

再審査報告書

平成 28 年 5 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ノルレボ錠 0.75 mg
有 効 成 分 名	レボノルゲストレル
申 請 者 名	あすか製薬株式会社
承 認 の 効 果	緊急避妊
承 認 の 用 量	性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5 mg を 1 回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 23 年 2 月 23 日
再 審 査 期 間	4 年
備 考	ノルレボ錠 0.75 mg は、平成 26 年 1 月 27 日付けで、株式会社そーせいからあすか製薬株式会社に製造販売承認が承継された。また、1 錠中にレボノルゲストレルを 1.5mg 含有する、同一効能・効果、用法・用量の製剤（ノルレボ錠 1.5mg）が平成 27 年 12 月 8 日付けで承認されている。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査（以下、「本調査」）は、ノルレボ錠 0.75 mg（以下、「本剤」）の使用実態下における安全性及び有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因を把握すること、並びに副作用発現状況及び無効の要因等について服用者の背景因子別の分析を行うことを目的とし、中央登録方式により、調査予定症例数を 300 例として、平成 23 年 7 月から平成 25 年 6 月まで実施され、国内 135 施設から 902 例が収集された。標準的な観察期間は、本剤の服用を希望する女性が医療機関に来院し、本調査の対象として本剤を処方された日から、服用後の状況（妊娠の有無等）を確認するまでとされた。また、本調査では、本剤の効能・効果が「緊急避妊」であることから、必ずしも本剤服用後に処方した医療機関への再来院がない可能性を考慮し、調査票以外に「ノルレボ錠を服用された方へご協力をお願い」（以下、「服用者シート」）を用いて、服用者から直接本剤服用後の情報収集を行った。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 902 例から、324 例（調査票に服用後の情報がなく、かつ服用者シート未収集の症例 318 例、調査票に服用後の情報がなく、かつ服用者シート副作用の有無未回答の症例 2 例及び登録違反症例 4 例）を除外した 578 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 8.0%（46/578 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）における副作用発現率 72.3%（47/65 例）と比較し高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、「胃腸障害」4.0%（23 例、悪心 13 件及び下腹部痛 4 件等）、「神経系障害」2.6%（15 例、頭痛 8 件、傾眠 6 件及び浮動性めまい 3 件）、「生殖系および乳房障害」2.1%（12 例、不正子宮出血 7 件等）、「一般・全身障害および投与部位の状態」1.9%（11 例、倦怠感 8 件等）であった。なお、安全性解析対象除外症例 324 例のうち、副作用の有無が確認できた登録違反症例 4 例では、副作用は認められなかった。本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

重篤な副作用は、自然流産の1例1件であった。本症例は、本剤服用後も性交があり、どの時点での妊娠か判断できず、本剤と自然流産との関連は評価できないと考えた。非重篤な副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用は、腹部膨満及び月経困難症各2件、腹部不快感、口内炎、ざ瘡、尿臭異常、月経障害、無力症及び易刺激性各1件であり、腹部膨満1件を除く10件が服用者シートのみにより収集された副作用であり、本剤との因果関係を判断するには情報不足であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、身長、体重、Body Mass Index（以下、「BMI」）、基礎疾患の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、過敏性素因の有無、既往歴の有無、緊急避妊薬服用歴の有無、経口避妊薬服用歴の有無、服用前の月経の状況（月経周期）、本剤の服用方法及び併用薬剤の有無について検討した結果、年齢別の副作用発現率に有意差が認められた。年齢別の副作用発現率は、20歳未満6.1%（5/82例）、20歳以上25歳未満5.8%（12/208例）、25歳以上30歳未満3.8%（5/132例）、30歳以上35歳未満10.0%（8/80例）、35歳以上40歳未満19.5%（8/41例）、40歳以上45歳未満29.6%（8/27例）及び45歳以上0%（0/8例）であった。特に副作用発現率の高かった40歳以上45歳未満で発現した副作用の内訳は、下腹部痛及び倦怠感各2件、傾眠、尿臭異常、乳房圧痛、月経困難症、不正子宮出血及び熱感各1件であり、これらの副作用は他の年齢層でも発現しており、年齢の影響と考えられる特徴的な傾向は認められなかった。

本剤の承認時に、同一月経周期内に本剤による緊急避妊が複数回行われるような状況は望ましくないことから、緊急避妊を希望して受診した女性に対しては、処方の際し、以後確実に避妊を行うことの重要性を説明することが必要であると判断されている。安全性解析対象症例578例のうち、緊急避妊薬服用歴「有」は14.2%（82/578例）であった。緊急避妊薬服用歴があった82例のうち、同一月経周期内に本剤を含む薬剤による緊急避妊が複数回行われていたと考えられる症例は1例のみであった。本剤の使用の際しは、服用者に対して計画的な避妊の必要性を説明することが重要であり、添付文書の「重要な基本的注意」の項に注意喚起が記載されている。また、企業ホームページにおいて服用者向けに本剤の服用方法や注意事項に関する情報提供を行っている。さらに、関連学会等において緊急避妊薬の適正使用を推進しており、今後も継続する予定である。

