

2013 年 03 月改訂（改訂第 7 版）

日本標準商品分類番号

872482

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

子宮内膜症に伴う月経困難症・機能性月経困難症治療剤

ルナベル[®]配合錠

LUNABELL[®] tablets

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1 錠中日局ノルエチステロン 1mg 及び日局エチニルエストラジオール 0.035mg 含有
一般名	和名：ノルエチステロン（JAN） エチニルエストラジオール（JAN） 洋名：Norethisterone（JAN, INN） Ethinylestradiol（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造承認年月日：2008 年 4 月 16 日 製造販売一部変更承認年月日：2010 年 12 月 21 日 薬価基準収載年月日：2008 年 6 月 13 日 発売年月日：2008 年 7 月 8 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社 販売元：富士製薬工業株式会社
医薬品情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：076-478-0032、FAX：076-478-0336（電話受付時間 8:30～17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/

本 IF は、2013 年 02 月改訂（第 5 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	16
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	25
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	32
7. CAS 登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	32
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	3	13. 過量投与	33
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	33
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	33
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	35
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	36
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	36
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	2. 毒性試験	37
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	39
5. 調製法及び溶解後の安全性	5	1. 規制区分	39
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	2. 有効期間又は使用期限	39
7. 溶出性	5	3. 貯法・保存条件	39
8. 生物学的試験法	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 承認条件等	39
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 包装	39
11. 力価	6	7. 容器の材質	39
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 同一成分・同効薬	39
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..	6	9. 国際誕生年月日	39
14. その他	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
V. 治療に関する項目	7	11. 薬価基準収載年月日	40
1. 効能又は効果	7	12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	40
2. 用法及び用量	7	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	40
3. 臨床成績	7	14. 再審査期間	40
VI. 薬効薬理に関する項目	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..	10	16. 各種コード	40
2. 薬理作用	10	17. 保険給付上の注意	40
VII. 薬物動態に関する項目	11	XI. 文献	41
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 引用文献	41
2. 薬物速度論的パラメータ	12	2. その他の参考文献	43
3. 吸収	12	XII. 参考資料	44
4. 分布	13	1. 主な外国での発売状況	44
5. 代謝	14	2. 海外における臨床支援情報	44
6. 排泄	15	XIII. 備考	45
7. 透析等による除去率	15		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルナベル配合錠は、1錠中に黄体ホルモンとしてノルエチステロン 1mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール 0.035mg を含有する子宮内膜症に伴う月経困難症の治療剤である。

低用量ピルは、英国では子宮内膜症及び月経困難症の適応が、また、ドイツでは月経困難症の適応が認められ、更に米国、カナダでは期待されるヘルス・ベネフィットとしてその効果が添付文書に記載されている。低用量ピルは、子宮内膜症の初期治療薬として有効であるとする論文が欧米に数多くあり、特に子宮内膜症に伴う月経困難症治療において、第一選択薬として幅広く認知され、使用されているが、エビデンスレベルの高いとされる無作為化された臨床試験成績は少なく、ほとんど報告されていない。

本邦では、子宮内膜症に伴う月経困難症に適応を有する低用量ピルがないことから、本剤について 2003 年 10 月から第Ⅲ相臨床試験が実施され、2008 年 4 月、本剤は「子宮内膜症に伴う月経困難症」への適応が承認された。また、「機能性月経困難症」の適応が 2010 年 12 月に追加承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ルナベル配合錠は子宮内膜症に伴う月経困難症及び機能性月経困難症の治療剤である。
2. 月経に伴う疼痛を改善する。
(子宮内膜症に伴う月経困難症及び機能性月経困難症のいずれも、2 周期以降から、プラセボに比較して有意な疼痛改善効果が認められた。)
3. 一相性の製剤であり、黄体ホルモンとして、臨床的に長期の使用経験がある第一世代のノルエチステロンを使用している。
(すべての錠剤中に同じ分量の黄体ホルモンと卵胞ホルモンが含まれる一相性の製剤である。)
4. 子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした臨床試験での副作用発現率は、87.9% (174/198 例) で、主な副作用は不正性器出血 59.1% (117 例)、悪心 26.3% (52 例)、頭痛 16.2% (32 例)、希発月経 14.6% (29 例)、上腹部痛 8.6% (17 例)、乳房不快感 8.1% (16 例) 月経過多 7.1% (14 例) であった。(承認時：2008 年 4 月)
また、機能性月経困難症を対象とした臨床試験での副作用発現率は、80.7% (46/57 例) で、主な副作用は不正性器出血 64.9% (37 例)、悪心 14.0% (8 例)、希発月経 12.3% (7 例)、下腹部痛 7.0% (4 例)、上腹部痛 5.3% (3 例)、頭痛 5.3% (3 例)、過少月経 5.3% (3 例)、頻発月経 5.3% (3 例)、血中フィブリノゲン増加 5.3% (3 例) であった。(効能追加時：2010 年 12 月)

なお、重大な副作用は血栓症、アナフィラキシーである。

Ⅱ. 名称に関する項目

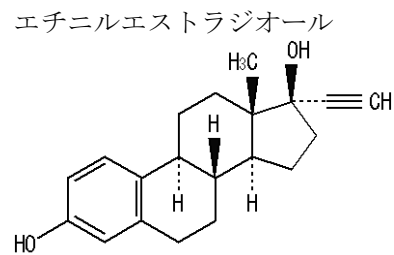
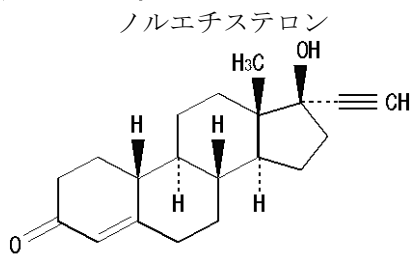
1. 販売名

- (1) 和 名 : ルナベル[®]配合錠
- (2) 洋 名 : LUNABELL[®] tablets
- (3) 名称の由来: 月経をイメージさせる月 (ラテン語で luna) と本剤開発会社である Nobelpharma を組み合わせた。

2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法): ノルエチステロン (JAN)
エチニルエストラジオール (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法): Norethisterone (JAN, INN)
Ethinylestradiol (JAN, INN)
- (3) ステム: Norethisterone ステロイド、黄体ホルモン -sterone
Ethinylestradiol 卵胞ホルモン -estr-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

ノルエチステロン
分子式: $C_{20}H_{26}O_2$ 分子量: 298.42

エチニルエストラジオール
分子式: $C_{20}H_{24}O_2$ 分子量: 296.40

5. 化学名 (命名法)

ノルエチステロン
17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

エチニルエストラジオール
17 α -Ethinylestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: NET (ノルエチステロン)、EE (エチニルエストラジオール)
記号番号 (治験番号): IKH-01

7. CAS 登録番号

68-22-4 (ノルエチステロン)
57-63-6 (エチニルエストラジオール)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

	ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
(1) 外観・性状	白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。 本品は光によって変化する。	白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
(2) 溶解性	クロロホルムにやや溶けやすく、エタノール (95) 又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。	ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
(3) 吸湿性	該当資料なし	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点 203 ～ 209℃	融点 180 ～ 186℃ 又は 142 ～ 146℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	比旋光度 [α] _D ²⁰ : -23 ～ -27° (乾燥後, 0.25g, クロロホルム, 25mL, 200mm)	比旋光度 [α] _D ²⁰ : -26 ～ -31° (乾燥後, 0.1g, ピリジン, 25mL, 200mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
(1) 不飽和ステロイドの硫酸呈色反応 (2) ノルエチステロンオキシムの融点	(1) ステロイドのエタノール硫酸呈色反応 (2) 安息香酸エチニルエストラジオールの融点

4. 有効成分の定量法

ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
水酸化ナトリウム液による電位差滴定法	水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

色・剤形		白色の素錠			
外 形		表面		裏面	
大きさ	直径	6.5mm			
	厚さ	2.2mm			
	重量	100mg			
識別コード		NPC31			

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

NPC31（錠剤及び PTP シートに表示）

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中ノルエチステロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 0.035mg を含有する。

(2) 添加物

無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下で保存し、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験について検討した。

試験項目		温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	PTP (PVC フィルム ^{注1)} / アルミニウム箔) / 乾燥剤 ^{注2)} 入りアルミニウム袋 ^{注3)}	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃	75%RH	暗所	PTP (PVC フィルム ^{注1)} / アルミニウム箔) / 乾燥剤 ^{注2)} 入りアルミニウム袋 ^{注3)}	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	ガラス瓶 ^{注4)} (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃	75%RH	暗所	ガラス瓶 (蓋なし)	3 ヶ月	変化なし
	光	—	—	総照度：134.70 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー：232.70 W・hr/m ²	シャーレ (①ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う ②ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、更にアルミホイルで遮蔽する)	8 週	①の保存形態：ノルエチステロンは変化なし エチニルエストラジオールは 2 週で含量低下 ②の保存形態：変化なし
		—	—	総照度：134.60 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー：283.79 W・hr/m ²	PTP (褐色) (PVC フィルム ^{注1)} / アルミニウム箔)	8 週	変化なし

注 1) PVC フィルム：ポリ塩化ビニルラミネートフィルム

注 2) 乾燥剤：乾燥用塩化カルシウム

注 3) アルミニウム袋：PET・PE ラミネートアルミニウム箔袋

注 4) ガラス瓶：無色ガラス瓶/金属蓋

5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

方法：日局溶出試験法第 2 法 (パドル法) により試験を行い、本品のノルエチステロンの 45 分間の溶出率が 70%以上、エチニルエストラジオールの 15 分間の溶出率が 80%以上のとき適合する。

