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 オーソ M-21 錠 ② オーソ 777-21 錠
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	①②ヤンセン ファーマ株式会社
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 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。 ② 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に白色錠を 7 日間、淡橙色錠を 7 日間、橙色錠を 7 日間、この順番で計 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 11 年 6 月 16 日
再審査期間	10 年
備考	*「オーソ M-21」及び「オーソ 777-21」は、平成 18 年 12 月 6 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、「オーソ M-21 錠」及び「オーソ 777-21 錠」に変更された。 「オーソ 777-28」（ヤンセンファーマ株式会社）については、平成 17 年 8 月 8 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

オーソ M-21 錠、オーソ 777-21 錠及びオーソ 777-28（以下、「本剤」という。）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、中央登録方式にて平成 11 年 9 月から平成 17 年 10 月までに調査予定症例数をオーソ M-21 錠で 3,000 例、オーソ 777-21 錠とオーソ 777-28 を併せて 3,000 例として実施された。しかし、調査期間中に予定症例数の確保が困難であったため、平成 14 年 9 月に登録期間及び調査期間の 3 年間延長、平成 17 年 4 月に登録期間の 2 年延長が行われ、最終的に平成 11 年 9 月から平成 20 年 10 月までに全国 192 施設から 1,606 例（オーソ M-21 錠）及び全国 166 施設から 1,432 例（オーソ 777-21 錠 327 例、オーソ 777-28 1,105 例）が収集されたが、目標症例数を確保することができなかった。なお、申請者は、平成 17 年 6 月に持田製薬株式会社へ販売委託を行った後に、オーソ M-21 錠、オーソ 777-21 錠の全納入施設に対して調査の協力依頼を再度行い、再審査期間内に可能な限り症例を収集すべく対応を行ったものの、目標症例数を確保することができなかったと説明した。

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

【オーソ M-21 錠】

本調査は、プロスペクティブ調査で実施されたが、輸入承認書の記載と一部異なる着色剤を使用した製品が出荷されたことにより平成 14 年 9 月から同年 10 月 21 日の間に製品回収が行われ、平成 15 年 2 月 17 日に販売が再開された。しかし、調査開始日（平成 15 年 4 月 1 日）が販売開始日と同日にできなかったため、販売開始日（平成 15 年 2 月 17 日）から平成 15 年 3 月 31 日の間にオーソ M-21 錠の服用を開始した症例については、レトロスペクティブ調査が実施された。収集された 1,606 例のうち、初診以降来院しなかった症例 200 例、初回処方日から 14 日以内の登録受付なし 176 例等の計 409 例が除外され、1,197 例が安全性解析対象症例とされた。なお、安全性解析対象除外症例に該当する症例のうち、副作用が発現した症例（27 例）は安全性解析対象症例として取り扱われた。安全性解析対象症例 1,197 例のうち、レトロスペクティブ症例は 26 例（2.2%）、プロスペクティブ症

例は 1,171 例（97.8%）であった。また、調査方式別での副作用発現率が検討されたが、プロスペクティブ症例は 19.0%（223/1,171 例）、レトロスペクティブ症例は 26.9%（7/26 例）であった。以下の集計は調査方式により区別することなく合算して実施された。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 19.2%（230/1,197 例、308 件）であり、承認時の国内第Ⅲ相試験での副作用発現率 25.4%（132/519 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は、生殖系及び乳房障害が 11.7%（140 例）と最も高く、次いで胃腸障害 3.8%（46 例）、臨床検査 2.3%（27 例）の順であった。副作用の種類別では、副作用発現率の高い順に不正子宮出血 8.9%（106 例）、悪心 3.5%（42 例）、消退出血不規則 1.4%（17 例）、頭痛 1.2%（14 例）、嘔吐 1.1%（13 例）であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、BMI、基礎疾患の有無、既往歴の有無、喫煙歴及び服用中の喫煙の有無、経口避妊剤服用歴の有無、オーソ M-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤服用歴の有無、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、併用薬剤の有無、服用期間が検討された。その結果、基礎疾患の有無、既往歴の有無、経口避妊剤服用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 30.7%（66/215 例）で、基礎疾患無の症例 16.7%（164/982 例）に比べ有意に高かった。基礎疾患有の症例において認められた主な副作用は、不正子宮出血 14.0%（30 例）、悪心 6.1%（13 例）、頭痛 3.7%（8 例）、消退出血不規則 1.9%（4 例）、高血圧、嘔吐各 1.4%（3 例）で、基礎疾患無の症例に認められた主な副作用は不正子宮出血 7.7%（76 例）、悪心 3.0%（29 例）、消退出血不規則 1.3%（13 例）、嘔吐 1.0%（10 例）、体重増加 0.7%（7 例）、頭痛 0.6%（6 例）であり、各層において主な副作用の種類は同様の傾向で、基礎疾患有の症例において副作用の種類に特別な発現傾向は認められなかった。主な基礎疾患は、子宮内膜症 87 例、子宮筋腫 43 例、子宮腺筋症 14 例、月経困難症 8 例、うつ病 7 例であった。子宮内膜症及び子宮筋腫を有する症例で不正子宮出血が多く発現していた。子宮筋腫の患者では不正子宮出血を起こしやすいことが知られており、子宮内膜症の患者では子宮筋腫を合併していることが多いと報告されている（*日本産科婦人科学会雑誌*;52(9),273-277,2000）。したがって、その要因により副作用発現率に影響を及ぼしたものと考える。なお、子宮筋腫を基礎疾患として有する症例 43 例のうち、18 例で 22 件（主な副作用（件数）：不正子宮出血（9）、悪心（2）、消退出血不規則（2））の副作用が認められた。

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 31.6%（48/152 例）で、既往歴無の症例 17.4%（182/1,044 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 13.2%（20 例）、悪心 5.9%（9 例）、頭痛、嘔吐各 3.3%（5 例）、消退出血不規則 2.6%（4 例）、高血圧、四肢痛各 1.3%（2 例）で、既往歴無の症例に認められた主な副作用は不正子宮出血 8.2%（86 例）、悪心 3.2%（33 例）、消退出血不規則 1.3%（13 例）、頭痛 0.9%（9 例）、嘔吐 0.8%（8 例）であり、各層において主な副作用の種類は同様の傾向であった。主な既往歴は子宮内膜症 31 例、子宮筋腫 14 例、虫垂炎術後 9 例、虫垂炎、卵巣嚢腫術後各 7 例であった。既往歴有の症例で副作用発現率に影響した要因は特定できなかったが、既往歴有の症例又は特定の既往歴有の症例に特異的に発現している副作用は認められなかった。