収集症例902例のうち380例が処方した医療機関へ再来院していなかった。本剤の服用を希望する場合、処方の際し極めて個人的な情報が問診されることを勘案すると、処方元の医療機関に再来院することを躊躇する女性は少なくないと考えた。添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤投与後には、不正性器出血や妊娠初期の出血を月経と区別できない場合もあることから、月経周期を考慮し適切な時期に再来院するなど指導を行うこと」との注意喚起を行っており、引き続き、本剤投与後の再来院に関する注意喚起について服用者向け資材の提供、企業ホームページや関連学会で本剤の使用方法や服用時の注意事項に関する情報提供の実施等を継続する予定である。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、現時点での申請者の対応は妥当と判断した。

2-2 有効性

収集された 902 例から、332 例（調査票に服用後の情報がなく、かつ服用者シート未収集の症例 318 例、調査票に服用後の情報がなく、かつ服用者シートによる評価不能の症例 5 例、登録違反症例 4 例、担当医師により服用後の月経発来状況や妊娠の成立時期が不明確であり評価不能とされた症例 4 例及び服用理由不明の症例 1 例）を除外した 570 例が有効性解析対象とされた。有効性については、妊娠症例率及び妊娠阻止率が評価され、申請者は以下のように説明した。

(1) 妊娠症例率

妊娠症例率は「 $\frac{\text{妊娠例数}}{\text{有効性解析対象症例数}} \times 100 (\%)$ 」により算出された。有効性解析対象症例 570 例のうち、担当医師により妊娠成立が確認され、有効性評価が「無効」と判定された症例は 4 例であり、本調査における妊娠症例率は 0.7% (4/570 例) であった。国内第Ⅲ相臨床試験における妊娠率 1.6% (1/63 例) と比較し、大きな差異は認められなかった。

妊娠が確認された 4 例は、いずれも性交から 72 時間以内に本剤を服用したが、妊娠成立に至った症例であった。妊娠が確認された 4 例について、その要因を検討したところ、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ているが、3 例については本剤の服用日と排卵日が近く十分な排卵抑制ができなかったことが避妊効果を得られなかった一因と考えた。その他の 1 例については本剤服用時には排卵前と推測されたものの、月経周期が不順の症例であり、結果として本剤の服用日と排卵日が近く、本剤の効果が十分に発揮できないタイミングの症例であったと考えた。

(2) 妊娠阻止率

妊娠阻止率は「 $\frac{\text{妊娠予定数} - \text{実際の妊娠例数}}{\text{妊娠予定数}} \times 100 (\%)$ 」により算出された。なお、妊娠予定数は、予測排卵日と性交日との差の日数で区分し、各集団での妊娠確率¹と有効性解析症例数を乗じた値を加算することにより算出された（下表）。有効性解析対象症例 570 例における妊娠予定数は 43.71 例、実際の妊娠例数は 4 例であり、本調査における妊娠阻止率は 90.8% であった。国内第Ⅲ相臨床試験における妊娠阻止率 81% と比較し、大きな差異は認められなかった。

表：妊娠確率と妊娠予定数

予測排卵日と性交日との差の日数 (日)	妊娠確率	有効性解析対象症例数 (例)	妊娠予定数 (例)
≤-6	0.00	95	0.00
-5	0.08	14	1.12
-4	0.17	17	2.89
-3	0.08	21	1.68
-2	0.36	25	9.00
-1	0.34	43	14.62
0	0.36	40	14.40
1 ≤	0.00	268	0.00
不明	0.00	47	0.00
合計		570	43.71

有効性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、身長、体重、BMI、基礎疾患の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、過敏性素因の有無、既往歴の有無、緊急避妊薬服用歴の有無、経口

¹ Wilcox, A. J. et al. :*New Engl. J. Med.*, 333: 1517, 1995

避妊薬服用歴の有無、服用前の月経の状況（月経周期）、本剤の服用方法、併用薬剤の有無、服用後の性交の有無、性交から服用までの時間及び予測排卵日と性交日との差の日数について検討し、過敏性素因の有無により妊娠症例率において有意差が認められた。過敏性素因「有」で妊娠が確認された2例の過敏性素因の内容は、1例は「アトピー」、もう1例は「モキシフロキサシン塩酸塩」であった。これら2例の服用者背景、臨床経過を確認したが、過敏性素因が本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる所見は見当たらず、過敏性素因の有無による差異を説明する要因は見いだされなかった。また、妊娠症例数が少ないため、その他の背景因子の違いにより妊娠症例率に有意差は認められなかった。