条件：回転数 50rpm、試験液 水 900mL

結果：規格に適合

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 不飽和ステロイドに対する硫酸反応（ノルエチステロンの確認）
- (2) 3 位のフェノール性水酸基に基づくアゾ色素の生成反応（エチニルエストラジオールの確認）
- (3) 薄層クロマトグラフィー（標準溶液の Rf 値との同一性で確認）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

子宮内膜症に伴う月経困難症
機能性月経困難症

2. 用法及び用量

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 毎日一定の時刻に服用させること。
2. 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。
3. 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。
4. 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおりに服用を継続すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

1) 子宮内膜症に伴う月経困難症

子宮内膜症に伴う月経困難症患者198例に投与された。

プラセボを対照とした二重盲検比較試験¹⁾及び長期投与試験²⁾により、有効性と安全性が確認された。詳細は(5) 検証的試験の項参照。

2) 機能性月経困難症

機能性月経困難症患者57例に投与された。

プラセボを対照とした二重盲検比較試験³⁾により、有効性と安全性が確認された。詳細は(5) 検証的試験の項参照。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験⁴⁾

健常成人女性31名にルナベル錠1錠を単回経口投与し、自他覚所見について検討した。有害事象は、31例中13例(41.9%)認められた。重度の有害事象が1例(3.2%)、中等度が1例(3.2%)認められた。このうち、副作用は、8例(25.8%)（腹部不快感、腹痛、頭痛、リンパ球数減少、不正性器出血、好中球増加、乳頭痛、眠気）であった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

（欧州⁵⁾、米国⁶⁾の子宮内膜症ガイドライン等や本邦における子宮内膜症や月経困難症への適応外使用に関する報告では、低用量ピルの子宮内膜症、月経困難症での用法・用量は、いずれも避妊での用法・用量と同一であるため、この用法・用量に基づいて国内での臨床試験を実施した。）

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

子宮内膜症に伴う月経困難症第Ⅲ相比較試験¹⁾

子宮内膜症に伴う月経困難症患者（本剤群：21～44 歳、平均 31.7 歳 プラセボ群：20～48 歳、平均 31.5 歳）を対象とした 4 周期投与のプラセボ対照比較試験において、本剤は月経困難症スコア合計^{注)}の変化量でプラセボに対して有意差（2 標本 t 検定： $p < 0.0001$ ）が認められた。

	投与前（-1 周期）	最終観察周期 （4 周期投与後又は中止時）
本 剤	4.4 ± 1.12 (n=49)	2.4 ± 1.43 (n=49)
プラセボ	4.3 ± 1.02 (n=47)	3.7 ± 1.27 (n=47)

（平均値 ± 標準偏差）

また、本剤はプラセボと比較して、子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさを有意に縮小し、血清 CA125 濃度を有意に低下させた。副作用発現率は本剤群：80.0%、プラセボ群：67.3%であった。発現頻度が高い副作用は、本剤群では不正性器出血、悪心、希発月経、頭痛、乳房不快感であり、プラセボ群では不正性器出血、頭痛、月経過多、希発月経であった。本剤群でプラセボ群と比較して発現頻度が有意に高かった副作用は、不正性器出血 ($p = 0.0011$)、悪心 ($p = 0.0002$) であった (Fisher の直接確率法)。

機能性月経困難症第Ⅲ相比較試験³⁾

機能性月経困難症患者（本剤群：20～42 歳、平均 29.1 歳 プラセボ群：20～44 歳、平均 29.2 歳）を対象とした 4 周期投与のプラセボ対照比較試験において、本剤は月経困難症スコア合計^{注)}の変化量でプラセボに対して有意差（2 標本 t 検定： $p < 0.001$ ）が認められた。

	投与前（-1 周期）	最終観察周期 （4 周期投与後又は中止時）
本 剤	3.8 ± 0.94 (n=52)	1.2 ± 1.26 (n=52)
プラセボ	3.6 ± 0.71 (n=55)	2.2 ± 1.43 (n=55)

（平均値 ± 標準偏差）

副作用発現率は本剤群：80.7%、プラセボ群：40.0%であった。発現頻度が高い副作用は、本剤群では不正性器出血、悪心、希発月経であり、プラセボ群では不正性器出血、希発月経であった。本剤群でプラセボ群と比較して発現頻度が有意に高かった副作用は、不正性器出血 ($p < 0.001$)、悪心 ($p = 0.006$) であった (Fisher の直接確率法)。

3) 安全性試験

長期投与試験²⁾

子宮内膜症に伴う月経困難症患者（18～45 歳、平均 30.6 歳）を対象とした、本剤 13 周期投与の長期投与試験における月経困難症スコア合計^{注)}の推移は以下のとおりであった。

投与前 (-1 周期)	1 周期投与後	3 周期投与後	6 周期投与後	9 周期投与後	13 周期投与後
4.3 ± 0.99 (n=123)	2.7 ± 1.90 (n=123)	2.1 ± 1.67 (n=121)	1.8 ± 1.61 (n=115)	1.5 ± 1.64 (n=107)	1.5 ± 1.64 (n=107)

（平均値 ± 標準偏差）

また、第Ⅲ相比較臨床試験と同様に子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさを有意に縮小し、血清 CA125 濃度を有意に低下させただけでなく、長期投与により月経時以外の骨盤痛も有意に改善した。長期投与に対する耐性の発現も認められなかった。副作用の発現率は 89.1%であった。発現頻度が高かった副作用は、不正性器出血、悪心、頭痛、希発月経及び上腹部痛であった。

注) 月経困難症スコア合計 (月経困難症の程度+鎮痛薬の使用)

	程 度	内 容	スコア
月経困難症の程度	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
鎮痛薬の使用	な し	なし	0
	軽 度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重 度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ノルエチステロン：レボノルゲストレルなどの合成黄体ホルモン

エチニルエストラジオール：メストラノールなどの合成卵胞ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：視床下部、下垂体、卵巢、子宮

薬理作用：

本剤に含有されるノルエチステロンはプロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの 2.45 倍の相対結合親和力を示し、エチニルエストラジオールはエストロゲン受容体に対して 17β -エストラジオールの 1.10 倍の相対結合親和力を示した（ウサギ）⁷⁾。本剤は脳下垂体に作用してゴナドトロピン（卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン）の分泌を抑制し、これらホルモンに依存する卵胞の発育を阻害することにより排卵を抑制した（ラット、ウサギ）⁷⁾（ヒト）⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

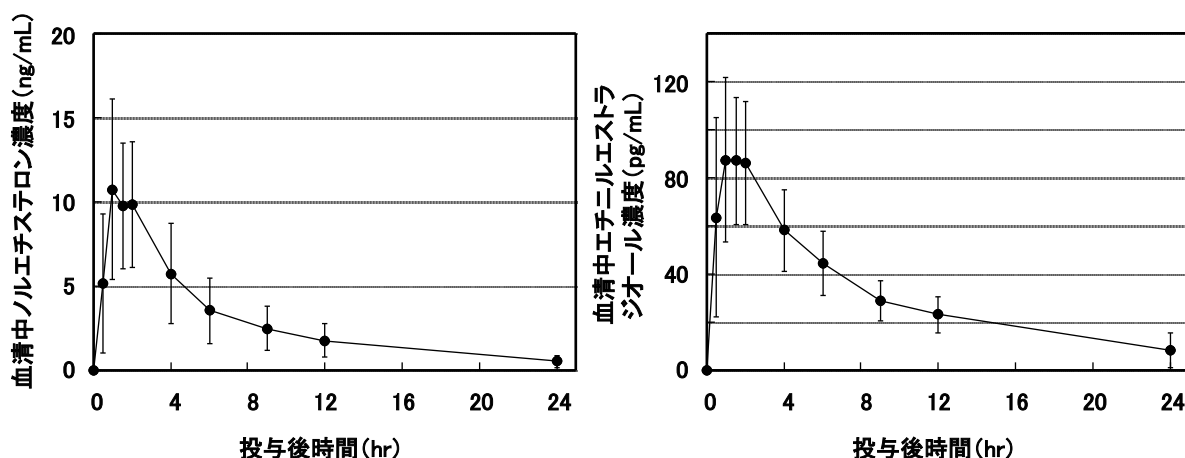
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

1) 単回投与⁴⁾

健常成人女性 29 名に本剤を単回経口投与した時の血清中ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール濃度を LC/MS/MS 法(液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法) で測定した時の血清中濃度推移を下図に示した。



