

再審査報告書

平成 22 年 5 月 18 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	① アンジュ 21 錠 ② アンジュ 28 錠 ③ トライディオール 21 錠 ④ トライディオール 28 錠
有効成分名	レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール
申請者名	①②あすか製薬株式会社、③④ワイス株式会社
承認の効能・効果	避妊
承認の用法・用量	①③ 1 周期目は 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に赤褐色錠から開始し、指定された順番に従い 21 日間連続経口投与し、7 日間休薬する。2 周期目は、1 周期服用開始 29 日目より 1 周期目と同様に赤褐色錠から 1 日 1 錠を 21 日間連続投与し、7 日間休薬する。3 周期目以降は 2 周期目と同様に投与する。 ②④ 1 周期目は 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に赤褐色錠から開始し、指定された順番に従い 28 日間連続経口投与する。2 周期目は、1 周期服用開始 29 日目より 1 周期目と同様に赤褐色錠から 1 日 1 錠を 28 日間連続投与し、3 周期目以降は 2 周期目と同様に投与する。
承認年月日	平成 11 年 6 月 16 日
再審査期間	10 年
備考	*「アンジュ 21」及び「アンジュ 28」は、平成 21 年 7 月 1 日付で、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造承認取得により、「アンジュ 21 錠」及び「アンジュ 28 錠」に変更された。 「トライディオール 21」及び「トライディオール 28」は、平成 20 年 5 月 13 日付で、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造承認取得により、「トライディオール 21 錠」及び「トライディオール 28 錠」に変更された。

1. 製造販売後調査全般について

アンジュ 21 錠及び同 28 錠並びにトライディオール 21 錠及び同 28 錠（以下、「本剤」という。）の使用成績調査は、使用実態下における安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握すること等を目的として実施された。

あすか製薬株式会社及びワイス株式会社ともに、21 錠製剤及び 28 錠製剤の承認を取得したが、同時に承認された他の経口避妊剤を含め、市場の混乱を避けるために、発売当初は 1 社 1 製品（1 規格）のみ販売するよう厚生労働省から指導されたため、あすか製薬が 28 錠製剤であるアンジュ 28 錠、ワイス株式会社が 21 錠製剤であるトライディオール 21 錠を発売した。なお、21 錠製剤と 28 錠製剤はプラセボ錠の有無のみの相違で、その他は同一成分を含有する。

アンジュ 28 錠及びトライディオール 21 錠の使用成績調査は、あすか製薬株式会社及びワイス株式会社 2 社共同で中央登録方式にて平成 11 年 9 月から平成 20 年 5 月までに調査予定症例数を 3,000 例（アンジュ 28 錠 1,500 例、トライディオール 21 錠 1,500 例）として実施され、全国 804 施設から 4,954 例（アンジュ 28 錠 2,700 例、トライディオール 21 錠 2,254 例）が収集された。

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 4,954 例のうち、初診以降来院しなかった症例 644 例、本剤の服用歴のある症例 134 例及び登録違反症例 59 例等の計 931 例が除外され、4,023 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 12.2%（490/4,023 例、732 件）であり、承認時の国内第Ⅲ相試験での副作用発現率 29.4%（203/690 例）と比

べて高くはなかった。発現した器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、生殖系及び乳房障害 5.5% (221 例、内訳：不正子宮出血 167 件、乳房痛 50 件等)、胃腸障害 3.6% (143 例、内訳：悪心 117 件、嘔吐 41 件等)、臨床検査 1.9% (78 例、内訳：体重増加 25 件、血中コレステロール増加 13 件等)、神経系障害 1.3% (51 例、内訳：頭痛 32 件、浮動性めまい 10 件等)、全身障害及び投与局所様態 0.8% (33 例、内訳：倦怠感 11 件等)、皮膚及び皮下組織障害 0.4% (17 例、内訳：湿疹 4 件等) 等であり、承認時迄の臨床試験とはほぼ同様であった。なお、安全性解析対象除外症例においては 14 例 (17 件) に副作用が認められた。副作用の内訳は、使用上の注意から予測できない副作用として胃炎、白血球数増加及び外陰膣そう痒症が各 1 件、使用上の注意から予測できる副作用として、不正子宮出血 6 件、下腹部痛、悪心、嘔吐、肝機能異常、外陰部膣カンジダ症、細菌性膣炎、体重増加及び感覚鈍麻各 1 件であるが、重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、BMI、喫煙歴の有無、基礎疾患の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、過敏性素因の有無、月経異常歴の有無、経口避妊剤服用歴の有無、本剤服用前 3 ヶ月以内の経口避妊剤服用歴の有無、併用薬剤の有無が検討された。その結果、BMI、喫煙歴の有無、基礎疾患の有無、既往歴の有無、過敏性素因の有無、月経異常歴の有無及び併用薬剤の有無で副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