経口避妊剤服用歴の有無別の副作用発現率について、経口避妊剤服用歴有の症例は 24.5%（80/327 例）で、経口避妊剤服用歴無の症例 17.4%（149/858 例）に比べ有意に高かった。経口避妊剤服用歴有の症例で認められた主な副作用は、不正子宮出血 11.9%（39 例）、悪心、消退出血不規則各 2.1%（7 例）、高血圧 1.2%（4 例）、過少月経 0.9%（3 例）で、経口避妊剤服用歴無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 7.8%（67 例）、悪心 4.1%（35 例）、頭痛、嘔吐各 1.3%（11 例）、消退出血不規則 1.2%（10 例）であり、各層において主な副作用の種類は同様の傾向であった。経口避妊剤服用歴有の症例を更にオーソ M-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤有無別に検討したところ、副作用発現

率に差は認められなかった。経口避妊剤服用歴有の症例で副作用発現率に影響した要因を特定できなかったが、経口避妊剤服用歴有の症例において特異的に発現している副作用は認められなかった。

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 39.5%（49/124 例）で、併用薬剤無の症例 17.2%（179/1,038 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 16.9%（21 例）、悪心 12.9%（16 例）、頭痛、消退出血不規則各 4.0%（5 例）で、併用薬剤無の症例に認められた主な副作用は不正子宮出血 8.2%（85 例）、悪心 2.5%（26 例）、消退出血不規則 1.2%（12 例）であり、各層において主な副作用の種類は同様の傾向であった。併用薬剤の種類は、解熱鎮痛消炎剤 31 例、漢方製剤 22 例、催眠鎮静剤・抗不安剤、精神神経用剤各 19 例、その他の消化器官用薬 11 例、鎮けい剤 10 例等であった。その他の消化器官用薬を併用していた症例の副作用発現率が 63.6%（7/11 例）と非常に高かったが、最も多くみられた副作用は悪心（7 件）で、主な併用理由は悪心の治療目的であった。また、解熱鎮痛消炎剤を併用していた 31 例中 23 例、鎮けい剤を併用していた 10 例中 9 例は月経異常歴として月経困難症を有する症例で、主な併用理由は月経痛の鎮痛目的であった。月経困難症の随伴症状として悪心、頭痛が知られていること、また、月経困難症の原因として子宮筋腫を有している場合も少なくなく、子宮筋腫の患者では不正子宮出血を起こしやすいことから、これらが副作用発現率に影響を及ぼした可能性があると考える。

【オーソ 777-21 錠及びオーソ 777-28】

当初、本調査はオーソ 777-28 を調査対象薬剤としてプロスペクティブ調査で実施されたが、輸入承認書の記載と一部異なる着色剤を使用した製品が出荷されたことにより、平成 14 年 9 月 12 日から平成 14 年 10 月 21 日の間に製品回収が行われた。その後、オーソ 777-28 は再販せず、平成 17 年 8 月 8 日付で承認整理された。オーソ 777-28 に代わり、オーソ 777-21 錠の販売が平成 15 年 2 月 17 日より開始された。オーソ 777-21 錠とオーソ 777-28 は有効成分が同一の 3 相性経口避妊剤であり、オーソ 777-28 は 7 日分のプラセボ錠を含むが、オーソ 777-21 錠はプラセボ錠を含まない製剤である。オーソ 777-21 錠についてもプロスペクティブ調査が実施されたが、調査開始日（平成 15 年 4 月 1 日）が販売開始日と同日にできなかったため、販売開始日の平成 15 年 2 月 17 日から平成 15 年 3 月 31 日の間にオーソ 777-21 錠の服用を開始した症例については、レトロスペクティブ調査として実施された。収集された 1,432 例のうち、初診以降来院しなかった症例 204 例、初回処方日から 14 日以内の登録受付なし 177 例等の計 418 例が除外され、1,014 例（オーソ 777-21 錠 241 例、オーソ 777-28 773 例）が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 1,014 例のうち、レトロスペクティブ症例は 13 例（1.3%）、プロスペクティブ症例は 1,001 例（98.7%）であった。以下の集計は調査方式により区別することなく合算して実施された。また、プラセボ錠の有無別の副作用発現率は、オーソ 777-21 錠は 19.5%（47/241 例）、オーソ 777-28 は 16.0%（124/773 例）であった。

副作用発現率は 16.9%（171/1,014 例、235 件）であり、承認時の国内第Ⅲ相試験での副作用発現率 42.0%（262/624 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は、生殖系及び乳房障害 9.7%（98 例）と最も高く、次いで胃腸障害 3.9%（39 例）、臨床検査 2.4%（24 例）の順であった。副作用の種類別では、副作用発現率の高い順に不正子宮出血 7.4%（75 例）、悪心 3.8%（38 例）、乳房痛 0.9%（9 例）、嘔吐、月経困難症及び消退出血不規則各 0.8%（8 例）、頭痛 0.7%（7 例）であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、BMI、基礎疾患の有無、既往歴の有無、喫煙歴及び服用中の喫煙の有無、経口避妊剤服用歴の有無、オーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤服用歴の有無、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、併用薬剤の有無、服用期間が検討された。その結果、基礎疾患の有無、既往歴の有無、経口避妊剤服用歴の有無、オーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤服用歴の有無、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 27.8%（25/90 例）で、基礎疾患無の症例 15.8%（146/922 例）に比べ有意に高かった。基礎疾患有の症例において認められた主な副作用は、不正子宮出血 13.3%（12 例）、悪心 6.7%（6 例）、嘔吐 2.2%（2 例）で、基礎疾患無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 6.8%（63 例）、悪心 3.5%（32 例）、乳房痛 1.0%（9 例）、月経困難症及び消退出血不規則各 0.8%（7 例）であった。各層において主な副作用の種類は同様の傾向で、基礎疾患有の症例において副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。主な基礎疾患は、子宮内膜症 21 例、子宮筋腫 10 例、月経困難症 9 例、過多月経及び気管支喘息各 5 例であった。月経困難症、過多月経を呈する場合は、子宮筋腫を有している場合も少なくない。子宮内膜症の患者では子宮筋腫を合併する場合が多いと報告されている（*日本産科婦人科学会雑誌*;52（9),273-277,2000）。子宮筋腫の患者では不正子宮出血を起こしやすいことが知られており、その要因により副作用発現率に影響を及ぼしたものと考える。なお、子宮筋腫を基礎疾患として有する症例 10 例のうち、1 例で 4 件（浮動性めまい、月経困難症、不正子宮出血及び悪心各 1 件）の副作用が認められた。