	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)
ノルエチステロン	12.4 ± 4.4	1.7 ± 1.0	6.8 ± 1.1	75.2 ± 34.1
エチニルエストラジオール	0.094 ± 0.031	1.4 ± 0.5	9.3 ± 3.7	0.923 ± 0.357

n=29、平均値±標準偏差

2) 反復投与

〈参考〉類薬の結果⁹⁾

健常成人女性 9 名に本剤と同一成分・含量である薬剤を 21 日間反復投与した場合、血清中ノルエチステロン及び血清中エチニルエストラジオール濃度は、それぞれ投与後 1 時間でほぼ最高値に達した。血清中ノルエチステロン、血清中エチニルエストラジオールの投与後 1 時間値は、4 日頃までゆるやかに上昇し、その後ほぼ一定になった。最終投与後 48 時間の両薬剤濃度は投与後 1 時間値の 5% 以下になった。21 日目の薬物動態パラメータを下表に示した。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng · hr/mL)
ノルエチステロン	22.4 ± 11.1	2.6 ± 3.7	9.7 ± 2.2	175.7 ± 51.3
エチニルエストラジオール	0.172 ± 0.052	1.3 ± 1.0	12.5 ± 2.7	1.999 ± 0.455

n=9、平均値±標準偏差

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

上記「最高血中濃度到達時間」の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹⁰⁾

ノルエチステロン

60%（ノルエチステロン 1mg）

エチニルエストラジオール

約 40%（エチニルエストラジオール 50 ～ 100 μ g）

(4) 消失速度定数¹¹⁾

ノルエチステロン

0.0931/hr

エチニルエストラジオール

0.0540/hr

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹²⁾

¹⁴C-ノルエチステロン

96.6%（*in vitro*、ヒト血清、
ノルエチステロン 10ng/mL）

¹⁴C-エチニルエストラジオール

99.1%（*in vitro*、ヒト血清、
エチニルエストラジオール 40ng/mL）

3. 吸収

消化管より吸収

〈参考〉ラット¹²⁾

雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン（3mg/kg）とエチニルエストラジオール（0.15mg/kg）[A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）とノルエチステロン（3mg/kg）[B 群] を単回経口投与した時、両被験物質とも、速やかに吸収され、投与後 24 時間以降の血液中放射能濃度の半減期はノルエチステロン由来の成分では約 35 時間、エチニルエストラジオール由来の成分では約 50 時間であった。エチニルエストラジオール由来の成分の血液中放射能濃度では投与後 8～12 時間にかけて再上昇が認められた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラット¹²⁾

雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) とエチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与した時の放射能濃度 (F 値：相対値) は、A 群では投与後 30 分で血漿 53.41、大脳 5.41、小脳 5.68 であり、投与後 72 時間で、各組織とも 1 以下であった。B 群では投与後 30 分で血漿 4.52、大脳 4.11、小脳 4.40 であり、投与後 72 時間で、各組織とも 1 以下であった。

$$F \text{ 値} = \text{試料中放射能 (dpm/g or mL)} / \text{投与放射能 (dpm)} / \text{体重 (g)} \times 100$$

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラット¹²⁾

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) とエチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与した時、生殖器及び胎児組織中放射能濃度は低く、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール由来の成分の胎盤通過性はほとんどなかった。また、母体の放射能分布は非妊娠ラットと近似していた。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラット¹²⁾

哺乳中のラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) とエチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度は A 群、B 群ともに投与 4 時間後に最高に達し、血漿での消失よりやや遅れて消失した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラット¹²⁾

雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) とエチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与した時、放射能濃度は投与後 30 分では、A 群、B 群ともに肝臓の放射活性が最も高く、次いで腎臓、ハーダー氏腺、乳腺、鼻腔等の分泌腺及び結合組織の放射活性が高かった。投与後 8 時間では、A 群、B 群ともに小腸及び盲腸内容物、肝臓、腎臓 (A 群のみ) で放射能を示した以外、ほかの組織ではほとんど顕著な分布は認められなかった。

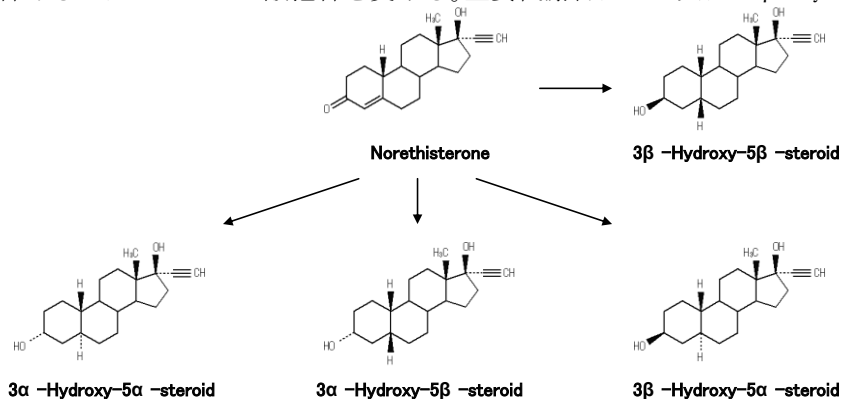
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

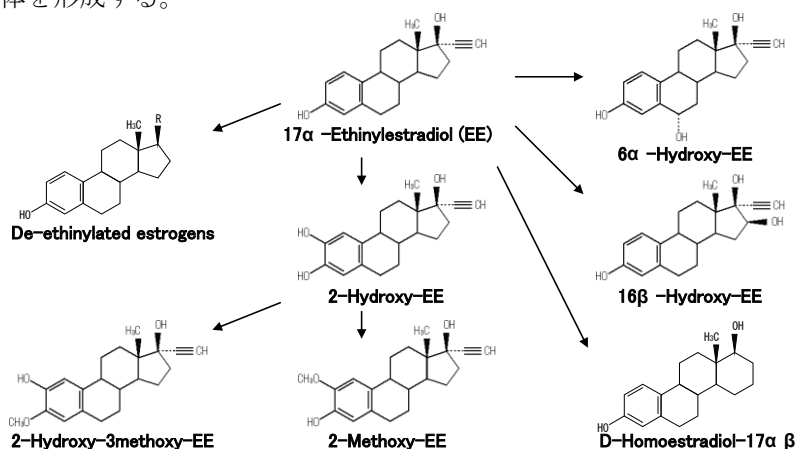
〈参考〉海外データ、ヒト¹⁰⁾

代謝部位は主に肝臓である。

ノルエチステロンは主にステロイド骨格中の A 環の還元により代謝され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主要代謝物は 3 α 又は 3 β -hydroxy 体である。



エチニルエストラジオールは肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物に変換され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主な代謝経路は 2 位の水酸化であり、主要代謝物は 2-hydroxy-17 α -ethinylestradiol とその 2 又は 3-methylether 体である。またエチニルエストラジオールは、3 位で直接硫酸及びグルクロン酸と抱合体を形成する。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

エチニルエストラジオールは CYP3A4 及び CYP2C9 により代謝される¹³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参考〉ラット¹²⁾

雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) とエチニルエストラジオール (0.15mg/kg)

[A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) とノルエチステロン (3mg/kg)

[B 群] を単回経口投与した時、A 群では、経口投与後 30 分の早い時期でも、血漿及び肝臓中に未変化体は認められなかった。投与後 30 分の肝臓中には、5 種類の放射性代謝物が識別された。

B 群では、経口投与後 30 分の肝臓中放射性成分の 49%が未変化体として存在した。また、エチニルエストラジオールは吸収後速やかに極性の高い成分へ代謝されるものと考えられた。投与 8 時間では、肝臓中放射性成分の大部分は抱合体と推察される極性の高い成分に代謝された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、糞中（主に糞中）

〈参考〉ラット¹²⁾

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは主に胆汁を経由して、糞中に排泄された。

(2) 排泄率

該当資料なし

〈参考〉ラット¹²⁾

雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) とエチニルエストラジオール (0.15mg/kg)

[A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) とノルエチステロン (3mg/kg)

[B 群] を単回経口投与した時、A 群では 24 時間で尿中に 15.1%、糞中に 61.5%が排泄された。120 時間では尿中に 17.0%、糞中に 80.1%が排泄され、体内残存率は 1.7%であった。

B 群では 24 時間で尿中に 2.8%、糞中に 65.1%、120 時間で尿中に 3.2%、糞中に 92.5%が排泄され、体内残存率は 2.3%であった。両群とも投与後 120 時間までの呼気中排泄率は 1%以下であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

1. 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

（解説）

一般的な使用上の注意の記載に準じました。

2. 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化を促すことがある。〕

（解説）

エストロゲン依存性悪性腫瘍及びその疑いのある患者にエストロゲンを含む本剤が投与されると腫瘍の増悪を招くおそれがあります。また、外国での疫学調査の結果、経口避妊薬服用により乳癌¹⁴⁾及び子宮頸癌¹⁵⁻¹⁸⁾になる可能性が高くなるとの報告があります。

3. 診断の確定していない異常性器出血のある患者〔性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕

（解説）

異常性器出血をきたす疾患は多岐にわたりますが、その中には性器癌も含まれます。性器癌に罹患している場合には、本剤に含まれるエストロゲンが、それを増悪させるおそれがあります。

4. 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者〔血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。〕

（解説）

外国の疫学的調査の結果では経口避妊薬の服用が静脈血栓症^{19, 20)}、脳卒中²¹⁻²³⁾、心筋梗塞^{24, 25)}の発現増加に関連しているとの報告があります。さらに経口避妊薬の服用により血液凝固系の亢進や血液線溶系が抑制されるとの報告があります^{26, 27)}。

5. 35歳以上で1日15本以上の喫煙者〔心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

（解説）

経口避妊薬服用者の喫煙は心血管系の重篤な副作用の危険を高めることが知られております。外国の疫学調査において、心筋梗塞による死亡者の相対危険率を年齢別に喫煙、経口避妊薬服用の有無について比較した結果、経口避妊薬服用者の34歳以下の女性ではその危険率は非常に低いですが、35歳以上の女性、特に喫煙者では急激に増加することが報告されております²⁸⁾。また、脳血管障害（脳卒中）についても喫煙する35歳以上の女性で危険率は急激に上昇するとの報告があります²⁹⁾。「米国経口避妊薬添付文書ガイドダンス」では警告の項に下記のように記載されております³⁰⁾。

