

再審査報告書

平成 28 年 7 月 8 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ルナベル配合錠 LD*
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	ノーベルファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	月経困難症**
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 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。
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	① 平成 20 年 4 月 16 日（承認の効能・効果：子宮内膜症に伴う月経困難症） ② 平成 22 年 12 月 21 日（承認の効能・効果：機能性月経困難症）
再 審 査 期 間	① 4 年 ② ①の残余期間（平成 22 年 12 月 21 日から平成 24 年 4 月 15 日まで）
備 考	*ルナベル配合錠 LD は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、再審査申請後の平成 25 年 2 月 15 日付、販売名が「ルナベル配合錠」から変更された。 **再審査申請時の効能・効果は「子宮内膜症に伴う月経困難症、機能性月経困難症」であり、再審査申請後の平成 25 年 5 月 16 日付、効能・効果は「月経困難症」に変更された。

## 1. 製造販売後調査全般について

ルナベル配合錠 LD（以下、「本剤」）の使用成績調査として、「子宮内膜症に伴う月経困難症」患者を対象とした調査及び「機能性月経困難症」患者を対象とした調査がそれぞれ実施された。「子宮内膜症に伴う月経困難症」に係る調査は、本剤を 6 周期（1 周期は本剤を 21 日間投与後 7 日間休薬、以下同様。）投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、観察期間を 24 週間（7 周期目）、予定症例数を 4,300 例とし、平成 20 年 9 月から平成 23 年 8 月までの調査期間で連続調査方式により実施され、国内 854 施設から 4,608 例が収集された。また、「機能性月経困難症」に係る調査は、本剤を 6 周期投与したときの使用実態下での副作用の発現状況並びに安全性及び有効性に関する情報の検出又は確認を行うことを目的として、観察期間を 24 週間（7 周期目）、予定症例数を 500 例とし、平成 23 年 4 月から平成 24 年 3 月までの調査期間で連続調査方式により実施され、国内 206 施設から 791 例が収集された。

特定使用成績調査は、「子宮内膜症に伴う月経困難症」患者を対象とした使用成績調査にて 6 周期以上の本剤投与継続を確認できた症例を対象とした長期使用に関する調査として実施された。観察期間を最長 30 周期（延べ 36 周期）、予定症例数を 880 例として、平成 21 年 1 月から平成 26 年 3 月までの調査期間で実施され、国内 576 施設から 1,953 例が収集された。

なお、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 子宮内膜症に伴う月経困難症に係る使用成績調査

#### 2-1-1 安全性

##### 2-1-1-1 副作用発現状況

収集された 4,608 例から、契約違反 105 例、登録違反 195 例、服薬なし 275 例、重複登録 8

例、有害事象有無が不明 10 例の計 527 例（重複あり）を除外した 4,081 例が安全性解析対象症例とされた。当該調査における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 19.3%（788/4,081 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 87.9%（174/198 例）と比較して高くなかった。当該調査における主な器官別大分類別副作用発現率は、「生殖系および乳房障害」7.9%（324/4,081 例）及び「胃腸障害」5.8%（235/4,081 例）であった。また、1%以上発現した副作用とその発現率は、不正子宮出血 4.6%（187/4,081 例）、悪心 3.6%（147/4,081 例）、頭痛 1.5%（60/4,081 例）であり、いずれも承認時までの臨床試験における副作用発現率と比較して高くなかった。なお、安全性解析対象除外症例（重複症例を除く）における副作用発現率は 7.5%（39/519 例）で、主な副作用は、悪心 9 例、不正子宮出血 8 例、頭痛及び浮腫 各 4 例等であり、安全性解析対象症例と比較して副作用の種類及び重篤度に特段の傾向はみられなかったと申請者は説明した。

### 2-1-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、受診区分（入院、外来）、体重、既往歴の有無、合併症の有無及び各合併症（子宮平滑筋腫、卵巣チョコレート嚢胞）の有無、肝障害の有無、腎障害の有無、アレルギー歴の有無、妊娠歴の有無及び分娩の有無（妊娠歴ありの場合）、家族歴（乳癌、子宮癌及び血栓症）の有無、治療薬歴の有無、手術等治療歴の有無、喫煙の有無、併用薬剤の有無及びその他の併用療法の有無が検討された。その結果、既往歴、合併症、合併症（子宮平滑筋腫）、アレルギー歴、家族歴（子宮癌及び血栓症）、治療薬歴及び併用薬剤の有無により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。

既往歴「有」の患者の副作用発現率は 26.8%（247/921 例）であり、「無」の患者の 17.0%（537/3,150 例）に比べ高かった。主な既往歴は子宮内膜症 103 例、虫垂炎 99 例、子宮平滑筋腫 86 例、卵巣嚢胞 63 例、出血性卵巣嚢胞 54 例、喘息 46 例であり、そのうち子宮内膜症、卵巣嚢胞及び喘息については、既往歴の有無により副作用発現率に有意差が認められたが、各既往歴「有」の患者においてそれぞれの既往歴に関連して増加したと考えられる副作用はみられず、発現した副作用に特別な傾向も認められなかった。

合併症「有」の患者の副作用発現率は 25.9%（273/1,053 例）であり、「無」の患者 17.0%（508/2,989 例）に比べ高かった。主な合併症は子宮平滑筋腫 207 例、貧血 138 例、腺筋症 82 例、鉄欠乏性貧血 74 例、高血圧 60 例、不眠症 53 例であり、副作用発現率に有意差が認められた合併症は、子宮平滑筋腫及び鉄欠乏性貧血であった。子宮平滑筋腫を合併する患者については後述する。また、鉄欠乏性貧血の合併「有」の患者において副作用発現率が高かったことについては、貧血合併の有無では有意差を認めていないことから偶発的なものであった可能性もあるが、鉄欠乏性貧血の合併「無」の患者と比較して発現した副作用に特別な傾向は認められず、鉄欠乏性貧血に関連する副作用症状の発現も認められなかった。

