

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 シンフェーズ T28 錠 ② ノリニール T28 錠
有効成分名	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール
申請者名	①ファイザー株式会社、②科研製薬株式会社
承認の効能・効果	避妊
承認の用法・用量	①② 1 周期目は 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に淡青色錠から開始し、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 周期目と同様に淡青色錠から 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	*「シンフェーズ T28」及び「ノリニール T28」は、平成 19 年 12 月 18 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、「シンフェーズ T28 錠」及び「ノリニール T28 錠」に変更された。

1. 製造販売後調査全般について

シンフェーズ T28 錠及びノリニール T28 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、ファイザー株式会社及び科研製薬株式会社 2 社共同で中央登録方式にて平成 11 年 10 月から平成 20 年 6 月までに調査予定症例数を 3,000 例（シンフェーズ T28 錠 1,500 例、ノリニール T28 錠 1,500 例）として実施され、全国 307 施設から 3,826 例（シンフェーズ T28 錠 1,868 例、ノリニール T28 錠 1,958 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 3,826 例のうち、初診以降来院しなかった症例 503 例、契約違反症例 50 例、服薬なし症例 41 例、登録違反症例 34 例等の計 654 例が除外され、3,172 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 20.4%（648/3,172 例、898 件）であり、承認時の国内第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験での副作用発現率 39.5%（165/418 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は、生殖系及び乳房障害 13.3%（422 例）、胃腸障害 5.3%（167 例）、臨床検査 2.0%（64 例）であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 284 件、異常消退出血 131 件、悪心 125 件、乳房痛 43 件、嘔吐 41 件等で、承認時迄の臨床試験の副作用発現状況（生殖系及び乳房障害 22.0%（92 例）、胃腸障害 11.7%（49 例）、臨床検査 10.1%（42 例）、主な副作用の種類：不正子宮出血 73 件、悪心 28 件、頭痛 15 件、嘔吐 13 件、脂質増加 11 件等）とほぼ同様であった。なお、安全性解析対象除外症例 654 例中、初診以降来院しなかった症例、服薬なし症例及び判定不能症例を除いた 94 例において、副作用は 13 例 18 件発現し、副作用発現率は 13.8%であった。主な副作用は、不正子宮出血 6 件、異常消退出血 5 件、乳房痛 2 件であり、重篤なものはなく、いずれも使用上の注意から予測できる既知の副作用であった。転帰は、不正子宮出血 1 件が不明、血中トリグリセリド増加 1 件が未回復であった以外は回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、体重、入院・外来、基礎疾患の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、既往歴の有無、喫煙歴の有無、過敏性素因の有無、家族歴の有無、妊娠・分娩歴の有無、月経異常歴の有無、経口避妊剤服用歴の有無、併用薬剤の有無、服用周期が検討された。その結果、基礎疾患の有無、既往歴の有無、喫煙歴の有無、過敏性素因の有無、家族歴の有無、併用薬剤の有無、月経異常歴の有無及び服用

周期別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。
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 28.1% (130/463 例) で、基礎疾患無の症例の 19.1% (517/2,707 例) に比べ有意に高かった。基礎疾患有の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 17.5% (81/463 例)、次いで胃腸障害 7.8% (36/463 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 58 件、悪心 24 件、異常消退出血 19 件、乳房痛 11 件、嘔吐 9 件であった。一方、基礎疾患無の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 12.6% (340/2,707 例)、次いで胃腸障害 4.8% (131/2,707 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 225 件、異常消退出血 112 件、悪心 101 件、乳房痛、嘔吐各 32 件で、基礎疾患の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。基礎疾患の種類は、子宮内膜症 (170 例)、子宮平滑筋腫 (74 例) 等の内分泌系婦人科の疾患、貧血 (42 例) 等の血液系の疾患、代謝系の疾患、呼吸器系の疾患等、多岐に渡っていたが、特定の疾患で特に高い副作用発現率は認められず、ロジスティック回帰モデルに基づき、基礎疾患として内分泌系婦人科疾患の有無が副作用発現に及ぼす影響を検討したところ有意な影響は認められなかった。基礎疾患有の症例で副作用発現率が高かった原因を明確にすることはできなかったが、基礎疾患の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められず、基礎疾患有の症例において重篤な副作用は認められていないことから、現時点において、基礎疾患に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考える。

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 31.4% (98/312 例) で、既往歴無の症例の 19.3% (550/2,854 例) に比べ有意に高かった。既往歴有の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 18.6% (58/312 例)、次いで胃腸障害 7.7% (24/312 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 45 件、悪心 18 件、異常消退出血 14 件、乳房痛 10 件であった。一方、既往歴無の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 12.8% (364/2,854 例)、次いで胃腸障害 5.0% (143/2,854 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 239 件、異常消退出血 117 件、悪心 107 件、嘔吐 39 件、乳房痛 33 件で、既往歴の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。既往歴の種類は、喘息 (32 例)、性質不明の虫垂炎 (32 例)、子宮内膜症 (28 例)、卵巣、卵管及び広間膜の非炎症性疾患 (23 例) 等、多岐に渡っていたが、ロジスティック回帰分析の結果、内分泌系婦人科疾患の既往歴の有無が副作用発現に有意な影響を及ぼすことが示され、内分泌系婦人科疾患の既往歴有の症例では既往歴無の症例に比べ副作用発現率が高かった。しかしながら、基礎疾患としての内分泌系婦人科疾患の有無が副作用発現に及ぼす影響については、上述の通り有意差が認められておらず、当該疾患の既往のある症例のみで、高頻度で副作用が発現した明確な理由については、結論が得られていない。既往歴有の症例で副作用発現率が高かった原因を明確にすることはできなかったが、既往歴の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められず、既往歴有の症例において重篤な副作用は認められていないことから、現時点において、既往歴に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考える。

