

## 再審査報告書

平成 23 年 1 月 24 日  
医薬品医療機器総合機構

|          |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名      | ① マーベロン 21<br>② マーベロン 28                                                                                                                                                                                                                              |
| 有効成分名    | デソゲストレル・エチニルエストラジオール                                                                                                                                                                                                                                  |
| 申請者名     | MSD 株式会社                                                                                                                                                                                                                                              |
| 承認の効能・効果 | 避妊                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 承認の用法・用量 | ①<br>1 日 1 錠を毎日一定の時刻に計 21 日間連続経口投与し、その後 7 日間休薬する。同様の方法で、避妊する期間繰り返し投与する。<br>②<br>1 日 1 錠を毎日一定の時刻に白色錠を 21 日間連続経口投与し、続けて緑色錠を 7 日間、合計 28 日間連続投与する。次周期以降は、消退出血の有無にかかわらず、引き続き白色錠より投与を開始し、28 日間連続投与する。したがって、1 周期目の投与開始より休薬期間は一切とらない。通常、緑色錠服用中に月経（消退出血）が発来する。 |
| 承認年月日    | 平成 11 年 6 月 16 日                                                                                                                                                                                                                                      |
| 再審査期間    | 10 年                                                                                                                                                                                                                                                  |

### 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」という。）は、マーベロン 21 及び同 28（以下、「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性、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を目的に、中央登録方式にて平成 17 年 5 月から平成 21 年 4 月までに調査予定症例数を 3,000 例として実施され、国内 275 施設から 3,786 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 3,786 例のうち、初診以降来院しなかった症例 702 例、登録違反症例 128 例、本剤の服用経験有りの症例 8 例、本剤を服用しなかった症例 7 例等の計 854 例が除外され、2,932 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 24.1%（707/2,932 例、1,089 件）であり、承認時の国内第Ⅲ相長期投与試験での副作用発現率 25.5%（258/1,011 例）と比べて高くはなかった。発現した主な器官別大分類別副作用発現率とその内訳は、生殖系及び乳房障害 14.2%（415 例、内訳：不正子宮出血 258 件、乳房痛 86 件等）、胃腸障害 6.8%（198 例、内訳：悪心 163 件、嘔吐 33 件等）、神経系障害 5.0%（146 例、内訳：頭痛 122 件、浮動性めまい 12 件等）、全身障害及び投与局所様態 1.6%（46 例、内訳：浮腫 16 件、倦怠感 15 件等）、臨床検査 1.2%（35 例、内訳：体重増加 9 件等）、皮膚及び皮下組織障害 0.8%（24 例、内訳：ざ瘡 9 件等）、精神障害 0.8%（24 例、内訳：うつ病 8 件等）であった。

承認時の副作用発現状況と比較すると、不正子宮出血の発現率 8.8%（258 例）は、承認時の発現率 2.4%（24/1,011 例）に比べ高かった。この理由について、申請者は、本剤服用開始時にみられる症状である不正子宮出血について、承認時の国内第Ⅲ相長期投与試験では、担当医師が副作用と判断した場合にのみ申請者が副作用として取り扱っていたのに対し、本調査では、基礎疾患による症状や明らかに本剤との関連性が否定できる場合を除きすべて副作用として取り扱っており、副作用の取り扱いの基準が異なることが影響した結果と考えられると説明した。不正子宮出血以外の副作用については、発現した主な副作用の種類及びその発現率ともに承認時とほぼ同様であった。なお、安全性解析対象除外症例 854 例中、初診以降来院しなかった症例 702 例及び本剤を服用しなかった症例 7 例を除いた 145 例において、20.0%（29 例 49 件）に副作用が認められた。主な副作用は、不正子