BMI 別の副作用発現率について、BMI が 18.5 未満及び 25.0 以上の症例の副作用発現率はそれぞれ 14.5% (83/574 例) 及び 19.0% (40/211 例) で、BMI が標準である 18.5 以上 25.0 未満の症例の 11.5% (309/2,689 例) に比べ高い副作用発現率であった。BMI18.5 未満の症例では、不正子宮出血等の生殖系及び乳房障害 7.5% (43/574 例)、悪心等の胃腸障害の 4.7% (27/574 例) が、BMI が 18.5 以上及び 25.0 未満の症例 (それぞれ、5.1% (138/2,689 例)、3.6% (96/2,689 例)) に比べ高い傾向を示し、また BMI25.0 以上の症例では、体重増加、血中コレステロール増加等の臨床検査の 4.7% (10/211 例) 及び頭痛等の神経系障害 3.8% (8/211 例) が、BMI が 18.5 以上及び 25.0 未満の症例 (それぞれ、1.5% (41/2,689 例)、1.1% (30/2,689 例)) に比べ高い傾向を示したことが、BMI 別の副作用発現率に有意差がみられた要因と考える。なお、BMI 別で上記に示した個々の副作用発現率に違いがみられた理由は不明である。

喫煙歴の有無別の副作用発現率について、喫煙歴有の症例は 14.7% (149/1,015 例) で、喫煙歴無の症例の 11.4% (341/2,988 例) に比べ有意に高かった。喫煙歴無に比べ喫煙歴有の症例で高い頻度でみられた副作用は、不正子宮出血等の生殖系及び乳房障害、悪心等の胃腸障害、並びに血小板数増加等の臨床検査で、喫煙歴の有無別の副作用発現率はそれぞれ 6.7% (68/1,015 例) 及び 5.1% (153/2,988 例)、4.2% (43/1,015 例) 及び 3.3% (100/2,988 例)、並びに 2.5% (25/1,015 例) 及び 1.8% (53/2,988 例) で、これらの副作用発現率の相違が、喫煙歴の有無別で有意差が認められた要因と考えると説明した。喫煙者は経口避妊剤の服用により心筋梗塞等の心血管系障害が発生しやすくなるとの報告 (*Lancet*;7: 541-546,1981、*New Eng. J. Med*;305:672-677,1981) がみられることから、本調査における心臓障害及び血管障害の副作用発現率を検討したところ、喫煙歴有の症例が 0.1% (1/1,015 例) 及び 0.2% (2/1,015 例)、喫煙歴無の症例が 0.1% (3/2,988 例) 及び 0.2% (7/2,988 例) とほぼ同様で、喫煙が要因として懸念される副作用が、喫煙歴有で高くなる傾向は認められなかった。

基礎疾患の有無別の副作用発現率について、基礎疾患有の症例は 22.7% (98/431 例) で、基礎疾患無の症例の 10.9% (392/3,589 例) に比べ有意に高かった。基礎疾患無に比べ基礎疾患有の症例で高い頻度でみられた副作用は、不正子宮出血、月経過多等の生殖系及び乳房障害、悪心、嘔吐等の胃腸障害、並びに体重増加、血中トリグリセリド増加等の臨床検査で、基礎疾患の有無別の副作用発現率はそれぞれ 9.3% (40/431 例) 及び 5.0% (181/3,589 例)、7.0% (30/431 例) 及び 3.2% (113/3,589 例)、並びに 3.3% (14/431 例) 及び 1.8% (64/3,589 例) であり、発現頻度に違いは認められたものの、基礎疾患有の症例で特異的な発現傾向を示す副作用は認められなかった。基礎疾患の多くは子宮内膜症 66 件、月経困難症 54 件、月経不順 39 件、子宮筋腫 38 件等であった。

既往歴の有無別の副作用発現率について、既往歴有の症例は 22.0% (96/436 例) で、既往歴無の症例の 11.0% (393/3,584 例) に比べ有意に高かった。既往歴無に比べ既往歴有の症例で高い頻度でみられた副作用は、不正子宮出血等の生殖系及び乳房障害、悪心、嘔吐等の胃腸障害、並びに γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット増加等の臨床検査で、既往歴の有無別の副作用発現率はそれぞれ 8.5% (37/436 例) 及び 5.1% (184/3,584 例)、6.2% (27/436 例) 及び 3.2% (116/3,584 例)、並びに 3.9% (17/436 例) 及び 1.7% (60/3,584 例) であった。副作用が認められた症例の既往疾患が、基礎疾患と同様である症例も少なくないことから、服用者の既往疾患・基礎疾患に起因する不正子宮出血、悪心、嘔吐等の副作用発現率が高いことが、既往歴の有無別で有意差がみられた要因と考える。

過敏性素因の有無別の副作用発現率について、過敏性素因有の症例は 19.4% (43/222 例) で、過敏性素因無の症例の 11.7% (439/3,764 例) に比べ有意に高かった。過敏性素因無に比べ過敏性素因有の症例で高い頻度でみられた副作用は、不正子宮出血等の生殖系及び乳房障害、悪心、嘔吐等の胃腸障害、並びに体重増加、血中トリグリセリド増加等の臨床検査で、過敏性素因の有無別の副作用発現率はそれぞれ 8.6% (19/222 例) 及び 5.3% (200/3,764 例)、7.7% (17/222 例) 及び 3.3% (125/3,764 例)、並びに 3.2% (7/222 例) 及び 1.9% (70/3,764 例) であった。服用者の有する過敏性素因が副作用発現の誘因となりうる可能性の高い発疹等の皮膚及び皮下組織障害に属する副作用が、過敏性素因有の症例で高い発現率を示す傾向は認められなかった。また、過敏性素因の原因物質 (薬物、食物、花粉・ハウスダスト等) の種類別の副作用発現状況を検討したが、副作用発現率が特異的に高い過敏性素因は認められなかった。以上より、過敏性素因の有無別の副作用発現率に有意差が認められた要因について検討したものの、特定の要因は認められなかった。

