

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

令和3年度第27回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和4年3月11日
医薬安全対策課

1. 背景

- 令和3年7月、「緊急避妊」の効能・効果を有するレボノルゲストレル製剤（販売名：ノルレボ錠 1.5mg 他。以下、「本剤」という。）について、本剤の先発医薬品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、「使用上の注意」に関する以下の改訂を行いたい旨の相談が申し込まれた。
 - 「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。

2. 調査会での検討結果

- (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あった。
 - 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。
 - 現行の本剤の「使用上の注意」、「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、申請当時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、本剤の「使用上の注意」、「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あった。

- 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。

○ 上記の調査結果及び以下の理由を踏まえ、本剤の「使用上の注意」、「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、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見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。

(3) その他記載整備について

- (1) 及び (2) の他、現行の「使用上の注意」では妊娠に関する注意喚起の記載が「8. 重要な基本的注意」と「9.4 生殖能を有する者」の項に散在していること等を踏まえ、本改訂に伴い、「9.4 生殖能を有する者」の項の記載をすべて「8. 重要な基本的注意」に記載する整備を行うことが適切と判断した。

3. 調査会での結果を受けて実施した措置 (別紙)

- 上記結果を踏まえ、厚生労働省では、本剤について添付文書の改訂指示通知を令和4年2月3日に発出した。

薬生安発 0203 第 1 号
令和 4 年 2 月 3 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

「使用上の注意」の改訂について

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（令和 4 年 1 月 24 日開催）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」等の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう貴会会員に周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙のとおり、速やかに使用上の注意を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 68 条の 2 の 3 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の注意事項等情報を改訂する場合には、法第 68 条の 2 の 4 第 2 項に基づき独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て届出を行うこと。

別紙

【薬効分類】 254 避妊剤

【医薬品名】 レボノルゲストレル（緊急避妊の効能を有する製剤）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>重要な基本的注意</p> <p>本剤の投与に際しては、<u>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。</u>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。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦には投与しないこと。<u>[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。]</u></p> <p>(新設)</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>本剤の投与に際しては、妊娠していないことを確認すること。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。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦には投与しないこと。<u>[既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない。]</u></p> <p><u>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。</u></p>

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

【参考】 Zhang, L., et al. :Human Reproduction 2009;24(7):1605-1611

Higgins, G, R., et al. :Fertility&Sterility 1990;54(4):559-573

【「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(令和3年6月11日付け薬生発0611第1号局長通知)に基づく改訂(新記載要領)】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>8. 重要な基本的注意 (新設)</p> <p>本剤の投与に際しては、問診等により、<u>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。</u></p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>本剤の投与に際しては、<u>以下の点を確認すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>妊娠していないこと。</u> ・<u>問診等による、肝機能異常、心疾患、腎疾患及びその既往歴の有無。</u>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

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。

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。

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。

9.5 妊婦

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。

(新設)

(新設)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

(削除)

9.5 妊婦

投与しないこと。既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

【参考】 Zhang, L., et al. :Human Reproduction 2009;24(7):1605-1611

Huggins, G, R., et al. :Fertility&Sterility 1990;54(4):559-573