宮出血 13 件、悪心 6 件、月経過多 4 件であり、重篤な副作用はなかった。未知の副作用は子宮平滑筋腫、片頭痛、胃炎、脂肪肝、子宮内膜症、性交出血、血中コレステロール増加、血中アルカリホスファターゼ減少が各 1 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、身長、体重（投与開始時及び投与中）、BMI（投与開始時及び投与中）、喫煙歴の有無、喫煙歴の喫煙本数（1 日当たり：無、15 本未満、15 本以上 20 本未満、20 本以上、不明）、喫煙歴の喫煙期間（喫煙無、5 年未満、5 年以上、不明）、喫煙の有無、喫煙本数（1 日当たり：無、15 本未満、15 本以上 20 本未満、20 本以上、不明）、喫煙本数と年齢（15 本以上且つ 35 歳以上、それ以外、不明）、基礎疾患（肝機能障害、腎機能障害等）の有無、既往歴の有無、過敏性素因（薬物、食物等）の有無、家族歴（乳癌、子宮癌、血栓症等）の有無、妊娠・分娩歴の有無、流産歴の有無、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、適応外使用の有無、投与期間（13 周期未満、13 周期以上 36 周期未満）について検討された。各背景別に、副作用発現率に有意差（ $p<0.05$ ）が認められた全ての要因を変数選択に用い、stepwise 法による多重ロジスティック回帰分析が実施された。その結果、BMI（投与中）、過敏性素因（その他）の有無、家族歴（乳癌）の有無、月経異常歴の有無、併用薬剤の有無で副作用発現率に有意差（ $p<0.05$ ）が認められた。また、副作用発現症例が少ない要因でのリスク評価のため、感度分析として、Mantel-Haenszel 法でも検討したところ、新たに家族歴（血栓症）の有無で有意差（ $p=0.0222$ ）が認められた。多重ロジスティック回帰分析及び Mantel-Haenszel 法で有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

BMI（投与中）が「 $25.0\text{kg/m}^2$  以上」及び「 $25.0\text{kg/m}^2$  未満」の症例の副作用発現率は、それぞれ 40.4%（23/57 例）及び 22.6%（164/725 例）であった。BMI（投与中）が「不明」の割合は 73.3%（2,150/2,932 例）と高く、BMI（投与中）別の症例構成が安全性解析対象集団を反映しているとは言いがたいため、この有意差の解釈は困難であると考え。なお、BMI が  $25.0\text{kg/m}^2$  以上の症例 57 例で認められた主な副作用及び副作用発現率は不正子宮出血 12.3%（7 例）、悪心 7.0%（4 例）、頭痛 7.0%（4 例）及び乳房痛 5.3%（3 例）であり、BMI が  $25.0\text{kg/m}^2$  未満の症例と比べ主な副作用の種類に特段の差はなく、主な副作用毎の副作用発現率に有意差は認められなかった。

過敏性素因（その他）の有無別の副作用発現率は、過敏性素因（その他）「有」の症例では 41.8%（46/110 例）で、過敏性素因（その他）「無」での 23.4%（661/2,822 例）と比べ高かった。また、過敏性素因（その他）「有」の症例 110 例で認められた主な副作用及び副作用発現率は不正子宮出血 13.6%（15 例）、頭痛 11.8%（13 例）、乳房痛 7.3%（8 例）、月経過多 7.3%（8 例）及び悪心 3.6%（4 例）であり、このうち頭痛、乳房痛及び月経過多の副作用発現率は、過敏性素因（その他）「無」の症例 2,822 例におけるそれぞれ 3.9%（109 例）、2.8%（78 例）及び 2.4%（67 例）と比べ有意に高かった。これらの副作用発現率に有意差が認められた原因は不明であるが、過敏性素因（その他）の有無別で主な副作用の種類に特段の差は認められなかった。なお、その他に含まれる主な過敏性素因は季節性アレルギー 53 例、家塵アレルギー 14 例、アレルギー性鼻炎 11 例、アトピー性皮膚炎 8 例、金属アレルギー 6 例、動物アレルギー 5 例であった。

家族歴（乳癌）の有無別の副作用発現率は、家族歴（乳癌）「有」の症例では 47.9%（23/48 例）であり、家族歴（乳癌）「無」の症例の 23.7%（684/2,884 例）と比べ高かった。家族歴（乳癌）「有」の症例 48 例で認められた主な副作用及び副作用発現率は不正子宮出血 18.8%（9 例）、乳房痛 12.5%（6 例）、悪心 10.4%（5 例）、頭痛 10.4%（5 例）及び月経過多 8.3%（4 例）であり、このうち不正子宮出血、乳房痛、頭痛及び月経過多の副作用発現率は家族歴（乳癌）「無」の症例 2,884 例におけるそれぞれ 8.6%（249 例）、2.8%（80 例）、5.5%（158 例）及び 4.1%（117 例）と比べ有意に高かった。これらの副作用発現率に有意差が認められた原因は不明であるが、乳癌の家族歴がこれらの副作用発現に直接影響するとは考えにくく、家族歴（乳癌）の有無別で主な副作用の種類に明確な差は認められなかったことから、特段の問題はないと考える。なお、乳癌の家族歴を持つ女性については、使用上の注意の「慎重投与」の項に記載し注意喚起している。