「喫煙は経口避妊薬使用による重篤な循環器系副作用のリスクを増大させる。このリスクは加齢とヘビースモッキング（1日15本以上）により増加し、35歳以上の女性で特に顕著である。経口避妊薬を使用する女性には禁煙を強くすすめること。」

以上のことから、経口避妊薬による血栓症等の重篤な心血管系副作用の危険性を増大させる要因として、「35歳以上」、「喫煙者（1日15本以上）」が考えられるので、本剤を服用する人には禁煙させることが望まれます。

6. 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者〔前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。〕

（解説）

経口避妊薬服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であり、前兆のある片頭痛は、前兆のない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告があります^{31, 32)}。

7. 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

（解説）

心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であり、肺高血圧症や心房細動を合併している場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある場合には、特に血栓塞栓症のリスクが高くなります³³⁾。

8. 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

（解説）

糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は高血糖により末梢の細い血管に起こった障害が主な原因であり、糖尿病が進行し血管に障害のある場合に本剤を服用すると血栓症が発現する可能性が高くなります。

9. 血栓性素因のある患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

（解説）

先天性血栓性素因には多数の異常症がありますが、静脈血栓症の発生に関連があるとされている活性化プロテインC抵抗症が注目されています。この成因は凝固第Ⅴ因子の遺伝的変異であることが明らかになっています³⁴⁾。経口避妊薬服用と第Ⅴ因子 Leiden 突然変異の保有はそれぞれ深部静脈血栓症のリスクを上昇させ、2つの因子が重なるとそのリスクは相乗的に上昇すると報告されています³⁵⁾。後天性血栓性素因としては、悪性腫瘍、高脂血症、高血圧、感染症、抗リン脂質抗体症候群などがあり、これらの疾患のある女性では、血栓が生じやすいと考えることができ³⁶⁾、経口避妊薬の服用により血液凝固能が亢進され血栓症の発生リスクが高くなる可能性があります。

10. 抗リン脂質抗体症候群の患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

（解説）

抗リン脂質抗体症候群は、血栓性素因の一つとして考えられ、全身性エリテマトーデス患者では、抗リン脂質抗体の代表的なものである抗カルジオリピン抗体（aCL）、ループスアンチコアグラント（LA）が、それぞれ 36.3%、25.3%検出され、そのうち 47.2%、59.5%でそれぞれ血栓症が認められたとの報告があります³⁷⁾。

11. 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者 [血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることもある。(「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(2) の項参照)]

(解説)

外国において経口避妊薬を 6 ヶ月間服用後中止し、服用前、服用 6 ヶ月目 (中止時点)、中止後 1、2、4、6、8、12 週目に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値の服用前への回復時期は服用中止後 4 週間必要との報告があります³⁸⁾。また、経口避妊薬服用により、手術後の血栓塞栓症の発症の危険性が 2~4 倍に増加することも報告されています³⁹⁾。手術後の血液凝固能・線溶能の異常も 2 週間でほぼ正常閾値内に戻ると考えられています⁴⁰⁾。さらに 239 例の剖検における静脈血栓症発生頻度の検討では、ベッド上安静期間が 1 週間以内で 15%、1 週間以上で 80%と報告されています⁴¹⁾。

12. 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]

(解説)

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤 (治療用) の服用により黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が引き起こされたとの報告があります⁴²⁾。

13. 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]

(解説)

「米国経口避妊薬添付文書ガイドランス」では、「肝腺腫又は肝癌」は禁忌とされています³⁰⁾。また、長期投与により、良性肝腫瘍⁴³⁾及び悪性肝腫瘍⁴⁴⁾のリスクが上昇したとの報告もあります。

14. 脂質代謝異常のある患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。]

(解説)

外国においては経口避妊薬服用者と高トリグリセライド血症とは関連のあることが報告されています⁴⁵⁾。深部静脈血栓症患者では、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症を高い頻度で合併すると報告されています⁴⁶⁾。さらに、経口避妊薬の服用により血清脂質、リポ蛋白の変化が報告されており、心筋梗塞などの心血管系疾患を進行させるリスクが大きいとの報告があります⁴⁷⁾。

15. 高血圧のある患者 (軽度の高血圧の患者を除く) [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。]

(解説)

「米国経口避妊薬添付文書ガイドランス」では、経口避妊薬の服用により心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中等の重篤な疾患の危険性が増大し、高血圧等の危険因子の存在下では、これらの疾患の発症及び死亡のリスクが有意に高くなるとされています³⁰⁾。また、外国の経口避妊薬服用者で血圧の上昇がみられたとの報告があります⁴⁶⁾。

16. 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]

(解説)

経口避妊薬の服用により耳硬化症が悪化し、服用中止により改善したとの報告があります⁴⁸⁾。

17. 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕

(解説)

経口避妊薬を服用し黄疸に罹患した 32 症例のうち 24 例(75%)は妊娠期間中にそう痒感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告があります⁴⁹⁾。外国で 50 例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊薬服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した 42 例の経産婦があり、このうち 27 例(64%)は妊娠中にそう痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されています⁵⁰⁾。また、妊娠ヘルペス並びに妊娠中に全身性の皮疹をきたした女性が経口避妊薬を服用したところ、皮疹や水疱が発生し、服用中止により軽快したとの報告があります⁵¹⁾。

18. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

19. 授乳婦（「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

20. 骨成長が終了していない可能性がある患者〔骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。〕

(解説)

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ますので⁵²⁾、骨成長が終了していない可能性がある患者への投与は避けて下さい。なお、臨床試験成績では 18 歳未満の投与経験がありません。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 子宮筋腫のある患者〔筋腫の腫大を促すことがあるので、定期的に内診や画像診断等の検査を行なうなど慎重に投与すること。〕

(解説)

子宮筋腫は、本剤と同一成分・含量の製剤では「禁忌」に記載されています。しかし、本剤の開発時に得られた臨床試験成績で子宮筋腫の有無に関して層別解析した結果、特に安全性について問題とすべき点が認められていませんでした。月経困難症の適応を有する中用量ピル（ドオルトン錠）では「慎重投与」に記載されていますので、「禁忌」ではなく「慎重投与」としました。

(2) 40 歳以上の患者〔一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。〕

(解説)

一般に血栓症等の心血管系障害が発生するリスクは年齢とともに上昇するとされています。外国で経口避妊薬を服用していない女性 10 万人当たりの心筋梗塞による死亡者数は 30～39 歳で 1.9 人であるのに対し、40～44 歳では 11.7 人と推定されたとの報告があります⁵³⁾。

(3) 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕

(解説)

エストロゲンが乳癌を再発させる可能性が否定できないことから、「慎重投与」に追記しました。

(4) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者〔エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もあるので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。〕

(解説)

一般に未婚者、寡産婦、高年齢初産の既往のある人、分娩しても授乳しなかった場合に乳癌が多いとされています。家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合は、その子供に高率に乳癌が発症するといわれています⁵⁴⁾。また現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘍が大部分を占めていますのでその腫瘍の発症時期、症状を聞くことが重要であるとの報告があります⁵⁴⁾。

(5) 喫煙者（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(6) 肥満の患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

(解説)

WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、BMI（肥満度）の上昇により有意に上昇し、経口避妊薬非服用者でも BMI 25kg/m² 以下の女性に対し、BMI 25kg/m² を超える女性の静脈血栓症のリスクは 1.52 倍（ヨーロッパ）、1.63 倍（発展途上国）となると報告されています¹⁹⁾。

(7) 血栓症の家族歴を持つ患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

(解説)

欧州医薬品委員会の声明において、静脈血栓塞栓症の危険因子として、「静脈血栓症の家族歴」が含まれています⁵⁵⁾。血栓症の家族歴のある女性はない女性に比し、深部静脈血栓症のリスクが 2.9 倍と報告され、経口避妊薬服用によりそのリスクが上昇するとの報告があります³⁵⁾。

(8) 前兆を伴わない片頭痛の患者〔脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。〕

(解説)

前兆のない片頭痛は、前兆のある片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが低いという報告がありますが、経口避妊薬服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であり、片頭痛の患者が経口避妊薬を服用する場合は注意が必要です^{31, 32)}。

(9) 心臓弁膜症の患者（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(解説)

肺高血圧症や心房細動を合併していない場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がない場合には、血栓塞栓症のリスクは低いものの、心臓弁膜症は、脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患です³³⁾。

(10) 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

（解説）

WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、高血圧の既往又は妊娠中の高血圧の既往により上昇すると報告されています。高血圧の既往のある患者の静脈血栓症のリスクは 0.95 倍（ヨーロッパ）、1.82 倍（発展途上国）であり、妊娠中の高血圧の既往のある患者のリスクは 1.66 倍（ヨーロッパ）、1.16 倍（発展途上国）であると報告されています¹⁹⁾。

(11) 耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）[耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。]

（解説）

「米国経口避妊薬添付文書ガイドランス」では、経口避妊薬服用者において耐糖能が低下するとの記載があります³⁰⁾。経口避妊薬はインスリン感受性を 30～40%低下させるとの報告があります⁵⁶⁾。

(12) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]

（解説）

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）でポルフィリン症が発症したとの報告があります^{57, 58)}。

ポルフィリン症は、ポルフィリン体が大量に組織に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性などの症状が生じてくると報告されています⁵⁷⁾。