既往歴の有無別の副作用発現率について、既往例有の症例は 27.3%（35/128 例）であり、既往歴無の症例 15.4%（136/882 例）に比べ有意に高かった。既往歴有の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 7.8%（10 例）、悪心 4.7%（6 例）、頭痛及び体重増加各 2.3%（3 例）、高血圧、嘔吐及び消退出血不規則各 1.6%（2 例）で、既往歴無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 7.4%（65 例）、悪心 3.6%（32 例）、乳房痛 1.0%（9 例）、月経困難症 0.9%（8 例）、嘔吐及び消退出血不規則各 0.7%（6 例）であった。既往歴の有無別において主な副作用の種類は同様の傾向であった。主な既往歴は、虫垂炎 13 例、喘息 9 例、肺炎、子宮内膜症及び卵巣嚢腫術後各 6 例であった。既往歴有の症例で副作用発現率に影響した要因を特定できなかったが、既往歴有の症例に特異的に発現している副作用は認められなかった。

経口避妊剤服用歴の有無別の副作用発現率について、経口避妊剤服用歴有の症例は 22.1%（54/244 例）であり、経口避妊剤服用歴無の症例 15.3%（117/763 例）に比べ有意に高かった。経口避妊剤服用歴有の症例で認められた主な副作用は、不正子宮出血 10.3%（25 例）、悪心 3.7%（9 例）、乳房痛 1.6%（4 例）、頭痛 1.2%（3 例）で、経口避妊剤服用歴無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 6.6%（50 例）、悪心 3.8%（29 例）、嘔吐、月経困難症及び消退出血不規則各 0.9%（7 例）であった。各層において主な副作用の種類は同様の傾向であった。経口避妊剤服用歴有の症例 244 例におけるオーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤有無別に検討したところ、オーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤有無別で副作用発現率（無 19.1%（12/63 例）有 23.2%（42/181 例））に差は認められなかった。経口避妊剤服用歴有の症例で副作用発現率に影響した要因を特定できなかったが、経口避妊剤服用歴有の症例において特異的に発現している副作用は認められなかった。

オーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤服用歴の有無別の副作用発現率について、有の症例は 23.2%（42/181 例）であり、無の症例 15.5%（129/833 例）に比べ有意に高かった。オーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤服用歴有の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 9.9%（18 例）、悪心 3.9%（7 例）、乳房痛 2.2%（4 例）、月経前症候群、乳房不快感及び血中トリグリセリド増加各 1.1%（2 例）で、オーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤服用歴無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 6.8%（57 例）、悪心 3.7%（31 例）、月経困難症 1.0%（8 例）、嘔吐及び消退出血不規則各 0.8%（7 例）であった。オーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤服用歴の有無別において、主な副作用の種類は同様の傾向であった。また、オーソ 777-21 錠服用開始前 3 ヵ月以内の経口避妊剤の種類別でみた副作用発現率について検討したところ、オーソ 777-21 錠と同じ低用量の経口避妊剤からの切り替えに比し、中用量の経口避妊剤からの切り替えの副作用発現率が高かった（中用量 : 26.7%（27/101 例）主な副作用（件数）不正子宮出血（12）、悪心（3）、乳房痛（3）、乳房不快感（2）、低用量 : 16.7%（12/72

例）主な副作用（件数）不正子宮出血（4）、悪心（4）、月経前症候群（2））。中用量から含有ホルモン量が少ない低用量に切り替えたことによって不正子宮出血が起こりやすかったことが、副作用発現率に影響を及ぼしたものと考える。

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 26.6%（17/64 例）であり、過敏性素因無の症例 16.0%（149/933 例）に比べ有意に高かった。過敏性素因有の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 12.5%（8 例）、悪心 9.4%（6 例）、嘔吐、消退出血不規則及び体重増加各 3.1%（2 例）で、過敏性素因無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 7.1%（66 例）、悪心 3.4%（32 例）、乳房痛及び月経困難症各 0.9%（8 例）、嘔吐 0.6%（6 例）であった。過敏性素因の有無別において主な副作用の種類は同様の傾向であった。過敏性素因有の症例の主な素因は、薬物 27 例、食物 12 例、花粉 12 例であった。特定の素因を有する症例で特異的な副作用の発現は認められなかった。過敏性素因有の症例で副作用発現率に影響した要因を特定できなかったが、過敏性素因有の症例に特異的に発現している副作用は認められなかった。

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 24.7%（20/81 例）で、家族歴無の症例 15.7%（140/892 例）に比べ有意に高かった。家族歴有の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 11.1%（9 例）、悪心 3.7%（3 例）、消退出血不規則及び体重増加各 2.5%（2 例）で、家族歴無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 7.1%（63 例）、悪心 3.7%（33 例）、乳房痛 1.0%（9 例）、頭痛、嘔吐及び月経困難症各 0.8%（7 例）であった。家族歴の有無別において主な副作用の種類は同様の傾向であった。家族歴有の疾患は、血栓症 18 例、子宮癌 12 例、乳癌 11 例、その他（高血圧、胃がん、糖尿病等）45 例であった。特定の家族歴を有する症例で特異的な副作用の発現は認められなかった。また、家族歴の疾患と同一の副作用が発現した症例は高血圧の 1 例のみであり、血栓症、乳癌、子宮癌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 23.1%（46/199 例）で、月経異常歴無の症例 15.4%（124/804 例）に比べ有意に高かった。月経異常歴有の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 9.6%（19 例）、悪心 8.5%（17 例）、月経困難症 1.5%（3 例）、高脂血症、高血圧、嘔吐、肝機能異常及び体重増加各 1.0%（2 例）で、月経異常歴無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 6.8%（55 例）、悪心 2.6%（21 例）、乳房痛 1.0%（8 例）、消退出血不規則 0.9%（7 例）、頭痛及び嘔吐各 0.8%（6 例）であった。月経異常歴の有無別において主な副作用の種類は同様の傾向であった。月経異常歴有の主な疾患は、月経不順 98 例、月経困難症 82 例、過多月経 18 例、不正性器出血 5 例であった。特定の月経異常歴を有する症例で特異的な副作用の発現は認められなかった。月経困難症、過多月経を呈する場合、子宮筋腫を有している場合も少なくない。子宮筋腫の患者では不正子宮出血を起こしやすいことが知られており、その要因により副作用発現率に影響を及ぼしたものと考える。

