

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 トリキュラー錠 21 ② トリキュラー錠 28
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バイエル薬品株式会社
承認の効能・効果	避妊
承認の用法・用量	① 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（赤褐色糖衣錠から開始する）21 日間連続投与し、7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず 29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。 ② 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（赤褐色糖衣錠から開始する）28 日間連続投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず 29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。
承認年月日	平成 11 年 6 月 16 日
再審査期間	10 年
備考	*「トリキュラー21」及び「トリキュラー28」は、平成 18 年 6 月 15 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、「トリキュラー錠 21」及び「トリキュラー錠 28」に変更された。 「リビアン 21」及び「リビアン 28」（アステラス製薬株式会社）については、平成 18 年 4 月 24 日付けで承認整理されている。

1. 製造販売後調査全般について

トリキュラー錠 21 及び同 28（以下、「トリキュラー錠」という。）並びにリビアン 28 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、バイエル薬品株式会社及びアステラス製薬株式会社 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（トリキュラー錠 1,500 例、リビアン 28 1,500 例）として実施され、全国 438 施設から 3,914 例（トリキュラー錠 2,029 例、リビアン 28 1,885 例）が収集された。なお、アステラス製薬が承認を有していた同一有効成分であるリビアン 28 については、平成 17 年 3 月末をもって販売を中止しており、これに伴い使用成績調査も平成 17 年 3 月 31 日までの調査データを収集し、調査終了とした。そのため以降の記述においては、出荷数量及び使用成績調査の内容については、平成 17 年 3 月 31 日までの期間は併記又は合算して記載し、それ以降の期間についてはトリキュラー錠のみについて記載する。

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 3,914 例のうち、初診以降来院しなかった症例 477 例、調査開始前にトリキュラー錠又はリビアン 28 が投与されていた症例 147 例、登録期限違反症例 57 例等の計 691 例が除外され、3,223 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 11.4%（368/3,223 例、543 件）であり、承認時の国内第Ⅲ相試験での副作用発現率 50.9%（486/955 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 5.4%（175 例、内訳：不正子宮出血 123 件、乳房痛 36 件等）、胃腸障害 3.9%（127 例、内訳：悪心 111 件、嘔吐 30 件等）、臨床検査 1.7%（54 例、内訳：体重増加 18 件、血中コレステロール増加 6 件、血中トリグリセリド増加 6 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 6 件等）、神経系障害 1.0%（32 例、内訳：頭痛 24 件、浮動性めまい 4 件等）、全身障害及び投与局所様態 0.8%（26 例、

内訳：浮腫 12 件等）、皮膚及び皮下組織障害 0.6%（18 例、内訳：ざ瘡 5 件等）等であり、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べて高くはなかった。なお、安全性解析対象除外症例 691 例においては 20 例（27 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る副作用として、不正子宮出血 9 件、乳房痛及び悪心 4 件、嘔吐 3 件、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮、乳房不快感、アトピー性皮膚炎、下腹部痛、外陰紅斑、頭痛及び膀胱炎各 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、入院・外来、基礎疾患（腎機能障害、肝機能障害等）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（血栓症、乳癌、子宮癌等）の有無、月経異常歴の有無、妊娠・分娩歴の有無、経口避妊剤服用歴の有無、トリキュラー錠及びリビアン 28（以下、「本剤」という。）服用開始前 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、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、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。これらの要因と副作用発現の関連について、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 21.2%（86/406 例）で、基礎疾患無の症例 10.0%（282/2,816 例）に比べ有意に高かった。基礎疾患有の症例に発現した主な副作用は不正子宮出血 9.4%（38 例）、悪心 5.2%（21 例）、頭痛 2.0%（8 例）、乳房痛 2.0%（8 例）、体重増加 2.0%（8 例）であった。基礎疾患としては、子宮内膜症が 76 例、次いで子宮筋腫が 53 例と多く、副作用発現率はそれぞれ 18.4%（14/76 例）、24.5%（13/53 例）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 17.3%（60/346 例）で、既往歴無の症例 10.7%（308/2,876 例）に比べ有意に高かった。既往歴有の症例に発現した主な副作用は不正子宮出血 7.5%（26 例）、悪心 4.1%（14 例）、乳房痛 1.7%（6 例）であった。既往歴としては、虫垂炎（盲腸炎等を含む）が 76 例、次いで子宮内膜症が 25 例と多く、副作用発現率はそれぞれ 21.1%（16/76 例）、20.0%（5/25 例）であった。既往歴有の症例における副作用のうち不正子宮出血 7.5%は、既往歴無の症例の不正子宮出血の 3.4%（97/2,876 例）に比して高く、既往歴の有無による影響が考えられた。既往歴のうち虫垂炎（盲腸炎等を含む）及び子宮内膜症において、不正子宮出血の発現率はそれぞれ 7.9%（6/76 例）及び 12.0%（3/25 例）であり、不正子宮出血の発現要因の 1 つとして、子宮内膜症の既往歴が考えられた。なお、虫垂炎に関しては要因は不明であった。

