>20██年██月 | ██████ | 国内    | 社内資料<br>(██████-020)                              | 評価資料          |
| 4.2.3.3.2-2                  | Chromosomal analyses on female baboons following administration of STS 557 and levonorgestrel.                                                                                                                               | Strecke VJ, et al. | -                     | -      | 海外    | Zbl. Gynakol<br>1985;107:304-7.                   | 参考資料          |
| 4.2.3.4 がん原性試験               |                                                                                                                                                                                                                              |                    |                       |        |       |                                                   |               |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験           |                                                                                                                                                                                                                              |                    |                       |        |       |                                                   |               |
| 4.2.3.4.1-1                  | IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans.                                                                                                                                           | IARC               | -                     | -      | 海外    | IARC Monograph<br>1979;21:479-90.                 | 参考資料          |

| 添付資料<br>番号                           | タイトル                                                                                                                         | 著者名              | 試験実施期間                | 試験実施場所                    | 国内/海外                | 掲載誌                                                                                        | 評価資料/<br>参考資料 |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 4.2.3.4.1-2                          | Studies on the carcinogenic effect of two norgestrels on the mammary gland of the mouse.                                     | Rudali G, et al. | -                     | -                         | 海外                   | Comptes-rendus des seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales 1974; 168: 1190-4. | 参考資料          |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験                     |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験      |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |
| 4.2.3.5.1-1                          | Levonorgestrel の雌ラットにおける経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験                                                                         | ████████         | 20██年██月～<br>20██年██月 | ████████<br>████████      | 国内                   | 社内資料<br>(██████-030)                                                                       | 評価資料          |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験               |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |
| 4.2.3.5.2-1                          | Levonorgestrel のラットにおける経口投与による胚・胎児発生への影響に関する試験                                                                               | ████████         | 20██年██月～<br>20██年██月 | ████████<br>████████      | 国内                   | 社内資料<br>(██████-026)                                                                       | 評価資料          |
| 4.2.3.5.2-2                          | Levonorgestrel のウサギにおける経口投与による胚・胎児発生への影響に関する試験                                                                               | ████████         | 20██年██月～<br>20██年██月 | ████████<br>████████      | 国内                   | 社内資料<br>(██████-033)                                                                       | 評価資料          |
| 4.2.3.5.2-3                          | Levonorgestrel のラットにおける経口投与による胚・胎児発生への影響に関する予備試験                                                                             | ████████         | 20██年██月～<br>20██年██月 | ████████<br>████████      | 国内                   | 社内資料<br>(██████-012)                                                                       | 評価資料          |
| 4.2.3.5.2-4                          | Levonorgestrel のウサギにおける経口投与による胚・胎児発生への影響に関する予備試験                                                                             | ████████         | 20██年██月～<br>20██年██月 | ████████<br>████████      | 国内                   | 社内資料<br>(██████-013)                                                                       | 評価資料          |
| 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験  |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |
| 4.2.3.5.3-1                          | Levonorgestrel のラットにおける経口投与による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                                                                     | ████████         | 20██年██月～<br>20██年██月 | ████████<br>████████      | 国内                   | 社内資料<br>(██████-022)                                                                       | 評価資料          |
| 4.3 参考文献                             |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |
|                                      | 参考文献                                                                                                                         | -                | -                     | -                         | -                    | -                                                                                          | -             |
| 5. 臨床                                |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書                     |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |
| 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |
| 5.3.1.2.1                            | Single dose bioequivalence study between two oral formulated tablets, POSTINOR® and VIKELA®, containing 0.75mg l-norgestrel. | ████████         | 19██年██月～<br>19██年██月 | Laboratoire HRA<br>Pharma | 海外<br>(南アフリ<br>カ共和国) | 社内資料<br>(Study No : MR37/98)                                                               | 評価資料          |