合併症（子宮平滑筋腫）「有」の患者の副作用発現率は 29.0%（60/207 例）であり、「無」の患者 18.8%（721/3,835 例）に比べ高かった。合併症（子宮平滑筋腫）「有」の患者に発現した主な副作用は、悪心 15 件、不正子宮出血 13 件及び子宮平滑筋腫 12 件であった。子宮平滑筋腫を合併する患者については、本剤投与の有無にかかわらず筋腫が増大する可能性は否定できないが、本剤の添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項において、「子宮筋腫のある患者」について注意喚起は行っている。当該調査においても、合併症（子宮平滑筋腫）「有」の患者のうち 12 例に子宮平滑筋腫が認められたが、筋腫の発現又は増大がみられた後の投与継続の判

断は画像診断や患者の状態等を考慮して適切になされていた。

アレルギー歴「有」の患者の副作用発現率は 36.1% (30/83 例) であり、「無」の患者 19.0% (751/3,959 例) に比べ高かった。アレルギー歴「有」の患者に 2 件以上発現した副作用は、悪心 6 件、不正子宮出血 4 件、下腹部痛及び頭痛 各 3 件、倦怠感及び浮腫 各 2 件であり、「無」の患者と比較して、発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。

家族歴 (子宮癌)「有」の患者の副作用発現率は 48.6% (17/35 例) であり、「無」の患者 19.3% (653/3,391 例) に比べ高かった。家族歴 (子宮癌)「有」の患者に 2 件以上発現した副作用は、悪心及び不正子宮出血 各 4 件及び高血圧 2 件であり、「無」の患者と比較して発現した副作用に特別な傾向は認められず、子宮癌の発現もなかった。

家族歴 (血栓症)「有」の患者の副作用発現率は 42.1% (8/19 例) であり、「無」の患者 19.1% (643/3,362 例) に比べ高かった。家族歴 (血栓症)「有」の患者に 2 件以上発現した副作用は不正子宮出血 5 件であり、血栓症等の心血管系事象の発現は認められなかった。なお、「血栓性素因のある患者」については添付文書の「禁忌」の項に、「血栓症の家族歴をもつ患者」については「慎重投与」の項にそれぞれ記載し、注意喚起を行っている。

治療薬歴「有」の患者の副作用発現率は 21.1% (320/1,520 例) であり、「無」の患者 17.8% (419/2,351 例) に比べ高かった。治療薬歴「有」の患者に発現した主な副作用は、不正子宮出血 77 件、悪心 54 件、頭痛 23 件、月経過多及び浮腫 各 13 件、下腹部痛 12 件、無月経及び嘔吐 各 10 件であり、「無」の患者と比較して発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。

併用薬剤「有」の患者の副作用発現率は 30.0% (434/1,446 例) であり、「無」の患者 13.4% (350/2,616 例) に比べ高かった。主な薬効分類別の併用薬剤は、解熱鎮痛消炎剤 903 例、漢方製剤 184 例、無機質製剤 163 例、消化性潰瘍用剤 145 例及び鎮けい剤 103 例であり、これらの併用薬剤「有」の患者における副作用発現率はいずれも「無」の患者より有意に高かったが、発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。

### 2-1-1-3 重点調査項目

血栓症 (初期症状を示唆する所見を含む)、子宮平滑筋腫、卵巣チョコレート嚢胞及び髄膜腫の発現又は悪化については、特に注意を払って調査するため、重点調査項目に設定された。申請者は、以下のように説明した。なお、当該調査において、髄膜腫の発現はみられなかった。

血栓症の発現に関しては、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状を示唆する所見も含めて調査したところ、該当所見ありとされた症例は、安全性解析対象症例において 16 例であった。このうち、本剤との因果関係が否定できない重篤な事象は、呼吸困難、骨盤静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞及び視力障害が各 1 件であり、転帰は回復又は軽快が 4 件及び不明 1 件 (脳梗塞) であった。また、血栓症と判断された症例は、骨盤静脈血栓症及び肺塞栓症併発 (1 例)、脳梗塞 (1 例) 及び血栓症 (1 例) の 3 例であった。本剤の承認時までの試験において血栓症の発現は認められていないが、試験における症例数は 198 例と少なかったことから、発現状況の比較は困難と考える。血栓症に関しては、本剤承認時より添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起しており、平成 26 年 2 月には卵胞ホルモンと黄体ホルモンの混合製剤共通の改訂として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の記載を改め、更なる注意喚起を行っている。当該調査で血栓症又は初期症状が発現した症例に関しても、発現事象の重篤性や患者の状態等を個々に考慮した上で投与継続の判断が行われており、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

子宮平滑筋腫の発現又は悪化が認められた症例は、安全性解析対象症例において 21 例であ

った。このうち本剤との因果関係が否定できなかったのは20例であり、発現率は0.5% (20/4,081例)であった。本剤の承認時までの試験において子宮平滑筋腫の発現又は悪化は認められていないが、試験における症例数は198例と少なかったことから、発現状況の比較は困難と考える。重篤と判定した事象は、子宮平滑筋腫（転帰は不明）及び子宮肥大（転帰は未回復）各1件であった。当該20例のうち、子宮平滑筋腫を合併している症例の割合は65.0%（13/20例）と高かったが、筋腫の発現又は増大がみられた後の投与継続の判断は、発現事象の重篤性や患者の状態等を考慮して行われており、現時点で新たな対応は必要ないと判断した（「2-1-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項参照）。