月経異常歴の有無別の副作用発現率について、月経異常歴有の症例は 21.2% (107/505 例) で、月経異常歴無の症例の 10.8% (378/3,496 例) に比べ有意に高かった。月経異常歴有の症例で、頭痛、浮動性めまい等の神経系障害 3.2% (16/505 例) が月経異常歴無の症例 1.0% (35/3,496 例) に比べ高い発現率を示したが、頭痛、浮動性めまい等は月経に随伴して現れることもある症状であり、月経異常歴有の症例においては本剤服用によるホルモンバランスの変化により、月経随伴症状が強く現れたことが、月経異常の有無別で有意差が認められた要因と考える。

併用薬剤の有無別の副作用発現率について、併用薬剤有の症例は 25.5% (70/275 例) で、併用薬剤無の症例の 11.3% (419/3,718 例) に比べ有意に高かった。併用薬剤無に比べ併用薬剤有の症例で高い頻度でみられた副作用は、不正子宮出血等の生殖系及び乳房障害、悪心、嘔吐等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまい等の神経系障害、体重増加等の臨床検査で、併用薬剤の有無別の副作用発現率はそれぞれ 8.7% (24/275 例) 及び 5.3% (197/3,718 例)、8.4% (23/275 例) 及び 3.2% (120/3,718 例)、5.1% (14/275 例) 及び 1.0% (37/3,718 例)、並びに 3.6% (10/275 例) 及び 1.8% (68/3,718 例) であった。また、併用薬剤の薬効群 (中枢神経系用薬、抗生物質製剤、泌尿生殖器官及び肛門用薬等) 別の副作用発現率で特異的に高い薬効群は認められなかった。併用薬剤有の症例では、併用薬剤無の症例に比較し、基礎疾患有の割合 (併用有 : 45.3% (124/274 例)、併用無 : 8.2% (303/3,716 例)) が明らかに高かったことから、併用薬剤の有無別の有意差は、基礎疾患の有無の症例分布の偏りに起因していると考えられる。

また、申請者は、本剤は経口避妊剤であることから、薬剤の服用が長期にわたることも予想されること、経口避妊剤の服用により発生リスクが増加するとの報告 (*Lancet*;347:1713-1727,1996、*Int'l J. Cancer*;55:228-236,1993、*Lancet*;346: 1575- 1582,1995、*Lancet*;348:498-505,1996、*Lancet*;349:1202-1209,1997) がみられる乳癌、子宮頸癌、静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞等の心血管系の副作用については継続的な観察が必要なことから、使用成績調査における登録症例は、観察期間を定めず、本剤の服用期間中可能な限り調査を継続し、本剤の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。安全性解析対象症例 4,023 例の平均服用期間は 17.75 周期であった。13 周期 (約 1 年) 以上服用継続した症例を長期投与症例とした結果、1,390 例 (34.6%) が該当した。第 13 周期以降に発現し

た副作用発現率は6.3%(87/1,390例、116件)で、第1から12周期の発現率10.4%(418/4,023例、620件)と比較して高くはなかった。服用期間第49～60周期(約5年)までは漸減的に副作用発現率が低下する傾向を示したが、第61～72周期以降は、ほぼ一定の発現率を示し、本剤の長期投与により発現率が上昇する傾向はみられなかった。第13周期以降で発現した重篤な副作用は大脳静脈血栓症(服用約3年後)1例のみであった。第13周期以降で第1～12周期に比べ高い副作用発現率の傾向がみられたのは血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加等の臨床検査(第1～12周期:1.2%(50/4,023例)、第13周期以降:2.2%(31/1,390例))であった。経口避妊剤の服用によりコレステロール、トリグリセリドが上昇するとの報告(総合臨床;34:1115-1119,1985、*Am. J. Obstet. Gynecol.*;158:1612-1620,1988)もみられるため、本剤服用との関連は否定できないが、加齢や食事による影響も考えられる。長期服用により発現が懸念された血栓症に関連する副作用は、大脳静脈血栓症(服用約3年後)及び心筋梗塞(発現時期不明)の各1例で、いずれも本剤服用中に発生したため、本剤との関連は完全には否定できないが、服用前の検査値等がなく、本剤との因果関係は明確ではなかった。一方、悪心、嘔吐、下腹部痛等の胃腸障害は、第13周期以降において発現率が低く(第1～12周期:3.5%(142/4,023例)、第13周期以降:0.1%(2/1,390例))、服用継続することで発現率が低下することが確認された。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)は、子宮筋腫は本剤の添付文書で禁忌とされていることを踏まえ、基礎疾患として子宮筋腫を有する43症例に本剤が使用された背景について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。子宮筋腫を有する症例への低用量経口避妊薬の使用については、本剤及び他の低用量経口避妊薬の承認審査段階で審議され、子宮筋腫の発生にはエストロゲンが関与している可能性があるとの報告(必修産婦人科学改訂第4版:390,395-396,1996)があることから、「禁忌」に設定された。しかし、WHOによる「避妊法使用医学適応基準」では、子宮筋腫は経口避妊薬の使用を制限されるべき対象とされていないこと、中用量の卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤では、子宮筋腫は「禁忌」でなく「慎重投与」とされていること、2005年12月には「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」(日本産科婦人科学会編)が改訂され、子宮筋腫については「禁忌」とした上で、注釈として“OC(機構注:経口避妊薬)が子宮筋腫を増悪させるというエビデンスはなく、WHOのガイドラインでも禁忌とはされていない。ここでは有症状で治療を必要とされる子宮筋腫とするのが妥当であろう”との見解が示されたことなどから、医療現場において子宮筋腫を有する患者に経口避妊薬を使用する症例がみられている。このような状況のなか、患者の状態を踏まえた処方医師の判断により、子宮筋腫を有する患者へ本剤が使用されたものとする。