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 15.7%（119/758 例）で、喫煙歴無の症例 10.1%（244/2,418 例）に比べ有意に高かった。喫煙歴有の症例に発現した主な副作用は不正子宮出血 6.1%（46 例）、悪心 3.7%（28 例）、嘔吐 1.2%（9 例）、乳房痛 1.2%（9 例）であり、喫煙歴無の症例と比較して発現した副作用に特記すべき傾向は認められなかった。また、喫煙歴の有無に関わらず、喫煙者のリスクとして考えられる心筋梗塞等の心血管系の重篤な副作用の報告はなかった。

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 21.7%（49/226 例）で、過敏性素因無の症例 10.6%（315/2,964 例）に比べ有意に高かった。過敏性素因有の症例に発現した主な副作用は不正子宮出血 8.0%（18 例）、悪心 5.8%（13 例）、嘔吐 3.1%（7 例）であった。過敏性素因としては、薬物が 84 例、次いで食物が 32 例と多く、副作用発現率はそれぞれ 21.4%（18/84 例）、25.0%（8/32 例）であった。薬物の種類別では解熱鎮痛消炎剤が 34 例と最も多く、副作用発現率は 20.6%（7/34 例）であった。過敏性素因有の症例に発現した副作用のうち嘔吐の発現率は 3.1%（7/226 例）で、過敏性素因無の症例の嘔吐の発現率 0.8%（23/2,964 例）に比して高く、過敏性素因の有無により最も影響を受けた副作用であった。過敏性素因として薬物が報告された本剤服用者では、嘔吐の発現率が 6.0%（5/84 例）であり、嘔吐の発現は、薬物に対する過敏性素因による影響が考えられた。

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 24.9%（56/225 例）で、家族歴無の症例 10.4%（303/2,908 例）に比べ有意に高かった。家族歴有の症例に発現した主な副作用は不正子宮出血 8.9%（20 例）、悪心 4.0%（9 例）、頭痛 4.0%（9 例）であった。

また、家族歴有の症例の中で、さらに血栓症、乳癌及び子宮癌の有無別に検討した結果、血栓症の家族歴の有無により副作用発現率に差異（血栓症家族歴有の症例：39.4%（13/33例）、血栓症家族歴無の症例：11.2%（346/3,100例））が認められた。なお、血栓症家族歴有の症例では、本剤の投与によって懸念される血栓症の発現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20.1%（97/482例）で、月経異常歴無の症例9.9%（269/2,726例）に比べ有意に高かった。月経異常歴有の症例に発現した主な副作用の不正子宮出血7.5%（36例）及び悪心6.4%（31例）は、月経異常歴無の症例の不正子宮出血3.2%（87例）及び悪心2.9%（80例）と比して高く、不正子宮出血及び悪心の副作用発現は、月経異常歴の有無による影響が考えられた。

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22.3%（61/274例）で、併用薬剤無の症例10.4%（306/2,945例）に比べ有意に高かった。併用薬剤有の症例において発現した主な副作用は不正子宮出血10.6%（29例）、悪心4.0%（11例）、乳房痛3.7%（10例）であった。併用薬剤としては、解熱鎮痛消炎剤が70例、次いで鉄化合物製剤（クエン酸第一鉄ナトリウム等）が35例と多く、副作用発現率はそれぞれ25.7%（18/70例）、22.9%（8/35例）であった。解熱鎮痛消炎剤及び鉄化合物製剤を併用薬として報告された症例の不正子宮出血の発現率は、それぞれ14.3%（10/70例）及び8.6%（3/35例）であり、併用薬剤無の不正子宮出血3.2%（94/2,945例）と比して高かった。解熱鎮痛消炎剤及び鉄化合物製剤を併用していた本剤服用者の一部は基礎疾患として子宮内膜症、子宮筋腫を持つか、月経異常歴を持っていたことから、これら併用薬服用による不正子宮出血に対する影響の要因の1つとして、上記の患者背景が考えられる。

さらに申請者は、上記の要因において発現した主な副作用は、既知で非重篤の不正子宮出血、悪心、嘔吐、頭痛、乳房痛等であり、有意差が認められた過敏性素因、月経異常歴及び併用薬剤有の症例については子宮内膜症等の基礎疾患の関与が考えられ、また、喫煙歴及び血栓症家族歴については、既に添付文書にて注意喚起していることから、現時点では安全性について更なる対応を図る必要はないと考えると説明した。

