

再審査報告書

平成 26 年 4 月 30 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミレーナ 52mg
有 効 成 分 名	レボノルゲストレル
申 請 者 名	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	本剤 1 個を子宮腔内に装着する。
承 認 年 月 日	平成 19 年 1 月 26 日
再 審 査 期 間	6 年
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ミレーナ 52mg（以下、「本剤」）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について把握することを目的とし、中央登録方式により、調査予定症例数 550 例として、平成 19 年 4 月から平成 24 年 10 月までの調査期間（観察期間は本剤装着後から調査期間終了まで）で実施された。国内 55 施設から 567 例が登録され、563 例（54 施設）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 563 例全例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 56.0%（315/563 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現率 88.8%（428/482 例）と比較して高くなかった。本調査における主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、「生殖系および乳房障害」51.2%（288 例、内訳：不正子宮出血 210 例、性器出血 79 例、月経過多 31 例等）、「一般・全身障害および投与部位の状態」8.5%（48 例、内訳：医療機器圧出 29 例、医療機器位置異常 6 例等）及び「胃腸障害」6.7%（38 例、内訳：下腹部痛 26 例、腹痛 9 例等）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、身長、入院・外来、基礎疾患（肝機能障害、腎機能障害、その他）、既往歴（有無）、過敏性素因（有無）、月経の有無、無月経の有無、不正出血の有無及び程度、妊娠歴（有無）及び妊娠回数、最終妊娠転帰内訳別の経過日数、子宮腔の長さ、本剤装着前 3 ヶ月の避妊歴、本剤装着時の処置、装着の難易及び本剤装着前 3 ヶ月以内来院時の状況について検討された結果、年齢、基礎疾患（その他）、既往歴（有無）、過敏性素因（有無）、月経の有無、不正出血（有無）、最終妊娠転帰内訳別の経過日数（経膈分娩）、子宮腔の長さ及び本剤装着時の処置により副作用発現率に有意差が認められた（ χ^2 検定又は Fisher の正確検定）。

年齢に関して、「20 歳未満」における副作用発現率は 33.3%（1/3 例）、「20 歳以上 30 歳未満」では 52.9%（27/51 例）、「30 歳以上 40 歳未満」では 47.8%（99/207 例）、「40 歳以上 50 歳未満」では 61.5%（163/265 例）、「50 歳以上 60 歳未満」では 68.6%（24/35 例）、「60 歳以上」では 50.0%（1/2 例）であり、40 歳以上の症例における副作用発現率が比較的高い傾向であった。基礎疾患（その他）を有する症例が 40 歳未満で 21.5%（56/261 例）、40 歳以上で 41.1%（124/302 例）と加齢に伴い多くなっており、基礎疾患（その他）による影響も考えられた。

基礎疾患（その他）「有」の症例の副作用発現率は 75.0%（135/180 例）であり、基礎疾患（その他）「無」の症例の 46.6%（172/369 例）に比べて高かった。その他（肝機能障害及び腎機能障害以外）の主な基礎疾患は、子宮平滑筋腫 51 例、子宮腺筋症 30 例であり、子宮平滑筋腫や子宮腺筋症は症状が進行すると月経過多や不正出血が発現することが知られていることから、「有」の症例の副作用についてはこれら基礎疾患の影響も考えられた。

既往歴「有」の症例の副作用発現率は 64.0%（103/161 例）であり、既往歴「無」の症例の 53.3%（209/392 例）に比べて高かったが、既往歴の種類により副作用の種類及び発現率に特徴的な傾向は認められなかった。

過敏性素因「有」の症例の副作用発現率は 72.1% (44/61 例) であり、過敏性素因「無」の症例の 54.3% (263/484 例) に比べて高かった。過敏性素因「有」の症例で認められた主な副作用は不正子宮出血、性器出血であり、副作用の種類及び重篤度に特徴的な傾向は認められなかった。

直近の周期における月経「無」の症例における副作用発現率は 72.2% (39/54 例) であり、月経「有」の症例の 54.3% (264/486 例) に比べて高かったが、基礎疾患や既往歴等の背景に大きな違いはなく、特徴的な副作用もなかった。