さらに機構は、子宮筋腫を基礎疾患として有する症例での安全性、本剤投与中の内診や超音波検査の実施の有無、子宮筋腫の増悪が認められたか否かについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用成績調査安全性解析対象症例4,023例のうち基礎疾患の有無が不明な3例を除いた4,020例について、子宮筋腫の有無で区分し、子宮筋腫を有する患者で発現した副作用について検討した。なお、使用成績調査で収集された子宮筋腫を有する患者43例のうち、安全性解析対象除外症例が5例であったが、いずれも副作用はみられなかった。子宮筋腫を有する患者における副作用発現率は31.6%(12/38例)で、子宮筋腫を有しない患者の12.0%(478/3,982例)に比較して高い発現率であったが、発現した副作用15件のうち6件が「不正子宮出血」で、重篤な症例はみられなかった。

再審査期間中に収集した安全管理情報のうち、基礎疾患として子宮筋腫を有する患者は、使用成績調査において43例、自発報告において6例で合計49例認められた。自発報告及び使用成績調査における子宮筋腫を有する患者49例のうち、副作用が発現した症例は17例23件で、その内訳は、不正子宮出血が8件(重篤2件、非重篤6件)、悪心(非重篤)、肝機能異常(重篤)、血栓性静脈炎(重篤)、深部静脈血栓症(重篤)、肺塞栓症(重篤)、肺動脈血栓症(重篤)、頭蓋内静脈洞血栓症(重篤)、頭痛(非重篤)、気分変化(非重

篤)、抑うつ気分(非重篤)、異常感(非重篤)、浮腫(非重篤)、子宮平滑筋腫(非重篤)、血中コレステロール増加(非重篤)、血中トリグリセリド増加(非重篤)が各1件であった。子宮筋腫に関わる可能性が否定できない症状としては「子宮不正出血」が8例みられた。このうち2例で、出血による入院のため重篤とされたが、1例は輸血、補液により軽快し、もう1例は卵胞・黄体ホルモン配合剤(注射剤)の投与により、本剤中止9日後に回復した。他の6例は非重篤で、患者が来院しないため副作用の転帰が確認できず未回復となった1例を除き、全て回復・軽快し、子宮筋腫増悪を示唆する所見はみられなかった。不正子宮出血は子宮筋腫の主たる症状でもあり、その発現が既存疾患によるものか、本剤の影響によるものかについては明確ではない。また、子宮平滑筋腫が増悪したと評価された症例が1例みられた。本症例は、47歳(分娩歴1回)で、基礎疾患として子宮筋腫及び月経不順を有し、本剤の服用前から不正子宮出血がみられていた。経口避妊薬の服用歴はなく、内診を実施の上、本剤の服用を開始したが、服用開始3周期目の途中で、性器出血の増加及び下腹痛の増大を認め、「子宮筋腫の増悪(軽微)」との評価により服用を中止し、酢酸ナファレリン点鼻液にて処置を行い、回復が確認された。

使用成績調査における内診の実施状況については、本剤服用前を含め内診実施が確認された症例は36例であった。超音波検査については、実施の有無及び実施時期に関する情報が収集されておらず、実施状況は不明である。

機構は、次のように考える。本剤の製造販売後調査には子宮筋腫を有する女性も組み入れられ本剤の投与を受けたが、不正子宮出血などの発現率はやや高かったものの、忍容可能と考えられるものであり、重篤な有害事象の発現も全体と比較して特に変わるものではなかった。以上より、定期的に経腔超音波等による検査が行われ、有害事象の発現状況も考慮して投与継続の判断がなされる限り、子宮筋腫を有する女性に対する本剤の投与を一律に制限する必要は低いと考える。

特に海外では経口避妊薬の使用経験が長期間にわたり蓄積されており、国内外のガイドライン等では、子宮筋腫を有する女性に対する経口避妊薬の投与を制限する記載はなされていない。また、35歳以上の女性における無症状の子宮筋腫の有病率は40~50%との報告もあり(Berek & Novak's Gynecology 14th edition. p469)、子宮筋腫を有する女性は少なくなく、これらの女性に対しても適切な避妊の機会が提供される必要がある。