卵巣チョコレート嚢胞の増大又は悪化を疑わせる症状が発現した症例は、続発性と考えられた腹膜炎の報告も含め、安全性解析対象症例において38例であり、発現率は0.9%（38/4,081例）であった。本剤の承認時までの試験における有害事象としての卵巣チョコレート嚢胞（出血性嚢胞及び卵巣嚢胞）の発現症例率は8.1%（16/198例）であり、承認時までと比較して増加傾向は認められなかった。本剤との因果関係が否定できなかったのは29例で、重篤と判定した事象（計10件）は、出血性卵巣嚢胞4件、子宮内膜症2件、卵巣腫瘍、卵巣炎、下腹部痛及び腹膜炎各1件であり、転帰は、回復又は軽快5件、未回復3件及び不明2件であった。卵巣チョコレート嚢胞については、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行っている。当該調査において卵巣チョコレート嚢胞の増大又は悪化を疑わせる症状が発現した症例の患者背景に特段の傾向は認められず、症状がみられた後の投与継続の判断は、発現事象の重篤性や患者の状態等を考慮して行われていたことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

以上より、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はないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、これを了承した。

## 2-1-2 有効性

### 2-1-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例4,081例から、有効性の判定結果が判定不能又は未記載664例及び調査対象外使用<sup>1)</sup>8例の計669例（重複あり）を除外した3,412例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価は、担当医師により表1に示す月経困難症の程度（スコア）の推移を参考に、「有効」、「無効」及び「判定不能」の2段階3区分で判定された。

表1：月経困難症の程度（スコア）

程度	内容	スコア
なし	なし	0
軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
重度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3

有効性解析対象症例3,412例において「判定不能」と評価された症例はなく、「有効」と評価された症例は3,299例、「無効」と評価された症例は113例であり、有効率（有効性解析対象症

<sup>1)</sup> 開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）による確定診断もしくは問診、内診、画像診断による臨床的診断により子宮内膜症と診断されていない症例

例数に対する「有効」と評価された症例数の割合(%)は96.7%(3,299/3,412例)であった。申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。承認時までの第Ⅲ相試験と月経困難症の程度(スコア)の変化量を比較したところ、当該調査(1,086例)、子宮内膜症に伴う月経困難症の第Ⅲ相比較試験(46例)及び第Ⅲ相長期投与試験(121例)における本剤投与前からのスコアの変化量(4周期時点)はそれぞれ、 $-1.22\pm 0.77$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 $-1.2\pm 0.92$ 及び $-1.0\pm 1.08$ であり、大きな違いはなかった。

#### 2-1-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子が検討され、体重、既往歴、治療薬歴、併用薬剤及びその他の併用療法の有無により有効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。

体重別の有効率は、「40kg未満」の患者100.0%(36/36例)、「40kg以上50kg未満」の患者98.1%(722/736例)、「50kg以上60kg未満」の患者96.1%(903/940例)、「60kg以上70kg未満」の患者97.3%(217/223例)、「70kg以上」の患者93.8%(90/96例)、既往歴「有」の患者の有効率は95.0%(710/747例)、「無」の患者97.2%(2,587/2,662例)、治療薬歴「有」の患者の有効率は95.8%(1,231/1,285例)、「無」の患者97.4%(1,903/1,954例)、併用薬剤「有」の患者の有効率は95.3%(1,175/1,233例)、「無」の患者97.5%(2,116/2,170例)で、それぞれの有効率はいずれも90%以上であり、使用実態下での有効性に問題はないものと考えた。既往歴に関しては、主な既往歴についてそれぞれ有無別の有効率も検討したが、有意差が認められた既往歴はなかった。

その他の併用療法「有」の患者の有効率は80.5%(33/41例)、「無」の患者96.9%(3,235/3,338例)であった。併用療法の大部分は月経困難症の根治治療を目的とした嚢腫、卵巣等の摘出手術であったことから、内服治療では不十分と判断され施術された症例の影響により、その他の併用療法「有」の患者で有効率が低かったと考えた。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、機構は、これを了承した。

#### 2-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者)は、子宮内膜症に伴う月経困難症の患者を対象とした使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれの患者における安全性及び有効性について検討された。なお、当該調査において、高齢者(65歳以上)への投与例はなかった。申請者は、以下のように説明した。

**小児(15歳未満)**：当該調査において、9例(12歳及び13歳が各1例、14歳が7例)への本剤投与が確認された。本剤は、骨成長が終了していない可能性がある患者に対する投与を禁忌としているが、骨端線の閉鎖に関する情報は収集されておらず、骨成長途中にある患者であった可能性は否定できない。本剤の更なる適正使用の徹底・促進のために、今回の調査から得られた15歳未満の小児への使用実態を踏まえ、本剤を処方・投薬される医師及び薬剤師へ「再審査のまとめ」として情報提供を行い、改めて骨成長が終了していない可能性がある患者への本剤の使用は【禁忌】である旨の注意喚起を促す予定である。当該調査では、安全性解析対象症例として8例収集され、1例(13歳)に1件の副作用(不安障害)が認められたが、報告医

より本剤との因果関係の有無、転帰等の情報は得られなかった。有効性について、有効性解析対象症例として7例収集され、いずれも「有効」であった。

**妊産婦**：安全性解析対象症例として、本剤服用中に妊娠が確認された13例が収集され、4例に7件の副作用（蕁麻疹・外陰部腔カンジダ症、浮動性めまい、胃腸炎、発熱・下腹部痛・下痢）が認められたが、胃腸炎を除いて既知かつ非重篤な副作用であり、転帰はすべて回復であった。胃腸炎については使用上の注意から予測できない重篤な副作用であったが、転帰は回復であった。また、出産が確認された3例においては、新生児の状態はいずれも「健康」であった。その他の4例で人工流産が確認され、6例は分娩状況が不明であった。本剤は、妊婦又は妊娠している可能性ある婦人への投与を禁忌としており、服用中の妊娠については、添付文書の「重要な基本的注意」及び「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項にて注意喚起しており、当該調査において収集された13例のうち、10例は投与中断・中止後に妊娠が判明又は妊娠確認により投与を中止していることから（他は詳細不明が2例と、本剤を処方した報告医に妊娠を申告せずに他院で分娩した服薬状況が不明の1例）、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。