直近の周期における不正出血「有」の症例における副作用発現率は 75.6% (65/86 例) であり、不正出血「無」の症例の 53.7% (246/458 例) に比べて高かった。不正出血「有」の症例で最も多く認められた副作用は不正子宮出血 (54 例) であり、不正出血「有」の症例では基礎疾患として子宮平滑筋腫、子宮腺筋症等を有する症例の割合が不正出血「無」の症例より高かったことによる影響が考えられた。

最終妊娠転帰が経膈分娩であった症例における、経膈分娩から本剤を装着するまでの経過日数別の副作用発現率は、「6 週末満」、「6 週以上 6 ヶ月未満」、「6 ヶ月以上 1 年未満」、「1 年以上 2 年未満」、「2 年以上 5 年未満」、「5 年以上 10 年未満」及び「10 年以上」でそれぞれ 0% (0/1 例)、71.4% (5/7 例)、18.2% (2/11 例)、46.2% (6/13 例)、46.4% (13/28 例)、59.2% (29/49 例) 及び 65.0% (76/117 例) であった。経膈分娩から本剤を装着するまでの期間が 1 年未満の症例数は少なく十分な検討はできなかったが、経過期間による明らかな傾向は認められなかった。

子宮腔の長さに関して、「6cm 未満」、「6cm」及び「6cm 超」の症例における副作用発現率はそれぞれ 83.3% (5/6 例)、91.7% (22/24 例) 及び 54.8% (284/518 例) であった。「6cm 未満」及び「6cm」の症例では「6cm 超」の症例に比べて副作用発現率は高かったが、子宮腔長が比較的短い場合に懸念される挿入困難や脱出に関して特徴的な傾向は認められなかった。

装着時の処置「有」の症例における副作用発現率は 70.0% (98/140 例) であり、処置「無」の症例の 51.3% (217/423 例) に比べて高かったが、装着時の処置の有無別で副作用の種類及び重篤度に特徴的な傾向は認められなかった。基礎疾患として子宮平滑筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症及び月経過多を有する症例の割合が、装着時の処置「有」の症例では 32.9% (46/140 例) であり、処置「無」の症例 18.9% (80/423 例) と比べて高かったことによる影響も考えられた。

以上から、申請者は、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な問題点はなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例のうち、有効性評価不能 58 例、装着日以降来院なし 33 例及び承認効能外使用 3 例（子宮内膜増殖症、子宮平滑筋腫、子宮内膜症 各 1 例）の計 77 例（除外理由重複あり）を除外した 486 例が有効性解析対象症例とされた。有効性については、本剤装着中止（除去）・脱落時又は調査期間終了時の有効性及び無効（妊娠あり）の要因の解析をすることとされた結果、調査期間中に妊娠した症例はなかった。そのため、無効（妊娠あり）の要因の解析は行わなかった。なお、承認時まで実施された試験では日本人において 1 年を超えて使用した経験はなかったが、本調査において 1 年間以上装着継続した症例率は 80.0% (389/486 例) であり、本調査において観察可能な 3 年間の装着率は 49.2% (239/486 例)、最長装着期間である 5 年の装着例は 13 例あった。

以上から、本剤の有効性について、現時点で問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-3 重点調査項目

本調査では、装着期間における有効性及び妊娠例のフォローアップ（「2-2 有効性」の項参照）並びに以下の 2 項目が重点調査項目に設定された。

2-3-1 装着後回収された製剤中の薬剤の残存量に基づく投与量の確認

本調査において、本剤投与終了（中止）後、除去した製剤を 48 例から回収し、レボノルゲストレルの残存量 (mg) を測定した。本剤中レボノルゲストレル含有量 52mg より残存量 (mg) を差し引いて放出量 (mg) を算出し、放出量 (µg) を装着期間 (日) で除することにより放出速度 (µg/日) を算出した。レボノルゲストレルの残存量測定を行った 48 例における放出速度

は 14.6µg/日であり、申請者は承認時の放出速度データ（初期放出速度は 20µg/日、5 年後の放出速度¹⁾ は 10µg/日、5 年間の平均放出速度²⁾ は 14µg/日）と比較して大きな差はなかったと説明した。