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 44.8%（26/58 例）で、併用薬剤無の症例 15.6%（139/890 例）に比べ有意に高かった。併用薬剤有の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 24.1%（14 例）、悪心 12.1%（7 例）、月経困難症 6.9%（4 例）、嘔吐 3.5%（2 例）で、併用薬剤無の症例に認められた主な副作用は、不正子宮出血 6.6%（59 例）、悪心 3.5%（31 例）、乳房痛 1.0%（9 例）、消退出血不規則 0.8%（7 例）、頭痛 0.7%（6 例）であった。副作用の種類は併用薬剤の有無別において同様の傾向であった。併用薬剤の種類は、催眠鎮静剤・抗不安剤 11 例、解熱鎮痛消炎剤 9 例、精神神経用剤及び漢方製剤各 7 例、混合ホルモン剤 6 例等であった。解熱鎮痛消炎剤、漢方製剤、混合ホルモン剤で副作用発現率が 50%以上であったが、主な副作用は不正子宮出血で、安全性解析対象症例 1,014 例中 75 例（7.4%）に認められた最も発現頻度の高い副作用であった。また、有害事象治療目的等の理由により併用薬剤が投与されている症例、又は併用薬剤服用終了後 1 ヵ月以上経過した後に副作用が発現した症例が多く、併用薬剤服用による副作用発現の影響は低いと考えられる。

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た。

血栓症追跡調査

経口避妊剤服用による静脈血栓塞栓症、脳卒中、心筋梗塞等の血栓症が発現することが知られているため、血栓症若しくは血液検査値異常（ヘマトクリット 45%以上かつ血小板 40 万/mm^3 以上）、下肢の疼痛・浮腫、激しい頭痛、胸痛、急性視力障害等の血栓症を疑わせる症状の発現を認めた場合、血栓症に関する追跡調査が実施された。オーソ M-21 錠の調査において血栓症若しくは血栓症を疑わせる症状が発現した症例は 1 例（網膜静脈閉塞）みられ、発現率は 0.1%（1/1,197 例）であった。一方、オーソ 777-21 錠の調査において 1 例（静脈血栓症）みられ、発現率は 0.1%（1/1,014 例）であった。また、再審査期間中に血栓症若しくは血栓症を疑わせる症状が発現した症例は、前述の 2 例に加え、自発報告から 11 例の計 13 例が収集された。血栓症発現症例 13 例の内訳は、凝固亢進 1 例、深部静脈血栓症 2 例、肺塞栓症 1 例、四肢静脈血栓症 2 例、静脈血栓症 2 例、脳梗塞 4 例、大脳静脈血栓症 1 例であった。このうち重篤な事象は、深部静脈血栓症 2 例、肺塞栓症 1 例、脳梗塞 4 例、網膜静脈閉塞 1 例、大脳静脈血栓症 1 例の計 9 例であった。血栓症発現症例 13 例の転帰は、回復・軽快 7 例、回復したが後遺症あり 3 例、未回復 1 例、不明 2 例であり、致死的な転帰をたどった報告はなかった。なお、血栓症については、オーソ M-21 錠及びオーソ 777-21 錠の添付文書の【禁忌】の項、【使用上の注意】の「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の「1）重大な副作用」及び「8.その他の注意」の項に記載し、既に注意喚起を行っている。特に 40 歳以上、喫煙者、肥満、血圧上昇、体を動かせない状態、血栓性素因のある女性は、血栓症発現のリスク要因であり、オーソ M-21 錠及びオーソ 777-21 錠の添付文書の【禁忌】、【使用上の注意】の「1.慎重投与」あるいは「2.重要な基本的注意」の項に記載し、注意が喚起されている。

以上のことから、現時点においては更なる使用上の注意への反映等の対応は不要と判断し、今後の発現状況をみて対応を検討すると申請者は説明した。

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。一般的に子宮筋腫を有する患者においては、月経時に月経困難症、過多月経等が起こることが知られており（標準産科婦人科学（第 2 版、1994））、本剤を含む低用量経口避妊剤には月経周期の調節の他、月経困難症や過多月経の緩和という副効用が知られている（低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）2005 年 12 月）。このため、本剤を含む低用量経口避妊剤は子宮筋腫を有する患者に認められる諸症状を緩和すると考えられる。一方、本剤の添付文書においては、子宮筋腫を有する患者は禁忌とされているものの、本剤を含む低用量経口避妊剤が子宮筋腫発症のリスクを変化させない（*Br.J.Obstet.Gynecol*:106,857,1999）、あるいは子宮筋腫の増大は認められない（*Minerva Ginecol*:54,253,2002、*Obstet.Gynecol*:85,631,1995）との報告がある。平成 17 年 12 月に日本産科婦人科学会を初めとする 6 団体によって作成された「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）」においても、服用が禁忌となる場合として子宮筋腫を挙げているものの、「学会註」として「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。」と記載されており、WHO 医学適用基準（第 3 版、2004）においても「低用量経口避妊剤の服用により、子宮筋腫が増大することはないと思われる」と記載されている。上記のような背景のもと、医療現場においては、避妊を希望する女性に無症状の子宮筋腫又は有症状で治療が不要な子宮筋腫が認められた場合は、本剤を含む低用量経口避妊剤が使用され、また、有症状で治療が必要とされる子宮筋腫が認められた場合でも、子宮筋腫増悪のリスクと月経困難症や過多月経等の諸症状緩和のベネフィットを勘案し、医師によりベネフィットがリスクを上回ると判断された場合に、本剤を含む低用量経口避妊剤が使用されたものと推察される。