**腎機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として7例収集され、2例に2件の副作用（不正子宮出血、脳梗塞）が認められた。不正子宮出血を発現した1例の重篤度は非重篤であり、本剤は中止され、転帰は回復であった。脳梗塞を発現した1例の重篤度は重篤であり、本剤は中止されたが、他院へ入院となったため、転帰は不明であった。なお、「腎疾患又はその既往歴のある患者」については、添付文書の「慎重投与」の項に記載し注意喚起を行っている。有効性について、有効性解析対象症例として4例収集され、3例は「有効」であったが、1例は3周期目服用中に不正子宮出血により投与中止に至っており「無効」とされた。

**肝機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として11例収集され、3例に5件の副作用（浮動性めまい・体位性めまい・肝機能異常、末梢性浮腫、筋痙縮）が認められたが、いずれも非重篤であり、転帰は、浮動性めまい・体位性めまい・肝機能異常は不明、それ以外はいずれも回復又は軽快であった。なお、本剤は重篤な肝障害のある患者への投与は禁忌としており、また「肝障害のある患者」については、添付文書の「慎重投与」の項に記載し注意喚起を行っている。有効性について、有効性解析対象症例として9例収集され、いずれも「有効」であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな注意喚起は必要ないと判断した。

## 2-2 機能性月経困難症に係る使用成績調査

### 2-2-1 安全性

#### 2-2-1-1 副作用発現状況

収集された791例から、契約違反16例、登録違反35例、服薬なし104例、有害事象有無が不明3例の計139例（重複あり）を除外した652例が安全性解析対象症例とされた。当該調査における副作用発現率は13.2%（86/652例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率80.7%（46/57例）と比較して高くなかった。当該調査における主な器官別大分類別副作用発現率は、「胃腸障害」5.1%（33/652例）、「生殖系および乳房障害」4.4%（29/652例）、「神経系障害」2.8%（18/652例）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」2.8%（18/652例）で

あった。また、1%以上発現した副作用とその発現率は、不正子宮出血 3.4% (22/652 例)、悪心 3.2% (21/652 例)、浮腫 1.4% (9/652 例)、嘔吐 1.2% (8/652 例) 及び頭痛 1.1% (7/652 例) であり、浮腫を除き承認時までの臨床試験における副作用発現率と比較して高くなかった。申請者は、以下のように説明した。浮腫は、機能性月経困難症患者を対象とした承認時までの臨床試験において発現していないが、本剤の子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験における発現率は 1.0% (2/198 例) であり、同一成分の他剤でも知られた副作用であることから、本剤の承認時の添付文書の「その他の副作用」の項に 0.1~5%未満の発現頻度の副作用として記載している。承認時までの状況と比較して、発現頻度の著明な上昇等の問題となる事項は認められなかった。なお、安全性解析対象除外症例 139 例で認められた副作用は、不正子宮出血、肥満及び歯科手術が各 1 例 1 件であった。

### 2-2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、受診区分（入院、外来）、既往歴の有無、合併症の有無及び合併症（子宮平滑筋腫）の有無、肝障害の有無、腎障害の有無、アレルギー歴の有無、妊娠歴の有無及び分娩歴の有無（妊娠歴ありの場合）、家族歴（乳癌、子宮癌、血栓症）の有無、治療薬歴の有無、手術等治療歴の有無、喫煙の有無、併用薬剤の有無及びその他の併用療法の有無が検討された。その結果、合併症、治療薬歴、喫煙及び併用薬剤の有無により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。

合併症「有」の患者の副作用発現率は 21.5% (17/79) であり、「無」の患者 12.1% (69/568 例) に比べ高かったが、合併症「有」の患者に発現した主な副作用は、不正子宮出血 6 件及び悪心 4 件であり、合併症の有無別で発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。

治療薬歴「有」の患者の副作用発現率は 18.1% (37/204) であり、「無」の患者 11.8% (48/408 例) に比べ高かったが、治療薬歴「有」の患者に発現した主な副作用は、悪心 10 件及び不正子宮出血 8 件であり、治療薬歴の有無別で発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。

喫煙「有」の患者の副作用発現率は 25.0% (14/56 例) であり、「無」の患者の 12.1% (70/580 例) に比べ高かったが、喫煙「有」の患者に発現した主な副作用は、悪心及び不正子宮出血が各 4 件であり、喫煙の有無別で発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。

併用薬剤「有」の患者の副作用発現率は 18.3% (32/175 例) と、「無」の患者 11.3% (53/471 例) に比べ高かったが、併用薬剤「有」の患者に発現した主な副作用は悪心 10 件及び不正子宮出血 7 件であり、併用薬剤の有無別で発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。また、主な併用薬剤（薬効分類別）は解熱鎮痛消炎剤 75 例、漢方製剤 25 例、無機質製剤 23 例、消化性潰瘍用剤 21 例及びその他の消化器官用薬 20 例であり、それぞれの併用薬「有」の患者のうち副作用発現症例数はそれぞれ 12 例、7 例、8 例、6 例及び 6 例と少ないことから結果の解釈には限度があるが、各併用薬「無」の患者と比較して発現した副作用に特別な傾向は認められなかった。