2-3-2 骨盤内炎症性疾患の情報収集

本調査において、骨盤内炎症性疾患（以下、「PID」）4 例、及び広義では PID に属すると考えられる卵管卵巣炎 3 例と子宮頸管炎 1 例が認められた（表 1）。

表 1 PID 発現症例一覧

副作用名	年齢	基礎疾患	既往歴	装着期間	副作用発現時期 (装着後日数)	転帰
PID	48 歳	子宮平滑筋腫	なし	107 日	0 日	回復
PID	41 歳	なし	なし	576 日	374 日	不明
卵管卵巣炎	51 歳	うつ病、外陰白斑病	子宮平滑筋腫	1,675 日	613 日	回復
卵管卵巣炎	43 歳	なし	なし	372 日	不明	回復
卵管卵巣炎	40 歳	卵巣嚢胞	なし	1,563 日	31 日	回復
PID	35 歳	膀胱炎	なし	124 日	102 日	不明
子宮頸管炎	42 歳	なし	虫垂炎、片頭痛、卵巣新生物	466 日	466 日	軽快
PID	35 歳	なし	虫垂切除	1,463 日	109 日	回復

PID が認められた 4 例のうち、基礎疾患に子宮平滑筋腫を有する 1 例は、本剤装着日に PID を発症したが継続使用され、107 日後に自然脱出した例であり、転帰は「回復」であった。本剤装着後 374 日目に発症した PID の 1 例では、本剤の装着は継続されたが、転帰は「不明」であった。これら 2 例はいずれも報告医は非重篤と評価したが、社内規定により企業評価は重篤とした。他の PID 2 例、卵管卵巣炎 3 例及び子宮頸管炎 1 例はすべて非重篤であり、全例で本剤の装着は継続された。申請者は、いずれの症例についても調査担当医師の評価は非重篤であり、本剤の装着も継続されていたこと、及び転帰が確認できなかった 2 例を除いて回復又は軽快していることから、現時点で新たな対応は必要ないと考えるが、引き続き情報収集に努めると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-4 特別な背景を有する症例

特別な背景を有する症例（高齢者、肝機能障害を有する症例及び腎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、安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において、小児（15 歳未満）及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として、2 例収集された。本剤の効能・効果は避妊であるが、1 例（65 歳）の使用理由は不明であり、もう 1 例（78 歳）は基礎疾患である子宮内膜増殖症及び子宮出血に対する治療目的であった。基礎疾患の治療を目的に使用された 1 例において副作用（不正子宮出血）が認められたが、基礎疾患による影響も考えられた。

肝機能障害を有する症例：安全性及び有効性解析対象症例として、1 例が収集された。基礎疾患として肝機能異常を有する症例であり、不正子宮出血及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の 2 件の副作用が報告され、γ-グルタミルトランスフェラーゼについては調査期間中に回復は確認できなかったが、いずれも非重篤であった。また、妊娠は確認されなかった。

腎機能障害を有する症例：安全性及び有効性解析対象症例として、1 例が収集された。基礎疾患として慢性腎不全を有する症例であり、不正子宮出血及び卵巣新生物（医師記載は卵巣のう腫疑い）の 2 件の副作用が報告されたが、いずれも非重篤であり、処置せず軽快した。また、妊娠は確認されなかった。

¹⁾ 1 年後までのデータからの外挿値

²⁾ 海外データ

以上より、特別な背景を有する症例（高齢者、肝機能障害を有する症例及び腎機能障害を有する症例）について、現時点で特段の対応が必要となる問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告された副作用は 448 例 909 件（使用成績調査 316 例 711 件、自発報告 103 例 165 件、文献報告等 29 例 33 件）であり、このうち 29 例 33 件は重篤な副作用であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用として 21 例 22 件（性器出血 5 件³⁾、子宮出血 4 件、骨盤内炎症性疾患及び不正子宮出血 各 3 件等）が報告され、転帰は、回復又は軽快 13 件、未回復 2 件及び不明 7 件であった。申請者は、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）と比較してこれらの重篤な副作用の発現状況に特段の変化は確認されておらず、新たな安全確保措置は不要と考える旨を説明した。