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 28.1% (157/559 例) で、喫煙歴無の症例 18.7% (482/2,577 例) に比べ有意に高かった。喫煙歴有の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 20.6% (115/559 例)、次いで胃腸障害 5.6% (31/559 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 78 件、異常消退出血 36 件、悪心 19 件、乳房痛 12 件であった。一方、喫煙歴無の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 11.6% (300/2,577 例)、次いで胃腸障害 5.2% (133/2,577 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 202 件、悪心 105 件、異常消退出血 93 件、乳房痛 31 件で、喫煙歴の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。本調査において、喫煙歴有の症例で心血管系の副作用は認められなかった。なお、35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者の使用例は 32 例収集され、副作用は、8 例において 8 件認められた。発現した副作用の内訳は、不正子宮出血 4 件、異常消退出血 3 件、倦怠感 1 件であり、重篤なものはなく、転帰は異常消退出血 1 件が不明

であった以外はいずれも回復又は軽快であった。喫煙歴有の症例で副作用発現率が高かった原因として、喫煙が女性ホルモンの活性に影響を及ぼしたこと (*Environ Health Perspect*;113:1285-1290,2005) により不正子宮出血、異常消退出血等の副作用が多く発現した可能性も考えられる。喫煙歴有の症例で副作用発現率が高かった原因を明確にすることはできなかったが、喫煙歴の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められず、喫煙歴有の症例において重篤な副作用及び心血管系の副作用は認められていないことから、現時点において、喫煙歴に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考える。なお、経口避妊薬服用症例においては、年齢及び喫煙量により心血管系の障害が発生しやすくなることが知られていることから、本剤の添付文書において既に注意喚起を行っている。

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 36.8% (75/204 例) で、過敏性素因無の症例は 19.3% (566/2,933 例) に比べ有意に高かった。過敏性素因有の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 21.6% (44/204 例)、次いで胃腸障害 9.8% (20/204 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 27 件、異常消退出血 13 件、悪心 12 件、乳房痛 8 件であった。一方、過敏性素因無の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 12.7% (373/2,933 例)、次いで胃腸障害 4.9% (144/2,933 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 253 件、異常消退出血 117 件、悪心 112 件、嘔吐 37 件、乳房痛 34 件で、過敏性素因の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。過敏性素因内訳別の副作用発現率は、「薬物」49.0% (25/51 例)、「食物」34.3% (12/35 例)、「花粉・ハウスダスト」26.6% (21/79 例)、「金属」66.7% (2/3 例)、「その他」40.4% (19/47 例) であり、症例数が少ない「金属」以外においては、「薬物」で副作用発現率が高い傾向が認められたが、副作用の種類には特別な傾向は認められなかった。なお、ロジスティック回帰分析の結果、過敏性素因のうち「薬物」及び「その他(金属を含む)」が副作用発現に有意な影響を及ぼしていることが示されたことから、本剤を含め薬物に対する反応性が高いことに起因した可能性もあると考えられた。過敏性素因有の症例で副作用発現率が高かった原因を明確にすることはできなかったが、過敏性素因の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められず、過敏性素因有の症例において重篤な副作用は認められていないことから、現時点において、過敏性素因に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考えられた。

家族歴の有無別の副作用発現率について、家族歴有の症例は 33.5% (76/227 例) で、家族歴無の症例は 19.1% (540/2,822 例) に比べ有意に高かった。家族歴有の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 22.0% (50/227 例)、次いで胃腸障害 8.4% (19/227 例) であり、副作用の種類は不正子宮出血 27 件、異常消退出血 25 件、悪心 12 件、乳房痛、体重増加各 6 件であった。一方、家族歴無の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 12.4% (351/2,822 例)、次いで胃腸障害 5.0% (142/2,822 例) であり、副作用の種類は不正子宮出血 244 件、悪心 109 件、異常消退出血 101 件、嘔吐 34 件、乳房痛 33 件で、家族歴の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。家族歴の内訳別の副作用発現率は、「血栓症」58.8% (10/17 例)、「乳癌」40.9% (9/22 例)、「子宮癌」44.8% (13/29 例)、「その他」30.0% (54/180 例) であり、「血栓症」、「乳癌」、「子宮癌」で副作用発現率が高い傾向が認められたが、血栓症等の心血管系の障害、乳癌、子宮癌の発現はなく、副作用の種類には特別な傾向は認められなかった。なお、ロジスティック回帰分析の結果、「血栓症」及び「子宮癌」の家族歴が副作用発現に有意な影響を及ぼしていることが示されたが、明確な理由の特定には至っていない。家族歴有の症例で副作用発現率が高かった原因を明確にすることはできなかったが、家族歴の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められず、家族歴有の症例において重篤な副作用及び血栓症等の心血管系の障害、乳癌、子宮癌の副作用は認められていないことから、現時点において、家族歴に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考えられた。なお、血栓症の家族歴、乳癌の家族歴のある症例での副作用発現についての報告があるため、本剤の添付文書において既に注意喚起を行っている。