家族歴（血栓症）の有無別の副作用発現率は、家族歴（血栓症）「有」の症例では 57.1%（8/14 例）であり、家族歴（血栓症）「無」の症例 24.0%（699/2,918 例）と比べ高かった。家族歴（血栓症）有の症例 14 例で認められた主な副作用及び副作用発現率は不正子宮出血 35.7%（5 例）、頭痛 21.4%（3 例）及び乳房痛 21.4%（3 例）であり、これらの副作用発現率は家族歴（血栓症）「無」の症例 2,918 例におけるそれぞれ 8.7%（253 例）、4.1%（119 例）及び 2.8%（83 例）と比べ有意に高かった。これらの副作用発現率に有意差が認められた原因は不明であるが、血栓症の家族歴がこれらの副作用発現に直接影響するとは考えにくく、家族歴（血栓症）の有無別で主な副作用の種類に明確な差は認められなかったことから、特段の問題はないと考える。なお、血栓症の既往歴を持つ女性については、使用上の注意の「慎重投与」の項に記載し注意喚起している。

月経異常歴の有無別の副作用発現率は、月経異常歴「有」の症例では 35.8%（287/802 例）であり、月経異常歴「無」の症例の 19.6%（409/2,088 例）と比べ高かった。月経異常歴「有」の症例 802 例で認められた主な副作用及び副作用発現率は不正子宮出血 13.1%（105 例）、悪心 8.7%（70 例）、頭痛 5.9%（47 例）、月経過多 4.0%（32 例）及び乳房痛 3.2%（26 例）であり、このうち不正子宮出血、悪心、頭痛、及び月経過多の副作用発現率は月経異常歴「無」の症例 2,088 例におけるそれぞれ 7.0%（147 例）、4.3%（90 例）、3.5%（74 例）及び 2.1%（43 例）と比べ有意に高かった。月経異常歴の有無別で主な副作用の種類に特段の差は認められなかったが、月経異常歴「有」の症例で副作用発現率が高かったことについて、月経異常歴「有」の症例では月経異常の再発が起りやすく、再発に伴う諸症状と本剤の副作用との区別が困難であった可能性が考えられた。

併用薬剤の有無別の副作用発現率は、併用薬剤「有」の症例では 50.0%（217/434 例）であり、併用薬剤「無」の症例の 19.4%（478/2,463 例）と比べ高かった。併用薬剤「有」の症例 434 例で認められた主な副作用及び副作用発現率は不正子宮出血 19.8%（86 例）、悪心 12.9%（56 例）、頭痛 10.8%（47 例）、乳房痛 5.5%（24 例）及び月経過多 3.7%（16 例）であり、このうち不正子宮出血、悪心、頭痛、及び乳房痛の副作用発現率は併用薬剤「無」の症例 2,463 例におけるそれぞれ 6.7%（166 例）、4.3%（105 例）、3.0%（73 例）及び 2.4%（60 例）と比べ有意に高かった。これらの副作用発現率に有意差が認められた原因は不明であるが、併用薬剤の有無別で主な副作用の種類に特段の差は認められなかった。また、併用薬剤の薬効分類別に検討したところ、主な併用薬剤の種類は中枢神経用薬 177 例、消化器用薬 69 例、漢方製剤 68 例、ホルモン剤 57 例及び滋養強壮薬 48 例であり、副作用発現率に特定の薬剤の影響は認められなかったことから、特段の問題はないと考える。

以上の有意差が認められた各項目について、いずれも発現した副作用や重篤度に特段の差は認められず、本剤の安全性に影響を及ぼす因子について新たな注意喚起を要する事項はないと考える。

また、経口避妊剤服用時の一般的な副作用として知られている不正子宮出血、悪心、頭痛、乳房痛及び嘔吐に加え、認められた全ての副作用について本剤服用後に各事象が発現するまでの期間を検討したところ、全服用期間（36 周期）中 3 周期までに発現した副作用発現率は、不正子宮出血 258 例中 189 例（73.3%）、悪心 163 例中 147 例（90.2%）、頭痛 125 例中 85 例（68.0%）、乳房痛 86 例中 69 例（80.2%）、嘔吐 33 例中 30 例（90.9%）が 3 周期までに発現しており、主な事象は本剤服用初期に発現する傾向があった。また、全ての副作用についても、発現日が不明の 2 例を除く 705 例中 544 例（77.2%）が 3 周期までに発現しており、本剤服用初期の発現頻度が高かった。一般的に経口避妊剤の服用開始初期には、体内のホルモン環境が服用前と異なった状態になるため、体が新しいホルモン環境に慣れるまでの間、不正子宮出血、乳房痛、頭痛、悪心及び嘔吐等の症状が発現しやすいといわれており（産科と婦人科,57:2507-2532,1990、助産婦雑誌,50:204-208,1996、低用量ピル（OC）医師向け情報提供資料服用者向け情報提供資料:p138,p161,1999）、特に問題ない結果と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、本剤の添付文書では子宮筋腫を