以上を踏まえ、機構は、子宮筋腫を有する女性への本剤の投与に関しては、禁忌ではなく、慎重投与の項で注意喚起することが妥当であると判断した。なお、子宮筋腫を有する女性に対して本剤を投与するにあたっては、投与前及び投与中に器質的疾患の有無及び状態を把握し、投与の判断を行い慎重に投与することが重要であると考え。したがって、重要な基本的注意の項において、長期投与を行う場合に骨盤内臓器の検査を実施すべきである旨が記載されているが、投与期間にかかわらず、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に骨盤内臓器の検査を実施すべきである旨に変更することが妥当と判断した。

以上、申請者は、安全性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例4,023例のうち、服用期間が1周期未満であった症例149例、有効性評価不能症例20例が除外され、3,854例が有効性解析対象症例とされた。本調査における「無効症例」は「本剤服用中における妊娠症例」とされ、無効率及びパール指数が以下のとおり算出された。

無効率 = (妊娠症例数/有効性解析対象症例数) × 100

パール指数 = (妊娠症例数 × 100 婦人年 × 13 周期) / 有効性解析対象症例数の総周期数

本調査の有効性解析対象症例3,854例(70,370周期)において、6例の妊娠症例が認められ、無効率は0.16%で、パール指数は0.11であった。承認時の臨床試験においては、有

効性解析対象症例 676 例(9,375 周期)のうち 2 例の妊娠症例が認められ、無効率は 0.30%、パール指数 0.28 であった。本調査における無効率及びパール指数は、いずれも承認時の臨床試験より高くはなかった。なお、有効性解析対象から除外した 169 症例において妊娠した症例はみられなかった。

本調査における無効症例 6 例の無効の要因は、「飲み忘れ」によると考えられる症例が 4 例、下痢による吸収不良症例が 1 例及び「筋弛緩剤（クロルフェネシンカルバミン酸エステル）との相互作用により避妊効果が減弱された」と考えられる症例が 1 例であった。なお、本剤の添付文書「重要な基本的注意」には、「本剤の投与にあたってはのみ忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること」及び「服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること」と記載し注意喚起を図っている。クロルフェネシンカルバミン酸エステルとの相互作用とされた症例が 1 例収集されたが、これまでに当該薬剤との相互作用を示す文献等の報告はみられていない。

以上より、申請者は有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構は、これを了承した。

2-3 特別な背景を有する症例

特別な背景を有する症例（小児（15 歳未満）、腎機能障害を有する症例及び肝機能障害を有する症例）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、本調査において、高齢者（65 歳以上）及び妊産婦症例への投与症例は収集されなかった。

小児

本調査において 13 歳の女兒が 1 例収集された。本症例は「登録違反」により本調査の安全性解析対象症例から除外されたが、当該症例では副作用はみられていない。当該症例は「登録違反」のため、有効性の解析対象から除外としたため、有効性評価の対象とはしていないが、担当医師の評価は「有効」であった。

腎機能障害を有する症例

安全性解析対象症例のうち、腎機能障害有の症例は 13 例であった。腎機能障害有症例における副作用発現率は 30.8% (4/13 例) であり、腎機能障害無症例の副作用発現率 12.1% (486/4,007 例) と比較し有意差は認められなかった。腎機能障害有症例において発現した副作用の種類は、悪心及び不正子宮出血各 2 件、腹痛及び体重増加各 1 件で、重篤な副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例のうち、腎機能障害有の症例は 13 例であったが、無効例は認められなかった。

肝機能障害を有する症例

安全性解析対象症例のうち、肝機能障害有の症例は 22 例であった。肝機能障害有症例における副作用発現率は 18.2% (4/22 例) であり、肝機能障害無症例の副作用発現率 12.2% (486/3,998 例) と比較し有意差は認められなかった。肝機能障害有症例において発現した副作用の種類は、肝機能異常及び高脂血症各 2 件、白血球増加症、赤血球増加症、血小板減少症、高血圧、不正子宮出血、高尿酸血症、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 件で、重篤な副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例のうち、肝機能障害有症例は 21 例であったが、無効例は認められなかった。

以上より、申請者は、現時点で特別な背景を有する症例において特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用のうち、重篤な副作用は使用成績調査から 3 例 3 件、自発報告から 52 例 63 件の計 55 例 66 件が収集された。このうち、使用上の注意から予測

できる重篤な副作用は 41 例 50 件、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 14 例 16 件であった。