また、申請者は、本剤の長期投与に関する情報について、長期使用（13周期以上服用）に該当する症例について検討を行い、以下のように説明した。安全性解析対象症例3,223例のうち、1～12周期に服用を終了した症例は2,081例、13周期以上服用していた症例は1,142例であった。最長服用期間は112～114周期であった。1～12周期に服用を終了した症例における副作用発現率は12.8%（266例）で、主な副作用の発現率は、悪心4.3%（89例）、不正子宮出血4.0%（83例）、嘔吐1.3%（27例）乳房痛1.3%（26例）であった。13周期以上服用した症例における副作用発現率は8.9%（102例）で、主な副作用の発現率は、不正子宮出血3.5%（40例）、悪心1.9%（22例）、乳房痛0.9%（10例）、頭痛0.8%（9例）であった。安全性解析対象症例3,223例において各副作用が最初に発現した周期を調べたところ、第1周期では6.4%（207/3,223例）、第2周期では1.4%（39/2,843例）、第3周期では1.2%（30/2,579例）と周期が進むにつれて減少傾向がみられた。第1周期でみられた主な副作用の発現率は、悪心2.8%（89例）、不正子宮出血1.9%（60例）、乳房痛0.8%（25例）であった。また、第1～12周期の副作用発現率は10.2%（328/3,223例）に対し、第13周期以降は、2.9%（33/1,142例）であり、第85周期以降では副作用の発現はみられなかった。第13周期以降に33例に発現した副作用46件のうち、主な副作用は、不正子宮出血0.8%（9/1,142例）、血中トリグリセリド増加0.3%（3/1,142例）、外陰部腫カンジダ症、高脂血症、肝機能異常、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、血中コレステロール増加、白血球数増加がそれぞれ0.2%（2/1,142例）であった。長期服用後の副作用の発生傾向に変化は認められなかった。長期使用時に認められた重篤な副作用は、肝障害及び高血圧性脳症それぞれ1例の計2例発現しており、肝障害は第13～15周期に発現し、転帰は軽快であった。高血圧性脳症は第61～63周期に発現し、転帰は不明であった。本症例は他施設にて高血圧性脳症と診断され、その後来院がなかったため、詳細な情報は不明であった。

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。使用成績調査の調査対象は、「避妊を希望する女性で、投与禁忌の対象でなく、承認の用法・用量に従い服用する者」と実施計画書で規定し、実施要綱を遵守した調査の実施を依頼した。症例を登録する際の登録票には、合併症に関する情報の記入欄はなく、調査対象症例の適格性の判断は調査担当医師に委ねられていた。その結果、本調査では、基礎疾患として子宮筋腫を有する症例は53例が収集された。子宮筋腫を有する女性は、WHO 避妊使用の医学適用基準 (*Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 第3版、WHO、2004) において臨床診断ができている場合は、どのような状況下でも使用できる「分類 1」とされている。また、日本産科婦人科学会による「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン (改訂版) 平成17年12月」では、服用が禁忌となる場合として子宮筋腫が記載されているものの、「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。」という注釈がなされている。したがって、使用によるベネフィットがリスクを上回っていると医師が判断した症例に投与されたと推察する。

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。安全性解析対象症例 3,223 例において子宮筋腫を基礎疾患として有する症例は 53 例であった。子宮筋腫有の症例における副作用発現率は 24.5% (13/53 例) で、子宮筋腫無の症例における副作用発現率は 11.2% (355/3,170 例) であった。子宮筋腫有の症例において発現した主な副作用は不正子宮出血 11.3% (6 例)、悪心 3.8% (2 例)、月経過多 3.8% (2 例)、乳房痛 3.8% (2 例)、体重増加 3.8% (2 例) であった。いずれの症例においても子宮筋腫の増悪は報告されなかった。また、重篤な副作用は認められなかったが、非重篤な副作用で転帰が未回復の症例として血中乳酸脱水素酵素増加が 1 例、転帰が不明の症例として月経過多、体重増加が各 1 例ずつ報告された。一方、子宮筋腫無の症例において発現した主な副作用は不正子宮出血 3.7% (117 例)、悪心 3.4% (109 例)、乳房痛 1.1% (34 例)、嘔吐 1.0% (30 例) 頭痛 0.7% (23 例) であった。これら主な副作用発現症例における重篤度はいずれも非重篤であった。子宮筋腫有における副作用のうち不正子宮出血 11.3% (6/53 例) は、子宮筋腫無の不正子宮出血 3.7% (117/3,170 例) に比して高く、子宮筋腫の有無により影響を受けることが示唆された。なお、内診は 53 例中 52 例で実施されており、また超音波検査の実施は、調査票に記入欄を設けていないため、確認できなかった。

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、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 3,223 例のうち、服用期間が 1 周期未満であった症例 89 例、有効性評価不能症例 68 例、適応外使用症例 45 例（月経困難症（月経痛含む）27 例、月経不順（月経周期調節含む）8 例等）等の計 202 例が除外され、3,021 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の判定は「有効（避妊効果あり）」、「無効（避妊効果なし）」、「評価不能」の 2 段階 3 区分で評価され、それに基づき無効率及びパール指数が算出された。

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 3,021 例において、3 例が「無効」で妊娠が認められ、無効率は 0.10%、パール指数は 0.073 であり、無効症例 3 例の要因は、「飲み忘れ」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 924 例のうち 4 例の妊娠症例が認められ、無効率は 0.43%、パール指数は 0.38 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 202 症例において妊娠した症例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（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、高齢者及び妊産婦症例への投与症例は収集されなかった。

小児

小児の症例は 1 例（14 歳）であったが、副作用は認められなかった。有効性評価は有効であった。

腎機能障害を有する症例

腎機能障害の症例は 1 例であったが、副作用は認められなかった。有効性評価は有効であった。

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 18 例であった。肝機能障害有の症例における副作用発現率は 22.2%（4/18 例）で、肝機能障害無の症例における副作用発現率 11.4%（364/3,204 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ける副作用の種類は、頭痛、不正子宮出血、浮腫及び体重増加各 1 件で重篤な副作用は認められず、肝機能障害の増悪等の副作用は認められなかった。有効性評価は 14 例が有効で、4 例が評価不能であった。