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 43.9% (161/367 例) で、併用薬剤無の症例 17.3% (484/2,799 例) に比べ有意に高かった。併用薬剤有の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 30.0% (110/367 例)、次いで胃腸障害 13.1% (48/367 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 69 件、異常消退出血 42 件、悪心 27 件、嘔吐 17 件、乳房痛 16 件であった。一方、併用薬剤無の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 11.1% (311/2,799 例)、次いで胃腸障害 4.3% (119/2,799 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 215 件、悪心 98 件、異常消退出血 88 件、乳房痛 27 件、嘔吐 24 件で、併用薬の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。併用薬剤有の症例で副作用発現率が高かった原因の一つとして、複数回の有害事象が発現した症例においては、最終副作用発現日以前に投与開始された副作用治療薬を併用薬に含めて集計していることが考えられる。なお、添付文書の相互作用の項に基づき「本剤の作用が減弱する薬剤」及び「併用薬の作用が増強・減弱する薬剤」を併用した際の副作用発現について検討したが、ロジスティック回帰分析の結果、有意な影響は認められなかったことから、本調査で収集された症例においては、これらの薬剤の併用が副作用発現の要因とは特定されなかった。併用薬剤有の症例で副作用発現率が高かった原因を明確にすることはできなかったが、併用薬の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められず、併用薬剤有の症例において重篤な副作用は認められていないことから、現時点において、併用薬に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考えられた。

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 25.6% (111/433 例) で、月経異常歴無の症例は 19.6% (535/2,726 例) に比べ有意に高かった。月経異常歴有の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 15.5% (67/433 例)、次いで胃腸障害 8.6% (37/433 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 54 件、悪心 26 件、異常消退出血 14 件、嘔吐 11 件、乳房痛 10 件であった。一方、月経異常歴無の症例で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 13.0% (353/2,726 例)、次いで胃腸障害 4.8% (130/2,726 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 228 件、異常消退出血 117 件、悪心 99 件、乳房痛 33 件、嘔吐 30 件で、月経異常歴の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。月経異常歴有の症例で副作用発現率が高かった原因として、ホルモン分泌異常により月経異常を生じた症例が含まれていることにより不正子宮出血、悪心等の副作用が多く発現した可能性も考えられる。月経異常歴有の症例で副作用発現率が高かった原因を明確にすることはできなかったが、月経異常歴の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められず、月経異常歴有の症例において重篤な副作用は認められていないことから、現時点において、月経異常歴に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考えられた。なお、ロジスティック回帰分析の結果、月経異常歴の有無の副作用発現に対する有意な影響は認められなかったことから他の背景要因との交絡が示唆された。

服用周期別の副作用発現率は、服用周期「1～6 周期」27.3% (336/1,229 例)、「7～12 周期」15.3% (159/1,041 例)、「13 周期以上」17.0% (153/902 例) であり、「1～6 周期」の副作用発現率が高い結果であった。「1～6 周期」で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、生殖系及び乳房障害 16.8% (206/1,229 例)、次いで胃腸障害 8.1% (99/1,229 例) であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血 156 件、悪心 70 件、異常消退出血 45 件、嘔吐 34 件であった。他の服用周期で副作用発現率が高かった器官別大分類別の副作用も、生殖系及び乳房障害、次いで胃腸障害であり、その主な副作用の種類は不正子宮出血、異常消退出血、悪心が大部分を占めており、各服用周期において発現した副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。服用周期「1～6 周期」で副作用発現率が高かった原因の一つとして、最も発現頻度の高い不正子宮出血は 2 周期まで、悪心は 1 周期の発現が多かったことが考えられる。もう一つの原因として、副作用発現により服用中止した症例の存在が考えられる。副作用発現により服用中止した症例は、服用周期「1～6 周期」214 例、「7～12 周期」33 例、「13 周期以上」19 例であった。「1～6 周期」の症例で発現した不正子宮出血は 156 件中 77 件、悪心は 70 件中 50 件、異常消退出血は 45 件中 17 件、嘔吐は

34 件中 27 件、乳房痛は 13 件中 7 件が服用を中止していた。各服用周期において発現した副作用の種類に特別な傾向は認められず、服用周期が長くなることによる副作用発現率の増加が認められていないことから、現時点において、服用周期に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考える。

機構は、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。

子宮筋腫は、エストロゲン依存性の疾患であること、並びに、本剤を含め低用量経口避妊薬は、エストロゲンを含有し、一般的に長期間に渡り服用されることから、基礎疾患として子宮筋腫を有する患者については、承認時より低用量経口避妊薬共通で、「禁忌」と設定されている。しかしながら、以下のような事由により、臨床の場合においては、患者の状態を踏まえ、医師の判断により子宮筋腫を有する症例に本剤を含む低用量経口避妊薬が使用されていると考える。

- 1) Medical eligibility criteria for contraceptive use (WHO, 2004)において、子宮筋腫は経口避妊薬使用の制限対象になっていない。
- 2) 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）（日本産科婦人科学会編、2005 年 12 月）において、子宮筋腫はわが国の添付文書上「禁忌」である旨が記載されているが、「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。」との注釈がつけられている。
- 3) 中用量の黄体・卵胞ホルモン配合剤において、子宮筋腫は「禁忌」ではなく「慎重投与」である。
- 4) 今日の治療指針 2009 年版において、「子宮筋腫、子宮腺筋症」の薬物療法に、経口避妊薬（低用量ピルは月経量や月経痛を軽減する旨）が記載されている。