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。

オーソ M-21 錠使用成績調査の安全性解析対象症例 1,197 例において、子宮筋腫を有する症例は 43 例で、このうち副作用は 18 例 22 件に認められた。副作用の発現状況は、不正子宮出血 9 例 9 件、悪心、消退出血不規則各 2 例 2 件、子宮平滑筋腫、頭痛、高血圧、上腹部痛、四肢痛、乳房痛、全身性浮腫、肝機能検査異常、体重増加各 1 例 1 件であった。医師により重篤と判断された副作用はなく、副作用の転帰は、不明 3 例 3 件（子宮平滑筋腫、肝機能検査異常、体重増加）を除き、いずれも回復又は軽快していた。子宮筋腫を有する症例における本剤投与中の子宮筋腫内診の実施状況は、オーソ M-21 錠使用成績調査で 34.9%（15/43 例）であった。一方、超音波検査の実施状況は、オーソ M-21 錠使用成績調査で 2.3%（1/43 例）であった。なお、超音波検査を実施した 1 例は子宮筋腫内診も実施されていた。子宮筋腫を基礎疾患として有する 43 例のうち、子宮平滑筋腫の増悪が 1 例認められた。本症例は、32 歳の女性で、オーソ M-21 錠服用開始前より子宮平滑筋腫があり、オーソ M-21 錠服用開始約 1 年後（14 周期）に超音波検査により筋腫の増大が確認されたが、オーソ M-21 錠の服用は継続された。「MRI 検査にて悪性所見はない」との調査担当医師のコメントがあったが、オーソ M-21 錠服用開始約 2 年後（27 周期）に下腹部痛を訴え、筋腫の増大を認めたためオーソ M-21 錠の服用を終了し、他院へ転院した。転院後の転帰は不明であるが、本事象発現後も転院まで本剤の服用を継続し、調査担当医師は重篤ではないと判断した事象であった。オーソ M-21 錠使用成績調査における副作用発現率は、子宮筋腫有が 41.9%（18/43 例）、子宮筋腫無が 18.4%（212/1,154 例）と子宮筋腫有の副作用発現率が高かった。子宮筋腫を有する症例で副作用が発現した 18 例のうち 9 例に不正子宮出血が認められており、その副作用発現率は 20.9%（9/43 例）で、子宮筋腫を有しない症例における不正子宮出血の副作用発現率 8.4%（97/1154 例）に比較して高かった。子宮筋腫の患者では不正子宮出血を起こしやすいことが知られており（標準産科婦人科学（第 2 版、1994））、副作用発現率に影響を及ぼした要因の一つと考えられた。その他に認められた副作用は悪心、消退出血不規則が各 4.7%（2/43 例）等であるが、症例数も少なく、子宮筋腫を有する症例に特異的に発現している副作用は示唆されなかった。

オーソ 777-21 錠使用成績調査の安全性解析対象症例 1,014 例において、子宮筋腫を有する症例は 10 例で、このうち副作用は 1 例 4 件に認められた。副作用の発現状況（転帰）は、不正子宮出血（未回復）、浮動性めまい（未回復）、悪心（軽快）、月経困難症（軽快）各 1 例 1 件であった。医師により重篤と判断された副作用はなかった。子宮筋腫を有する症例における本剤投与中の子宮筋腫内診の実施状況は、オーソ 777-21 錠使用成績調査で 20.0%（2/10 例）であった。一方、超音波検査を実施した症例はいなかった。子宮筋腫を基礎疾患として有する 10 例で、子宮筋腫の増悪は認められなかった。オーソ 777-21 錠使用成績調査での副作用発現率については、子宮筋腫有が 10.0%（1/10 例）、子宮筋腫無が 16.9%（170/1,004 例）であり、差は認められなかった。オーソ 777-21 錠使用成績調査で認められた重篤な副作用は、既往歴として子宮筋腫を有する症例に子宮平滑筋腫が発現した 1 例である。本症例は 29 歳の女性で、オーソ 777-21 錠服用開始約 3 ヵ月前まで酢酸リュープロレリンにて治療していた。「子宮筋腫の縮小効果の持続目的でオーソ 777-21 錠の服用を開始した」と調査担当医師はコメントしており、オーソ 777-21 錠服用開始 3 ヵ月後（3 周期）に子宮平滑筋腫の増大が確認され、オーソ 777-21 錠の服用を中止した。再び酢酸リュープロレリンにて治療するも、5 ヵ月後に子宮全摘手術施行となった。子宮全摘出により本事象は回復、調査担当医師は「酢酸リュープロレリン投与終了に伴う、筋腫の増大と考える」、「オーソそのものの影響というより、この症例の筋腫が特殊であったと考えている」等とされた症例であった。重篤度について調査担当医師は「軽微」と評価しているが、子宮全摘出を施行しているため、重篤として企業側は判断した。

本剤が子宮筋腫を有する患者に対して禁忌となっているのは、エストロゲンを含む本剤が腫瘍の増強を招くおそれがあると懸念されたためであるが、使用成績調査において子宮筋腫の増大が認められた症例はオーソ M-21 使用成績調査とオーソ 777-21 錠使用成績調査

で各 1 例のみであった。
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、定期的に経腟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る。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。

2-2 有効性

【オーソ M-21 錠】

安全性解析対象症例 1,197 例のうち、有効性評価不能症例 107 例、評価期間不足症例（服用 21 日間未満）27 例、登録違反症例 25 例等 172 例が除外され、1,025 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 区分評価とした。

有効率＝（有効症例数/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

有効性解析対象症例 1,025 例において、有効例は 1,023 例、無効例は 2 例で、有効率は 99.8%であった。また、有効性解析総周期数は 9,937 周期で、パール指数（対 100 婦人年の妊娠率）は 0.24（2/9,937×1,200）であった。無効例の理由はいずれもオーソ M-21 錠の飲み忘れにより妊娠した症例であった。なお、承認時までの臨床試験では、有効性解析対象症例 508 例のうち 505 例が有効、1 例が無効、2 例が評価不能（服用 1 周期のため）で、有効率は 99.4%であった。有効性解析対象周期数は 6,175 周期で、パール指数は 0.19（1/6,175×1,200）であった。なお、有効性解析対象から除外された 172 症例において、オーソ M-21 錠服用中の妊娠の可能性を否定できない症例が 1 例認められた。
以上より、申請者は使用成績調査においてみられた 2 例の無効例は、いずれもオーソ M-21 錠の飲み忘れにより妊娠した症例で、オーソ M-21 錠を継続して服用した症例において避妊効果は認められており、本剤は避妊に対し十分な効果があることが確認されたと説明した。

【オーソ 777-21 錠及びオーソ 777-28】

安全性解析対象症例 1,014 例のうち、有効性評価不能症例 116 例、評価期間不足症例（服用 21 日間未満）35 例、登録違反症例 23 例等 179 例が除外され、835 例（オーソ 777-21 錠 201 例、オーソ 777-28 634 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 区分評価とされた。有効性解析対象症例 835 例において、有効例は 832 例、無効例は 3 例で、有効率は 99.6%であった。また、有効性解析総周期数は 8,950 周期で、パール指数（対 100 婦人年の妊娠率）は 0.40（3/8,950×1,200）であった。無効例の理由について、1 例はオーソ 777-21 錠投与前の最終流産歴にオーソ 777-21 錠投与後の日付が記載してあった症例である。オーソ 777-21 錠の有効性は「有効」と判定されていたが、オーソ 777-21 錠投与後に流産したのか確認されたが、調査担当医師の協力が得られなかったため、企業判断により最終的に無効例（無効理由：なし）として取り扱われた。他の 2 例はオーソ 777-21 錠の飲み忘れにより妊娠した症例であった。なお、承認時までの臨床試験では、有効性解析対象症例 591 例のうち 584 例が有効、7 例が評価不能（服用 1 周期のため）で、有効率は 98.8%であった。有効性解析対象周期数は 7,199 周期で、パール指数は 0.00（0/7,199×1,200）であった。なお、有効性解析対象から除外された 179 症例において、オーソ 777-21 錠服用開始直前に妊娠していた症例が 1 例、妊娠の可能性を否定できない症例が 2 例認められた。