2-4 重点調査項目

服用期間中の喫煙との関係

安全性解析対象症例 3,223 例について、年齢及び服用中の喫煙本数（本剤服用期間中における 1 日平均喫煙本数）毎に副作用発現状況が検討された。本剤の添付文書「禁忌」の項に記載されている「35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者」に該当した症例は 61 例で、このうち 7 例（11.5%）に副作用が認められた。7 例において認められた 8 件の副作用の内訳は、不正子宮出血 2 件、悪心、異常感、浮腫、末梢性浮腫、体重増加及び浮動性めまい

各1件であり、副作用の種類に偏りはみられなかった。また、添付文書「禁忌」の項に記載されている心血管系の副作用は認められなかった。

使用製剤種類別による副作用発現状況比較

安全性解析対象症例3,223例を使用製剤「21錠製剤」と「28錠製剤」に区分して検討したところ、副作用発現率は21錠製剤が11.0% (107/971例)、28錠製剤が11.6% (261/2,252例)とほぼ同様であった。

その他

消退出血の状況

安全性解析対象症例3,223例における消退出血の状況（消退出血の有無、持続日数、出血量、月経痛）について、服用開始直前と服用開始後で検討した。消退出血の有無は、解析対象3,223例の服用開始直前と服用開始後第1～6周期の評価対象周期15,247回で検討した結果、消退出血有が服用開始直前では92.4% (2,979/3,223例)で、服用後では94.6% (14,426/15,247回)と増加し、消退出血無がそれぞれ3.6% (115/3,223例)から0.4% (53/14,426回)に減少した。消退出血持続日数、出血量、月経痛については、服用開始直前及び第1～6周期の各周期ですべて評価された症例において検討された。消退出血持続日数の評価対象症例数は1,353例（服用後第1～6周期の評価対象は8,118回）で、その平均持続日数は服用開始直前5.69日に対し、服用開始後は4.84日と短くなった。また、持続日数別にみると、「1～3日」は服用開始直前の6.0% (81/1,353例)から服用開始後には14.3% (1,163/8,118回)に増加し、「4～7日」は91.1% (1,232/1,353例)から85.1% (6,912/8,118回)に、「8日以上」が3.0% (40/1,353例)から0.5% (43/8,118回)にそれぞれ減少した。出血量については1,594例（服用開始後第1～6周期の評価対象は9,564回）で検討した結果、出血量「少ない」が服用開始直前の11.9% (189/1,594例)から服用開始後には43.1% (4,117/9,564回)に増加、「普通」が79.5% (1,267/1,594例)から55.2% (5,275/9,564回)に、「多い」が8.7% (138/1,594例)から1.8% (172/9,564回)にそれぞれ減少した。月経痛について服用開始直前の評価対象1,563例（服用開始後第1～6周期の評価対象は9,378回）で検討した結果、「なし」が服用開始直前の42.1% (658/1,563例)から服用開始後には64.7% (6,070/9,378回)に増加、「軽い」が40.0% (625/1,563例)から32.4% (3,040/9,378回)に、「強い」が17.9% (280/1,563例)から2.9% (268/9,378回)にそれぞれ減少した。なお、2周期以上連続して消退出血が発来しなかった症例は10症例確認されたが、いずれも妊娠は認められなかった。

使用製剤種類別の服薬コンプライアンス

21錠製剤での971例と28錠製剤での2,252例の安全性解析対象症例における服薬コンプライアンスについて検討した。服用期間中全周期飲み忘れのなかった症例は、21錠製剤では72.4% (703/971例)、28錠製剤74.8% (1,685/2,252例)、1周期でも飲み忘れのあった症例は、21錠製剤では11.3% (110/971例)、28錠製剤9.7% (219/2,252例)、不明/未記載の症例は、21錠製剤では16.3% (158/971例)、28錠製剤15.5% (348/2,252例)であった。

機構は、以上より、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

再審査期間中に報告された重篤な副作用は、52例63件であった。63件のうち、情報源別では、自発報告が61件、使用成績調査が2件であり、製品別では、トリキュラー錠が57件、リビアン28が6件であった。なお、死亡は肺塞栓症の1例が報告された。

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は42件報告され、その内訳は脳梗塞8件、深部静脈血栓症5件、血栓性静脈炎及び静脈血栓症各3件、肝障害、血栓症、肺血栓症、肺塞栓症及びラクナ梗塞各2件等であった。血栓症関連で収集された副作用を器官別大分類で分類すると、血管障害14件（深部静脈血栓症5件、静脈血栓症3件等）、神経系障害