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。

使用成績調査で収集された基礎疾患として子宮筋腫を有する症例は 83 例であり、初診以降来院しなかった 7 例、契約違反の 2 例を除いた 74 例を安全性解析対象症例として、安全性の検討を行った。子宮筋腫有の症例 74 例のうち、26 例に 34 件の副作用が認められた。なお、契約違反の 2 例に副作用は認められていない。子宮筋腫有無別の副作用発現率は、子宮筋腫有で 35.1%（26/74 例）、子宮筋腫無で 20.1%（621/3,096 例）で、子宮筋腫有の症例において、より高い副作用発現率が認められた。子宮筋腫有の症例で発現した主な副作用は、不正子宮出血 11 例（11 件）、悪心 4 例（4 件）、異常消退出血、体重増加各 2 例（2 件）であった。子宮筋腫無の症例で発現した主な副作用は、不正子宮出血 272 例（272 件）、異常消退出血 129 例（129 件）、悪心 121 例（121 件）、乳房痛 42 例（42 件）、嘔吐 40 例（40 件）、体重増加 26 例（26 件）、頭痛 24 例（24 件）であり、子宮筋腫の有無で副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。また、子宮筋腫有の症例のみで認められた副作用は凝血異常、食欲不振、脂肪肝であったが、いずれも 1 例（1 件）の発現であり、複数件の発現が認められたものはないことから、子宮筋腫有の症例に特有の副作用発現はなかったものと考えている。なお、重篤な副作用は、子宮筋腫無の症例で認められた肝機能異常 1 例（1 件）であり、子宮筋腫有の症例で認められた副作用は全て非重篤であった。本剤投与中に内診が実施されていた症例は、基礎疾患として子宮筋腫を有する 83 例のうち、初診以降来院しなかった 7 例を除く 76 例中 22 例であった。子宮筋腫を有する症例 83 例のうち、本剤投与前に内診が実施されていた症例は 69 例であり、実施率は 83.1%であった。超音波検査については、必要な検査は実施されていたと考えるが、調査票に項目の設定がなく、収集情報から実施状況を把握することはできなかった。

子宮筋腫の増悪が認められた症例が 1 例収集された。本症例は、子宮筋腫を基礎疾患として有する 33 歳の女性で、平成 18 年 2 月 28 日服用前の内診にて子宮筋腫が確認され、同年 5 月 18 日避妊を目的としてノリニール T28錠を服用開始した。同年 7 月 6 日（服用開

始 50 日目) 子宮筋腫の増大を認めたため、ノリニール T28 錠の服用を中止し、ゴナドトロピン放出ホルモン療法を開始(ブセレリン酢酸塩徐放性製剤 1.8mg/4week、4 回)し、同年 11 月 2 日に子宮筋腫の増大は軽快した。報告医は、経口避妊薬服用中に子宮筋腫が増大する症例はしばしば見られるが、経口避妊薬を服用しない比較対照がないため、明らかな関連性は不明であるとしている。申請者としても因果関係は否定できないと判断した。なお、自発報告においては、基礎疾患として子宮筋腫を有する症例は収集されなかった。

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。

以上より、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 3,172 例のうち、有効性評価不能症例 212 例、1 周期目から消退出血が全くない症例 12 例の計 224 例が除外され、2,948 例が有効性解析対象症例とされた。有効率(%)は有効(避妊効果あり)症例数/有効性解析対象症例数×100、無効率(%)は無効(避妊効果なし)症例数/有効性解析対象症例数×100、パール指数は妊娠症例数/総服用周期×100 婦人年×13 周期により算出された。有効性解析対象 2,948 例のうち、有効症例は 2,944 例、無効症例は 4 例で、有効率は 99.86%、無効率は 0.14%であった。妊娠理由は、飲み忘れ等の誤った服用方法によると思われるもの 2 例、原因不明 2 例であった。なお、4 例とも腎機能障害、肝機能障害等の特別な背景を有する症例ではなく、妊娠時の年齢は 25~29 歳 2 例、30~34 歳 2 例であり、20 歳未満及び 40 歳以上の症例はなかった。有効性解析対象 2,948 例における総服用周期数は 43,212 周期であり、妊娠症例数 4 例より算出したパール指数は 0.12 であった。本剤の承認時までに実施した第Ⅲ相臨床試験において、有効性解析対象 387 例中、有効症例は 384 例、無効症例は 3 例で、有効率は 99.22%、無効率は 0.78%であった。また、総服用周期数は 6,130 周期であり、妊娠症例 3 例より算出したパール指数は 0.64 であった。以上より、使用成績調査の有効率、無効率、パール指数に承認時までと大きな違いは認められなかった。

機構は、以上より、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判断した。

2-3 特別な背景を有する症例

特別な背景を有する症例（妊産婦、腎機能障害を有する症例、肝機能障害を有する症例及び長期使用症例）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、小児（15歳未満）及び高齢者（65歳以上）への投与症例は収集されなかった。また、使用成績調査及び自発報告における本剤服用中に妊娠した症例及び妊娠に気づかず服用を開始した症例について、妊娠時の状況及び出産の意思等が担当医師からの聞き取りにより収集され、出産の意思ありの症例については、妊娠中の経過、妊娠の転帰、出生児の所見等について別途「妊産婦／出生児追跡調査票」を用いて可能な限り詳細な調査が行われた。特別な背景を有する症例の安全性及び有効性について、申請者は、以下のように説明した。

