

再審査報告書

平成 31 年 1 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ルナベル配合錠 ULD
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	平成 25 年 6 月 28 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ルナベル配合錠 ULD（以下、「本剤」）について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

本剤に関して、表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤を使用した月経困難症患者に対する使用実態下での安全性及び有効性を把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	月経困難症患者
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 28 年 6 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤処方時から投与 6 周期終了時まで
実施施設数	414 施設
収集症例数	1,866 例
安全性解析対象症例数	1,641 例
有効性解析対象症例数	1,355 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象 1,641 例のうち、355 例に 456 件の副作用がみられ、本調査で認められた主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 21.6%（355/1,641 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 94.9%（241/254 例）に比べて高くなかった。承認時までの臨床試験と比べて、副作用発現割合に違いはあるものの、発現割合の高い副作用の種類に大きな違いはなかった。また、本剤服用各周期における副作用の発現状況を検討した結果、服用期間が長くなるにつれて副作用発現が増加する傾向はなく、著しく発現が増加する副作用もなかった。

表 2 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (0.3)
子宮平滑筋腫	5 (0.3)
神経系障害	46 (2.8)
頭痛	29 (1.8)

感覚鈍麻	8	(0.5)
浮動性めまい	6	(0.4)
胃腸障害	48	(2.9)
悪心	39	(2.4)
嘔吐	5	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	12	(0.7)
四肢痛	9	(0.5)
生殖系および乳房障害	238	(14.5)
不正子宮出血	203	(12.4)
無月経	31	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	36	(2.2)
浮腫	12	(0.7)
倦怠感	9	(0.5)
胸痛	7	(0.4)
末梢性浮腫	5	(0.3)

MedDRA/J version 20.0

不正性器出血が、本剤開始前、投与3周期終了時及び投与6周期終了時に認められた症例の割合は、それぞれ12.7% (203/1,595例)、17.0% (135/795例) 及び10.4% (57/548例) であった。本剤投与後に発現した不正性器出血はいずれも非重篤であり、本剤投与後に著しい発現増加は認められなかった。また、安全性解析対象1,641例中、中止例は667例（他剤に切り替えた中止例を205例含む）であった。主な切替え理由は不正性器出血が35.1% (72/205例)、その他の有害事象の発現が34.6% (71/205例) であり、主な切替え薬剤はルナベル配合錠LD (43.4% (89/205例)) であった。他剤へ切り替えた症例のうち、切替え後の来院があった179例では、多くの症例で改善傾向が認められた。

本剤服用前に器質的病変が「有」及び「無」の症例はそれぞれ400例及び905例であった。器質的病変が「有」であった400例のうち、病変の増悪が確認された症例の割合は、投与3周期終了時及び投与6周期終了でそれぞれ1.5% (3/197例) 及び2.5% (4/161例) であった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は86例116件、予測できない重篤な副作用は37例40件、予測できない非重篤な副作用は287例344件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数5件以上の副作用は表3のとおりであった。添付文書の「その他の副作用」の項に網膜血流障害による視力障害を記載し、注意喚起していたが、視力障害及び類似事象（視力低下、視野欠損等）について本剤との関連性が疑われる症例が集積しており、血栓症が否定される症例も認められていることから、同項の記載を視覚障害（視力低下、視野欠損等）に変更し、注意喚起することとした。また、抑うつ気分、抑うつ症状等についても、本剤との関連性が疑われる症例が集積して

いることに加え、本剤と同有効成分の配合剤では投与薬剤との関連性が強く疑われる症例も認められていることも踏まえ、添付文書に追記して注意喚起することとした。その他の副作用については、十分な情報が得られていない症例や他の要因の影響も考えられる症例等が多く、本剤との関連性が強く疑われる症例は集積していないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後同様の情報収集に努める。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	322	384	37	40	287	344
感染症および寄生虫症	60	60	4	4	56	56
ウイルス性上気道感染	44	44	0	0	44	44
免疫系障害	12	12	1	1	11	11
季節性アレルギー	9	9	0	0	9	9
精神障害	22	24	0	0	22	24
抑うつ気分	7	7	0	0	7	7
抑うつ症状	5	5	0	0	5	5
神経系障害	27	30	6	7	21	23
構語障害	9	9	0	0	9	9
眼障害	31	37	3	3	28	34
眼痛	8	9	0	0	8	9
視力障害	4	5	0	0	4	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30	36	2	2	28	34
咳嗽	8	8	0	0	8	8
口腔咽頭痛	9	9	0	0	9	9
筋骨格系および結合組織障害	52	54	0	0	52	54
関節痛	13	14	0	0	13	14
筋力低下	10	10	0	0	10	10
筋肉痛	13	13	0	0	13	13
四肢不快感	7	7	0	0	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	23	25	3	3	21	22
不快感	5	5	0	0	5	5
歩行障害	6	6	1	1	5	5