申請者は、本剤の副作用について以下のように説明した。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用のうち、主な副作用は肝臓・胆道系に関する副作用 8 例 9 件及び血栓症に関連すると思われる副作用 25 例 32 件であった。肝胆道系障害の副作用は 7 例 8 件で、その内訳は肝機能異常 5 件、肝障害 2 件、黄疸 1 件及び臨床検査の副作用として肝機能検査異常 1 例 1 件であったが、投与中止等の処置を行うことで、全ての症例で回復又は軽快している。肝胆道系障害の副作用は、承認時より「使用上の注意」に記載し、重篤な肝障害のある患者は「禁忌」に、その他の肝障害のある患者は「慎重投与」として注意喚起を行っている。血栓症に関連すると思われる重篤な副作用は 25 例 32 件で、肺塞栓症 7 件、深部静脈血栓症 6 件、急性心筋梗塞、頭蓋内静脈洞血栓症各 3 件、血栓症、肺動脈血栓症、脳梗塞各 2 件、視神経萎縮、血栓性静脈炎、肺血栓症、心房血栓症、頸動脈閉塞、上矢状洞血栓症、大脳静脈血栓症各 1 件であった。経口避妊剤の服用による血栓症の発現については、従来より海外でも多く報告されており、また本剤の承認審査の過程においても議論がなされていたことから、承認時より添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」等に血栓症に関連する様々な記載を行い、注意喚起を行っている。また、平成 14 年 7 月には医薬局安全対策課事務連絡（平成 14 年 7 月 10 日）により「前兆を伴う片頭痛の患者」、「肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者」及び「血管病変を伴う糖尿病患者」を「禁忌」に、「前兆を伴わない片頭痛の患者」及び「心臓弁膜症の患者」を「慎重投与」に記載すると共に、「その他の注意」に外国における静脈血栓症のリスクについても記載し、更なる注意喚起を行った。これらの「血栓症」に関連すると思われる重篤な副作用 25 例 32 件のうち、転帰が「回復したが後遺症あり」又は「未回復」であるものは 4 例 5 件であった。転帰が「未回復」であるのは 2 例 3 件で、深部静脈血栓症及び肺動脈血栓症は同一症例での発現であるが、服用者は初回処方以後来院しておらず、当該副作用及び転帰も報告医師が電話等で聴取した情報で、経過等の詳細は不明である。もう 1 例の急性心筋梗塞は 57 歳で、12 年間に亘るホルモン補充療法と 30 年間に及ぶ喫煙歴があり、これらの要因が心筋梗塞の発現に与えた影響が大きいと考えられる。転帰が「回復したが後遺症あり」となった症例は視神経萎縮、脳梗塞の 2 例 2 件である。視神経萎縮の 1 例は、約 5 年間の本剤服用歴があり、視力低下（右眼）自覚後も継続服用した。本剤中止後 1 ヶ月に視力は若干回復傾向を示したが、視神経萎縮は未回復で、その約半年後に、服用者の恣意で本剤服用再開し、視力悪化が認められた。脳梗塞の 1 例は、本剤を約 6 年半服用継続した症例で、発語異常の症状発現により緊急入院となり、18 日後に退院したが、発症約半年後も言語障害の後遺症がみられた。その他、転帰に関する追跡情報が得られなかった 1 例 1 件を除き、本剤の服用中止後に、軽快又は回復している。

以上より、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用については、既に必要な措置は講じられており、新たに「使用上の注意」を変更する等の措置を講じる必要はないと考える。

また、使用上の注意から予測できない重篤な副作用の内訳は、視神経乳頭浮腫及び限局性結節性過形成が各 2 例 2 件、虚血性大腸炎、壊疽、肝臓紫斑病、急性心筋梗塞、痙攣、意識消失、視野欠損、急性腎不全、多臓器不全、稽留流産、多形紅斑及びアナフィラキシーショックが各 1 例 1 件であった。視神経乳頭浮腫について、いずれの症例も、報告医師は凝固系の異常を疑っているものの、凝固系検査値には明らかな異常は確認されておらず、時間的な要因以外に本剤との関連を示唆する情報は得られていない。限局性結節性過形成については、いずれの症例も医療機関の協力が得られず、経口避妊剤の成分、服用期間、投与量が不明で、本剤との因果関係について適切な評価はできない。使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち、転帰死亡例は急性心筋梗塞及び多臓器不全各 1 例であった。急性心筋梗塞は、血栓症に関連する症状として「使用上の注意」から予測できる副作用であるが、本症例は、致死的な転帰に至っているため、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用として評価した。本症例は 43 歳で、中用量経口避妊剤からの切り替えで

本剤の服用を開始した（服用期間不明）。症状発現1ヵ月前の心電図は正常であったが、本剤服用後、胸痛、冷汗の訴えがあり、心電図検査でST上昇を確認した。狭心症薬を投与し、翌診察日朝の入院を指示したが来院せず、入院指示の2日後に電話で死亡を確認した。他院にて死因は心筋梗塞と診断されているが、剖検の実施については不明であり、本剤との因果関係について適切な判断はできない。多臓器不全について、報告医師が家族から聴取した情報であり、本剤の処方から死亡に至る詳細が全く不明で、死因が多臓器不全であることも明確ではなく、本剤との因果関係について適切な評価はできない。

以上より、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用が発現した症例では、原疾患、合併症及び併用薬など本剤以外の要因も考えられる症例が多く、本剤の関連性が明確ではない。現時点で集積された情報からは、新たに「使用上の注意」を変更する等の措置を講じる必要はないと考え、今後の発現状況を継続的に注視し、措置を検討していくと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、再審査期間中、感染症に関する情報はみられなかった。

4. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関する報告はなかった。

機構は、以下に示した各成分について、エチニルエストラジオール（以下、EEという。）と各成分との相互作用により血中濃度の変動が報告されており、EEを含む製剤と各成分との相互作用の可能性は否定できないことから、添付文書の相互作用の項で注意喚起を行うことを検討するよう求めた。

オメプラゾール¹⁾、テオフィリン²⁾、ボセンタン³⁾、モダフィニル⁴⁾、トピラマート⁵⁾、HIV感染症治療薬（ネルフィナビルメシル酸、ダルナビル、エトラビリン等）^{6) 7) 8)}、CYP3A4阻害剤（フルコナゾール等）⁹⁾、ポリコナゾール¹⁰⁾、アセトアミノフェン^{11) 12)}、ラモトリギン¹³⁾、モルヒネ¹⁴⁾、サリチル酸¹⁵⁾