妊産婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性は添付文書で禁忌とされているが、本調査において、妊産婦の症例（本剤服用中に妊娠した症例）は6例収集された。安全性解析対象症例は登録違反1例を除いた5例であった。妊産婦の症例において、副作用は認められなかった。

腎機能障害を有する症例

本調査において、腎機能障害を有する症例は3例収集された。腎機能障害を有する症例において、副作用は1例において1件認められた。発現した副作用は、悪心1件であり、重篤度は非重篤、転帰は回復であった。腎機能障害を有する症例に特有の副作用は認められなかったことから、現時点において、腎機能障害を有する症例に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考えられた。腎機能障害を有する症例において、無効症例はいなかった。

肝機能障害を有する症例

本調査において、肝機能障害を有する症例は8例収集された。肝機能障害を有する症例において、副作用は1例において2件認められた。副作用の内訳は、高血圧、肝機能異常各1件であり、重篤なものはなく、転帰は来院がないため確認できず不明であった。肝機能障害を有する症例における副作用発現率12.5%（1/8例）は、肝機能障害を有さない症例における副作用発現率20.4%（646/3,162例）を上回るものではなかった（肝機能障害の有無不明2例除く）。また、発現した副作用の種類は肝機能障害を有さない症例においても発現が認められた副作用であり、重篤なものはないことから、現時点において、肝機能障害を有する症例に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考えられた。肝機能障害を有する症例において、無効症例はいなかった。

長期使用症例

本調査において、13周期以上の長期使用症例は安全性解析対象症例として902例収集された。有効性解析対象症例は安全性解析対象症例から1周期目から消退出血が全くない症例1例を除いた901例であった。13周期以上の長期使用症例902例中、副作用は153例237件発現し、副作用発現率は17.0%（153/902例）であり、1～12周期使用症例における副作用発現率21.8%（495/2,270例）を上回るものではなかった。13周期以上の長期使用症例902例において、13周期以降に発現した副作用は48例61件であり、副作用発現率は5.3%（48/902例）であった。13周期以降に発現した主な副作用は、異常消退出血11件、不正子宮出血7件、高コレステロール血症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、体重増加各3件、子宮平滑筋腫、頭痛、乳房痛、倦怠感、体重減少、白血球数増加各2件であった。重篤なものはなく、体重減少、突発難聴、脂肪肝、そう痒症、湿疹、総蛋白減少以外は、1～12周期においても発現が認められた副作用であった。長期使用による副作用発現率の増加及び特に問題となる事象の発現はなかったことから、現時点において、長期使用に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考えられた。なお、経口避妊薬服用症例においては、血栓症や乳癌、子宮頸癌が発生しやすくなるとの報告（*Lancet*;346:1575-1582,1995、*Lancet*;347:1713-1727,1996、*Int. J. Cancer*;55:228-236,1993、*Lancet*;344:1390-1394,1994、*Int. J. Epidemiol*;24:19-26,1995、*Am. J. Epidemiol*;144:281-289,1996、*Lancet*;361:1159-1167,2003、*Lancet*;399:1085-1092,2002）があるため、本剤の添付文書において既に注意喚起を行っている。13周期以上の長期使用症例901例において、

無効例は1例であり、13周期以上の長期使用症例における有効率は99.89%（900/901例）で、1～12周期使用症例における有効率99.85%（2,044/2,047例）と違いは認められなかった。

妊娠症例に関する調査

本剤服用中に妊娠した症例は、43例（使用成績調査6例、自発報告37例）収集された。人工流産後に服用を再開したが再び妊娠した症例については、1例と扱った。なお、使用成績調査において収集された症例は6例であるが、登録違反1例を除いた5例を安全性解析対象症例、更に1周期目から消退出血が全くない症例1例を除いた4例を有効性解析対象症例とした。妊娠理由の内訳は、原因不明26例（うち企業判断によるもの5例）、飲み忘れ等の誤った服用方法によると思われるもの11例、併用薬との相互作用によると思われるもの3例、下痢・嘔吐によると思われるもの2例、中用量からの切り替えによると思われるもの1例であった。人工流産後に服用を再開したが再び妊娠した症例については、いずれの妊娠理由も原因不明であった。妊娠時の年齢については、20歳未満2例、20歳代13例、30歳代25例、40歳以上3例であり、若年齢層（20歳未満）又は高年齢層（40歳以上）で本剤服用中に妊娠した症例が多い傾向は認められなかった。また、妊娠理由は20歳未満では原因不明2例、40歳以上では原因不明2例、飲み忘れ等の誤った服用方法によると思われるもの1例であり、妊娠理由についても特段の傾向は認められなかった。出産を希望した6例のうち、協力が得られた3例について追跡調査を行ったが、妊娠経過・出生児に問題となる事象は認められなかった。なお、1例については担当医師による「妊産婦／出生児追跡調査票」の記載ではなく、担当医師からの聞き取りで情報を収集している。本剤服用中に妊娠した症例43例のうち2例に子宮外妊娠が認められ、手術が施行されている。このうちの1例については、因果関係不明として厚生労働省への報告を行っている。妊娠に気づかず服用を開始した症例は、自発報告で1例収集された。この症例は、妊娠5週から9週にかけて本剤を服用後に妊娠に気づき、服用を中止した症例である。妊娠15週において切迫早産が認められたが、軽微な副作用と判断され、転帰は回復であった。38週に正常に分娩が行われたが、胎児に先天性の合指症が認められた。担当医師は本剤との関連性については否定的であるが、合指症の発症原因が不明であることから、本剤との因果関係は完全には否定されてはいないため、厚生労働省への報告を行っている。なお、原因不明以外で最も多かった妊娠理由は「飲み忘れ等の誤った服用方法によると思われるもの」で、確実な避妊効果のためには、正しく服用することが重要であり、本剤の添付文書において既に注意喚起を行っている。また、妊娠に気づかず服用を開始した症例についても、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌であり、本剤の添付文書において既に注意喚起を行っている。