(13) 肝障害のある患者（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(14) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者 [ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。]

（解説）

本症はレニン－アンギオテンシン－アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留をきたします⁵⁹⁾。経口避妊薬はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、水の貯留傾向・浮腫傾向がみられます⁶⁰⁾。従いまして、このような患者が本剤を服用すると症状が悪化することが考えられますので慎重に投与してください。

(15) てんかん患者 [症状が増悪することがある。]

（解説）

月経時の本症については、経口避妊薬の服用中、特に消退出血時に発作が増悪したとの報告があります⁶¹⁾。

(16) テタニーのある患者 [症状が増悪することがある。]

（解説）

本症は低カルシウム血症、アルカローシスを伴うことが多くあります。経口避妊薬はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、血清カルシウムが低下し発症したとの報告があります⁶²⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤を避妊目的に使用しないこと。

(解説)

本剤の避妊効果を検証した有効性及び安全性の結果は得られていないので、避妊目的に使用しないこと。

(2) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合には投与を中止すること。また、本剤服用患者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

1) 血栓症の初期症状

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

2) 血栓症のリスクが高まる状態

体を動かせない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

(解説)

血栓症のリスクファクターのため、服用中このような症状・状態になった場合には、服用を中止させてください^{63, 64)}。

(3) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓塞栓症の予防に十分配慮すること。(「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

(解説)

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の11の項を参照してください。本剤投与を受けている患者で緊急に手術が必要になった場合には、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン⁶⁵⁾の内容を踏まえ、静脈血栓塞栓症が発生する可能性があるので、十分に配慮していただき、患者に十分説明してください。

(4) 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告があるので、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。(「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

(5) 本剤の投与に際しては、患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月毎の検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。

(解説)

本剤の「禁忌」、「慎重投与」の項の対象となる患者には、状況を確認するために病歴調査及び検診等十分なチェックが必要です。

また、定期健診の頻度として、血圧測定、乳房、腹部の検査及び臨床検査を6ヵ月毎に、子宮卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査、特に子宮頸部の細胞診を1年に1回考慮するように設定しました。外国の疫学調査結果より、経口避妊薬服用により血栓症、乳癌及び子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告があり、安全に服用するためには投与前に病歴調査と検診及び投与中の定期検診が必要です。

(6) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。

(解説)

本剤の服用により発症の可能性がある乳癌を早期に発見するために自己検診の実施が重要なので、具体的な資料を示してその指導も必要と考え設定しました^{66, 67)}。

(7) 子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、本剤の投与に際しては、定期的に画像診断や腫瘍マーカー等の検査を行い、患者の状態に十分注意すること。本剤投与中に腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。

（解説）

卵巣がんの発生を見逃さないように、子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）を有する子宮内膜症患者での定期健診を促すため、また、本剤の効果が認められない症例への投与を防ぐために記載しました。

(8) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

（解説）

本剤の効果が認められないにもかかわらず漫然と投与されることを防ぐために記載しました。

(9) 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に画像診断及び臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態に十分注意すること。

（解説）

臨床試験では52週を超える投与における検討が行われていないことから52週（1年）を超えての投与は漫然と行うべきでないこと及び定期的な検査実施について記載しました。

(10) 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腔細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。

（解説）

本剤の臨床試験において、不正性器出血の発現は、服薬開始後2周期（～8週間）で35.9%に認められましたが、周期を重ねるに従い減少がみられました²⁾。しかしながら、長期間不正性器出血が持続する場合には、子宮頸癌等の悪性疾患の可能性も考えられます。外国の疫学調査の結果、経口避妊薬服用により子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告⁶⁸⁾があります。

(11) 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。

（解説）

妊婦に対する安全性は確立していないため「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」は禁忌とされています。本剤服用前のチェック事項として、問診、内診、及び必要であれば免疫学的妊娠診断により妊娠していないことを確認することが重要です。

(12) 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が多い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられることから、患者には十分にその旨を説明すること。通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が多い場合には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うことを記載しました。

(13) 服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。

(解説)

消退出血欠如の原因として、子宮内膜の肥厚が不十分なことが考えられますが、妊娠による可能性も考えられます。正しく服用していた場合は、1回だけ消退出血が発来しただけで必ずしも妊娠しているということはありませんが、2周期連続して発来していない場合には妊娠している可能性が高いので服用を中止し、妊娠していないことを確認してください。

(14) 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良をきたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。

(解説)

外国において、経口避妊薬を正しく服用していたにもかかわらず避妊に失敗し妊娠した163例について調査した結果、避妊に失敗した因子として、下痢、嘔吐が大きく関与しており、少なくともその一方が関与していた妊娠例は56例(34%)であったと報告されています⁶⁹⁾。

(15) 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

(解説)

「米国の経口避妊薬服用者用添付文書ガイダンス」には下記のように記載されており、本剤の服用を中止後の妊娠は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望まれるとされています³⁰⁾。

「ピル服用中止後の妊娠：経口避妊薬の服用中止後には、とりわけ服用開始前に月経周期が不順であった女性において、妊娠の成立が多少遅れるかもしれない。ピル服用を中止して妊娠を希望する女性は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましい。ピル服用中止後まもなく妊娠が成立した場合でも、新生児に先天異常の増加はみられないようである。」

(16) 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

(解説)

本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であるため、経口避妊剤等の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤を同時に使用しないこと。また、患者にも本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう指導すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 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	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。
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。
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。
テラプレビル	エチニルエストラジオールのAUCが低下するおそれがある。	機序不明
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写酵素阻害剤 ネビラピン エトラビリン	エチニルエストラジオールのAUCが低下する。	機序不明
	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。

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。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポ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。 本剤がポ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止すると考えられる。 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。
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ため、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。

(解説)

副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン等）

経口避妊薬服用者において、副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン）経口投与後の血漿中の総及び非結合型プレドニゾロン濃度が経口避妊薬非服用者より高くなり、その作用が増強されとの報告があります⁷⁰⁾。この機序としては、経口避妊薬がプレドニゾロンのクリアランスと血漿蛋白結合率を低下させるためと考えられます。

三環系抗うつ剤（イミプラミン等）

長期間の経口避妊薬服用者にイミプラミンを経口投与すると、イミプラミンの血中濃度が経口避妊薬非服用者に比べ高くなるとの報告があります⁷¹⁾。その機序としては、経口避妊薬が肝におけるイミプラミンの酸化を抑制し、イミプラミンの絶対的生体内利用率が増加するためと考えられます。

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

経口避妊薬はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられ、セレギリン塩酸塩、シクロスポリン⁷²⁾、テオフィリン⁷³⁾、オメプラゾール⁷⁴⁾の作用が増強するおそれがあります。

リファンピシン

経口避妊薬を服用している結核患者（リファンピシンを服用）で不正性器出血の増加や妊娠例が報告されています⁷⁵⁾。また、リファンピシンにより血漿エチニルエストラジオール濃度－時間曲線下面積（AUC）の有意な減少が示され、これは、ヒト肝ミクロソームにおけるリファンピシンの酵素誘導によりエチニルエストラジオールの代謝を促進したためと考えられます⁷⁶⁾。

バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）

リファンピシンと同様に肝の薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤の代謝を促進すると考えられています⁷⁷⁾。

ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）

リファンピシンと同様に肝の薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤の代謝を促進すると考えられています⁷⁷⁾。

カルバマゼピン

カルバマゼピンを投与されている患者に経口避妊薬を単回投与したところ、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC が有意に減少したとの報告があります⁷⁸⁾。

グリセオフルビン

バルビツール酸系製剤、ヒダントイン系、グリセオフルビンを投与されている経口避妊薬服用患者において、これらの薬剤との相互作用による経口避妊薬の血中濃度低下により妊娠した例が報告されています⁷⁷⁾。

ボセンタン

2006 年 4 月副作用文献調査にて、「ボセンタンの相互作用」を追記しました。当該薬剤の効能・効果は肺動脈性肺高血圧症であり、本剤では「禁忌」に該当する疾患ですが、安全性を考慮し記載しました⁷⁹⁾。

モダフィニル

エチニルエストラジオールの血中濃度及び AUC を減少させるとの報告があり、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ります⁸⁰⁾。

トピラマート

バルプロ酸単剤で治療中の患者に本剤とトピラマートを併用した場合に、エチニルエストラジオールの AUC₀₋₂₄ が低下したとの報告があり、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ります⁸¹⁾。

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）

テトラサイクリン系抗生物質、ペニシリン系抗生物質を投与されている経口避妊薬服用患者において、これらの薬剤との相互作用による経口避妊薬の血中濃度低下により妊娠した例が報告されています⁷⁵⁾。この機序として、抗生物質の投与により腸内細菌叢が変化し、細菌叢によるエストロゲン抱合体の加水分解が阻害され、結果として腸管からの再吸収が低下し、血中エストロゲン濃度が低下したと考えられます⁸²⁾。

テルビナフィン塩酸塩

機序は不明ですが、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ります⁸³⁾。

Gn-RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩等）

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あります。

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）

経口避妊薬により、血糖降下剤の作用を減弱することがあります⁸⁴⁾。

ラモトリギン、モルヒネ、サリチル酸

本剤はこれら薬剤のグルクロン酸抱合を促進し、AUC を減少させるとの報告があり、これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがあります^{85, 86, 87)}。