申請者は、以下のように回答した。機構の意見を踏まえ、添付文書の併用注意の項を以下のように修正する。なお、グアネチジン硫酸塩は、2001年7月12日付けで承認整理されているため、記載から削除する。

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
副腎皮質ホルモン プレドニゾン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等	これらの薬剤の作用が 増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝 を抑制すると考えられる。

¹⁾British Journal of Clinical Pharmacology;56:232-237,2003

²⁾J. Lab.Clin. Med;101:821-825,1983

³⁾Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics;44:113-118,2006

⁴⁾Clinical Pharmacology and Therapeutics;71:46-56,2002

⁵⁾Epilepsia;38:317-323,1997

⁶⁾Antiviral Therapy;13:563-569,2008

⁷⁾Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes;29:471-477,2002

⁸⁾エトラビリン添付文書

⁹⁾Obstetrics Gynecology;98:218-223,2001

¹⁰⁾British Journal of Clinical Pharmacology;65:531-539,2007

¹¹⁾British Journal of Clinical Pharmacology;23:721-725,1987

¹²⁾Clin Pharmacol Ther;34:48-53,1983

¹³⁾British Journal of Clinical Pharmacology;61:191-199,2005

¹⁴⁾Gastroenterology;90:1779,1986

¹⁵⁾British Journal of Clinical Pharmacology;22:135-142,1986

<p>セレギリン<u>塩酸塩</u> シクロスポリン <u>テオフィリン</u> <u>オメプラゾール</u></p>		
<p>リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール 等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリ ウム等 カルバマゼピン グリセオフルビン <u>ボセンタン</u> <u>モダフィニル</u> <u>トピラマート</u></p>	<p>本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。</p>	<p>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。</p>
<p>テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等</p>		<p>これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。</p>
<p>テルビナフィン<u>塩酸塩</u></p>	<p>黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。</p>	<p>機序不明</p>
<p>Gn-RH 誘導体 ブセレリン<u>酢酸塩</u>等</p>	<p>これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。</p>
<p>血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤</p>	<p>血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。</p>	<p>本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。</p>

等		
HIV 感染症治療薬 <u>HIVプロテアーゼ阻害剤</u> ネルフィナビル <u>メシ</u> <u>ル酸塩</u> リトナビル <u>ダルナビル</u> <u>非ヌクレオシド系逆転</u> <u>写酵素阻害剤</u> ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。
<u>エトラビリン</u>	<u>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</u>	<u>エトラビリンは本剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害すると考えられる。</u>
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	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大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。
<u>フルコナゾール</u>	<u>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</u>	<u>フルコナゾールは本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。</u>
<u>ボリコナゾール</u>	<u>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</u> <u>ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。</u>	<u>ボリコナゾールは本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。</u> <u>本剤がボリコナゾールの代謝酵素 (CYP2C19) を阻害すると考えられる。</u>
<u>アセトアミノフェン</u>	<u>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</u> <u>アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。</u>	<u>アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。</u> <u>本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。</u>
<u>ラモトリギン</u>	<u>これらの薬剤の血中濃</u>	<u>本剤はこれらの薬剤のグル</u>

モルヒネ	度が低下するおそれがある。	クロン酸抱合を促進すると考えられる。
サリチル酸		

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

重大な措置及び海外からの情報について、申請者は以下のように説明した。

国内における重大な措置として、2000年9月、あすか製薬が製造販売する「アンジュ 28錠」において、服用順序を表記したシートの上下が逆に貼付された PTP シートがみつかった。「アンジュ 28錠」は、成分含有量の異なる3種の錠剤及びプラセボ錠の合計28錠が組み合わされたシートで構成されており、服用者が誤った順序で錠剤を服用する可能性があったため、あすか製薬は、服用者の安全を最優先に考え、2000年9月20日付で福島県庁を經由し厚生労働省へ報告すると共に、製品の自主回収を実施した。錠剤の服用順序の間違い等による妊娠及び副作用は報告されなかった。なお「トライディオール 21錠」(ワイス)については、包装形態が異なるため問題は発生していない。

国外における重大な措置として、再審査期間中に以下の5件の措置報告を行った。

1) 抗てんかん薬「ラモトリギン」(Glaxo Smith Kline Inc.) とホルモン避妊薬の相互作用に関する医療従事者への注意喚起 (Health Canada)

ホルモン避妊剤(レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール)との併用によりラモトリギンの血清中濃度が有意に低下(AUC: 52%低下, Cmax: 39%低下)する可能性が示され、市販後においても、併用投与によるけいれん発作が報告されたことを受け、以下の内容について医療従事者に情報提供を行った。

- ・患者は医師の指示なしに経口避妊剤の服用を開始しない、または医師の指示なしに経口避妊剤の服用を中止しないこと。
- ・ラモトリギンとホルモン避妊剤との併用中に不正出血等の月経パターンの変化を経験した女性は速やかに医師に通知すること。
- ・他のホルモン避妊剤又はホルモン補充療法がラモトリギンの薬物動態に及ぼす影響は評価されていないが、用量調整が必要とされる可能性がある。