以上のことから、妊娠症例に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する事項はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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判断した。

3. 副作用及び感染症

副作用について、申請者は以下のように説明した。

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1例1件、自発報告から21例27件の計22例28件を収集した。器官別大分類では、血管障害5件が最も多く、以下、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）、腎及び尿路障害が各3件、神経系障害、眼障害、心臓障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害、胃腸障害、肝胆道系障害、全身障害及び投与局所様態が各2件等であった。副作用の内訳は、深部静脈血栓症が3件、限局性結節性過形成、腸炎、肝機能異常、浮腫が各2件、肝の悪性新生物、溶血性尿毒症症候群、感覚鈍麻、頭蓋内静脈洞血栓症、網膜出血、トロサ・ハント症候群、右室不全、心房血栓症、血栓症、大静脈血栓症、肺動脈血栓症、肺塞栓症、腎動脈血栓症、乏尿、蛋白尿、子宮外妊娠、合指症が各1件であった。このうち、深部静脈

血栓症、浮腫、頭蓋内静脈洞血栓症、心房血栓症、血栓症、大静脈血栓症、肺動脈血栓症、肺塞栓症、腎動脈血栓症については「使用上の注意」から予測可能な副作用であり、特段の対応は必要ないと考えた。なお、「使用上の注意」から予測できない副作用については、未知の副作用の中で検討を行った。再審査期間中に収集した未知の副作用は、126 件であった。器官別大分類では、臨床検査 20 件が最も多く、以下、全身障害及び投与局所様態 13 件、代謝及び栄養障害が 10 件、筋骨格系及び結合組織障害、精神障害が各 9 件、皮膚及び皮下組織障害、胃腸障害が各 8 件、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）、生殖系及び乳房障害が各 7 件、感染症及び寄生虫症 6 件、眼障害 5 件、妊娠、産褥及び周産期の状態 4 件、血液及びリンパ系障害、心臓障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害、肝胆道系障害、腎及び尿路障害が各 3 件、神経系障害、先天性、家族性及び遺伝性障害が各 2 件、耳及び迷路障害 1 件であった。臨床検査の副作用 20 件はすべて非重篤であった。主な副作用は、血中コレステロール増加、高比重リポ蛋白増加、白血球数減少、白血球数増加が各 3 件であった。血中コレステロール増加は、すべて転帰の情報は得られていないが、以下の代謝及び栄養障害に記載した理由で、高コレステロール血症を含め、現時点では使用上の注意改訂等の特段の対応は必要ないと考えた。高比重リポ蛋白増加は、すべて転帰の情報は得られていない。白血球数減少及び白血球数増加 3 件中 1 件は回復し、残りの 2 件は転帰の情報は得られていない。全身及び投与局所様態の副作用 13 件はすべて非重篤であった。内訳は、胸痛、胸部不快感が各 3 件、薬物相互作用 2 件、不明確な障害、腫脹、熱感、発熱、冷感が各 1 件であった。胸痛 3 件中 2 件は回復、残りの 1 件は未回復であったが、本剤投与中止後、17 日間も症状が持続していることから、本剤との時間的関連性は乏しく、また、合併症に関連した症状であることも示唆された。胸部不快感 3 件中の転帰は回復 1 件、不明 1 件、未回復 1 件であった。未回復 1 件は、上記の胸痛と同一症例で、検討内容に関しても同様である。薬物相互作用 2 件は、「4.相互作用について」の項に記載する。代謝及び栄養障害の副作用 10 件はすべて非重篤であった。主な副作用は、高コレステロール血症 6 件、高脂血症 3 件であった。高コレステロール血症 6 件中 3 件は回復しており、残りの 3 件は転帰不明であるが患者来院がなく転帰の確認が不能であった症例も含まれている。血中コレステロール増加 3 件も含め、積極的に関連性を疑う症例はなく、正常範囲をやや超える程度の上昇であるものが多いことや採血のタイミング、生活状況からも変動の大きな検査項目であることも考慮し、現時点では使用上の注意改訂等の特段の対応は必要ないと考えた。高脂血症 3 件中 1 件は軽快、残りの 2 件も、血液検査を実施していない等の理由から転帰の情報は得られていない。筋骨格系及び結合組織障害副作用 9 件（筋肉痛、四肢痛、背部痛各 2 件、関節周囲炎、筋骨格硬直、頸部痛が各 1 件）、精神障害の副作用 9 件（気分変化、不眠症が各 2 件、うつ病、感情不安定、気力低下、初期不眠症、不安障害が各 1 件）、皮膚及び皮下組織障害の副作用 8 件（そう痒症、脱毛症が各 2 件で、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、小水疱性皮疹、接触性皮膚炎が各 1 件）、生殖系及び乳房障害の副作用 7 件（過少月経 2 件、外陰膣そう痒症、乳房腫脹、乳房障害、卵巣機能不全、膣分泌物が各 1 件）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害の副作用 3 件（呼吸困難、上気道の炎症、喘息が各 1 件）、耳及び迷路障害の副作用 1 件（突発難聴）については、いずれも非重篤であった。胃腸障害の副作用は 8 件であり、重篤 2 件、非重篤 6 件であった。重篤な副作用は腸炎 2 件で、非重篤 6 件の内訳は、胃炎 3 件、口の感覚鈍麻 2 件、腹部膨満 1 件であった。転帰について、腸炎 2 件は回復、胃炎 3 件中 2 件は軽快、残りの 1 件は転帰の情報は得られていない。良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）の副作用は 7 件であり、重篤 3 件、非重篤 4 件であった。主な副作用は、子宮平滑筋腫 4 件であった。重篤な副作用の限局性結節性過形成 2 件、肝の悪性新生物 1 件は、経口避妊薬投与症例ではあるが、具体的に配合されている一般名が特定されなかった。転帰について、限局性結節性過形成 1 件は未回復、1 件は不明、肝の悪性新生物 1 件は不明、子宮平滑筋腫 4 件中 1 件は軽快、残りの 3 件は転帰の情報は得られていない。感染症及び寄生虫症の副作用 6 件はすべて非重篤であり、主な副作用は外陰部膣カンジダ症 3 件であった。外陰部膣カンジダ症 3 件中 2 件は、回復しており、残りの転帰が不明である 1 件は、外陰部膣カンジダ症の既往歴のある患者であった。眼障害の副作用は 5 件であり、重篤 2