有する女性が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か否か、また使用された場合はその背景について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。安全性解析対象症例 2,932 例において、子宮筋腫を基礎疾患として有する症例は 97 例であった。日本産婦人科学会による「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。」との注釈がなされている。このような見解もあり、医療現場において医師の判断により、患者の背景を考慮した上で子宮筋腫を有する症例に本剤が使用されたと推察する。

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、子宮筋腫の増悪が認められたか否か、本剤投与中の内診や超音波検査の実施の有無について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。子宮筋腫「有」の症例における副作用発現率は 41.2%（40/97 例）で、子宮筋腫「無」の症例における副作用発現率は 23.5%（667/2,835 例）であった。子宮筋腫「有」の症例で発現した主な副作用及び副作用発現率は、不正子宮出血 18.6%（18 例）、悪心 9.3%（9 例）、月経過多 4.1%（4 例）、子宮平滑筋腫 4.1%（4 例）、頭痛 4.1%（4 例）及び月経困難症 3.1%（3 例）であり、不正子宮出血、子宮平滑筋腫及び月経困難症の副作用発現率は、子宮筋腫「無」の不正子宮出血 8.5%（240 例）、子宮平滑筋腫 0.1%（3 例）及び月経困難症 0.4%（12 例）と比べ有意に高かった。子宮筋腫「有」の症例で発現した子宮平滑筋腫は、自然経過に伴い基礎疾患が増悪したと考えられ、不正子宮出血及び月経困難症については、基礎疾患として子宮筋腫を有する症例に現れる症状として知られており（プリンシプル産科婦人科学:549-558,1997）、これらの事象の発現率が高くなった結果として、子宮筋腫「無」の症例と比べ子宮筋腫「有」の症例の副作用発現率が高くなったと考えられる。なお、基礎疾患の子宮筋腫が増悪した症例 4 例のうち 1 例は重篤症例とされた。本症例は基礎疾患として子宮筋腫、乳腺症、月経過多及び不正子宮出血を有しており、平成 15 年 6 月より平成 17 年 12 月 16 日本剤服用直前までオーソ M（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合剤）を服用しており、服用開始後平成 18 年 3 月 9 日に筋腫核の増大を認めたため、本剤の服用は中止された。同 4 月 15 日に MRI によって子宮前壁に粘膜下筋腫を認めたため、同 5 月 15 日に子宮全摘出術施行となった。転帰については、同 5 月 26 日に回復、退院した。また、子宮筋腫を有する症例 97 例のうち、本剤投与中に内診が実施された症例は 40 例であり、そのうち 3 例で超音波検査が実施された。

以上、子宮筋腫を基礎疾患として有する症例での安全性に関して、臨床上重大となるような問題は認められなかった。

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、重篤な有害事象の発現も症例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成される限り、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いる中、国内外のガイドライン等で、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、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を検討するよう求めた。また、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を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。機構の意見を踏まえ、子宮筋腫を有する女性への投与については「慎重投与」の項で注意喚起し、「重要な基本的注意」の項では投与期間にかかわらず定期的な検査を必要とする旨を記載する。

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 2,932 例のうち、有効性評価不能症例 276 例、適応外使用症例 27 例（胚移植施行前のプレトリートメント 5 例、月経過多、月経痛各 4 例等）等の 313 例が除外され、2,619 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×12 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 2,619 例において、無効症例は 2 例認められ、無効率は 0.08%であり、承認時の無効率 0.1%より高くはなかった。また、有効性解析総周期数は 36,616 周期で、パール指数は 0.07（2×100×12/36,616）となり、承認時のパール指数 0.09 より高くはなかった。本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。2 例の無効症例ではいずれも本剤の飲み忘れが認められており、飲み忘れが原因で妊娠したと考えられる。飲み忘れも想定した一般的使用では、有効性は 100%ではないとされており、「効能又は効果に関連する使用上の注意」において、「飲み忘れを含めた失敗率は 8%との報告がある」と記載されている。なお、有効性解析除外症例に妊娠症例は認められなかった。

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、申請者の説明を了承した。

## 2-3 特別な背景を有する症例

特別な背景を有する症例（妊産婦、肝機能障害を有する症例及び長期使用症例）について、本調査で収集された症例（2,932 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、腎機能障害を有する症例は収集されなかった。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