2) 米国 Wyeth Pharmaceuticals 社による自主的な回収 (2件)

米国 Wyeth Pharmaceuticals 社は、「トリファジル 28」の一部ロットで包装材からの溶出物を認めたため、当該ロットの自主的な回収を行った。本剤は、アイルランド工場で製造しており、プエルトリコ工場で製造された当該ロットは日本には輸入されていないため措置は不要と判断した。また、経口避妊剤「アレッセ 28」の2ロットに不純物の混入を認めたため、自主的な回収を開始した。アレッセは1相性経口避妊剤であり、同一含有量の錠剤は国内では販売されていない。

3) CCDS ESTROGEN-PROGESTIN COMBINATION ORAL CONTRACEPTIVES (以下、「COC」という。)改訂

「SPECIAL WARNINGS」に肝細胞障害に関する注意が、「ADVERSE REACTIONS」の項に肝細胞障害が追記された。肝細胞障害は、国内の添付文書には「使用上の注意」「その他の副作用」の項に肝機能障害、黄疸等を記載し注意喚起を行っているため、国内における措置は不要と判断した。

4) 第3世代経口避妊剤と静脈血栓塞栓症のリスクに関する欧州医薬品委員会(CPMP)の評価

CPMPは、第3世代COCと静脈血栓塞栓症の発生リスクの評価に関する報告を公表した。本報告はデソゲストレル又はゲストーデンを含有するCOCでは、レボノルゲストレルを含有するCOCに比べ静脈血栓塞栓症のリスクが上昇することを示唆した3つの疫学調査をもとにした評価結果である。これに伴い、COCの種類毎に製品特性概要(SmPC)の改訂が提言された。

5件の措置報告のうち、3)と4)の2件はCCDSの改訂等の安全性に関する注意喚起に

についての報告であり、いずれも「使用上の注意」にて注意喚起を行っている。他の1件はラモトリギンとの相互作用に関する注意喚起である。ラモトリギンとの相互作用については本剤のCCDSに記載されており、「4. 相互作用について」に示した対応を行うこととした。また、回収、販売中止等適正使用等の確保措置がとられた報告は2件であった。回収該当製剤を製造している工場からは日本に輸入されていない。なお、本剤は、2010年4月時点、32カ国で承認されている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中、13報の研究報告を規制当局に報告した。経口避妊剤服用により子宮外妊娠の発生率が上昇するとの報告 (*BMJ*,321:450-450,2000) がなされた。子宮外妊娠について、経口避妊剤のFDAガイダンスでは、避妊以外の健康上の利点の項に、排卵阻害に関連した副効用として「子宮外妊娠発生率の低下」が挙げられており、今回の報告と相反する結果であることから、現時点での「使用上の注意」の改訂は不要と考える。経口避妊剤服用により虚血性脳卒中のリスクが高くなるとの報告 (*BMJ*,310:830-833,1995)、経口避妊剤と溶血性尿毒症症候群に関する報告 (*Ann. Intern. Med.*,94: 355-357,1981)、経口避妊剤の長期投与 (5年以上) により、子宮頸癌の発症の危険性が上昇するとの報告 (*Lancet*,359:1085-1092,2002)、経口避妊剤の服用により、脳梗塞発症の危険性が高まるとの報告 (*Stroke*,33:344-344,2002)、経口避妊剤の服用により静脈血栓症の危険性が高まるとの報告 (*Contraception*,65:187-196,2002)、経口避妊剤の服用により大脳血栓症発生の危険性が高まるとの報告 (*Contraception*,65: 197-205,2002)、経口避妊剤の服用により乳腺上皮細胞が増殖するとの報告 (*Breast Cancer Res. Treat.*,65:163-169,2001)、血栓症の再発率が上昇するとの報告 (*JAMA*,293:2352-2361, 2005)、経口避妊剤の5年以上服用により子宮頸癌のリスクが上昇するとの報告 (*Lancet*,370:1609-1621,2007) がなされた。虚血性脳卒中、溶血性尿毒症症候群、子宮頸癌、血栓症及び乳癌については、既に添付文書で注意喚起を行っているが、今後も情報収集に努める。経口避妊剤の長期服用 (10年間) はアテローム性動脈硬化症発生の重要な因子となりうるとの報告 (*Circulation*,116:820-820,2007) がなされた。また、本剤は第2世代の経口避妊剤であるが、第3世代経口避妊剤よりも第2世代経口避妊剤の方で心筋梗塞発症リスクが高いとの報告 (*N. Engl. J. Med.*,345:1787-1793,2001) がなされた。これら2報については、経口避妊剤の世代、成分の相違はもとより、その他の重大な動脈疾患発症リスクとなる高血圧症、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙等の背景因子も重要であると考えられるため、今後も情報収集に努め、総合的な検討を行うことにより、本剤の適正使用に反映させるよう対応する。女性ホルモン (エストロゲン、プロゲステロン) 服用後 (1例) の腹痛、下血の出現に関する報告 (*中部リウマチ*,34 :52-53,2003) がなされた。腹痛は既知の副作用であるが、下血は未知の副作用である。下血は1例目の報告であるため、今回は特に対応を行わず、今後同様の情報収集、報告に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

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1 (薬事法第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