以上より、申請者は使用成績調査においてみられた 3 例の無効例は、1 例は記載内容に矛盾があったため企業判断により無効とされた症例、2 例はオーソ 777-21 錠の飲み忘れにより妊娠した症例で、オーソ 777-21 錠を継続して服用した症例において避妊効果は認められており、オーソ 777-21 錠は避妊に対し十分な効果があることが確認されたと説明した。

機構は、使用成績調査の安全性及び有効性成績について、プロスペクティブ調査の結果とレトロスペクティブ調査の結果を合算したものが提示されていたことを鑑み、レトロスペクティブ調査のみの結果における安全性及び有効性の成績についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

オーソ M-21 錠使用成績調査では、レトロスペクティブ調査で 28 例の調査票が回収された。安全性解析対象症例は調査票回収症例 28 例から重複登録の 2 例を除く 26 例とされた。また、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例 26 例全例とした。安全性解析対象症例 26 例のうち、副作用は 7 例 10 件に認められ、副作用発現率は 26.9%（7/26 例）であった。副作用の発現状況は、不正子宮出血 5 例 5 件、子宮平滑筋腫、高血圧、肝機能異常、月経困難症、体重増加各 1 例 1 件であった。医師により重篤と判断された副作用はなく、副作用の転帰は不明の 2 件（子宮平滑筋腫、体重増加）を除きいずれも回復又は軽快していた。不正子宮出血、高血圧、肝機能異常、月経困難症、体重増加は、使用上の注意から予測できる副作用でプロスペクティブ調査でも認められていた。一方、子宮平滑筋腫は使用上の注意から予測できない副作用で、オーソ M-21 錠使用成績調査のプロスペクティブ調査では認められなかった。本症例の詳細については前述した。有効性については、有効性解析対象症例 26 例全例が有効（非妊娠）で、有効率 100%、パール指数（対 100 婦人年の妊娠率）0（0/405×1,200）であった。

以上より、オーソ M-21 錠使用成績調査のレトロスペクティブ調査において、収集した症例は少数例であったものの、認められた副作用に重篤な症例はなく、致死的な転帰を辿った症例もなかった。また、ほとんどがプロスペクティブ調査で認められている事象であり、レトロスペクティブ調査に特異的に発現している副作用は示唆されなかった。また、有効性については、有効性解析対象症例全例が有効（非妊娠）であった。

オーソ 777-21 錠使用成績調査では、レトロスペクティブ調査で 14 例の調査票が回収された。安全性解析対象症例は初診以降再来院しなかった症例 1 例を除く 13 例とした。有効性解析対象症例は安全性解析対象症例 13 例全例とした。

安全性解析対象症例 13 例のうち、副作用は 1 例（血中ブドウ糖減少）に認められ、副作用発現率 7.7%（1/13 例）であった。なお、血中ブドウ糖減少は使用上の注意から予測できない副作用である。有効性については、有効性解析対象症例 13 例全例が有効（非妊娠）で、有効率 100%、パール指数（対 100 婦人年の妊娠率）0（0/295×1,200）であった。

以上より、オーソ 777-21 錠使用成績調査のいずれのレトロスペクティブ調査においても、収集した症例は少数例であったものの、認められた副作用に重篤な症例はなく、致死的な転帰を辿った症例もなかった。また、ほとんどがプロスペクティブ調査で認められている事象であり、レトロスペクティブ調査に特異的に発現している副作用は示唆されなかった。また、有効性については、有効性解析対象症例全例が有効（非妊娠）であった。

機構は、以下のように考える。プロスペクティブ調査とレトロスペクティブ調査は調査方法に違いがあり、得られる情報の質も異なることが想定されるため、本来であれば各調査の結果を別々に集計して考察すべきであったと考える。しかし、本調査の評価対象症例の多くが当初計画されていたプロスペクティブ調査の症例であったこと、及びプロスペクティブ調査の結果とレトロスペクティブ調査の結果の間に大きな差異は認められなかったことを踏まえ、提示された両調査結果を合算した成績に基づき、本剤の安全性及び有効性を評価することは可能であると判断した。

機構は、以上より、安全性及び有効性について、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）、妊産婦、腎機能障害を有する症例、肝機能障害を有する症例及び長期使用症例）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（65 歳以上）への投与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。

【オーソ M-21 錠】

小児

小児（15 歳未満）の症例は 2 例（11 歳と 13 歳）であったが、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例は 1 例であり、有効であった。

妊産婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性は添付文書で禁忌とされているが、使用成績調査において、オーソ M-21 錠投与後に妊娠が判明した症例が 3 例収集されたが、妊産婦及び新生児に副作用は認められなかった。なお、再審査期間中に自発報告にて妊産婦への使用例が 4 例収集された。自発報告において、妊産婦及び新生児に副作用は認められなかったが、妊産婦 1 例に自然流産、新生児 1 例に無呼吸発作、脳梗塞の有害事象が認められた。しかし、いずれの事象も薬剤との因果関係は否定されており、オーソ M-21 錠の安全性に問題はないと考えられた。

腎機能障害を有する症例

腎機能障害を有する症例は 1 例であり、副作用は認められなかった。また、有効性の判定は有効であった。

肝機能障害を有する症例

肝機能障害を有する症例は 2 例であり、副作用は 1 例に 2 件（肝機能異常、高血圧各 1 件）認められた。両事象は基礎疾患が悪化したものであったが重篤な事象ではなかった。また、有効性の判定は 2 例とも有効であった。

長期使用症例

オーソ M-21 錠を 13 周期以上服用した症例を長期使用例として検討が行われた。安全性については、長期使用症例（13 周期以上の服用症例）と非長期使用症例（12 周期以下の服用症例）の副作用発現率が検討された。長期使用症例 191 例において、副作用は 19 例認められ、副作用発現率は、10.0%であり、非長期使用症例の副作用発現率 21.2%（210/993 例）と比較し有意に低かった。その理由として、オーソ M-21 錠の服用終了・中止理由が「副作用・有害事象発現」であった症例 127 例中 126 例は 12 周期以下の早期で服用を中止してしまっていること又はオーソ M-21 錠の服用を継続することによりホルモンバランスの変