妊娠に気付かず本剤を服用し、妊娠判明により服用中止となった症例が 1 例あった。副作用の発現はみられず、追跡調査により問題なく出産したことが確認された。

以上のことから、妊産婦の症例に関連して安全対策上新たな注意喚起を要する特記すべき事項はないと考える。

### 肝機能障害を有する症例

肝機能障害「有」の症例は 7 例であり、このうちの 2 例に不正子宮出血 2 件、月経困難症、悪心及び嘔吐各 1 件の副作用が発現したが、いずれも非重篤であり、肝機能障害「無」の症例と比べて副作用発現率に有意差は認められていないため、特に問題となる結果ではないと考えられる。また、妊娠例はなかった。

以上のことから、肝機能障害を有する症例に関連して安全性及び有効性について新たな注意喚起を要する特記すべき事項はないと考える。

## 長期使用症例

13 周期以上本剤を服用していた症例は 976 例であった。13 周期以上の服用症例の副作用発現率は 18.6% (181/976 例) で、13 周期未満の服用症例の副作用発現率 26.9% (526/1,956 例) と比べ低かった。また、13 周期以上の服用症例 976 例に発現した副作用 (181 例 295 件) の発現時期を検討したところ、12 周期までに発現した副作用は 70.5% (208/295 件)、13 周期以降に発現した副作用は 29.5% (87/295 件) であり、13 周期以上の長期使用症例においても副作用の大部分は 12 周期までに発現していた。13 周期以降のみで発現した副作用は、月経前症候群及び血小板凝集促進各 2 件、尿道炎、円形脱毛症、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、アンチトロンビンⅢ減少、血中乳酸脱水素酵素増加、甲状腺機能検査異常及び赤血球数増加各 1 件で、重篤な症例はなく、特に問題となる結果は認められなかった。また、長期使用症例では、妊娠症例が 1 例あった。

以上のことから、長期使用症例に関連して、安全性及び有効性について新たな注意喚起を要する特記すべき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た。

## 2-4 重点調査項目

経口避妊剤服用は血栓症のリスクファクターであることが知られているため、重点調査項目として血栓症に関連する事象の発現が設定され、申請者は以下のように説明した。

本調査において認められた血栓症に関連する事象が発現した症例は、肺塞栓症、血栓症及び血栓性静脈炎の各 1 例であり、発現率は 0.1% (3/2,932 例) であった。肺塞栓症の症例は、アンジュ 28錠 (レボゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠) から本剤へ薬剤変更した症例で、起因となった薬剤がどちらであるかは不明であり、また薬剤以外に考えられる要因に肥満及び喫煙があった。血栓症の症例は、右足静脈血栓症として報告された症例で、本剤と当該事象との関連の可能性は大きいと考える。血栓性静脈炎の症例は、危険因子として喫煙歴があり、これが当該事象発現の要因となった可能性も考えられるが、本剤と当該事象との関連性については否定できないと考える。以上より、いずれの症例も、既に使用上の注意に記載している危険因子を有しており、特に新たな要因や発現傾向等は認められなかった。なお、転帰について、血栓症は不明、肺塞栓症及び血栓性静脈炎は軽快及び回復であった。

本調査における血栓症に関連する事象の投与周期当たりの発現率は、安全性解析対象症例 2,932 例の総周期数が 37,431 周期であったことから、10.4 件 ( $3 \times 10,000 \div 37,431$ ) /1 万婦人年と算出された。経口避妊剤による血栓症の発症頻度について、国内では公表されている疫学研究等はないが、海外においては、EMA の *Dear Healthcare Professional Letter on 3rd Generation COCs* (2001) では第三世代経口避妊剤の血栓症発現リスクは 3~4 件/1 万婦人年とされており、デンマークのコホート研究 (*BMJ*,339:b2890,2009) ではデソゲストレル含有製剤での血栓症の粗発現率は 6.5 件/1 万婦人年と報告されている。本調査における血栓症発現率はこれらの報告と比較すると高い数値となるが、本調査が疫学研究等とは異なるデザインの調査であり、解析された症例数も少ないことから、海外の公表論文等で報告されている発現率と比較して検討することは困難と考える。また、各種経口避妊剤の血栓症発現リスクについて比較したオランダのケースコントロール研究 (*BMJ*,339:b2921,2009) では、レボノルゲストレル含有製剤と直接比較した場合、デソゲストレル含有製剤の血栓症発現のオッズ比は 2.0 (95%信頼区間 1.4-2.8) となり、リスクの増大が認められた。したがって、デソゲストレル含有製剤である本剤の血栓症発現リスクが第二世代経口避妊剤と比較して高いという可能性について否定はできないが、血栓症については本剤の添付文書の【禁忌】、「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、既に注意喚起を行っていることから、現時点においては更なる添付文書への反映等の対応は不要と判断した。