14 件（脳梗塞 8 件、ラクナ梗塞 2 件等）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 5 件（肺血栓症、肺塞栓症各 2 件等）の 27 例 33 件で認められた。また、本剤投与開始から副作用発現までの期間を層別したところ、不明を除く 21 例中 16 例が本剤服用開始後 1 年以内の発現であった。疫学調査等の結果から、混合型経口避妊剤は静脈血栓塞栓症の発現リスクを有することが知られており、このリスクは服用開始後 1 年間で最も高いとされているが（CPMP Public Assessment Report：“Combined oral contraceptives and venous thromboembolism” Doc. Ref: EMEA/CPMP2201/01/en/Final（2001 年 9 月 28 日））、同様の傾向がみられた。転帰については、不明を除く 25 例中 14 例が回復又は軽快であった。回復したが後遺症ありは 6 例報告されたが、その発現事象の内訳は脳梗塞 4 例、上矢状洞血栓症及び深部静脈血栓症の各 1 例であった。深部静脈血栓症の 1 例は詳細調査不能のため、詳細な情報は得られなかったが、6 例中 2 例に血栓症のリスクファクター（患者の合併症又は既往歴）が認められた。後遺症の詳細が確認できたのは 3 例で、それぞれ左片麻痺、左同名半盲、及び右同名半盲が残ったと報告された。再審査期間中の年度毎の血栓症に関連する副作用発現例数に、特に偏った傾向はみられなかった。血栓症に関しては、本剤承認時より「使用上の注意」に詳細に記載し、注意喚起を行っている。2002 年にも「禁忌」の項にリスクの高い患者を追記している。肝機能検査値異常を含め肝機能障害に関連する副作用は、肝障害 2 例 2 件、 γ -グルタミル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、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例 3 件に認められた。いずれの症例も本剤との関連性は完全には否定できないものの、他の要因の関与が高いと考える。浮腫に関連する副作用は、全身性浮腫、末梢性浮腫、浮腫が各 1 例 1 件報告（すべて自発報告）された。浮腫については「その他の副作用」に記載し、注意喚起を行っている。集積された 3 例については各症例で浮腫発現部位が異なり、また、患者の素因の関与が示唆される症例も含まれることから、現時点では「重大な副作用」の項への移項等の対応は必要ないと考える。不正子宮出血の副作用は、1 例 1 件が報告された。不正子宮出血については、「その他の副作用」に記載し、注意喚起を行っている。現時点では重篤例は 1 例のみの集積であり、「重大な副作用」の項への移項等の対応は必要ないと考える。

以上より、「使用上の注意」から予測できる副作用については、現時点で発生傾向の明らかな変化等は認められず、「使用上の注意」の改訂等対応は必要ないと考えるが、今後も引き続き情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

また、「使用上の注意」から予測できない副作用は 40 例 45 件（使用成績調査 11 例、自発報告 29 例）報告され、その内、重篤な副作用は 21 件であった。血栓症に関連する未知の副作用は、4 例 5 件（すべて自発報告）報告された。血栓症については「使用上の注意」の「重大な副作用」に詳細に記載し、注意喚起しているが、重篤性が死亡と報告された「肺塞栓」を呈した 1 例については、「使用上の注意」に致死的な転帰の記載がないため、未知と評価した。また、旧日本シエーリングがバイエル薬品と合併後の 2007 年 11 月以降、「使用上の注意」に生命を脅かす旨の記載がない「重大な副作用」について、重篤性が死亡のおそれと報告された場合未知と評価したことから、死亡のおそれと報告された肺塞栓症、脳梗塞、深部静脈血栓症、頭蓋内静脈洞血栓症各 1 件も未知と評価した。血栓症に関連する未知の副作用 4 例 5 件について、肺塞栓症の 1 例は、数週間前までジェノゲスト（子宮内膜症治療薬）を約 6 ヶ月間処方され、また、本剤も服用（投与期間不明）していた症例であった。当該症例は血栓塞栓症のリスクファクターとして甲状腺機能亢進症と高血圧を合併していたが、時間経過より本剤及びジェノゲストとの因果関係は完全には否定できないと考える。また、本症例の肺塞栓症は脳梗塞の合併症と考えられるが、不全片麻痺となって入院したことによる不動状態が本事象発現に関与した可能性も考えられる。別の肺塞栓症及び深部静脈血栓症の 1 例について、時間経過より本剤と報告事象との関連性は否定できないが、合併症である子宮筋腫の関与も否定できないと考える。脳梗塞の 1 例は、時間経過から、本剤投与との因果関係は否定できないが、患者の合併症（卵円孔開存、心房中核瘤）が事象発現に関与した可能性も否定できないと考える。頭蓋内静脈洞血栓症の 1 例は、患者の血栓塞栓症等のリスクファクターは不明であるが、時間経過より本剤との関連性は否定できないと考える。未知事象として収集された副作用症例の多くは