### 2-2-1-3 重点調査項目

血栓症（初期症状を示唆する所見を含む）及び髄膜腫の発現又は悪化については、特に注意を払って調査するため、重点調査項目に設定された。申請者は、以下のように説明した。なお、当該調査において、髄膜腫の発現はみられなかった。

血栓症の発現に関しては、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状を示唆する所見も含めて調査し、該当所見ありとされた症例は、安全性解析

対象症例において3例であった。発現した事象（ざ瘡・浮腫・体重増加、胸部不快感、眼瞼浮腫・片頭痛・末梢性浮腫・四肢痛・傾眠）はいずれも本剤との因果関係が否定できなかったが、非重篤かつ既知の事象であった。転帰は、1例3件（ざ瘡・浮腫・体重増加）は「不明」であったが、他の2例6件はいずれも「回復」であった。また、報告事象名から血栓症と判断された事象はなかった。

以上より、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はないと説明し、機構は、これを了承した。

## 2-2-2 有効性

### 2-2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 652 例のうち、有効性の判定結果が判定不能又は未記載 87 例及び調査対象外使用<sup>2)</sup> 26 例の計 108 例（重複あり）を除外した 544 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価は、担当医師により、「有効」、「無効」及び「判定不能」の2段階3区分で判定された。有効性解析対象症例 544 例において「判定不能」と評価された症例はなく、「有効」と評価された症例は 526 例、「無効」と評価された症例は 18 例であり、有効率（有効性解析対象症例数に対する「有効」と評価された症例数の割合（%））は 96.7%（526/544 例）であった。申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。承認時までの第Ⅲ相試験と月経困難症の程度（スコア）の変化量を比較したところ、当該調査（90 例）及び機能的月経困難症の第Ⅲ相比較試験（49 例）における本剤投与前からのスコアの変化量（4 周期時点）はそれぞれ、 $-1.49 \pm 0.69$ （平均値±標準偏差、以下同様）及び  $-1.6 \pm 0.82$  であり、大きな違いはなかった。

### 2-2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子が検討されたが、いずれの背景因子においても有効率に有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、機構は、これを了承した。

### 2-2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）は、機能的月経困難症の患者を対象とした使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれの患者における安全性及び有効性について検討された。当該調査において、妊産婦、高齢者（65 歳以上）及び肝機能障害を有する患者への投与例はなかった。申請者は、以下のように説明した。

**小児（15 歳未満）：**当該調査において、3 例（12 歳、13 歳及び 14 歳が各 1 例）への本剤投与が確認されたが、骨端線の閉鎖に関する情報は収集されておらず、骨成長途中にある患者であった可能性は否定できない。本剤の更なる適正使用の徹底・促進のために、今回の調査から得られた 15 歳未満の小児への使用実態を踏まえ、本剤を処方・投薬される医師及び薬剤師へ

<sup>2)</sup> 既往歴、合併症に器質的疾患を認める症例（器質性月経困難症との鑑別診断のために設定）25 例、主訴として月経痛、月経過多、その他の症状のいずれも認めない症例 1 例



「再審査のまとめ」として情報提供を行い、改めて骨成長が終了していない可能性がある患者への本剤の使用は【禁忌】である旨の注意喚起を促す予定である。当該調査では、安全性解析対象症例として2例収集されたが、いずれでも副作用は認められなかった。有効性について、有効性解析対象症例2例はいずれも「有効」であった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として2例収集されたが、いずれでも副作用は認められなかった。有効性について、有効性解析対象症例は1例であり、「有効」であった。

以上より、特別な背景を有する患者（小児及び腎機能障害を有する患者）について、現時点で特段の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. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査では、「子宮内膜症に伴う月経困難症」患者を対象とした使用成績調査にて6周期以上の本剤投与継続を確認できた症例が対象とされ、観察期間は使用成績調査の投与開始から通算して最長36周期（37周期目）までとされた。

#### 3-1 安全性

##### 3-1-1 副作用発現状況

収集された1,953例から、使用成績調査における安全性解析除外症例100例、使用成績調査の中止例54例、契約違反63例、服薬なし44例及び有害事象有無が不明2例の計220例（重複あり）を除外した1,733例が安全性解析対象症例とされた。当該調査における副作用発現率は16.7%（290/1,733例）であり、使用成績調査における副作用発現率19.3%（788/4,081例）と比較して高くなかった。当該調査における主な器官別大分類別副作用発現率は、「生殖系および乳房障害」6.2%（107/1,733例）、「神経系障害」2.5%（43/1,733例）及び「臨床検査」2.2%（38/1,733例）であった。また、1%以上発現した副作用とその発現率は、不正子宮出血2.8%（49/1,733例）、頭痛1.9%（33/1,733例）及び子宮平滑筋腫1.7%（29/1,733例）であった。なお、安全性解析対象除外症例における副作用発現率は15.0%（33/220例）で、主な副作用は、胃炎、肝機能異常及び出血性卵巣嚢胞（各3例）であった。

本剤長期使用時における副作用発現状況を検討するため、申請者は、当該調査の安全性解析対象症例について使用成績調査で認められた副作用を統合して検討し、以下のように説明した。服用周期ごとの副作用発現率は、1-6周期（使用成績調査時）、7-12周期、13-18周期、19-24周期、25-30周期及び31-36周期でそれぞれ、10.6%（184/1,732例）、5.1%（88/1,731例）、4.9%（76/1,541例）、3.5%（45/1,280例）、3.1%（34/1,081例）及び4.0%（37/936例）であった。1-6周期に発現件数の多かった不正子宮出血（58件）及び悪心（34件）を含むほとんどの事象に関しては、服用周期を重ねるごとに副作用発現率の低下傾向がみられた。高血圧及び子宮平滑筋腫については使用期間に応じた発現率の低下は認められなかったが、経時的な発現率の増加傾向はなかった。なお、高血圧（軽度を除く）の患者は添付文書の「禁忌」の項に、軽度の高血圧及び子宮平滑筋腫のある患者については「慎重投与」の項に記載して注意喚起している。