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

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 52 例 71 件（副作用・感染症自発報告で 35 例 52 件、本調査で 11 例 11 件及び文献で 6 例 8 件）であった。

再審査期間中における死亡症例は 2 例であり、そのうち 1 例は発現した副作用も含め詳細情報が不明なため本剤との関連性の評価が困難であった。他の 1 例は肺塞栓症が発現した症例であった。また、再審査期間終了後ではあるが、肺塞栓症が発現し、死亡した症例が 1 例報告された。

申請者は、肺塞栓症が認められた死亡症例 2 例について以下のように説明した。再審査期間中に認められた 1 例は、38 歳の女性で本剤服用中に肺塞栓症を発症し救急車で搬送されたが、その後死亡したとの報告である。報告医は「年齢が 35 歳以上で喫煙もしていたので、本剤による可能性が高いと思われるが、詳細は不明である」と説明し、また、本剤服用前に 1 周期服用していたルナベル配合錠（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合剤）も被疑薬として挙げている。申請者は、本剤の服用後に発症していることから、本剤と肺塞栓症との関連性は「あるかもしれない」と判断したが、本症例においては、喫煙者（喫煙本数不明）であり、35 歳以上であること、本剤服用前にルナベル配合錠を 1 周期服用していたことなどの要因が、当該事象の発現に寄与した可能性も考えられる。再審査期間終了後の肺塞栓症が発現し死亡に至った症例は、肺塞栓症発現時の状況が不明であるため、本剤服用と当該事象との関連性を評価することは困難であるが、血栓症は本剤において既知の副作用であり、本剤服用開始後に発現していることから、本剤と当該事象との関連性は「あるかもしれない」と判断した。以上、肺塞栓症は本剤の既知の副作用であり、また 2 例とも本剤服用開始後に発現していることから、本剤と当該事象との関連性については否定できないと判断した。なお、2 例とも肺塞栓症以外の副作用の発現は報告されていない。肺塞栓症を含む血栓症に関しては、本剤の使用上の注意において、「重大な副作用」として記載すると共に、【禁忌】及び「慎重投与」の項において危険因子のある女性には投与しないよう記載している。また、「重要な基本的注意」や「その他の注意」にも項目を設け、初期症状や発現時期などについても情報提供及び注意喚起をしていることから、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は行わず、今後も同様の副作用の発現に留意する。

また、申請者は、本剤の既知・未知の重篤な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、上記の肺塞栓症を含む 37 例 45 件が再審査期間中に報告され、その内訳は血栓性事象 44 件（肺塞栓症 10 件、血栓症及び深部静脈血栓症各 7 件、脳梗塞 3 件、大脳血栓症、血栓性静脈炎及び肺梗塞各 2 件、大脳静脈血栓症、急性心筋梗塞、冠動脈血栓症、心筋梗塞、四肢動脈血栓症、頸静脈血栓症、血栓性静脈瘤、静脈血栓症、四肢静脈血栓症、肺動脈血栓症及び門脈血栓症各 1 件）、子宮平滑筋腫 1 件であった。血栓性事象については、発現した症例が有する危険因子は既に【禁忌】及び「慎重投与」に記載されている要因がほとんどであり、発生における特定の傾向などは認められなかった。また、経口避妊剤服用による血栓症発現のリスクは服用開始後の最初の 1 年間に最も高くなると考えられており、報告された 36 例のうち副作用発現までの期間が 1 年以上と判明している症例は 6 例であった。子宮平滑筋腫 1 件は、本剤服用中に基礎疾患の子宮筋腫の増大が認められた症例であり、本剤が子宮筋腫増大に関与した可能性は否定できないが、子宮筋腫のある患者については添付文書において既に注意喚起されていることから、現時点で新たな対応は不要であると考ええる。

以上より、使用上の注意から予測できる既知・重篤な副作用については、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る。

また、使用上の注意から予測できない未知・重篤な副作用は再審査期間中に 15 例 26 件報告され、その内訳は出血性卵巣嚢胞 2 件、心内膜炎、肺炎、敗血症、精神障害、頭痛、意識消失、会話障害、トロサ・ハント症候群、高血圧、静脈瘤、胸膜炎、虚血性大腸炎、逆流性食道炎、黄疸、肝障害、筋炎、月経困難症、子宮内膜症、卵巣過剰刺激症候群、腺