化に適応し副作用発現率が減少した等の要因が考えられた。13 周期以降に発現した副作用は 11 例 13 件で子宮平滑筋腫、高脂血症、頭痛、高血圧、不正子宮出血、消退出血不規則、血中コレステロール減少、血中乳酸脱水素酵素減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット増加、体重増加、血小板数増加及び血中アルカリホスファターゼ減少が各 1 件であった。12 周期までには認められず 13 周期以降にのみ発現している事象は子宮平滑筋腫、血中コレステロール減少、血中乳酸脱水素酵素減少、ヘマトクリット増加であるが、いずれの事象もオーソ M-21 錠の服用は継続されており重篤な事象ではなかった。転帰は、子宮平滑筋腫、ヘマトクリット増加が不明であり、その他の事象は、回復又は軽快していた。また、長期使用における有効性解析対象症例 186 例において全例が有効と判定された。

【オーソ 777-21 錠及びオーソ 777-28】

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。また、有効性の判定は有効であった。

妊産婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性は添付文書で禁忌とされているが、使用成績調査において、オーソ 777-21 錠又はオーソ 777-28 投与後に妊娠が判明した症例が 6 例収集されたが、妊産婦及び新生児に副作用は認められなかった。なお、再審査期間中に自発報告にて妊産婦への使用例が 7 例収集された。自発報告において、妊産婦 2 例にそれぞれ子宮外妊娠、稽留流産の副作用が認められた。新生児には副作用は認められなかったが、1 例に胎児ジストレス症候群、胎児発育遅延の有害事象が認められた。子宮外妊娠が認められた症例については、避妊の失敗を誘発する要因の有無等の情報は確認できなかった。自然妊娠における子宮外妊娠発生率は約 1％と報告（*日本産科婦人科学会雑誌*,59(1):3-9,2007）されており、妊娠に伴い偶発的に子宮外妊娠が発現した可能性も考えられる。稽留流産が認められた症例については、オーソ 777-21 錠服用開始日を間違え妊娠したため発現したことから報告医師により関連なしと判断されたが、企業側にて関連性が否定できないと判断された症例であった。ただし、詳細情報を得ることはできなかった。自然流産の頻度は全妊娠の 8～15％に発現していると報告（*日本産科婦人科学会雑誌*,59(11):663-671,2007）されており、妊娠に伴い偶発的に稽留流産が発現した可能性も考えられる。以上より、2 例の妊産婦に副作用が認められたが、いずれ事象も偶発的な事象の可能性もあると考えられ、オーソ 777-21 錠の安全性において問題点はないと考えられた。

腎機能障害を有する症例

腎機能障害を有する症例は 2 例であり、そのうち 1 例に副作用（腎機能障害の悪化）が認められた。基礎疾患が悪化したものであり、重篤な事象ではなかったがオーソ 777-21 錠の服用は中止された。服用者は、服用を中止したために来院しなくなり、転帰は未回復である。また、有効性については、2 例とも有効性解析対象除外症例であった。腎機能障害が悪化したために投与を中止した症例は、1 周期と 7 日の服用であったため、調査担当医師より、「（3 周より来院せず服用を中止したため）評価不能」と判定された。ただし、服用中の妊娠は認められなかったとされている。もう 1 例は、服用中の所見等について未記載のまま調査担当医師の協力が得られなくなり、有効性判定も未記載であった。

肝機能障害を有する症例

肝機能障害を有する症例は 6 例収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性の判定は、3 例とも有効であった。

長期使用症例

オーソ 777-21 錠を 13 周期以上服用した症例を長期使用例とし検討が行われた。安全性については、長期使用症例（13 周期以上の服用症例）と非長期使用症例（12 周期以下の服用症例）の副作用発現率が検討された。長期使用症例 186 例において、副作用は 22 例認められ、副作用発現率は、11.8％であった。非長期使用症例の副作用発現率 18.5％（147/795 例）と比較し有意に低かった。その理由として、オーソ 777-21 錠の服用終了・中止理由が

「副作用・有害事象発現」であった症例 81 例中 80 例は 12 周期以下の早期で服用を中止してしまっていること又はオーソ 777-21 錠の服用を継続することによりホルモンバランスの変化に適応し副作用発現率が減少した等の要因が考えられた。13 周期以降に発現した副作用は 6 例 8 件で、体重増加 2 件、高血圧、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、血中ブドウ糖減少及び高比重リポ蛋白増加が各 1 件であった。12 周期までには認められず 13 周期以降にのみ発現している事象は血中ブドウ糖減少及び高比重リポ蛋白増加であるが、いずれの事象もオーソ 777-21 錠の服用は継続されており、重篤な事象ではなかった。転帰は、血中ブドウ糖減少が回復、高比重リポ蛋白増加が未記載であった。ただし、高比重リポ蛋白増加は臨床検査値から企業判断で副作用とされた事象であった。また、長期使用における有効性解析対象症例 184 例において全例が有効と判定された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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、21 例 26 件で、使用上の注意に記載のある重篤な副作用は 14 例 18 件、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 7 例 8 件であった。オーソ M-21 錠、オーソ 777-21 錠とオーソ 777-28 は同一成分を含有する製剤であるため、併せて集計が行われた。なお、死亡例は認められなかった。

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 14 例 18 件報告され、その内訳は血栓症関連 9 件（脳梗塞 4 件、深部静脈血栓症 2 件、大脳静脈血栓症 1 件、網膜静脈閉塞 1 件、肺塞栓症 1 件）、肝障害関連 4 件（肝障害 2 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件）、血圧上昇 2 件であった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 7 例 8 件報告され、その内訳は子宮平滑筋腫 3 件、難聴、腹部膨満、稽留流産、子宮外妊娠、卵巣捻転各 1 件であった。子宮平滑筋腫の 3 件はいずれも本剤服用前より子宮平滑筋腫を基礎疾患とし、本剤服用後に子宮筋腫の増大・変性を認めた症例である。WHO 医学適用基準（第 3 版、WHO、2004）において、「低用量経口避妊剤の服用により、子宮筋腫が増大することはないと思われる」との記載があるように、いずれも服用者側の要因により筋腫が増大した可能性が考えられた。