##### 3-1-2 重点調査項目

血栓症（初期症状を示唆する所見を含む）、子宮平滑筋腫、卵巣チョコレート嚢胞及び髄膜腫の発現又は悪化については、特に注意を払って調査するため、重点調査項目に設定された。また、エストロゲンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが報告されていることから、

骨塩量も重点調査項目に設定された。申請者は、以下のように説明した。なお、当該調査において、髄膜腫の発現はみられなかった。

血栓症の発現に関しては、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状を示唆する所見も含めて調査し、該当所見ありとされた症例は、安全性解析対象症例において6例であり、他に報告事象名（脳梗塞）から血栓症ありと判断された症例が1例収集された。このうち、本剤との因果関係が否定できない重篤な事象は、横静脈洞血栓症（転帰は軽快）、脳梗塞（転帰は不明）及び視力低下（転帰は不明）各1件であった。また、報告事象名（左横静脈洞血栓症1例及び脳梗塞1例）から血栓症と判断された症例は2例であった。血栓症については、本剤承認時より添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起しており、さらに平成26年2月に卵胞ホルモンと黄体ホルモンの混合製剤共通の改訂として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の記載を改め、更なる注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

子宮平滑筋腫の発現又は悪化が認められた症例は、安全性解析対象症例において37例であった。このうち本剤との因果関係が否定できなかったのは33例であり、発現率は1.9%（33/1,733例）であった。「子宮内膜症に伴う月経困難症」患者を対象とした使用成績調査における子宮平滑筋腫の発現又は悪化の発現率0.5%（20/4,081例）と比べて高かったが、使用成績調査より投与期間が長いために検出頻度が増したためと考えた。重篤と判定した事象は、子宮平滑筋腫5件（転帰は回復又は軽快4件、未回復1件）及び貧血1件（転帰は未回復）であった。当該33例のうち、子宮平滑筋腫を合併している症例の割合は45.5%（15/33例）と高かった。子宮平滑筋腫を合併する患者については、本剤投与の有無にかかわらず筋腫が増大する可能性は否定できないが、本剤の添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項においても、「子宮筋腫のある患者」について注意喚起を行っている。当該調査においても、子宮平滑筋腫を合併していた患者を含め、子宮平滑筋腫の発現又は悪化が認められた後の投与継続の判断は発現事象の重篤性や患者の状態等を考慮して適切になされていたことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

卵巣チョコレート嚢胞の増大又は悪化を疑わせる症状が発現した症例は、安全性解析対象症例において21例であった。このうち本剤との因果関係が否定できなかったのは15例であり、発現率は0.9%（15/1,733例）であった。「子宮内膜症に伴う月経困難症」患者を対象とした使用成績調査における卵巣チョコレート嚢胞の増大又は悪化の発現率は0.9%（38/4,081例）と大きな差はなかった。重篤と判定した出血性卵巣嚢胞は3件であり、転帰は、回復1件、未回復1件及び不明1件であった。卵巣チョコレート嚢胞については、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行っている。当該調査において卵巣チョコレート嚢胞の増大又は悪化を疑わせる症状が発現した症例の患者背景に特段の傾向は認められず、症状がみられた後の投与継続の判断は、発現事象の重篤性や患者の状態等を考慮して行われていたことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

骨塩量について、当該調査では、本剤初回処方時（使用成績調査開始時）18歳未満の場合を骨塩量測定の対象としていたが、実際に骨塩量が測定されたのは18歳以上の5例であり、「子宮内膜症に伴う月経困難症」患者を対象とした使用成績調査から当該調査へ移行した15歳未満の症例3例の骨塩量は測定されていなかった。今後、本剤を処方・投薬される医師及び薬剤師へ「再審査のまとめ」として情報提供を行い、本剤の更なる適正使用の徹底・促進に努める。

### 3-2 有効性

安全性解析対象症例 1,733 例のうち、有効性の判定結果が判定不能又は未記載 75 例及び調査対象外症例<sup>1)</sup> 1 例の計 75 例（重複あり）を除外した 1,658 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価は、「子宮内膜症に伴う月経困難症」患者を対象とした使用成績調査における評価方法と同様、担当医師により、月経困難症の程度（スコア）の推移を参考に、「有効」、「無効」及び「判定不能」の 2 段階 3 区分で判定された。有効性解析対象症例 1,658 例において「判定不能」と評価された症例はなく、「有効」及び「無効」と評価された症例はそれぞれ 1,639 例及び 19 例であり、有効率（有効性解析対象症例数に対する「有効」と評価された症例数の割合（%））は 98.9%（1,639/1,658 例）であった。申請者は、本剤の長期使用時の有効性について以下のように説明した。当該調査の有効性解析対象症例に関して、使用成績調査における 7 周期目（使用成績調査から当該調査へ移行した症例の 7 周期目のデータ）、当該調査における 19 周期目、31 周期目及び 37 周期目の有効率はそれぞれ、99.9%（687/688 例）、100.0%（373/373 例）、99.6%（237/238 例）及び 100.0%（201/201 例）であった。いずれの周期においても 90%以上の高い有効率が示されており、本剤を長期的に使用したときの有効性が確認できたと考える。