テラプレビル

機序は不明ですが、エチニルエストラジオールの AUC が低下するとの報告があります⁸⁸⁾。

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）

機序は不明ですが、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル及びダルナビルにより、エチニルエストラジオールの AUC が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがあります。また、健常女性において、リトナビル又はダルナビルとの併用によりエチニルエストラジオールの AUC の低下がみられたとの報告があります^{89, 90)}。

HIV 感染症治療薬、非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン、エトラビリン）

機序は不明ですが、ネビラピンにより、エチニルエストラジオールの AUC が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがあります⁹¹⁾。

エトラビリンの CYP2C9 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、エチニルエストラジオールの AUC が増加したとの報告があり、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります⁹²⁾。

フルコナゾール

フルコナゾールは本剤の代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があります⁹³⁾。

ボリコナゾール

本剤はボリコナゾールの代謝酵素 CYP2C19 を阻害することにより、ボリコナゾールの C_{max} を 14%、AUC を 46%増加したとの報告があります。

ボリコナゾールは本剤の代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、エチニルエストラジオールの C_{max} を 36%、AUC を 61%増加し、ノルエチステロンの C_{max} を 15%、AUC を 53%増加したとの報告があります⁹⁴⁾。

アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは本剤のエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害することにより、エチニルエストラジオールの AUC を 22%増加させたとの報告があり、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります⁹⁵⁾。

本剤はアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進することにより、アセトアミノフェンの血清クリアランスは 60%上昇、血中消失半減期 30%減少したとの報告があり、アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがあります⁹⁶⁾。

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

本剤とセイヨウオトギリソウの相互作用を示唆する報告は国内外ともにありませんが、第3世代経口避妊薬（デソゲステル+エチニルエストラジオール）との併用により不正性器出血の発現が報告されており⁹⁷⁾、本剤においても同様に効果が減弱する可能性があります。

この機序として、セイヨウオトギリソウに含まれる成分により、エチニルエストラジオールの代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、経口避妊薬の代謝を促進すると考えられています⁹⁸⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした臨床試験では、198 症例に投与され、副作用（臨床検査値異常を含む）は、全解析対象例（198 例）の 87.9%（174 例）に認められた。主なものは不正性器出血 117 例（59.1%）、悪心 52 例（26.3%）、頭痛 32 例（16.2%）、希発月経 29 例（14.6%）、上腹部痛 17 例（8.6%）、乳房不快感 16 例（8.1%）、月経過多 14 例（7.1%）であった。（承認時）

機能性月経困難症を対象とした臨床試験では、57 症例に投与され、副作用（臨床検査値異常を含む）は、全解析対象例（57 例）の 80.7%（46 例）に認められた。主なものは不正性器出血 37 例（64.9%）、悪心 8 例（14.0%）、希発月経 7 例（12.3%）、下腹部痛 4 例（7.0%）、上腹部痛 3 例（5.3%）、頭痛 3 例（5.3%）、過少月経 3 例（5.3%）、頻発月経 3 例（5.3%）、血中フィブリノゲン増加 3 例（5.3%）であった。（効能追加時）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **血栓症**（頻度不明^{注1)}）：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー**（頻度不明^{注1)}）：アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、そう痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類 頻度	5%以上 ^{注2)}	0.1～5%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注3)}		発疹	
眼 ^{注4)}		霧視	網膜血流障害による視力障害
肝臓 ^{注4)}		肝機能異常、 γ -GTP 増加	黄疸
電解質代謝 ^{注4)}		浮腫、体重増加、体重減少	
卵巣		出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞	
子宮	不正性器出血（破綻出血、点状出血）、希発月経、月経過多	下腹部痛、無月経、不規則月経、性器分泌物、過少月経、頻発月経、子宮肥大、消退出血不規則、性交出血	経血量の変化、帯下の増加
乳房	乳房痛、乳房不快感	乳房緊満感、乳房萎縮、乳汁分泌、乳癌、乳房腫瘍、乳汁漏出症、線維嚢胞性乳腺疾患、乳腺線維腺腫	
循環器		血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫	
消化器	悪心、上腹部痛	嘔吐、腹痛、下痢、便秘、胃痛、腹部膨満、鼓腸、胃炎、過敏性腸症候群、胃不快感、歯痛、排便痛、消化管運動障害、口内炎、食欲不振、痔核、腸炎	口渇、胸やけ、食欲亢進
精神神経系	頭痛	倦怠感、めまい、いらいら感、ふらつき、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、眠気、不眠症、感情不安定、顔面感覚鈍麻、片頭痛	神経過敏、頭重
皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、多形紅斑、アトピー性皮膚炎、女性陰部そう痒症、アレルギー性鼻炎、紅斑、そう痒症	色素沈着 ^{注5)}
その他		性欲減退、下肢痛、熱感、胸部不快感、異常感、炎症性疼痛、背部痛、貧血、帯状疱疹、副鼻腔炎、尿道炎、齦歯、	高脂血症、しびれ感

		カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、プラスミノゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血小板数増加、尿中蛋白陽性	
注 1) 同一成分・含量の製剤の添付文書内容に基づき記載した。 注 2) 発現頻度は承認時及び効能追加時までの臨床成績の結果をあわせて算出した。 注 3) 投与を中止すること。 注 4) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 5) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。			

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（承認時）

子宮内膜症に伴う月経困難症

	例数	発現率(%)
調査症例数	198	
副作用発現例数	174	87.9

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
感染症及び寄生虫症	7	3.5
齲歯	2	1.0
カンジダ症	1	0.5
帯状疱疹	1	0.5
鼻炎	1	0.5
副鼻腔炎	1	0.5
尿道炎	1	0.5
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	4	2.0
乳癌	1	0.5
乳腺線維腺腫	1	0.5
髄膜腫	1	0.5
卵巣新生物	1	0.5
血液及びリンパ系障害	3	1.5
貧血	3	1.5
代謝及び栄養障害	3	1.5
食欲不振	2	1.0
食欲減退（食欲不振）	1	0.5
精神障害	5	2.5
気分変動（感情不安定）	3	1.5
不眠症	1	0.5
感情不安定	1	0.5
神経系障害	44	22.2
頭痛	32	16.2
浮動性めまい（めまい）	5	2.5
感覚鈍麻	4	2.0
傾眠（眠気）	4	2.0
片頭痛	2	1.0
体位性めまい（めまい）	1	0.5
嗅覚錯誤	1	0.5
眼障害	1	0.5
霧視	1	0.5
心臓障害	3	1.5
動悸	3	1.5
血管障害	2	1.0
ほてり	2	1.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	0.5
アレルギー性鼻炎	1	0.5

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
胃腸障害	80	40.4
悪心	52	26.3
上腹部痛	17	8.6
便秘	9	4.5
下痢	6	3.0
胃不快感	6	3.0
嘔吐	5	2.5
下腹部痛	4	2.0
口内炎	4	2.0
腹部膨満	2	1.0
過敏性腸症候群	2	1.0
鼓腸	1	0.5
胃炎	1	0.5
腹痛	1	0.5
痔核	1	0.5
歯痛	1	0.5
排便痛	1	0.5
消化管運動障害	1	0.5
肝胆道系障害	1	0.5
肝機能異常	1	0.5
皮膚及び皮下組織障害	14	7.1
ざ瘡	4	2.0
湿疹	2	1.0
紅斑	2	1.0
そう痒症	2	1.0
蕁麻疹	2	1.0
発疹	2	1.0
アトピー性皮膚炎	1	0.5
多形紅斑	1	0.5
顔面感覚鈍麻	1	0.5
筋骨格系及び結合組織障害	3	1.5
背部痛	3	1.5

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
生殖系及び乳房障害	143	72.2	臨床検査値異常	42	21.2
不正子宮出血(不正性器出血)	117	59.1	ブラスミノゲン増加	8	4.0
希発月経	29	14.6	血中トリグリセリド増加	8	4.0
乳房不快感	16	8.1	血中コレステロール増加	6	3.0
月経過多	14	7.1	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (γ-G T P 増加)	5	2.5
乳房痛	5	2.5	血中鉄増加	3	1.5
出血性卵巣嚢胞	5	2.5	肝機能検査値異常	3	1.5
頻発月経	3	1.5	体重増加	3	1.5
無月経	2	1.0	インターロイキン濃度増加	3	1.5
線維嚢胞性乳腺疾患	2	1.0	高比重リポ蛋白増加	2	1.0
乳房腫瘍	1	0.5	プロトロンビン時間延長	2	1.0
乳汁漏出症	1	0.5	白血球数増加	2	1.0
女性陰部そう痒症	1	0.5	尿中蛋白陽性	2	1.0
過少月経	1	0.5	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.5
不規則月経	1	0.5	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (A L T 増加)	1	0.5
卵巣嚢胞	1	0.5	血中フィブリノゲン増加	1	0.5
子宮肥大	1	0.5	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.5
性器分泌物	1	0.5	C-反応性蛋白増加	1	0.5
消退出血不規則	1	0.5	尿中ブドウ糖陽性	1	0.5
性交出血	1	0.5	尿中血陽性	1	0.5
全身障害及び投与局所様態	20	10.1	I N R 増加	1	0.5
倦怠感	8	4.0	体重減少	1	0.5
末梢性浮腫	5	2.5	アンチトロンビンⅢ減少	1	0.5
異常感	2	1.0	血小板数増加	1	0.5
浮腫	2	1.0			
発熱	2	1.0			
胸部不快感	1	0.5			
熱感	1	0.5			
炎症性疼痛	1	0.5			

