

1

レボノルゲストレル(緊急避妊の効能・効果を有するもの)の使用上の注意の改訂について

1. はじめに

レボノルゲストレル錠（以下、「本剤」という）は、平成23年2月23日に「緊急避妊」を効能・効果として製造販売承認されています。本剤の電子化された添付文書（以下、「電子添文」という）の「9.4 生殖能を有する者」の項には、「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。」と記載されており、また、「9.5 妊婦」の項には、「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。」と記載されていました。

今般、当該記載について、令和4年1月24日に開催された令和3年度第27回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、「安全対策調査会」という。）での審議を踏まえて改訂が行われましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

令和3年7月、本剤の先発医薬品（販売名：ノルレボ錠1.5mg）の製造販売業者であるあすか製薬株式会社から医薬品医療機器総合機構に対し、本剤の電子添文について以下の改訂を行いたい旨の相談が申し込まれました。

- 「9.4 生殖能を有する者」の項における「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。」との記載について、妊娠していないことの確認方法として「内診」が必要であるという誤解を招くおそれがあるため、例示から「内診」の記載を削除する。
- 「9.5 妊婦」の項における「妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。」との記載について、「本剤服用による出生児への影響の疫学的報告はない」こと等を踏まえ、当該記載を削除する。また、既に成立した妊娠には本剤の効果は期待できない旨を追記する。

3. 安全対策調査会での検討内容について

(1) 妊娠中に緊急避妊を目的として本剤を単回使用した場合の児への影響について

国内外のガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、公表文献等を調査した結果は以下のとおりでした。

- 国内外の診療ガイドライン等において、本剤を使用した場合に児への影響はない旨の記載は認められたが、児への影響があるとする記載は認められなかった。
- 海外添付文書（米国、英国、独国、仏国、加国及び豪国）の記載状況を確認した結果、いずれの添付文書においても、本剤の使用が児に影響することは示唆されていない旨及び既に妊娠が成立している場合には有効性が期待できない旨が記載されている。一方、海外添付文書の中には、児に対して悪影響を及ぼす可能性を排除するには、データが十分ではない旨及び非臨床試験において高用量を投与した場合に雌胎仔の雄性化が認められた旨の記載も認められた。
- 本剤を使用したにも関わらず妊娠に至った場合の児への影響に関する公表文献を検索した結果、関連する文献が9報（レビュー文献が5報、観察研究が3報、症例報告が1報）認められた。レビュー文献及び観察研究ではいずれも児への影響は認められなかった旨が記載されていた。
- 症例報告は、子宮内胎児死亡が認められたとの内容であった。なお、症例報告において認められた事象は、薬剤以外の原因による偶発的な先天異常の可能性が否定できないことから、本症例報告における本剤の影響を薬剤性であると結論づけることは困難と考えられる。
- 現行の電子添文の「9.5 妊婦」の項における「妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。」との記載については、本剤の製造販売承認申請当時の申請資料概要によると、申請ときに承認されていた他の黄体ホルモン製剤（緊急避妊の効能・効果を有しないもの）の添付文書を参考に設定した旨が記載されている。

これらの調査結果を踏まえ、安全対策調査会は、本剤の電子添文の「9.5 妊婦」の項については、以下の改訂を行うことが適切と判断しました。

- 「9.5 妊婦」の項には、「海外で実施された観察研究において、レボノルゲストレルを緊急避妊に使用したにもかかわらず妊娠に至った場合の児の奇形、流産等の発現割合は、非投与の場合と比較して差は認められなかったとの報告がある」を追記する。また、同項に、「既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない」を追記する。
- 現行の「妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。」との記載は、他の黄体ホルモン製剤（緊急避妊を効能・効果とする医薬品ではない）における報告であることを明確化したうえで、「15.その他の注意」の項での情報提供とする。

(2) 妊娠していないことの確認方法について

国内外のガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、公表文献等を調査した結果は以下のとおりでした。

- 国内外の診療ガイドライン等を確認した結果、いずれの資料においても、内診が必要との記載は認められなかった。なお、国内外の診療ガイドライン等では、免疫学的妊娠診断が必要との記載も認められなかった。

- 海外添付文書の記載状況を確認した結果、米国、英国、独国及び仏国の添付文書には、妊娠していないことの確認が必要との記載は認められなかった。加国及び豪国の添付文書には、妊娠が疑われる場合にはそれぞれ「妊娠検査 (a pregnancy test)」及び「妊娠検査又は骨盤内診察 (pregnancy testing or pelvic examination)」の実施を推奨する旨の記載が認められたが、本剤を投与する患者に対して一律に実施すべき検査等に関する記載はなかった。

これらの調査結果及び以下の理由を踏まえ、安全対策調査会は、本剤の電子添文の「9.4生殖能を有する者」の項における「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。」の記載については、妊娠していないことの確認方法の例示（内診、免疫学的妊娠診断等）を削除することが適切と判断しました。

- (1) のとおり、妊娠中に緊急避妊を目的として本剤を単回使用した場合の児への影響は示唆されていないこと。
- 本剤は性交後72 時間以内に使用する薬剤であり、妊娠していないことの確認に際して特定の検査が一律に必要なとした場合、本剤を服用する機会を逸するおそれがあること。
- ただし、(1) のとおり「既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない」ことから、妊娠していないことの確認は引き続き必要と考えたこと。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、レボノルゲストレル（緊急避妊の効能・効果を有するもの）を使用する際には、電子化された添付文書をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・ 令和3年度27回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和4年1月24日開催）資料1-1～1-7
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_23462.html
- ・ 「使用上の注意」の改訂について（令和4年2月3日付け薬生安発0203第1号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000244755.pdf>