以上より、申請者は、本剤を長期使用した時の安全性及び有効性について特段の問題はみられなかったと説明し、機構は、これを了承した。

### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、機構に報告された重篤な副作用は、「子宮内膜症に伴う月経困難症」患者を対象とした使用成績調査 41 例 54 件、「機能性月経困難症」患者を対象とした使用成績調査 1 例 1 件、特定使用成績調査 16 例 16 件及び自発報告 90 例 107 件の計 148 例 178 件であったが、このうち 1 例 1 件（子宮平滑筋腫）は再審査期間終了後に副作用ではないことが判明し、取下げられた。本剤の製造販売後調査において収集され、再審査期間終了後に機構に報告された重篤な副作用 9 例 10 件（「機能性月経困難症」患者を対象とした使用成績調査 1 例 1 件、特定使用成績調査 8 例 9 件）を加えた計 155 例 187 件について、申請者は以下のように説明した。

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は 132 例 153 件であり、転帰の内訳は、回復 55 件、軽快 45 件、未回復 13 件、回復したが後遺症あり 5 件、不明 35 件であった。4 件以上認められた重篤な副作用とその発現件数は、脳梗塞及び深部静脈血栓症が各 12 件、血栓症が 9 件、出血性卵巣嚢胞が 8 件、子宮平滑筋腫及び貧血が各 7 件、乳癌及び悪心が各 6 件、高血圧及び肺塞栓症が各 5 件及び静脈血栓症が 4 件であった。

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は 29 例 34 件認められ、その内訳は視力低下が 3 件、イレウスが 2 件、腹膜炎、肺炎、扁桃炎、子宮頸部腺癌、顆粒球減少症、白血球減少症、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、パニック障害、脳出血、味覚異常、意識消失、視野欠損、視力障害、過換気、肺塞栓症、脂肪肝、結節性紅斑、筋痙縮、椎間板突出、出血性膀胱炎、腎機能障害、子宮頸部上皮異形成、腺筋症、21 トリソミー、突然死、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、白血球数増加及び糖鎖抗原 125 増加が各 1 件であった。転帰の内訳は、回復 14 件、軽快 6 件、未回復 1 件、死亡 2 件、不明 11 件であり、このうち転帰が死亡とされた 2 例 2 件については以下のとおりである。

突然死の 1 例（48 歳）は、警察から医師に死亡の連絡があった症例であり、死亡に至る経緯を含め詳細な情報及び医師の意見は得られておらず、本剤との因果関係を評価することは困難であった。肺塞栓症を発現した 1 例（38 歳）は、本剤を他剤（デソゲストレル/エチニルエストラジオ

ール錠)に切り替え、1周期目の投与中であつた。本剤投与中止26日後に肺塞栓が発現し、その1週間後に死亡した。医師は、喫煙歴をリスクファクターに挙げるとともに、服用中である他剤との因果関係が大きいと考えており、他剤及び喫煙歴の影響も考えられることから、本剤との因果関係は低いと判断した。以上より、死亡例で認められた副作用と本剤との明確な因果関係は認められず、使用上の注意の改訂は必要ないと考えた。

その他の未知・重篤な副作用に関して、視力低下及びイレウスについては、他の要因の影響も考えられること、及び情報が不十分であり本剤との関連性が明確でないことから、使用上の注意への追加記載は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。その他の副作用については、発現件数が各1件と少なく、本剤以外の要因の影響が考えられること、十分な情報が得られていないこと等から、使用上の注意への追加記載は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

再審査期間中及び再審査期間終了後に本剤の製造販売後調査において収集された再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は225例261件(重篤な副作用を含む)であり、申請者は以下のように説明した。5件以上収集された副作用とその発現件数は、筋痙縮が13件、糖鎖抗原125増加が10件、脱毛症及び腺筋症が各9件、筋骨格硬直が7件、皮膚乾燥、月経前症候群及び鼻出血が各6件及び味覚異常が5件であつた。各副作用を発現した症例について個別に検討したが、本剤との関連性が強く疑われる症例の集積は少なく、他は本剤投与との時間的関連性が明確でない症例、本剤以外の要因関与の可能性のある症例、十分な情報が得られていない症例等であることから、使用上の注意の改訂は必要ないと判断した。

また、再審査期間終了後、平成28年1月31日までに機構へ新たに報告された重篤な副作用(自発報告)は、180例229件であつた。使用上の注意から予測できる重篤な副作用は161例197件であり、主な副作用とその発現件数は、深部静脈血栓症が46件、肺塞栓症が36件、脳梗塞が24件、血栓症が17件及び四肢静脈血栓症が11件であつた。転帰死亡の重篤な副作用は5例5件(肺塞栓症が3件、肺動脈血栓症及び死亡が各1件)であつた。使用上の注意から予測できない重篤な副作用(転帰死亡を除く)は25例27件であり、その内訳はフィブリンDダイマー増加が3件、視野欠損、脳出血及び筋骨格硬直が各2件、子宮頸部上皮異形成、ループス腎炎、急性膵炎、狭心症、筋力低下、結節性紅斑、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球数減少、構音障害、甲状腺癌、骨髄浮腫症候群、四肢麻痺、子宮癌、子宮内膜増殖症、視力障害、頭蓋内動脈瘤、乳頭痛及び顆粒球減少症が各1件であつた。本剤との関連性が強く疑われる症例の集積により、筋痙縮、脱毛症、フィブリンDダイマー増加、筋骨格硬直、多汗、結節性紅斑及び振戦について、「その他の副作用」の項へ追記することとした。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後、平成28年1月31日までに感染症報告はなかつた。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用報告はなかつた。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

国内においては、再審査期間中及び再審査終了後の平成28年6月までに緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置はとられていない。

2016年3月現在、本邦以外に本剤が承認、販売されている国はないが、本剤と同一有効成分及び同含量である製剤が米国において1974年10月に承認され、1980年1月に販売されている。