機能的月経困難症

	例数	発現率 (%)
調査症例数	57	
副作用発現例数	46	80.7

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	1	1.8	希発月経	7	12.3
外陰部腫カンジダ症	1	1.8	過少月経	3	5.3
精神障害	1	1.8	頻発月経	3	5.3
気分動揺	1	1.8	月経過多	2	3.5
神経系障害	4	7.0	卵巣嚢胞	1	1.8
頭痛	3	5.3	乳房不快感	1	1.8
傾眠	1	1.8	性器出血(不正性器出血)	1	1.8
胃腸障害	15	26.3	臨床検査値異常	11	19.3
悪心	8	14.0	血中フィブリノゲン増加	3	5.3
下腹部痛	4	7.0	血中鉄減少	2	3.5
上腹部痛	3	5.3	血中トリグリセリド増加	2	3.5
嘔吐	2	3.5	血小板数増加	2	3.5
腹部不快感	1	1.8	尿中蛋白陽性	2	3.5
腹部膨満	1	1.8	血中鉄増加	1	1.8
腹痛	1	1.8	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.8
便秘	1	1.8	血圧低下	1	1.8
腸炎	1	1.8	体重減少	1	1.8
皮膚および皮下組織障害	2	3.5	白血球数増加	1	1.8
湿疹	2	3.5	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1	1.8
生殖系および乳房障害	43	75.4			
不正性器出血	36	63.2			

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし
- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への投与

設定されていない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦には投与しないこと。

(解説)

承認時までに実施された臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は対象から除外されており、安全性は確立されていません。そのため、妊婦は適応外です。服用前に妊娠が確認されている場合には、禁忌としています。しかし、妊娠初期においては妊娠が確認できず、本剤が投与される可能性もあります。そのため、服用中に妊娠が確認された時点で投与を中止してください。

(2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、2周期連続して消退出血が来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。[妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。]

(解説)

妊娠が確認された時点で投与を中止してください。2周期連続して消退出血が発来していない場合には妊娠している可能性が高いので服用を中止し、妊娠の有無について確認してください。

(3) 授乳中の患者には投与しないこと。[母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。]

(解説)

「米国の経口避妊薬添付文書ガイダンス」に「経口避妊薬を服用した授乳婦において母乳の量、質ともに低下するとの報告がある。」と記載されています³⁰⁾。

ヒトに 50 μ g のエチニルエストラジオールを経口投与後、哺乳中の乳児に移行するエチニルエストラジオール量は、24 時間で母親が服用した量の 0.02% に相当するとの報告があります⁹⁹⁾。また、外国において、乳汁移行により黄疸、乳房腫大を発現したとの報告があります^{100, 101)}。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白（コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、総 T_3 、総 T_4 の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

（解説）

〔コルチゾール〕

経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオールの作用により血中総コルチゾールは有意に上昇しますが、生理活性を有する遊離型は変化しないため临床上は問題ないとされています。国内の臨床試験においてもコルチゾールの上昇が認められましたが、この上昇はエストロゲンによって肝臓でのコルチコイド結合性グロブリン（CBG）の合成が促進され、この上昇した CBG にコルチゾールが結合するためコルチゾール値が有意に上昇したと考えられています¹⁰²⁾。なお、コルチゾールは妊娠経過に伴って上昇します¹⁰³⁾。

〔 T_3 、 T_4 ：甲状腺機能〕

経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオールの作用により結合型 T_3 並びに T_4 、が有意に上昇します。国内経口避妊薬の臨床試験においても総 T_4 の上昇が認められましたが、これは経口避妊薬に含有されるエストロゲンが肝臓でのサイロキシン結合型のグロブリン（TBG）の合成を促進するため、結合型 T_3 、 T_4 が上昇しますが、生物活性を示さないと考えられています。なお、 T_3 、 T_4 は妊娠に伴って上昇します¹⁰⁴⁾。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

- (1) 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 年間に於いて最も高くなるとの報告がある。

（解説）

WHO は経口避妊薬を服用している女性は経口避妊薬を服用していない女性と比較すると静脈血栓症のリスクは欧州で 3.53 倍、発展途上国では 3.25 倍と報告しており¹⁸⁾、また、Spitzer らは 4.0 倍と報告しています²⁰⁾。

欧州医薬品委員会が、いわゆる第三世代の経口避妊薬と静脈血栓症に関する評価の結論の中で、「経口避妊薬を初めて服用する最初の 1 年間の静脈血栓症のリスクが最も高い」と報告しています¹⁰⁵⁾。

- (2) 外国での疫学調査の結果、経口避妊薬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。

(解説)

外国での疫学調査結果及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意に基づき記載しました。経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤共通の注意事項です。

〔乳癌〕

25 カ国で行われた経口避妊薬服用者を対象とした疫学調査の結果、現在経口避妊薬を服用している女性は経口避妊薬を服用したことがない女性と比較するとリスクは 1.24 倍であり、また、経口避妊薬服用を中止してからリスクは、中止後 1～4 年で 1.16 倍、中止後 5～9 年で 1.07 倍、中止後 10 年以降では 1.01 倍に減少すると報告されています¹⁴⁾。

経口避妊薬服用開始年齢別の乳癌発現リスクは、20 歳未満で 1.22 倍、20～24 歳で 1.04 倍、25～29 歳で 1.06 倍、30～34 歳で 1.06 倍、35 歳以上で 1.11 倍でしたが、傾向検定で有意差は認められませんでした¹⁴⁾。

〔子宮頸癌〕

疫学調査において、経口避妊薬を服用したことのある女性は経口避妊薬を服用したことがない女性と比較すると、子宮頸癌のリスクは 1.3～2.1 倍と推定されます¹⁵⁻¹⁸⁾。なお、経口避妊薬開始年齢別のリスクは、20 歳未満で 3.3 倍、20～24 歳で 1.6 倍、25～29 歳で 1.2 倍、30～34 歳で 1.1 倍、35 歳以上で 1.9 倍と 20 歳未満と 35 歳以上でリスクの増加が認められたと報告されています¹⁸⁾。一方、25 歳以上の服用者を対照（リスク値 1.0）とした場合、リスクは 16 歳以下で 1.1 倍、17～20 歳で 1.0 倍となり、服用開始年齢の違いによるリスクの有意な増加は認められないとの報告もあります¹⁶⁾。

〔参考〕子宮頸癌の発症リスクはヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告があります^{106, 107)}。

- (3) 外国で、経口避妊薬を 2 年以上服用した場合、良性肝腫瘍が 10 万人当たり 3.4 人発生するとの報告がある。
また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100 万人当たり 1 人に満たない。

(解説)

本剤と同一成分・含量の製剤の「その他の注意」を基に記載しました。

〔良性肝腫瘍〕

外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇（1 年以下の服用者を 1 とすると、1～3 年で 1.3 倍、3～5 年で 2.5 倍）するとの報告があります³⁹⁾。また、経口避妊薬を長期間（2 年以上）服用した場合の良性肝腫瘍の発生頻度は 10 万人当たり 3.4 人と推定されるとの報告があります^{30, 108)}。良性肝腫瘍は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いものの、肝腫大、右季肋部痛を訴えるケースもあります。また、この疾患の特徴として、腫瘍が破裂して腹腔内出血をきたすことがあるので十分な注意が必要です¹⁰⁹⁾。

〔悪性肝腫瘍〕

外国での疫学調査の結果、7 年までの経口避妊薬服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められませんでした^{44, 110)}。しかし、米国においては悪性肝腫瘍はきわめてまれであり、経口避妊薬服用によるリスクは 100 万人当たり 1 人に満たないと報告されています³⁰⁾。

- (4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

（解説）

妊娠マウスにエチニルエストラジオールを単独投与した結果、出生児の成長後、膈上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する報告があります^{111, 112)}。

また、マウスの新生児にエチニルエストラジオールを投与した場合、成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告があります^{113, 114)}。

- (5) 外国で、経口避妊薬の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、溶血性尿毒症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。

（解説）

本剤と同一成分・含量の製剤の「その他の注意」を基に記載しました。

〔全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化〕

外国において SLE が悪化したと報告されています¹¹⁵⁾。SLE は代表的な自己免疫疾患の一つで、その発症原因は不明ですが、20～30 歳以上の女性で多いことから発症に女性ホルモンの関与が考えられています。

〔溶血性尿毒症候群（HUS）〕

外国において HUS が発症したとの報告があります¹¹⁶⁾。経口避妊薬との関連性は明らかではありません。また、HUS は血栓性微小血管障害に分類される極めて稀な症候群です。

- (6) 外国で、経口避妊薬の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

（解説）

本剤と同一成分・含量の製剤の「その他の注意」を基に記載しました。

性ホルモンの角膜に及ぼす影響を検討するために性周期に伴う角膜の厚みの変化を観察した結果、性周期の変化に伴って角膜厚が変化する（排卵後数日間は角膜厚が増加し、月経開始日で減少する）ことが観察されています¹¹⁷⁾。また、FDA 添付文書ガイダンスでは、経口避妊薬服用者でコンタクトレンズを着用している場合、違和感を生ずることがあると記載されています。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 : 該当資料なし
- (2) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験

ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの 20:1 の混合物が、臨床推定用量の 10 倍から 1,000 倍の高用量において、*in vitro* 及び *in vivo* の薬理学的試験系で、生体に対してどのような影響を及ぼすかを検討した¹¹⁸⁾。