元々リスクファクターを有しており、現時点では現行の「使用上の注意」以上の注意喚起は必要ないとするが、今後も引き続き情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。癌に関連する副作用について、再審査期間中に子宮癌2例2件（ともに子宮体癌）、女性乳癌1例1件が報告された。また、再審査期間終了後ではあるが、卵巣癌1例1件が報告されている。子宮癌の1例は子宮体癌であったが、本剤投与中止から約1ヵ月後の診断で子宮内膜細胞診 Class II とされており、この診断が確かなものとする、細胞が明確に癌化したのはこれ以降で、子宮体癌は本剤中止後約1年5ヵ月での発症ということになる。したがって、投与中止直後には子宮内膜細胞の癌化は明らかではなかったことになり、本剤との時間的関連性は低いと考えられる。ただし、一般的に細胞の癌化は多段階変化であり、通常はある程度の時間を要することを考えると本剤との関連性も完全には否定できない。別の子宮癌の1例は、本剤投与前及び投与開始後も年一回定期健診を受け、特に問題はなかったが、投与開始から約6年後に本剤服用中に出血があり、子宮内膜検査を施行したところ、子宮体癌と診断された症例であった。多くの疫学調査において、混合型経口避妊剤は子宮体癌（子宮内膜癌）の発現リスクを減少させることが報告されている（*Lancet Oncology*;6:552-553,2005）が、本剤との関連性は完全には否定できないと考える。女性乳癌の1例は、月経困難症のために本剤の服用を開始したが、約1年後に右乳房に腫瘤を自覚し、2.2cm 大の腫瘍（粘液性腺癌、Class V）であることが確認された。既に報告されている50以上の疫学調査のメタアナリシスでは、低用量経口避妊剤を服用中の女性が、乳癌と診断される確率（相対危険率1.24）は若干高いことが報告されているが、因果関係は明らかにされていない。一方、低用量経口避妊剤の使用と乳癌の危険性に関する重要な研究によれば、35歳から65歳までの女性において、低用量経口避妊剤の使用と乳癌には全く関連性が認められなかったと報告（*N Engl J Med*;346: 2025-2032,2002）されている。本症例においては、本剤服用から約1年後に進行性の乳癌（大きさ2.2cm）と診断されており、時間的関連性、及び乳癌発現のリスクファクターが認められていなかったことより、本剤との因果関係は関連ないらしいと考える。卵巣癌の1例は、本剤投与開始から1年3ヵ月後に卵巣癌（明細胞癌）と診断された症例で、基礎疾患として子宮内膜症卵巣嚢腫を有していた。一般に、経口避妊剤は卵巣癌発現の危険率を減少させ、その危険率は使用期間が長ければ、より低くなることが報告されている（*Lancet Oncology*;6:552-553,2005）。入手情報が少なく関連性の評価は困難であるが、本事象と本剤の関連性は極めて低いと考える。現時点では本剤の関与を強く示唆する症例はなく、特に対応の必要はないと考え、今後も引き続き情報収集に努める。

以上より、「使用上の注意」から予測できない副作用について、現時点では「使用上の注意」の改訂等、特に対応は必要ないとするが、今後も引き続き情報収集に努め、必要に応じて対応を検討すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

相互作用について、申請者は以下のように説明した。

本剤との相互作用が疑われた症例として、副作用報告1例を収集した。その1例は、漢方薬「ツムラ荊芥連翹湯」との併用により嘔気、頭痛が発現した未知・非重篤な症例であったが、消費者からの情報であり、医療関係者による確認は得られなかった。また、再審査期間中に本剤を含む経口避妊剤を対象とした相互作用（併用注意）について他社から複数の連絡を受けた。これらの薬剤のうち、現行の「使用上の注意」に記載のない薬剤について、相互作用の機序・危険因子ごとに以下のとおり分類した。

- ① 肝の薬物代謝酵素チトクローム P450（以下、「CYP」という。）を阻害することにより、経口避妊剤の代謝を阻害し血中濃度を上昇させる可能性がある薬剤：ポリコナゾール、ホスフルコナゾール、フルコナゾール、エトラビルン、テリスロマイシン
- ② CYPを誘導することにより、経口避妊剤の代謝を促進し血中濃度を低下させる可能性がある薬剤：モダフィニル、ダルナビル、デフェラシロクス懸濁液
- ③ CYPにより代謝される薬剤（CYPを競合的に阻害することにより、経口避妊剤又はこ

- れら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある薬剤) : タクロリムス水和物、アゼルニジピン、ナルフラフィン塩酸塩、ニロチニブ塩酸塩水和物、塩酸チザニジン
- ④ 腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸管循環による再吸収を抑制することにより、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある薬剤 : スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム
- ⑤ その他及び機序不明 : アトルバスタチンカルシウム水和物 (エチニルエストラジオールの初回通過効果減少による血中濃度上昇)、ラモトリギン (肝におけるラモトリギンのグルクロン酸抱合促進によるラモトリギンの作用減弱。機序不明 : レボノルゲストレルの血中濃度低下、血中卵胞ホルモン及び黄体形成ホルモンの上昇、エストラジオールのわずかな上昇)、ロピナビル・リトナビル配合剤 (機序不明 : エチニルエストラジオールの血中濃度低下)、ホスアンプレナビルカルシウム水和物 (機序不明 : 経口避妊剤の血中濃度低下)、トピラマート (機序不明 : エチニルエストラジオールの血中濃度低下)、エファビレンツ (機序不明 : エチニルエストラジオールの血中濃度上昇)、サリドマイド (相互に作用を増強することにより、血栓症と血栓塞栓症のリスク上昇の危険性)