筋症、死亡、異常感、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件であった。これら未知・重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。出血性卵巣嚢胞 2 件は、いずれも本調査からの報告であり、本剤服用中に基礎疾患であるチョコレート嚢胞が増大し、手術にて治療を行った症例である。本剤服用中に嚢胞が増大しているため本剤と嚢胞の増大の関連性を完全に否定することはできないが、基礎疾患である子宮内膜症の影響が大きいと考えられ、本剤と当該事象との関連性については否定的であると考ええる。なお、2 件とも転帰は不明である。死亡 1 件については、副作用も含め詳細情報が不明とした上述の通りである。黄疸、肝障害、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、高血圧及び頭痛各 1 件については、「その他の副作用」の項に記載があるが、重篤性が予測できなかったため未知と判断した。意識消失 1 件については、肝障害に伴うものと考えられる。心内膜炎及び敗血症各 1 件は、同一症例での事象であるが、経口避妊剤が免疫系に影響を及ぼすという報告は認められていないため、本剤と当該事象との関連性は「多分関連なし」と判断した。肺炎及び胸膜炎各 1 件については、いずれも既知の肺動脈血栓症を発症した症例での事象であり、当該事象は肺動脈血栓症に関連している可能性も考えられるが、発症の時間的な経過等、本剤との関連性を判断できる根拠は不明である。精神障害 1 件は、診断名や状況が不明であるため、本剤と当該事象との関連性を判断することは困難である。会話障害及び異常感各 1 件は、経過から一過性虚血発作等の可能性が考えられたことから、重篤と判断した症例であるが、検査等が行われていないため本剤との関連性を判断することは困難である。トロサ・ハント症候群 1 件は、本剤服用中に発生した事象であるため関連性は否定できないと考えるが、詳細な服用状況は不明であり、関連性を積極的に示す根拠は認められていない。静脈瘤 1 件は、本剤との関連性は否定できないと考えるが、関連性を積極的に示す根拠は認められていない。虚血性大腸炎 1 件は、本剤との関連性は否定できないと考えるが、詳細情報が得られなかったため、本剤との関連性を判断することは困難である。筋炎 1 件は、文献等では経口避妊剤の服用が筋炎のリスク増大に関連があるという報告がなく、本剤との関連について「多分関連なし」と判断した。卵巣過剰刺激症候群 1 件は、フォリスチム注 150（フォリトロピンベータ）の特定使用成績調査にて認められた事象であり、前処置として適応外で本剤が使用されており、本剤との関連について「多分関連なし」と判断した。腺筋症 1 件は、基礎疾患として子宮腺筋症を有する症例での事象であり、本剤との関連について「多分関連なし」と判断した。以上各 1 件の事象の転帰は、心内膜炎は未回復、高血圧は不明、他は回復又は軽快である。

また、再審査期間終了後に入手した追加情報で、逆流性食道炎及び子宮内膜症各 1 件はいずれも非重篤であったことが判明し、月経困難症 1 件は本剤との関連性がないことが判明したため、いずれも報告対象外の追加報告を行った。なお、再審査期間終了後に、本調査に登録されていた症例における重篤な副作用として虫垂炎 1 件を新たに収集したが、本剤との関連性はないと考える。

以上より、使用上の注意から予測できない未知・重篤な副作用は、本剤との関連性が否定できない事象も含めいずれも発現件数が 2 件以下と少なく関連性が明確に示された事象はなく、重篤性が異なるため未知と判断した事象についても、いずれも詳細が不明であったことから、現時点で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が、今後も引き続き情報収集に努め、必要に応じて措置を検討していく。

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、相互作用による副作用発現の可能性がある症例は 1 例であった。当該症例は、本剤服用中の感冒の治療のため、デキストロメトルフエン臭化水素酸塩、アンブロキシオール塩酸塩、セフジトレンピボキシル及びテプレノン服用したところ、同日、腹痛



及び出血量の非常に多い不正子宮出血が発現したとの報告である。本症例は薬剤師からの電話による問い合わせとして情報を入手しており、薬剤師によると、本剤服用開始後から事象発現までの期間では特に副作用は認められておらず、嘔吐・下痢等の消化器症状もなかったため薬剤の吸収に問題はなかったと考えられることから、相互作用が疑われたとのことであった。しかし、本症例で併用されている薬剤と本剤との相互作用については過去に報告がなく、本情報のみで相互作用の評価をすることは困難であることから、現時点では使用上の注意の改訂等を行わず、今後の情報収集に基づいて、措置を検討していくこととする。なお、直近で提出した PSUR (2003 年 10 月 1 日～2008 年 10 月 1 日) においては、相互作用について新たな情報は記載されていないが、CCDS において、本剤が血中濃度に影響を与える相互作用薬剤としてラモトリギンが追加されていることから、ラモトリギンを「併用注意」の項に追加した (平成 22 年 4 月改訂)。

