



レボノルゲストレルの位置づけと オンライン診療下での投薬時の注意点

帝京平成大学 薬学部

井手口直子

● 要旨

レボノルゲストレル (LNG) は、女性が実施可能な緊急的な避妊方法である緊急避妊薬として用いられる。性交から服用までの時間による妊娠阻止率は、24 時間以内に服用した場合は 95%、25～48 時間で 85%、48～72 時間で 58%とされ、早期の服用により高い臨床効果が期待できる。このことから、医師の処方が必要としないスイッチ OTC 化が求められているが、現時点では「時期尚早」とされ見送られている。一方、厚生労働省は、緊急避妊薬のオンライン診療による処方環境を整備しつつある。オンライン診療下での緊急避妊薬の処方においては薬剤師が果たす役割は大きいことから、本稿では LNG の概要とともに、とくにオンライン診療下での投薬時に薬剤師が注意すべき点についてまとめる。

1 レボノルゲストレル開発の経緯

レボノルゲストレル (LNG) 開発の経緯を、主に「ノルレボ®錠インタビューフォーム」¹⁾を援用して述べる。

LNG は合成黄体ホルモン (プロゲステロゲン) であるノルゲストレルの左旋性光学異性体であり、緊急避妊薬として使われる薬物である (図 1)。World Health Organization (WHO) では、緊急避妊を「① 避妊なしの性行為後から数日以内、または ② 望まない妊娠を回避するための避妊方法の失敗時に、女性が実施可能な緊急的な避妊方法である。なお、実施される緊急避妊法は、日常的な避妊方法としては適していない」と定義している²⁾。

ホルモン剤による緊急避妊法としては、1960 年代初頭から高用量エチニルエストラジオールの経口投与が利用され始めたが、悪心や嘔吐などの副作用が発現していた。1977 年には副作用の軽減を目的としてエチニルエストラジオール (以下、EE) と dl-ノルゲストレルとの配合薬を経口投与する Yuzpe

(ヤッペ) 法が開発された。

LNG による緊急避妊法は、WHO によって実施された 2 回の国際大規模多施設共同臨床試験の結果から、(1) LNG によるプロゲステロゲン単独療法は Yuzpe 法に比べて緊急避妊の効果が高く、安全性にも優れていること (WHO 1998 試験)、(2) LNG の用法は 12 時間毎の分割投与 (0.75 mg 製剤 2 錠を分割投与) ではなく、単回投与 (1.5 mg 製剤を 1 回投与) での適用が可能であること (WHO 2002 試験) が示されたことから、現在広く用いられている。

LABORATOIRE HRA PHARMA 社 (HRA 社、フランス) が開発した NORLEVO® は、LNG を 1 錠中 0.75 mg 含有する経口製剤で、WHO 1998 試験および WHO 2002 試験で使用された Gedeon Richter 社の LNG 錠 (Postinor®) との生物学的同等性の検証を経て 1999 年 4 月 16 日にフランスで販売承認を取得し、2000 年 3 月 27 日に EU における相互承認を取得している。その後、WHO が実施した 1.5 mg 単回経口投与の臨床試験結果 (WHO 2002 試験) に基づき、アドヒアランスの向上が期

待できる 1.5 mg 製剤の承認を、2003 年 4 月に EU において、2004 年 4 月にフランスにおいて取得し、現在、欧州、アジア、アフリカ等で広く承認されている。

本邦では、株式会社そーせいから HRA 社から NORLEVO[®] (0.75 mg 製剤) を導入し、2011 年 2 月に承認を取得、2011 年 5 月よりあすか製薬株式会社が販売を開始した (ノルレボ[®]錠; あすか製薬は 2014 年 1 月に製造販売承認を承継)。その後、あすか製薬は 2015 年 12 月に 1.5 mg 製剤の承認を取得し、2016 年 4 月より販売している (0.75 mg 製剤の販売は中止)。2016 年 6 月の再審査結果では、承認された効能・効果および用法・用量に変更はなかった。

LNG は薬価基準未収載品であり、保険適用はない。効能・効果は「緊急避妊」である。また、2019 年にジェネリック医薬品としてレボノルゲストレル錠 1.5 mg 「F」が富士製薬工業株式会社より発売されている。

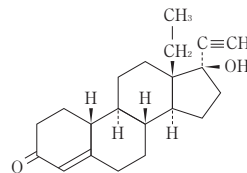
2

レボノルゲストレルの有効性

LNG の有効性に関する主要な臨床試験は、WHO が 14 カ国 (米国、英国、中国等)、21 施設で実施した試験である。本試験は、薬剤投与前 72 時間以内に十分な避妊措置を講じない性交を 1 回経験した女性を対象に、LNG 錠と、EE 錠・LNG 錠併用 (Yuzpe 法) の有効性および安全性を比較することを目的としたもので、無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標症例数: 1,900 例) にて実施された (WHO 1998 試験)。