| 5.3.1.2.1-1                          | SOH-075 HRA 実施試験 (MR37/98)<br>統計解析計画書 (第 1 版)                                                                                | ████████         | 20██年██月              | (株) そーせい                  | 国内                   | 社内資料<br>(MR37 試験統計解析<br>SAP 1.0(060427) )                                                  |               |
| 5.3.1.2.1-2                          | SOH-075 HRA 実施試験 (MR37/98)<br>統計解析報告書 (第 1 版)                                                                                | ████████         | 20██年██月              | (株) そーせい                  | 国内                   | 社内資料<br>(MR37 試験統計解析報告<br>書)                                                               |               |
| 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書              |                                                                                                                              |                  |                       |                           |                      |                                                                                            |               |



| 添付資料<br>番号                        | タイトル                                                                                                                                                                            | 著者名                     | 試験実施期間                | 試験実施場所                    | 国内/海外                | 掲載誌                                         | 評価資料/<br>参考資料 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------------------|---------------|
| 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書 |                                                                                                                                                                                 |                         |                       |                           |                      |                                             |               |
| 5.3.3.1.1                         | The kinetics of 0.750mg of levonorgestrel after either a single or two administrations at 12 or 24 hour intervals                                                               | ■■■■■                   | 19■■年■■月～<br>19■■年■■月 | Laboratoire HRA<br>Pharma | 海外<br>(南アフリ<br>カ共和国) | 社内資料<br>(Study No : HRA-99-101)             | 評価資料          |
| 5.3.3.1.2                         | Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women.                                                              | Johansson E,<br>et al.  | -                     | -                         | 海外<br>(ドミニカ<br>共和国)  | Human Reproduction<br>2002;17(6):1472-1476. | 参考資料          |
| 5.3.3.1.2-1                       | SOH-075 関連論文 統計解析計画書 (Ver.1.0)                                                                                                                                                  | ■■■■■                   | 20■■年■■月              | (株) そーせい                  | 国内                   | 社内資料<br>(薬物動態解析_SAP_<br>1.0(050809) )       |               |
| 5.3.3.1.2-2                       | SOH-075 関連論文 統計解析報告書 (Ver.1.0)                                                                                                                                                  | ■■■■■                   | 20■■年■■月              | (株) そーせい                  | 国内                   | 社内資料<br>(SOH-075-R1)                        |               |
| 5.3.3.1.3                         | SOH-075 第 I 相臨床試験<br>-健康成人日本人女性を対象とした SOH-075 の<br>安全性及び薬物動態の検討-                                                                                                                | ■■■■■                   | 20■■年■■月～<br>20■■年■■月 | (株) そーせい                  | 国内                   | 社内資料<br>(075-01 総括報告書第 1<br>版)              | 評価資料          |
| 5.3.3.1.3-1                       | RIA 法による SOH-075 の第 I 相臨床試験の血中<br>濃度測定                                                                                                                                          | ■■■■■                   | 20■■年■■月～<br>20■■年■■月 | ■■■■■<br>■■■■■<br>■■■■■   | 国内                   | 社内資料<br>(■■■■■ 025)                         |               |
| 5.3.3.1.3-2                       | RIA 法によるヒト血漿中レボノルゲストレルの<br>濃度測定バリデーション                                                                                                                                          | ■■■■■                   | 20■■年■■月～<br>20■■年■■月 | ■■■■■<br>■■■■■<br>■■■■■   | 国内                   | 社内資料<br>(■■■■■ 024)                         |               |
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書               |                                                                                                                                                                                 |                         |                       |                           |                      |                                             |               |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書      |                                                                                                                                                                                 |                         |                       |                           |                      |                                             |               |
| 5.3.5.1.1                         | Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception.                                             | Grimes D, et al         | -                     | -                         | 海外                   | Lancet 1998;<br>352(9126):428-433.          | 参考資料          |
| 5.3.5.1.2                         | Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial                                                        | Von Hertzen<br>H, et al | -                     | -                         | 海外                   | Lancet 2002; 360(9348):1803<br>-1810.       | 参考資料          |
| 5.3.5.2                           | 非対照試験報告書                                                                                                                                                                        |                         |                       |                           |                      |                                             |               |