MedDRA/J version 20.0

5. 有効性

使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

月経困難症の程度（スコア）は、表4に示す基準で調査担当医師により評価された。その推移は表5に示すとおりであった。本剤の承認時までに実施された月経困難症を対象とした第Ⅲ相比

較臨床試験における本剤投与前及び投与3周期終了時のスコア（平均値±標準偏差、以下同様）（症例数）はそれぞれ 2.0 ± 0.6 （105例）及び 0.9 ± 0.7 （99例）であり、投与3周期終了時の変化量は -1.0 ± 0.8 であった。本調査において、承認時までの臨床試験と同様、本剤による月経困難症の程度（スコア）の減少が示唆された。

表4 月経困難症の程度（スコア）の基準

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

表5 月経困難症の程度（スコア）の推移

	投与前	投与3周期終了時	投与6周期終了時
症例数	1,060	897	632
スコア	1.8 ± 0.7	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.6
変化量	—	-1.2 ± 0.8	-1.4 ± 0.8

また、月経困難症の程度（スコア）の推移を参考に、調査担当医師が本剤の有効性を「有効」、「無効」又は「判定不能」で評価した。その結果、有効性解析対象1,355例のうち、「有効」であった症例は1,282例、「無効」であった症例は73例であり、「有効」と評価された症例の割合（有効率）は、94.6%（1,282/1,355例）であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、出荷停止等の措置は実施していない。なお、有効性及び安全性に影響を与える回収ではないが、本剤の市販ロットを用いた安定性試験でエチニルエストラジオール（以下、「EE」）の含量が低下する傾向が確認され、本剤の使用期限内に承認規格を下回る可能性があったことから、平成26年8月に流通していた全ロット製品を予防的に自主回収した。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は3件、研究報告は28件であった（表6）。再審査申請時点で対応中の事案はない。

表6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が、norgestimate と EE との配合経口避妊薬の添付文書の「Boxed Warning」に喫煙による重篤な心血管障害リスクの増加を追記することを MedWatch に掲載（平成27年7月） ② FDA がノルエチステロンと EE との配合経口避妊薬及び norelgestromin と EE との配合経皮避妊薬の添付文書の「Warning and Precautions」に血栓疾患及びその他の血管障害を追記することを MedWatch に掲載（平成27年10月） ③ 英国において、CMDh（相互認証方式及び分散審査方式の調整グループ）が、EE を含有する混合ホルモン性避妊薬に関して、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir（ribavirin 併用/非併用）製剤との相互
------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	作用について禁忌に含めることを勧告（平成29年1月）
研究報告※	<ul style="list-style-type: none"> ① 経口避妊薬の使用と静脈血栓症リスクに関する報告（6件） ② EEに曝露した妊娠中ラットの子孫に乳腺腫瘍の発生頻度、奇形の発生数が増加したとの報告（2件） ③ 経口避妊薬と潰瘍性大腸炎及びクローン病の発症リスク、進行リスクの関連性についての報告（2件） ④ ホルモン療法による乳癌リスク亢進機序について、細胞増殖及びモデルマウスの腫瘍増殖により検討した報告（平成26年8月） ⑤ 閉経後のホルモン療法と卵巣癌リスクに関する報告（平成27年3月） ⑥ 経口避妊薬と併用可能性のある薬剤（リファンピシン、リトナビル等）との相互作用に関する報告（6件）

※ 同有効成分のルナベル配合錠 LD の再審査時に評価済みの10件を除く。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、上述の視力障害関連事象及び抑うつ関連事象以外は現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上