ラモトリギンとトピラマートについては、国内における報告はないが、海外において本剤との併用で避妊効果の減弱例が各々1例収集されており、また、本相互作用に関連する海外文献も収集されていることから、本剤の「使用上の注意」の「相互作用」の項にラモトリギンとトピラマートを追記する必要性について検討中である。また、これら薬剤は本剤の企業中核データシート (CCDS) の「相互作用」の項に記載されている。サリドマイドについては深部静脈血栓症を、また、経口避妊剤では血栓症を重大な副作用として注意喚起していることから、サリドマイドの「相互作用 (併用注意)」に経口避妊剤が記載されたと考えられる。しかしながら、併用の際に実際にリスクが上昇するのかどうかは明らかでなく、現時点で「使用上の注意」に追記する必要はないと考える。それ以外の薬剤については、経口避妊剤又は相手薬剤の血中濃度の上昇や低下の臨床的意義は明らかではなく、現時点で「使用上の注意」に追記する必要はないと考える。

機構は、ラモトリギン及びトピラマートを相互作用の項に記載することを検討中であることについて、海外文献の概要を示しつつ、併用注意への項に記載する具体的な改訂案を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Lamictal (ラモトリギンの製品名) の Prescribing Information (米国) によると、ラモトリギンはグルクロン酸抱合によって大部分が代謝され、主に尿中から排泄されるため、グルクロン酸化を阻害又は誘導する薬剤はラモトリギンの除去に影響を及ぼす可能性があると記載されている。エチニルエストラジオール (以下、「EE」という。) はグルクロン酸化された薬剤の代謝を誘導する可能性があると考えられており、ラモトリギンと EE 含有製剤の併用は薬物相互作用により、ラモトリギンの血清濃度を減少させ、てんかん発作のコントロールを不良にする可能性がある (*Epilepsy Research*;47:151-154,2001、*Neurology*;61:570-571, 2003、*Epilepsia*;45:Suppl.7,330,2004、*WHO Drug Information* Vol18, No.4,page274,2004、*Epilepsia*;46(9):1414-1417,2005)。

トピラマートについては、トピラマートと経口避妊剤の薬物動態試験における相互作用が報告されており (*Clinical Pharmacokinetics*;31:29-46,1996)、また、国内における症例報告はないが、海外でトピラマートと本剤と同一成分の製剤の併用で避妊効果の減弱例が1例収集されている。以上より、ラモトリギン及びトピラマートについては併用注意の項で注意喚起する。

機構は、以下に示した各成分について、EE 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⁾、HIV 感染症治療薬（メシル酸ネルフィナビル、ダルナビル、エトラビリン等）^{5) 6) 7)}、CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール等）⁸⁾、ボリコナゾール⁹⁾、アセトアミノフェン^{10) 11)}、モルヒネ¹²⁾、サリチル酸¹³⁾

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 <u>テオフィリン</u> <u>オメプラゾール</u>	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 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>	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。
テトラサイクリン系抗 生物質		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

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

²J. Lab.Clin. Med;101:821-825,1983

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

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

⁵Antiviral Therapy;13:563-569,2008

⁶Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes;29:471-477,2002

⁷エトラビリン添付文書

⁸Obstetrics Gynecology;98:218-223,2001

⁹British Journal of Clinical Pharmacology;65:531-539,2007

¹⁰British Journal of Clinical Pharmacology;23:721-725,1987

¹¹Clin Pharmacol Ther;34:48-53,1983

¹²Gastroenterology;90:1779,1986

¹³British Journal of Clinical Pharmacology;22:135-142,1986

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		よる再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	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。	機序不明
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	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。
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	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。	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。
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	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	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。

	含有食品を摂取しないよう注意すること。	
<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。

再審査期間中に行った国内の重大な措置としては、2002年7月に「使用上の注意」の「禁忌」の項に「(6) 前兆 (閃輝暗点、星型閃光等) を伴う片頭痛の患者」、「(7) 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」、「(8) 血管病変を伴う糖尿病患者 (糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)」について追加記載を行った (厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡 (平成14年7月10日付) にて通知)。改訂理由は、2000年に発表された米国FDAの経口避妊剤の添付文書の記載内容に関するガイダンスの改訂案及びWHOの避妊に関する医学的な適格基準の改訂版を考慮したことによる。また、国外の措置に関する情報6件を報告した。以下にその概要と安全対策を示す。

- 1) 2001年9月28日に欧州規制当局(EMA)のCPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products)は、「静脈血栓症のリスクは経口避妊剤の服用開始の最初の1年間が最も高い」との記載を医師向け情報に追加するよう勧告した。本内容については、厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡(平成14年7月10日付)に基づき、本剤の「使用上の注意」の「その他の注意」にその旨を追加記載し、注意喚起を行っている。
- 2) 2001年11月21日にシエーリングAG社(現バイエル・シエーリング・ファーマ社)は、トリキュラーのCorporate Core Textにおける禁忌の項を改訂した。この改訂は、経口避妊剤服用に伴う脳血管障害のリスクの上昇と片頭痛の関連性を示す報告等が集

積されたために行われた。この内容については、厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡（平成 14 年 7 月 10 日付）に基づき、本剤の「使用上の注意」の「禁忌」の項に「前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者」を、「慎重投与」の項に「前兆を伴わない片頭痛の患者」を追加記載し、注意喚起を実施している。