再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用として 10 例 11 件（乳癌及び貧血 各 3 件、糖尿病、高血圧、喉頭浮腫、子宮内膜症及び子宮穿孔 各 1 件）が報告され、転帰は、回復又は軽快 6 件、回復したが後遺症あり 1 件、未回復及び不明 各 2 件であった。申請者は、乳癌については、3 例の本剤装着から乳癌の確認までの期間は約 8 ヶ月から 2 年であり、一般的な乳癌の進行に要する年数に比較すると短いことや、41 歳から 50 歳という乳癌の発生率の増加する年齢であったこと等を勘案すると、本剤の関与よりは偶発的に発現した可能性が考えられる旨、貧血については基礎疾患との関連性が考えられる旨、その他については収集例数が各 1 件であることもあり評価は困難である旨説明し、引き続き同様の副作用の発現に注視するとした。

未知・非重篤な副作用は 72 件集積されており、集積件数が多かった副作用は貧血 11 件及び膀胱炎 5 件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。貧血については、基礎疾患（子宮筋腫、子宮腺筋症）が影響した可能性が考えられること、及び現行の「使用上の注意」には、直接的には貧血の記載はないが、貧血の原因に成り得る不正出血を含めた各種の出血事象の注意喚起が行われていることから、現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと考える。膀胱炎は女性、特に妊娠可能な年齢でよく発現することが報告されていること、及び集積された 5 件とも医師の評価は「関連は考えにくい」とされており、そのうち 4 件では本剤の使用が継続されていることから、本剤が膀胱炎の発現に関与した可能性は低く、偶発的な発現の可能性が高いと考える。他の副作用については集積件数がいずれも 3 件以下であり、現時点では特に対応の必要はないと考えるが、今後も同様の症例に注視し情報収集に努める。

なお、国内において敗血症の発現は認められていないが、海外において敗血症関連の副作用が集積されたことによる企業中核データシートの改訂を踏まえ、再審査申請後の平成 25 年 9 月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に、海外において、骨盤内感染症が重症化して敗血症に至った症例が報告されている旨が追記された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

4. 相互作用について

再審査期間中に、本剤の相互作用に関する副作用は報告されていない。

5. 重大な措置、海外からの情報について

平成 24 年 2 月現在、本剤は 128 カ国で承認され、英国、フランス、米国等 113 カ国で販売されている。再審査期間中及び再審査期間終了後の平成 26 年 3 月時点まで、国内において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置は行われていないが、再審査期間中に海外における措置が 5 件報告された。このうち 3 件は、カナダ、オーストラリア及びトルコにおいて、本剤使用中の女性における子宮穿孔に関する重要安全性情報が医療専門家と一般大衆に提供されたことの報告であったが、申請者は、措置情報入手前に「使用上の注意」の改訂を行い、子宮穿孔に関する注意喚起を行っていることから、新たな安全確保措置は不要と判断した。他の 2 件は、オーストラリア及

³⁾ 再審査期間後、5 件中 1 件は調査医師からの追加情報により削除されたため、報告対象外追加報告を行った。

びルーマニアにおける製品の回収に関する報告であったが、申請者は、回収の対象となったバッチは本邦には輸入されていないことから現時点で特に対応の必要はないと判断し、今後も同様の措置情報の収集に努めるとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告について

再審査期間中に安全性に関する研究報告 1 報が報告された。

当該報告について、申請者は以下のように説明した。フィンランド人女性において閉経後ホルモン療法（HRT）と乳癌のリスクとの関連性を評価した文献であり、本剤の使用も乳癌に対するリスクをもたらす可能性があると考えられている。しかしながら、本研究の対象は閉経後女性で浸潤性乳癌と診断された患者であり、本邦における本剤の効能・効果（避妊）と対象が異なること、本研究では初経年齢、授乳、生活因子等の乳癌の重要なリスクファクターが考慮されておらず、本研究でのリスク評価の信頼性は不明確であること等から、更なる研究が必要と判断した。現時点で特に対応の必要はないと考えるが、今後も副作用の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向に関して情報収集に努める。

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 号イからハまでの何れにも該当しない。）と判断した。

以上