月経周期が 24 日～42 日で安定し、薬剤投与と同じ月経周期中に十分な避妊措置を講じない性交を行わないことに同意した者等を組入れ基準とし、性交後 72 時間以内に薬剤の投与が開始され、LNG 群は LNG 0.75 mg 錠 1 錠およびプラセボ 1 錠の組み合わせを 12 時間ごとに計 2 回投与、Yuzpe 法群は EE 50 μg および LNG 0.25 mg の配合錠 2 錠を 12 時間ごとに計 2 回投与とされた。次回月経予定日の約 1 週間後に来院し、それまでに月経がなければ妊娠検査を実施した。1,998 例 (LNG 群 1,001 例および Yuzpe 法群 997 例) が組み入れられ、各群それぞれ 25 例および 18 例が追跡不能となり、主要な

一般的名称: レボノルゲストレル (Levonorgestrel)
 化学名: 18 α -Homo-19-nor-17 β -hydroxy-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one
 分子式: C₂₁H₂₈O₂
 分子量: 312.45
 性状: 白色の結晶性の粉末である。
 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。
 化学構造式:



融点: 232～239°C (ただし、融点の範囲は 4°C 以内)

図 1 レボノルゲストレルの理化学的知見 (添付文書より)

解析の対象から除外された。

その結果、妊娠率は LNG 群 1.1% (11/976 例、95%信頼区間: 0.6%～2.0%)、Yuzpe 法群 3.2% (31/979 例、95%信頼区間: 2.2%～4.5%) であった。Yuzpe 法群に対する LNG 群の妊娠に関する相対リスクは 0.36 (95%信頼区間 0.18%～0.70%) であった。Wilcox の変法 (Contraception 57: 363-9, 1998) に基づく周期日ごとの妊娠確率を用いて求めた期待妊娠数、実際の妊娠例数と妊娠阻止率は、LNG 群では期待妊娠数が 75.3 例、妊娠例数が 11 例であり、妊娠阻止率は 85% (95%信頼区間: 74%～93%) であった。一方、Yuzpe 法群では期待妊娠数が 72.0 例、妊娠例数が 31 例であり、妊娠阻止率は 57% (95%信頼区間: 39%～71%) であった。

なお、2016 年に発表されたノルレボ[®]錠の使用調査結果報告では、有効性解析対象症例 570 例における妊娠阻止率は 90.2% であった。

3

レボノルゲストレルの安全性

ノルレボ[®]錠の使用成績調査結果報告 (2016 年) によると、安全性解析 578 例のうち、副作用発現症例率は 7.96% であり、副作用が発現した 46 症例において 71 件の副作用が報告された (表 1)。年齢別の検討で、年齢が高くなるにつれて副作用の発現率が高くなり、有意差が認められたものの、年齢が高い服用者で特異的な発現傾向を示す副作用はな

表1 使用成績調査 (578例) でみられた副作用 (46例、71件; 7.96%)¹⁾

副作用	件数	発現率	副作用	件数	発現率
精神障害	1	0.17%	妊婦、産褥および周産期の状態	1	0.17%
不安	1	0.17%	自然流産	1	0.17%
神経系障害	15	2.60%	生殖系および乳房障害	12	2.08%
不動性めまい	3	0.52%	乳房圧痛	2	0.35%
頭痛	8	1.38%	月経困難症	2	0.35%
傾眠	6	1.04%	月経障害	1	0.17%
胃腸障害	23	3.98%	不正子宮出血	7	1.21%
腹部不快感	1	0.17%	消退出血	1	0.17%
腹部膨満	2	0.35%	一般・全身障害および投与部位の状態	11	1.90%
腹痛	2	0.35%	無力症	1	0.17%
下腹部痛	4	0.69%	熱感	1	0.17%
上腹部痛	1	0.17%	易刺激性	1	0.17%
悪心	13	2.25%	倦怠感	8	1.38%
口内炎	1	0.17%	口渇	1	0.17%
嘔吐	1	0.17%			
皮膚および皮下組織障害	1	0.17%			
ざ瘡	1	0.17%			
腎および尿路障害	1	0.17%			
尿臭異常	1	0.17%			