| 5.3.5.2.1                         | Tolerance of Norlevo® (levonorgestrel 0.75mg per tablet) administered twice, 12 hours apart, for emergency contraception.<br>An open-labeled study in routine clinical setting. | ■■■■■                   | 19■■年■■月～<br>19■■年■■月 | Laboratoire HRA<br>Pharma | 海外<br>(英国)           | 社内資料<br>(Study UK/Norlevo/98/001)           | 参考資料          |
| 5.3.5.2.2                         | SOH-075 第Ⅲ相臨床試験<br>- 緊急避妊を必要とする被験者を対象とした臨<br>床試験 -                                                                                                                              | ■■■■■                   | 20■■年■■月～<br>20■■年■■月 | (株) そーせい                  | 国内                   | 社内資料<br>(075-02 総括報告書第 1<br>版)              | 評価資料          |



| 添付資料<br>番号            | タイトル                                                                                                                                                     | 著者名   | 試験実施期間                     | 試験実施場所                    | 国内/海外 | 掲載誌                 | 評価資料/<br>参考資料 |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------|---------------------------|-------|---------------------|---------------|
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 |                                                                                                                                                          |       |                            |                           |       |                     |               |
|                       | Cumulative safety report for Norlevo <sup>®</sup> /Vikela <sup>®</sup> /Duofem <sup>®</sup> for the time period April 16, 1999 to October 29, 2004       | -     | 1999 年 4 月～<br>2004 年 10 月 | Laboratoire HRA<br>Pharma | 海外    | 社内資料<br>(PSUR N°8)  | 参考資料          |
|                       | Periodic safety update report for Norlevo <sup>®</sup> /Vikela <sup>®</sup> /Duofem <sup>®</sup> for the covered period April 16, 2004 to April 16, 2005 | -     | 2004 年 4 月～<br>2005 年 4 月  | Laboratoire HRA<br>Pharma | 海外    | 社内資料<br>(PSUR N°9)  | 参考資料          |
|                       | Periodic safety update report (PSUR N°12)<br>Norlevo <sup>®</sup> (levonorgestrel)                                                                       | ■■■■■ | 2005 年 4 月～<br>2008 年 4 月  | Laboratoire HRA<br>Pharma | 海外    | 社内資料<br>(PSUR N°12) | 参考資料          |
|                       | Periodic safety update report (PSUR N°13)<br>Norlevo <sup>®</sup> (levonorgestrel)                                                                       | ■■■■■ | 2008 年 4 月～<br>2009 年 4 月  | Laboratoire HRA<br>Pharma | 海外    | 社内資料<br>(PSUR N°13) | 参考資料          |
|                       | Periodic safety update report (PSUR N°14)<br>Norlevo <sup>®</sup> (levonorgestrel)                                                                       | ■■■■■ | 2009 年 4 月～<br>2010 年 4 月  | Laboratoire HRA<br>Pharma | 海外    | 社内資料<br>(PSUR N°14) | 参考資料          |
| 5.3.7 患者データ一覧及び症例記録   |                                                                                                                                                          |       |                            |                           |       |                     |               |
| 5.3.7_1               | 患者データ一覧表 (報告書 075-01)                                                                                                                                    | -     | -                          | -                         | -     | -                   | 評価資料          |
|                       | 患者データ一覧表 (報告書 075-02)                                                                                                                                    | -     | -                          | -                         | -     | -                   | 評価資料          |
| 5.3.7_2②              | 副作用症例一覧表 (報告書 075-01)                                                                                                                                    | -     | -                          | -                         | -     | -                   | 評価資料          |
|                       | 副作用症例一覧表 (報告書 075-02)                                                                                                                                    | -     | -                          | -                         | -     | -                   | 評価資料          |
| 5.3.7_2④              | 臨床検査値異常変動症例一覧表 (報告書 075-01)                                                                                                                              | -     | -                          | -                         | -     | -                   | 評価資料          |
|                       | 臨床検査値異常変動症例一覧表 (報告書 075-02)                                                                                                                              | -     | -                          | -                         | -     | -                   | 評価資料          |
| 5.3.7_2⑤              | 臨床検査値の変動図 (報告書 075-01)                                                                                                                                   | -     | -                          | -                         | -     | -                   | 評価資料          |
|                       | 臨床検査値の変動図 (報告書 075-02)                                                                                                                                   | -     | -                          | -                         | -     | -                   | 評価資料          |
| 5.4 参考文献              |                                                                                                                                                          |       |                            |                           |       |                     |               |
|                       | 参考文献                                                                                                                                                     | -     | -                          | -                         | -     | -                   | -             |