件、非重篤3件であった。重篤2件の網膜出血、トロサ・ハント症候群の転帰はいずれも軽快であった。非重篤の内訳は、視力障害2件、眼球乾燥1件であるが、いずれも本剤との関連性を特定できる症例ではなかった。妊娠、産褥及び周産期の状態の副作用は4件であり、重篤1件、非重篤3件であった。重篤1件は子宮外妊娠で、転帰は回復であった。非重篤3件の内訳は、経口避妊薬服用中の妊娠2件、分娩開始切迫1件であった。分娩開始切迫については、関連性、集積状況を勘案し、現時点では使用上の注意等の特段の対応は必要ないと考えた。また、経口避妊薬服用中の妊娠については、いずれも本剤とマクロライド系抗生物質（アジスロマイシン水和物）を併用したところ妊娠に至った症例であった。詳細及び検討内容は相互作用の項に記載する。血液及びリンパ系障害の副作用は3件であり、重篤1件、非重篤2件であった。重篤1件の溶血性尿毒症症候群の転帰は回復であったが、配合されている一般名を特定することはできなかった。非重篤2件は、凝血異常及び貧血が各1件であった。心臓障害の副作用は3件であり、重篤1件、非重篤2件であった。重篤の右室不全1件の転帰は軽快であった。非重篤2件は何れも動悸であり、時間的関連から本剤との関連性を完全に否定はできないが、原疾患などの影響から本剤による影響とは考え難い。肝胆道系障害の副作用は3件であり、重篤2件、非重篤1件であった。重篤2件は肝機能異常で、その転帰は1件が回復、もう1件は軽快であった。肝機能異常については、現行の使用上の注意の「その他の副作用」の項へ既に記載済みである。腎及び尿路障害の副作用は3件であり、重篤2件、非重篤1件であった。重篤2件の内訳は、乏尿、蛋白尿の各1件で、同一症例の報告であった。転帰について、1件は回復、もう1件は軽快であった。非重篤1件は、蛋白尿であった。神経系障害の副作用は2件であり、重篤は感覚鈍麻1件、非重篤は自律神経失調が1件で、感覚鈍麻の転帰は回復であった。感覚鈍麻は、現行の使用上の注意の「その他の副作用」の項に既に記載済みである。先天性、家族性及び遺伝性障害の副作用は2件であり、重篤1件、非重篤1件であった。重篤1件は合指症で、転帰は未回復であった。非重篤1件はプロテインS欠乏症であった。

以上より、再審査期間中に収集した未知の副作用は、いずれも関連性、集積状況を勘案し、現時点では使用上の注意等の特段の対応は必要ないと考えるが、今後とも発現状況等を十分に留意し、必要に応じて対応を検討する。

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、死亡例は認められず、感染症症例報告はなかった。

4. 相互作用について

相互作用について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中、相互作用が疑われた副作用として、アジスロマイシンとの相互作用2件、フェニトインとの相互作用及びイミプラミンとの相互作用各1件について情報を入手した。アジスロマイシンとの相互作用については、本剤とマクロライド系抗生物質（アジスロマイシン水和物）を併用したところ妊娠に至った症例であり、担当医により、本剤とマクロライド系抗生物質の間の相互作用が疑われている。本剤に配合されているエチニルエストラジオールは代謝されグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体となり、それらを腸内細菌が加水分解し、再吸収されることによって避妊効果が持続する。テトラサイクリン系、ペニシリン系の抗生物質との併用により本剤の効果が減弱することは使用上の注意に記載しているがマクロライド系抗生物質との併用については使用上の注意に記載がない。マクロライド系抗生物質によっても本剤の効果減弱が起こる可能性はあると考えられるものの、妊娠したと考えられる時期の本剤の血中濃度は測定されておらず、抗生物質服用時期の腸内細菌の状態も不明であることから、現時点では、使用上の注意改訂等の特段の対応は必要ないと考えた。フェニトインとの相互作用については、本剤とヒダントイン系製剤（フェニトイン）を併用したところ妊娠に至った症例であり、報告医により相互作用による本剤の作用低下による妊娠が疑われている。また、イミプラミンとの相互作用については、本剤と三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩）を併用したところ、振戦、仮面状顔貌が発現した症例であり、報告医は本剤と三環系抗うつ剤との相互作用による三環系抗うつ剤の副作用