MedDRA/J version16.0 で表記

かったことが示されている。



レボノルゲストレルの作用機序

LNGの作用機序は、排卵抑制によって、受精を防ぐことが知られている^{5)~7)}。受精卵着床阻害作用があるとも考えられているが、着床への影響はないとする報告もある⁸⁾⁹⁾。以下、LNGの排卵抑制作用機序について簡単に解説する。

1) 女性ホルモンと月経周期

月経とは、卵巣から分泌される性ステロイドホルモンの周期的な消退によって起こる、子宮内膜の剥脱性の出血である。月経周期は25日~38日で個人差と変動がある。月経周期の調節は間脳の視床下部より性腺刺激ホルモン(ゴナドトロピン)放出ホルモンGnRHが分泌され、下垂体から性腺刺激ホルモン(卵胞刺激ホルモン: LSH、黄体形成ホルモン: LH)が分泌されると、卵巣からの卵胞発育、排卵、黄体形成が起こり、卵巣から卵胞ホルモン(エストロゲン: E)、黄体ホルモン(プロゲステロン: P)の分泌が起こる。また、卵巣からのEとP

の濃度によって中枢はホルモン分泌を調節しており、これをフィードバック機構という。

2) フィードバック機構とLHサージ

卵巣のホルモンの濃度が一定以上あるとき、中枢のホルモン分泌が抑制されることをネガティブフィードバック機構、分泌が促進されることをポジティブフィードバック機構という。卵胞発育と共にEの分泌が高まると、FSHの分泌はネガティブフィードバック機構により低下する。PとLHもネガティブフィードバックの関係にある。

逆に、EとLHはポジティブフィードバックの関係にあり、Eの血中濃度が一定以上の高値になると、下垂体からのLHの分泌が亢進される。この時のLH分泌は極めて高値であり、津波(surge)にたとえてLHサージと呼ばれる。このLHサージの開始36時間後に排卵が起こる。

3) LNGの排卵抑制作用

前述したように、LNGは合成黄体ホルモンであるノルゲストレルの光学異性体であり、服用後急激に血中濃度が高まることで、ネガティブフィード

バックにより下垂体からのLHの分泌が抑制される。すなわち、LNGを服用することでLHサージの消失や遅延が生じ、それにより卵巣からの排卵が5日～7日抑制されると考えられている。



5 レボノルゲストレルの オンライン診療と調剤

1) LNG オンライン診療に至る議論の背景

LNGは、避妊せずに行われた性交、または避妊したものの避妊手段が適切かつ十分でなかった性交(Unprotected Sexual Intercourse : UPSI) 後72時間以内に内服する必要がある。海外の臨床試験(Lancet, 1998)によると、性交から服用までの時間による妊娠阻止率は、24時間以内に服用した場合で95%、25～48時間で85%、48～72時間で58%となり、早い服用の方が臨床効果を期待できる。

よって、緊急避妊薬の処方については迅速な対応が求められるが、地域性等により産婦人科を受診しにくい状況があり、また、デートレイプを含む犯罪などの場合等における医療機関へのアクセスのしづらさが繰り返し議論されてきた。緊急避妊薬の、医師の処方を必要としないスイッチOTC化には、パブリックコメントでは多数の賛成があったものの、“薬剤師でさえ十分な性教育を受けておらず、消費者に説明できるか不明”、“日本では経口避妊薬に対する知識や性教育が不十分”、“日本産婦人科学会が処方時に求めている同意書の取得が困難”といった理由で「時期尚早」とされ、見送られた(平成30年7月)。しかしその一方で、SNS等で輸入薬の転売や譲渡、逮捕事例になる違法なやりとりが横行する状況も存在し、社会問題化していた。

厚生労働省は平成31年から令和元年にかけて実施した「オンライン診療の適切な実施に関する指針の見直しに関する検討会」において、オンライン診療における緊急避妊薬の取り扱いについて議論し、指針を一部改訂して調剤に関する取り扱いについて記載した。同年11月には厚生労働省課長通知において、緊急避妊薬に係る診療の提供体制整備に関する取組について、「調剤する薬剤師に対する研修を関係団体と協力して実施し、対応可能な薬剤師・薬局の一覧を作成する」旨が記載された。さらに令和

2年1月、緊急避妊薬を調剤する薬剤師に対する研修を各都道府県で円滑に実施するため、関係機関への協力が依頼された。

2) オンライン診療の初診に関する基本的考え方

一般的なオンライン診療においては、初診は医師との直接の対面が原則である。しかし例外として、禁煙外来と共に緊急避妊薬については、初診でもオンライン診療での処方が可能となっている。その基本的考え方は以下のものである。