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、エチニルエストラジオール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、「相互作用」の項に併用注意として注意喚起を行うことを検討するよう求めたところ、申請者は、これらの成分との相互作用については注意喚起が必要であると考え、「相互作用」の項に併用注意として追記すると回答した (平成22年7月改訂)。

テオフィリン<sup>1)</sup>、オメプラゾール<sup>2)</sup>、ボセンタン<sup>3)</sup>、モダフィニル<sup>4)</sup>、トピラマート<sup>5)</sup>、HIV感染症治療薬 (ダルナビル、エトラビリン等)<sup>6) 7) 8)</sup>、CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾール、フルコナゾール等)<sup>9)</sup>、ボリコナゾール<sup>10)</sup>、アセトアミノフェン<sup>11) 12)</sup>、モルヒネ<sup>13)</sup>、サリチル酸<sup>14)</sup>

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 22 年 8 月時点で本邦の他に 88 カ国で承認を取得し 78 カ国で販売されており、再審査期間中、国内外において重大な措置はなかった。

## 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、安全性に関する 13 報の研究報告を行った。その内訳は、経口避妊剤の服用により子宮頸癌の発現率が上昇するとの報告 5 報 (*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,10:171-177,2001、*Lancet*,359:1085-1092,2002、*Lancet*,361:1159-1167,2003、*Br J Cancer*,89:2078-2086,2003、*Lancet*,370:1609-1621,2007)、経口避妊剤に関する発癌性の報告 3 報 (*Lancet Oncol*,6:552-553、*Br J Cancer*,95:385-389,2006、*BMJ*,335:651-654,2007)、心血管系疾患リスクについての報告 2 報 (*Lancet*,362:185-191,2003、*J Clin Endocrinol Metab*,90:3863-3870,2005)、経口避妊剤の服用により子宮外妊娠のリスクが高くなるという

<sup>1)</sup> *J. Lab.Clin. Med*,101:821-825,1983

<sup>2)</sup> *Br J Clin Pharmacol*,56:232-237,2003

<sup>3)</sup> *J Clin Pharmacol Therapeut*,44:113-118,2006

<sup>4)</sup> *Clin Pharmacol Therapeut*,71:46-56,2002

<sup>5)</sup> *Epilepsia*, 38,317-323,1997

<sup>6)</sup> *Antiv Ther*,13:563-569,2008

<sup>7)</sup> *J Acquir Immune Defic Syndr*,29:471-477,2002

<sup>8)</sup> エトラビリン添付文書

<sup>9)</sup> *Obstet Gynecol*,98:218-223,2001

<sup>10)</sup> *Br J Clin Pharmacol*,65:531-539,2007

<sup>11)</sup> *Br J Clin Pharmacol*,23:721-725,1987

<sup>12)</sup> *Clin Pharmacol Ther*,34:48-53,1983

<sup>13)</sup> *Gastroenterol*,90:1779,1986

<sup>14)</sup> *Br J Clin Pharmacol*,22:135-142,1986

報告 1 報 (BMJ,321:450-450,2000)、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有製剤との相互作用についての報告 1 報 (Schweiz Apoth ztg,16:535-536,1999)、エストロゲン含有製剤と血管性浮腫についての報告 1 報 (未公表社内資料、2005 年)であった。子宮頸癌及び心血管系疾患リスク増大に関しては、承認時より【禁忌】の項に記載し、注意喚起を行っており、特に追加すべき新たな知見は得られなかった。また、子宮頸癌のリスク増大以外の発癌性に関しても、乳癌及び肝腫瘍に関しては承認時より使用上の注意に記載して注意喚起を行っており、それ以外の癌に関しては根拠が明確でないと考えられたことから、現時点では使用上の注意の改訂の必要はないと考える。子宮外妊娠に関しては、経口避妊剤服用によるリスクは通常に発生する子宮外妊娠のリスクよりも低いと考えられ、FDA 添付文書ガイダンスにも子宮外妊娠の減少が経口避妊剤の副効用として挙げられており、再審査期間中に国内で本剤による子宮外妊娠の報告も入手していないため特に問題はないと判断する。セイヨウオトギリソウ含有製剤に関しては、当該製剤の摂取により薬物代謝酵素が誘導され、本剤の効果減弱及び不正子宮出血の発現率が增大する可能性があるため、研究報告の提出後、本剤の「相互作用」の項に併用注意として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) 含有食品を追記している (平成 12 年 5 月改訂)。血管性浮腫に関しては、発現における経口避妊剤の寄与については不明な点が多く、国内での症例報告はないが、海外での症例の集積を踏まえ、今後「その他の注意」の項に追記する予定である。

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