以上より、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、肝機能障害を有する患者）における安全性及び有効性について、本調査で収集された症例より抽出し検討され、申請者は以下のように説明した。なお、本調査において高齢者及び腎機能障害を有する患者の症例は収集されなかった。

小児（15歳未満）：13歳の症例が2例収集されたが、このうち1例は服用後の情報が得られなかった。服用後の情報が得られた1例では、妊娠は認められず、有害事象も認められなかった。

妊産婦：胎囊の大きさから本剤服用前に妊娠していたと推測される症例が1例収集されたが、人工流産で出産には至っておらず、胎児への影響を確認することはできなかった。妊婦への投与については、既に「禁忌」の項で注意喚起を行っており、収集された1例においても有害事象等の情報は得られなかったことから、現時点で新たな対応を行う必要はないと考える。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者（脂肪肝）が1例収集されたが、妊娠は認められず、有害事象も認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者に安全性及び有効性に関する特段の問題は認められなかったことから、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は、使用成績調査1例1件、副作用・感染症自発報告8例8件の計9例9件であった。

いずれも使用上の注意から予測できない副作用であり、内訳は、稽留流産及び自然流産各3件、異所性妊娠2件、並びに切迫流産1件であった。転帰は、回復5件（稽留流産2件、異所性妊娠、切迫流産及び自然流産各1件）、軽快1件（異所性妊娠）、不明3件（自然流産2件及び稽留流産1件）であった。

計6件報告された稽留流産及び自然流産について、本剤投与の目的は緊急避妊であるものの、これらの症例の中には本剤服用に至る経過や服用後の性交状況等が不明な症例も含まれており、本剤との関連は明確ではなかった。また、再審査期間中に申請者が把握した本剤服用後の妊娠例73例に対する流産症例の割合は8.2%（6/73例）であり、本邦における全妊娠に対する自然流産の

発生頻度 13.9%²と比較して高くなかったことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はないと申請者は説明した。その他の副作用については、いずれも集積件数が少なく、現時点で得られた情報から本剤との関連を判断するには不十分であることから、引き続き情報収集に努めて対応すると申請者は説明した。

未知・非重篤な副作用は 15 例 20 件集積されており、内訳は、腹部膨満、月経困難症及び紅斑各 2 件、口内炎、腹部不快感、胸部不快感、無力症、徐脈、動悸、意識消失、尿臭異常、月経障害、卵巣腫大、易刺激性、ざ瘡、そう痒症及び蕁麻疹各 1 件であった。いずれも集積件数が少なく、現時点で得られた情報から本剤との関連を判断するには不十分であることから、引き続き情報収集に努めて対応すると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されていない。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 26 年 12 月時点で、フランス、ドイツ、イタリア、韓国等 57 カ国で承認されている。国内においては、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられなかった。再審査期間中に機構に報告された海外における措置報告は 1 件であり、申請者は以下のように説明した。

本報告は、緊急避妊薬に関する 2 つの臨床試験をメタ解析した結果を元に、フランスにおいて、体重 75 kg 以上の女性では本剤の効果が弱い旨が本剤の Summary of Product Characteristics (以下、「SmPC」) に追記され、その後、欧州医薬品庁 (以下、「EMA」) の諮問委員会 (CHMP) より、当該内容の削除の勧告が行われたものである。フランスにおいて SmPC の改訂が行われた後、アイルランド、カナダ、ニュージーランドにおいても同様の措置が行われた。その後、EMA の諮問委員会 (CHMP) において、体重増加による避妊効果の減弱に関するデータは限られており、結論づけるには頑健性が十分ではないこと、緊急避妊薬の副作用は一般に緩和で安全性プロファイルは良好であることから、レボノルゲストレル (以下、「LNG」) はどのような体重の女性においても、ベネフィットはリスクを上回り、緊急避妊薬として使用を続けることができるとの見解が示され、SmPC から当該内容が削除された。英国においても同様の判断がなされた。従って、本報告については、特段の対応は不要であると判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 2 件であり、申請者は以下のように説明した。

1 件は、緊急避妊の失敗のリスク因子について検討するために、16 歳以上の月経周期が正常な女性を対象に米国、英国、アイルランドで行われた 2 つの無作為化試験をメタ解析したところ、BMI が 30 以上の女性は 25 未満の女性に比べて妊娠のリスクが有意に高かったとの報告であった。

² 佐藤孝道他, 周産期医学 21: 1775-1778, 1991

もう1件も同じ二つの無作為化試験をメタ解析した内容であり、LNGが有効でなかった女性は有効であった女性と比べ、平均体重及びBMIが有意に高く、体重増加に伴い有効性が低下することが示された報告であった。いずれの報告も、肥満女性でLNGの効果が弱いことに関連した報告であり、これらの報告は「5. 重大な措置、海外からの情報」として報告した欧州での措置において検討されており、その上でLNGはどのような体重の女性においてもベネフィットはリスクを上回るとの見解が示されていることから、現時点では特段の対応は不要であると判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上