「オンライン診療においては、患者の状態について医師が得られる情報が対面診療に比べ限定的であるため、主に診断等の判断が必要となる初診は対面診療が原則である。ただし、オンライン診療を用いて得られた患者の心身の状態に関する情報のみであっても、診断や治療方針の決定が可能であり、かつリスクが極めて低い場合においては、例外として初診からのオンライン診療を可能としている。」¹⁰⁾

3) 緊急避妊に係る診療の原則

「オンライン診療の適切な実施に関する指針」では、緊急避妊に係る診療は“対面診療が原則”とされ、「対面診療が可能な医療機関等に係る適切な情報を有さない女性に対し、女性の健康に関する相談窓口等(女性健康支援センター、婦人相談所、性犯罪、性暴力被害者のためのワンストップ支援センター含む)において、対面診療が可能な医療機関のリスト等を用いて受診可能な医療機関を紹介することとし、その上で直接の対面診療を受診することとする」が、「地理的要因がある場合、性犯罪被害を含め女性の心理状態等に応じて対面診療が困難であると判断した場合は、産婦人科医又は厚生労働省が指定する研修を受講した医師が初診からオンライン診療を行うことが可能となる」とされている¹¹⁾。

4) オンライン診療での処方と調剤

オンライン診療を行う医師は、LNG1錠のみの院外処方を行う。受診した女性は、薬局において、研修を受けた薬剤師による調剤を受け、薬剤師の面前で内服する。その際、医師と薬剤師は、より確実な避妊法について適切に説明を行わねばならない。加えて、内服した女性が避妊の成否等を確認できるよう、産婦人科医による直接の対面診療を約3週間

【資料】緊急避妊薬の服薬指導時のチェックリスト

- 最終性交から72時間以内である
- 黄体ホルモンのアレルギーはない
- 他の服用薬の確認と影響の説明をした
- 妊娠中ではない
- 緊急避妊薬使用に際し、医師から十分に説明を受け、理解している
- 服用後に性交を開始すると避妊効果は低下することを説明した
- 妊娠を100%回避できるわけではないことを説明した
- 3週間後に産婦人科を受診することとその理由を説明した
- 引き続き避妊が必要な場合、確実な避妊方法を説明した
- 服用後2時間以内に嘔吐した時は、再度服用のため処方医に連絡することを伝えた
- 望まない状況で性行為が行われた場合、地域のワンストップ支援センターを紹介した

(公社) 東京都薬剤師会：令和2年度オンライン診療に伴う緊急避妊薬の調剤に関する研修会（資料より一部改変）

後に受診することを確実に担保することが求められる¹¹⁾。

なお、研修を受講した医師および薬剤師のリストは厚生労働省のホームページに掲載公表される。公表される情報は、医療機関の所在地や連絡先等と共に、オンライン診療の可否、緊急避妊薬の在庫の有無等であり、また薬局については連絡先に加え、研修を修了した薬剤師の氏名、性別等である。

5) オンライン診療の流れ

上記の流れを、緊急避妊薬を求める女性（患者）の側から整理する。緊急的な避妊を求める患者で、対面診察を受けることが困難な場合には、厚生労働省のホームページにて、緊急避妊におけるオンライン診療ができる医療機関と、調剤された薬剤を受け取ることができる薬局を確認し、オンライン診療を受診した後、薬局に赴き、薬剤師の面前で薬剤を服用、さらに3週間後に対面で産婦人科を受診する、という手順を踏むことになる。

一方薬局の側では、処方医から来局時間等の対応の可否確認と、処方箋情報、患者情報（氏名、連絡先、薬剤の服用期限、服薬にあたっての確認、留意事項等）を受け取り、調剤準備をする。患者が来局したら、本人確認を行った上で情報提供文書を用いて指導を行い、薬剤師の面前で服用させる。その後、処方医へ服薬情報提供書（対応薬剤師の氏名、連絡先、服用日時、適切な避妊法を説明し、3週間後の受診勧奨を行った旨等）を用いて情報提供し、

求めに応じて3週間後の対面診療の産婦人科医に服薬情報の提供を行う。

なお、本人確認ができない場合や代理人の来局、「薬剤師の面前での服用ができない」という申し出があった場合には、薬剤交付はできない。



6 レボノルゲストレル投薬時の注意点

1) 服用禁忌と慎重投与

LNGの服用禁忌は、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある女性と、重篤な肝障害がある患者および妊婦である。しかし、妊娠している女性に対し間違っても投与されても有害ではない¹²⁾。慎重投与は肝障害、心疾患、腎疾患またはその既往歴がある患者である。また、乳汁中に移行するので、服用後24時間は授乳を避け、その間の母乳は破棄する必要がある。