承認前から再審査期間中に収集された、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 105 例 140 件であり製造販売後調査等から報告された副作用のうち、使用上の注意から予測できない主な副作用は、抑うつ症状 9 件、そう痒症 6 件（全身性そう痒症 1 件を含む）、子宮平滑筋腫 5 件、紅斑（結節性紅斑 1 件を含む）及び血小板数増加各 4 件、皮膚乾燥、月経前症候群、発熱及び蛋白尿（尿蛋白 2 件を含む）の各 3 件であった。3 件以上集積した使用上の注意から予測できない副作用又は CCDS に記載があり現行の添付文書に記載のない副作用として、外陰部腟カンジダ症、子宮平滑筋腫、不眠症、リビドー亢進、抑うつ症状、片頭痛、コンタクトレンズ不耐性、難聴、感音性難聴及び突発難聴、腹部膨満、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、結節性紅斑、多毛症、そう痒症、全身性そう痒症、蛋白尿、尿蛋白、月経前症候群、発熱、血小板数増加が認められた。これら使用上の注意から予測できない副作用について、申請者は以下のように説明した。

国内での集積状況及び CCDS の記載状況を鑑み再検討した結果、CCDS に記載されている腟カンジダ症、性欲亢進、抑うつ症状、片頭痛、腹部膨満、脱毛症及び多毛症を使用上の注意へ反映する。体重減少及び気分変化について、国内での集積はないが、CCDS の記載状況を鑑み使用上の注意へ反映する。その他の副作用については、本剤との関連性が明確であると示唆されている症例はないことや、平成 20 年 9 月 16 日付の PSUR での検討結果及び最新の CCDS（平成 21 年 5 月 17 日版）においても本剤による副作用は反映されなかったことから、現時点では使用上の注意への反映等は不要と考える。今後とも同様の副作用の発現に留意し、類似症例の発現状況を考慮しつつ必要に応じて適切に対応すること

としたい。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、再審査期間中に感染症発現症例の報告はなかった。

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。

再審査期間中に収集された副作用発現症例のうち、相互作用によると思われる報告はなかった。なお、再審査期間中の 2000 年 5 月に、「相互作用（併用注意）」の項に、「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」を追記した。

再審査期間満了後の 2009 年 6 月 18 日に最新の CCDS(2009 年 5 月 7 日版)を入手した。CCDS は文献報告等を基に、相互作用を反映している。このため CCDS の記載状況に鑑み再検討した結果、本剤の相互作用の項に反映されておらず、本邦で発売されている下記薬剤を使用上の注意の「相互作用」の項に反映することとした。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。

・本剤の血中濃度の著明な変動（増減）
　HIV プロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
・本剤の有効性を減弱させる薬剤
　ボセンタン、モダフィニル、トピラマート
・本剤の血中濃度上昇
　フルコナゾール
・相手薬剤の血中濃度上昇
　オメプラゾール、テオフィリン
・相手薬剤の血中濃度低下
　ラモトリギン、モルヒネ、サリチル酸
・本剤の血中濃度上昇及び相手薬剤の血中濃度上昇
　ボリコナゾール
・本剤の血中濃度上昇及び相手薬剤の血中濃度低下
　アセトアミノフェン

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 テオフィリン オメプラゾール	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	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。

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 ボセンタン モダフィニル トピラマート		
テトラサイクリン系抗生物質 　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		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 HIV プロテアーゼ阻害剤 　ネルフィナビルメシル酸塩 　リトナビル 　ダルナビル 非ヌクレオシド系逆転	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。

写酵素阻害剤 ネビラピン		
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	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。
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含有食品を摂取しないよう注意すること。	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。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	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。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	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。 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。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 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。	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。 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。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	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。

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

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。

国内において、再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告した措置報告はなかった。再審査期間中に緊急安全性情報、有効性及び安全性に影響を与える回収、出荷停止等の措置を講じる必要がある安全性の問題はみられなかった。なお、有効性及び安全性に影響を与える回収ではないが、輸入承認書の記載と一部異なる着色剤を使用した製品が出荷されたため、2002 年 9 月 12 日に製品回収を 1 回行った（クラス分類：クラスⅢ）。国外において、再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告した措置報告は 10 件であった。措置報告 10 件のうち、CCDS の改訂が 9 件、スウェーデン Medical Products Agency（MPA）ホームページの情報が 1 件であった。CCDS 改訂の 9 件のうち、1 件は脳血管障害又は冠動脈疾患、局所性の前兆を伴う片頭痛、合併症を伴う心臓弁膜症が禁忌の項に追記された。本内容は既に使用上の注意の「禁忌」の項に追記し、対応済みである。もう 1 件は有害事象の項に、蕁麻疹、血管浮腫が追記された。本内容は既に使用上の注意の「重大な副作用」の項に追記し、対応済みである。残りの 7 件の改訂は相互作用であった。この相互作用の改訂のうち、4 件は既に対応済みであり、残り 3 件は現行の使用上の注意に反映されていないモダフィニル、ボセンタン、ラモトリギンに関する内容を基に、今後、使用上の注意に反映する予定として報告したものである。スウェーデン MPA ホームページの情報は、「セント・ジョーンズ・ワート」との相互作用に関するものであった。本内容は既に使用上の注意の「相互作用」の併用注意の項に追記し、対応済みである。再審査期間中に有効性及び安全性に影響を与える回収、出荷停止等の措置を講じる必要がある安全性の問題はみられなかった。なお、オーソ 777-21 錠、オーソ 777-28 とオーソ M-21 錠は同一成分を含有する製剤であるため、措置報告は、併せて集計を行った。なお、オーソ M-21 錠及びオーソ 777-21 錠は、2010 年 4 月時点、それぞれ 17 及び 49 ヵ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

研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告した安全性に関する研究報告は 80 件であった。研究報告として多く報告されたのは、乳癌及び子宮頸癌のリスク増加の報告（それぞれ 23 件及び 11 件）であった。いずれも本剤の添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」あるいは「慎重投与」に記載し、既に注意喚起を行っている。また、「その他の注意」の項にも「外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。」との記載を行っている。なお、国内において、乳癌及び子宮頸癌の報告はなかった。現時点では、更なる使用上の注意への反映等は不要と考える。乳癌、子宮頸癌、血栓症及び相互作用以外の研究報告については、2008 年 9 月 16 日付の PSUR での検討結果及び再審査期間満了後の 2009 年 6 月 18 日に入手した最新の CCDS（2009 年 5 月 17 日版）においても、CCDS 改訂に関わる情報は反映されていなかった。現時点では使用上の注意への反映等は不要と考える。

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