再審査期間中に海外における措置が1件報告された。エチニルエストラジオールとドロスピレノンの配合剤における静脈血栓塞栓症のリスクは、第2世代と第3世代の低用量経口避妊薬（以下、「ピル」）の中間であり、当初推定されていた値より若干高かったという新たな疫学研究結果が報告されたことを受け、欧州医薬品庁（EMA）の欧州医薬品委員会（CHMP）のファーマコビジランス作業部会（PhVWP）は、当該製品の製品情報概要に反映することが妥当であるとの見解を公表したというものである。申請者は、以下のように説明した。当該措置報告の対象薬剤は、エチニルエストラジオールは本剤と同一であるが、もう一つの配合成分である黄体ホルモンの種類が異なっている。また、本剤の添付文書の「その他の注意」の項において「外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0倍高くなる」との報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊薬服用開始の最初の1年間において最も高くなる」との報告がある。」と記載しており、現時点では使用上の注意の改訂は必要ないと判断した。今後も同様の情報収集に努める。

再審査申請後に海外における措置が2件報告され、申請者は以下のように説明した。1件は、米国食品医薬品局（FDA）の MedWatch に、エチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬に関して、喫煙による重篤な心血管障害リスクの増加に関連する警告が「枠囲み警告」として追記されたものであり、もう1件は、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬及びエチニルエストラジオールを含有する経皮避妊薬に関して、血栓疾患のリスクの増加に関連する警告が「警告及び使用上の注意」として追記されたものである。喫煙による心血管障害リスクについては、本剤の添付文書において、「35歳以上で1日15本以上の喫煙者」は「禁忌」に設定して注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと判断した。一方、血栓疾患リスクについては、掲載内容を反映して、平成28年4月に添付文書の「その他の注意」の項に「さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高い」との報告がある。」を追記した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告された研究報告はなかったが、再審査期間終了後に再審査期間を対象とした遡及調査により6件の研究報告が報告された。申請者は以下のように説明した。

1件は、成熟雄ラットに gossypol とステロイドホルモン（エチニルエストラジオールを含有）又はステロイドホルモンを投与したとき、精子形成が有意に抑制されたとの報告である。1件は、生後1～11日後の新生雄ラットにエチニルエストラジオールを投与したとき、生殖器に器質的な影響を及ぼし、さらに高用量で陰茎奇形と不妊症をもたらしたとの報告である。本剤の効能・効果は月経困難症であり、投与対象は女性であるが、以上の2件は生殖能への影響の可能性を示す論文であったことから報告した。

1件は、閉経期ホルモン療法の影響を乳癌患者及び非乳癌患者との比較から検討した大規模ケースコントロール研究の結果、ホルモン療法による乳癌発症リスクは乳癌の組織学的タイプあるいはホルモン療法のタイプにより異なっていたという報告である。1件は、過去に乳癌の治療を受けた女性をホルモン療法による治療を受ける患者と受けない患者に分け、再発乳癌の発症を追跡調査したところ、ホルモン療法による治療を受けた患者で再発乳癌の発症率が高かったという報告である。1件は、ヌードマウスを用いた検討結果から、ホルモン療法又は経口避妊によりプロ

ゲスチンを摂取することが、潜在している腫瘍細胞の増殖を刺激し、乳癌発症リスクを上げる可能性が示唆されたとする報告である。1件は、乳癌と診断された女性を対象に、酢酸ノルエチステロン（以下、「NETA」）の用量と投与経路が乳癌リスクに影響するか検討した症例対象研究において、連続的なNETA投与は周期的投与に比べて乳癌発症リスクが高い傾向が認められたが、NETAの用量と投与経路により乳癌のリスクは変化しなかったとする報告である。本剤の乳癌のリスクに関しては、添付文書の「禁忌」の項に「エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕」と記載していること、「使用上の注意」の「慎重投与」の項において乳癌の既往歴のある患者、家族歴又は乳房に結節のある患者に対し注意喚起していること、及び「重要な基本的注意」の項において、定期的な乳房、子宮等の検査及び自己検診を促していることから、使用上の注意の改訂は必要ないと判断した。

また、遡及調査後に、再審査期間中に公表された研究報告4件が機構へ報告され、申請者は以下のように説明した。

1件は、ダルナビルと低用量のリトナビルの併用が経口避妊薬（エチニルエストラジオールとノルエチステロンの配合剤）の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、HIV陰性健康女性を対象にクロスオーバー試験を実施したところ、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）、最低血漿中濃度（ $C_{min}$ ）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が低下したという報告である。添付文書の「相互作用」において、ダルナビル又はリトナビルとの併用については注意喚起しているが、平成28年4月に機序として「リトナビルは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。」を記載する等、一部改訂を行った。

1件は、リトナビル又はVicriviroc（本邦未発売）との併用が経口避妊薬（エチニルエストラジオールとノルエチステロンの配合剤）の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、健常女性を対象にクロスオーバー試験を実施したところ、リトナビルとの併用又は、リトナビル及びVicrivirocとの併用により、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態への影響（ $C_{max}$ 及びAUCの低下）がみられたという報告である。HIV感染症治療薬との相互作用については添付文書で既に注意喚起しており、当該報告を元にした新たな対応は不要と判断した。

1件は、経口避妊薬による静脈血栓症リスクは、エチニルエストラジオール含有量の増加に伴い高まること、及びドロスピレノン配合の経口避妊薬で高いことについての報告である。本剤による血栓症のリスクについては添付文書で注意喚起しており、当該報告を元にした新たな対応は不要と判断した。

1件は、海外での大規模疫学研究により、経口避妊薬を1周期（4週間）又はそれ以上の休薬期間において再度服用を開始すると、使用開始後数か月間の静脈血栓塞栓症の高い発症リスクを再びもたらすとの報告であり、平成28年4月に添付文書の「その他の注意」の項に追記した（「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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