増強の可能性を指摘している。ヒダトイン系製剤及び三環抗うつ剤との相互作用については、既に「併用注意」の項に記載済みであり、更なる対応は必要ないと考えた。

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、エトラピリン等）^{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 プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	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。
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	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。	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。

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⁾エトラピリン添付文書

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>グリセオフルビン ボセンタン モダフィニル トピラマート</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 等</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>
<p>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 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 写酵素阻害剤</u> ネビラピン</p>	<p>本剤の作用が減弱する おそれがある。</p>	<p>エチニルエストラジオール の AUC が減少する。</p>
<p><u>エトラビリン</u></p>	<p><u>本剤の血中濃度が上昇 するおそれがある。</u></p>	<p><u>エトラビリンは本剤の代謝 酵素 (CYP2C9) を阻害する</u></p>

		<u>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>モルヒネ</u> <u>サリチル酸</u>	<u>これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。</u>	<u>本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。</u>

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。

再審査期間中、国内において安全性に関する重大な措置はなかった。外国での措置報告として4件を報告した。1件は、スウェーデン規制当局 Medical Products Agency (MPA) により、St. John's Wort との相互作用に関する注意喚起文書が公表されたとの報告であった。St. John's Wort との相互作用については既に使用上の注意に記載済みであったが、妊娠例が発表され、臨床的に重要な報告ととらえたものである。2件目は、イギリス規制当局 Medicines Control Agency (MCA) により、OC服用により、ヒトパピローマウイルス (HPV) 陽性の女性における子宮頸癌発現リスクの増加についての注意喚起が公表されたとの報告 (*Lancet*;359:1085-1092,2002) であった。子宮頸癌のリスク上昇について、関連性は否定で

きないものの、承認時に精査された情報と相違はないと考える。3 件目は、アメリカ規制当局 FDA は閉経後女性に対する結合型エストロゲン及びメドロキシプロゲステロンを用いた WHI (Women's Health Initiative) 試験結果に基づき、閉経後の女性の健康に重大な影響を及ぼすものとして、閉経後の症状の治療に用いられるエストロゲン及びエストロゲン/プロゲステン含有製品の製品情報を更新するように要請したとの報告であった。表示変更要請のあった薬剤の中に本剤と成分が同一であるエチニルエストラジオール/ノルエチステロンが含まれていたが、本邦における適応症は避妊であり、ホルモン補充療法の適応は有していないため、WHI 試験の対象患者である閉経後の女性に投与されることは考えにくい。現時点では特別な対応は必要ないと考える。4 件目は、WHI 試験結果に伴う 3 件目の FDA 要請を受けての Femhrt (norethindrone acetate/ethinyl estradiol) の添付文書改訂であり、上述したように、本邦ではホルモン補充療法の適応は有しておらず、閉経後の女性に投与されることは考えにくい。現時点では特別な対応は必要ないと考える。以上から、いずれの報告についても、現時点では使用上の注意改訂等の対応の必要はないと考えた。海外において回収、販売中止に該当する措置は実施されていない。なお、本剤は、2010 年 4 月時点、海外 5 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。

機構に報告した研究報告は 21 件であり、全て安全性に関する報告であった。その内訳は、相互作用に関する報告が 7 件、癌に関する報告が 7 件、血栓症に関する報告が 4 件、子宮外妊娠、喫煙、血管浮腫に関する報告が各 1 件であった。相互作用に関する報告 (7 件) において、現時点で本剤の使用上の注意の「相互作用」の項に記載のない本邦既承認薬は、リファブチン、イトラコナゾール、モダフィニル、ポリコナゾール、ボセンタン、ダルナビルである。リファブチンに関しては、避妊効果に影響を与える可能性を完全に否定することはできないが、臨床的に重大な影響は与えていなかった。また、イトラコナゾールに関しては、今回の結果から避妊効果への影響を判定することは困難である。以上より、現時点では「4. 相互作用について」に記載した変更内容で対応を行い、今後臨床的な問題が提起された文献等が報告された場合は改めて検討を行う。癌に関する報告 (7 件) については、子宮頸癌、乳癌、結腸癌、中枢神経系又は下垂体癌のリスク上昇に関する内容であるが、子宮頸癌、乳癌に関しては、承認時より使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に記載しており、「医師向け情報提供資料」及び「服用者向け情報提供資料」においても注意喚起を行っている。また、結腸癌、中枢神経系又は下垂体癌に関しては、経口避妊薬以外の要因も考えられる。よって、現時点では使用上の注意改訂等の対応は必要ないと考える。血栓症に関する報告 (4 件) については、既に使用上の注意の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の注意」の項に記載しており、現時点では使用上の注意改訂等の特別な対応は必要ないと考える。子宮外妊娠、喫煙、血管浮腫に関する報告 (各 1 件) のうち、喫煙については、既に使用上の注意の「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に記載しており、また、子宮外妊娠、血管浮腫については、現時点で使用上の注意改訂等の必要のある情報は得ていないことから、使用上の注意改訂等の特別な対応は必要ないと考える。

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-1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハマまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上