- 3) 2002 年 2 月 6 日にスウェーデン行政当局（The Medical Products Agency）は、経口避妊剤と St. John's Wort を含有する製品の併用により薬剤の効力が減弱する可能性についての注意喚起を行った。本内容に関しては、当時既に厚生労働省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成 12 年 5 月 10 日付）に基づき、「使用上の注意」の「相互作用」の項について追加記載し、注意喚起を行っている。
- 4) 2002 年 3 月 26 日にイギリス行政当局（MEDICINES CONTROL AGENCY）は、疫学研究データ（*Lancet*;359(9312):1085-92,2002）に基づき、性活動を有する全ての女性、特に長期間経口避妊剤を服用している女性に対し、定期的な子宮頸管スミア検査を勧めることが重要であるとの注意喚起情報を公表した。本内容に関しては、本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に「長期投与を行う場合は、6 ヶ月毎の検診、また、1 年に 1 回、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査、特に子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること」と記載し、子宮頸部癌のスクリーニング検査を推奨している。また「その他の注意」に「外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により、乳癌および子宮頸癌になる可能性が高くなる」との報告がある」と記載し、注意喚起を行っている。
- 5) 2004 年 6 月 8 日付でスイス Novartis Pharma は、塩酸チザニジンとフルボキサミンが併用禁忌であることを伝達するドクターレターを公表した。この中で併用注意に該当する薬剤の一つとして、経口避妊剤が記載された。経口避妊剤との併用により有害事象が発現したとの報告はなく、現時点で「使用上の注意」の改訂等の安全対策は予定していない。
- 6) 2004 年 9 月にカナダ行政当局（Health Canada）は、抗てんかん薬ラミクタール（一般名ラモトリギン）とレボノルゲストレル（以下、「LNG」という。）と EE を含有する経口避妊剤の併用により、LNG の血中濃度に減少が認められること、また、少数ではあるが予定外妊娠や破綻出血の症例報告があることを公表した。併用による予定外妊娠と破綻出血の発現頻度に関する情報が不足しており、ラモトリギンとの併用による本剤の効果減弱の程度が評価不可能であること、またラモトリギンは当時本邦未承認であったことから、この措置報告を行った時点では、「使用上の注意」改訂等の対応は必要ないと考えた。

以上、再審査期間中に収集・報告した措置情報のうち、平成 12 年に添付文書の改訂を行った措置報告 3)、並びに平成 14 年に添付文書の改訂を行った措置報告 1) と 2) を除き、いずれも対応不要と判断した。なお、措置報告 6) で記載されていた抗てんかん薬ラミクタール（一般名ラモトリギン）は当時本邦で承認、販売されていなかったため、対応不要との判断に至ったが、ラモトリギンは現在日本でも承認・販売されていること、また、現行の CCDS の記載を考慮し、「使用上の注意」の「相互作用」の項にラモトリギンを追記する。なお、2010 年 4 月時点、トリキュラー錠 21 は 67 カ国、トリキュラー錠 28 は 23 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

再審査期間中、安全性に関する 13 報の研究報告を行った。混合型経口避妊剤を服用している女性は、避妊を実施していない妊娠女性と比較し、子宮外妊娠／子宮内妊娠の比が増加するとの報告（*BMJ*,321:450-450,2000）がなされた。しかし、この結果と相反する知見を示す文献報告（*Obstet Gynecol* 60,326-330,1982）もあることから、今後も同様の情報収集に努める。経口避妊剤服用が静脈血栓症発現のリスクに及ぼす影響に関する報告（*Contraception*,65:187-196,2002）、避妊用膣リング NuvaRing との比較臨床試験において、

本剤と主成分は同一であるが含有量が異なる（LNG150 μ g と EE30 μ g を含有する）Microgynon 投与群に重篤なうつ病が 1 件発現したとの報告（*Am J Obstet Gynecol*,186:389-395,2002）、経口避妊剤の使用による外陰腔前庭炎発現の相対リスクに有意な増加が認められたとの報告（*Am J Epidemiology*,156:254-261,2002）、血栓症素因を有する患者が経口避妊剤を服用した場合、血栓症が発現しやすくなるとの報告（第 20 回日本肝移植研究会 抄録集 66 頁 2002）、本剤と同一成分の EE/LNG を投与した群において、重篤な事象として自然流産が 1 例発現したとの報告（*J Am Acad Dermatol*,47:399-409,2002）、経口避妊剤の服用と乳癌又は子宮頸癌発現のリスクに関する疫学調査の結果に関する報告（*British Journal of Cancer*,88:50-57,2003、*Lancet*,361:1159-1167, 2003、*Lancet*,362:185-191, 2003、*Int. J. Cancer*,105:844-850,2003、*Policy Watch*,6:552-553,2005、*Lancet*,370:1609-1621,2007）がなされたが、既に添付文書で注意喚起を行っている。妊娠前の経口避妊剤服用と流産の危険性の関連に関する報告（*Fertility and Sterility*, 83:1864-1866,2005）がなされたが、服用期間が長くとも服用中止後の妊娠及び出産に異常は及ぼさないとの報告（*Contraceptive Technology 17th revised edition*、*Williams Obstetrics 20th Edition*）もあり、更なる調査及び検証が必要であろうと考える。今後の更なる調査及び検証結果を待つこととし、現時点では本研究結果を踏まえた処置と今後の対策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、カテゴリー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