2) 薬物相互作用

CYP3A4の強力な誘導体（リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、エファビレンツ、フォスフェニトイン、ネビラピン、オクスカルバゼピン、プリミドン、リファブチン、セントジョーンズワート等）は、LNGの代謝を促進し、効果を減じる可能性がある。しかし、それらの使用下でもLNGは使用できる¹²⁾。

3) 副作用

国内最審査終了時(2016年)の副作用発現件数は、578例中46例(7.96%)71件であり、悪心13件、頭痛、倦怠感各8件、不正子宮出血7件、傾眠6件、下腹部痛4件等であった(「3. レボノルゲストレルの安全性」の項を参照)。



7 薬局での患者対応の注意点

1) 患者に伝えるべきこと

患者が来局した時には、前述のように、本人確認と医師からの情報提供書、併用薬等を確認し、薬剤師の面前で服用させなければならない。その際に患者に伝えるべきことは以下の事項となる；

- ① 妊娠阻止率は90%ほどであり、100%妊娠を回避できるわけではないこと、服用時期が遅れるほど阻止率は下がること。
- ② 服用者の95%で、次回の予定月経日後、7日以内に月経が発来する。異所性も含め、妊娠の可能性に対し、3週間後に産婦人科を受診すること。
- ③ LNGの有効性は、その後に性行為が行われた場合に低下する。排卵が遅延している可能性があるため、次回月経までに性交が行われると、妊娠の危険性が高まること。
- ④ 服用後、2時間以内に嘔吐した場合は(血中濃度がピークに達していない可能性が高い)追加処方が必要があるかもしれないので、処方医にすぐに相談すること。2時間を経過して嘔吐した場合にはそのままが良い。

患者説明のチェックリストを【資料】として掲げた。

2) 薬剤師がなすべき患者ケア

薬剤師は、緊急避妊薬を求める患者が置かれている環境や、心理状況を十分に考慮し、医師からの情報に不足、不明があれば必要な疑義を講じ連携しなければならない。患者に対して、服薬情報提供や、3週間後の受診を伝えるのはもちろん、正しい避妊法についての情報提供を行い、望まない状況での性行為が行われた場合には、地域のワンストップ支援センターにつなぐなどの配慮をすることが必要である。患者の不安解消はもちろん、いつでも相談でき

るような信頼されるケアを行うことが薬剤師には求められる。



おわりに

緊急避妊薬はあくまでも緊急手段であって、確実な避妊とセーフセックスのためには、普段からの低用量ピル等での避妊とコンドームの装着が望まれる。それでもなお、避妊の失敗時等での緊急避妊薬の必要性は高い。今回のオンライン診療の解禁をきっかけとして、緊急避妊薬に関する情報が広がることで、将来的には本邦においてもLNGのOTC化が実現可能となるかもしれない。そのためにも医療従事者自身が緊急避妊薬に関する知見を深め、また普段からの患者とのコミュニケーションの中で、その効果や安全性についての情報の周知に努めることが必要と考える。

文 献

- 1) あすか製薬：ノルレボ[®]錠インタビューフォーム。
<https://www.aska-pharma.co.jp/iryoui-yaku/news/filedownload.php?name=5bc77905b1f1814edcdd0da9cc46a1a1.pdf>
- 2) WHO/RHR/Fact Sheet. Geneva: WHO. October 2005.
- 3) Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1998; **352**: 428-33.
- 4) あすか製薬：ノルレボ[®]錠使用成績調査結果のご報告(2016年8月)。
<https://www.aska-pharma.co.jp/iryoui-yaku/news/filedownload.php?name=d6c73e9cf6a870adb7a1960bcfc0abc.pdf>
- 5) Durand M, et al: On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; **64**: 227-34.
- 6) Marions L, et al: Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; **100**: 65-71.
- 7) Croxatto HB, et al: Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004; **70**: 442-50.
- 8) Müller AL, et al: Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; **67**: 415-9.
- 9) Ortiz ME, et al: Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization

events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod* 2004; **19**: 1352-6.

- 10) 平成30年度 第3回オンライン診療の適切な実施に関する指針の見直しに関する検討会 (2019年3月29日) (資料). https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04246.html

- 11) 厚生労働省: オンライン診療の適切な実施に関する指針 (平成30年3月、令和元年7月一部改訂). <https://www.mhlw.go.jp/content/000534254.pdf>
- 12) 避妊法使用に関するWHO医学適用基準 (第5版)、2015.
-