1) 中枢神経系に対する作用 (マウス)

臨床用量の約 1,000 倍量であるノルエチステロン 20 mg/kg とエチニルエストラジオール 1 mg/kg の混合物を経口投与したところ、マウスにおいて鎮痛作用 (酢酸ライジング法) を示したほかは、一般症状、瞳孔径、rotarod 法で測定した協調運動、ヘキソバルビタールによる睡眠時間及びペンチレンテトラゾールによる痙攣に対して影響を与えなかった。

2) 循環器系に対する作用 (フェレット、イヌ)

ノルエチステロン 10^{-6} M とエチニルエストラジオール 5×10^{-8} M の混合物は、フェレットの摘出乳頭筋の等尺性収縮又は摘出心房の自発拍動数に影響を与えなかった。また、麻酔開胸雑種イヌにおいて、ノルエチステロン 20 mg/kg とエチニルエストラジオール 1 mg/kg の混合物は、動脈圧、心拍数、心収縮力、心拍出量、一回仕事量、一回拍出量又は肺動脈圧に影響しなかった。イヌの心電図検査において、催不整脈作用は認められなかった。

3) 呼吸器系に対する作用 (イヌ)

ノルエチステロン 20 mg/kg とエチニルエストラジオール 1 mg/kg の混合物は、イヌの気道抵抗、肺コンプライアンス、呼気終末炭酸ガス及び動脈血炭酸ガス分圧に影響を与えなかった。

4) 末梢神経及び平滑筋に対する作用 (モルモット)

ノルエチステロン 10^{-6} M とエチニルエストラジオール 5×10^{-8} M の混合物の局所適用はモルモットの角膜反射に対して影響しなかった。

ノルエチステロン 10^{-6} M とエチニルエストラジオール 5×10^{-8} M の混合物は、モルモットの妊娠又は非妊娠摘出子宮の自発収縮又はオキシトシン誘発収縮に対して影響を与えなかった。

5) 消化器系に対する作用 (ラット、マウス)

ノルエチステロン 20 mg/kg とエチニルエストラジオール 1 mg/kg の混合物は、軽度ではあるが、有意にラットの幽門結紮による胃酸分泌を抑制したが、胃からのガラスビーズ排出には影響しなかった。ラットのエタノールによる胃病変に対する保護作用は認められず、マウスの炭末輸送では軽度低下が認められた。

6) その他の薬理作用 (イヌ、ラット)

ノルエチステロン 20 mg/kg とエチニルエストラジオール 1 mg/kg の混合物は、雌ビーグル犬において、血液学的パラメータ、血液凝固系又は赤血球の溶血には影響せず、雌ラットにおいて臨床生化学的パラメータに対して変化を与えなかった。この混合物は、ラットカラゲニン足浮腫に対し、炎症促進作用も炎症抑制作用も示さなかった。

(4) その他の薬理試験：該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

- LD₅₀ > 2,000 mg/kg (経口、Crj:CD-1 系雌雄マウス)¹¹⁹⁾
> 2,000 mg/kg (経口、Crj:CD(SD)系雌雄ラット)¹¹⁹⁾
(ノルエチステロン:エチニルエストラジオールの配合比=14.3:1, 20:1, 28.6:1)
> 500 mg/kg (腹腔内、Crj:CD(SD)系雌雄ラット)¹¹⁹⁾
> 2,000 mg/kg (経口、カニクイザル)¹²⁰⁾
(ノルエチステロン:エチニルエストラジオールの配合比=20:1)

(2) 反復投与毒性試験

1) 3 ヶ月間投与毒性試験 (ラット)¹²¹⁾

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.02、0.1、0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg で 3 ヶ月間経口投与すると、被験物質投与に起因する死亡例はなく、0.1 mg/kg 以上の投与群でプロトロンビン時間の延長、アルブミン/グロブリン比、アルブミン分画及び総コレステロールの低下、 α_1 -グロブリン分画、アルカリフォスファターゼ及び γ -GTP の増加がみられた。被験物質投与による影響は休薬 1 ヶ月間で回復あるいは回復傾向を示した。無影響量は 0.02 mg/kg/day と推定された。

2) 12 ヶ月間投与毒性試験 (ラット)¹²²⁾

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.02、0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg で 12 ヶ月間経口投与すると、被験物質投与に起因する死亡例はなかったが、0.02 mg/kg 以上投与群で貧血及び肝機能の低下を示す所見が認められたほか、血小板数の増加、0.5 mg/kg 以上投与群で副腎における血栓形成等が認められた。病理組織学的検査所見では、乳腺の発達が観察された。本試験における無影響量は 0.02 mg/kg/day 未満であると考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 (ラット)¹²³⁾

妊娠前及び妊娠初期の雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.004、0.02、0.1、0.5 mg/kg で経口投与すると、0.1、0.5 mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制が認められ、0.5 mg/kg 投与群で性周期の延長、着床率の低下が認められた。しかし、胎児及び出生児には影響は認められなかった。一般毒性学的無影響量は 0.02 mg/kg/day、生殖能力に関する無影響量は 0.1 mg/kg/day、胎児及び出生児に対する無影響量は 0.5 mg/kg/day であると考えられた。

2) 胎児の器官形成期経口投与試験 (ラット、ウサギ)^{124, 125)}

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.004、0.02、0.1、0.5 mg/kg で妊娠 7 日目から 17 日目まで経口投与すると、0.1、0.5 mg/kg 投与群で妊娠期間及び哺育期間の母動物の体重増加抑制が認められたが、胎児及び出生児には影響は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.02 mg/kg/day、胎児及び出生児に対する無影響量は 0.5 mg/kg/day と考えられた。また、この配合剤を 0.01、0.04、0.16 mg/kg でウサギに妊娠 6 日目から 18 日目まで経口投与すると、0.16mg/kg 投与群で摂餌量及び摂水量の減少傾向がみられ、妊娠 23 日目に流産が 1 例見られたが、胎児には影響が認められず、催奇形性作用は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.04 mg/kg/day、胎児に対する無影響量は 0.16 mg/kg/day と考えられた。

3) 周産期及び授乳期経口投与試験（ラット）¹²⁶⁾

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.02、0.1、0.5 mg/kg で妊娠 17 日目から哺育 21 日目まで経口投与すると、0.1、0.5 mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制が認められたが、哺育 21 日目までに回復し、分娩状態、哺育行動には影響は認められなかった。出生児に低体重が認められたが、発育分化には影響は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.02 mg/kg/day、出生児に対する無影響量は 0.02 mg/kg/day と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験 (*in vitro*)¹²⁷⁾

ノルエチステロンとエチニルエストラジオール (配合比 20:1) の変異原性について検討したところ、細菌を用いる復帰変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、156.3～5,000 μ g/plate の濃度範囲で、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、50～200 μ g/mL の濃度範囲で、染色体異常誘発性は認められなかった。マウスを用いる小核試験では、500～2,000mg/kg の投与量で小核誘発作用は認められなかった。以上の結果から被験物質は変異原性を示さないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品（注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：[ノルエチステロン]該当しない

[エチニルエストラジオール]該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

遮光・気密容器・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

特になし

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP 84 錠（21 錠×4）、210 錠（21 錠×10）

7. 容器の材質

外箱：紙

ピロー包装：アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム）

乾燥剤（乾燥用塩化カルシウム成型シート）

PTP シート：ポリ塩化ビニルラミネートフィルム/アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

オーソ M21 錠、オーソ 777-21 錠（ヤンセン＝持田）

シンフェーズ T28 錠（科研製薬）

<同効薬>

ノルゲストレル＋エチニルエストラジオール、ノルエチステロン＋メストラノール、クロルマジノン酢酸エステル＋メストラノール、ノルエチステロン、クロルマジノン酢酸エステル、ジドロゲステロン、ダナゾール、リユープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、ジェノゲスト、ドロスピレノン＋エチニルエストラジオール

9. 国際誕生年月日

2008 年 4 月 16 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008 年 4 月 16 日

製造販売承認番号：22000AMX01599000

11. 薬価基準収載年月日

2008 年 6 月 13 日

12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2010 年 12 月 21 日 機能性月経困難症効能追加

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

4 年間：2008 年 4 月 16 日 ～ 2012 年 4 月 15 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」（厚生労働省告示第 107 号：平成 18 年 3 月 6 日付）とその一部改正（厚生労働省告示第 97 号：平成 20 年 3 月 19 日付）により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号 (9 桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ルナベル配合錠	118292702	2482009F1023	620006803

17. 保険給付上の注意

本剤が避妊の目的で処方された場合には、保険給付の対象とはならない。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Harada T, *et al.* Fertil Steril. 2008; 90: 1583-1588.
- 2) 百枝幹雄ほか, 産科と婦人科 2008; 75: 1165-1181.
- 3) ノーベルファーマ株式会社 社内資料 (第Ⅲ相比較臨床試験 - 機能性月経困難症) .
- 4) ノーベルファーマ株式会社 社内資料 (健常成人女性への単回投与後の血中濃度検討) .
- 5) Kennedy S, *et al.* Hum Reprod. 2005; 20: 2698-2704.
- 6) ACOG practice bulletin. Int J Gynecol Obstet. 2000; 71: 183-196.
- 7) Phillips A, *et al.* 基礎と臨床 1990; 24: 4789-4808.
- 8) Nuttall ID, *et al.* Contraception 1982; 25: 463-469.
- 9) ノーベルファーマ株式会社 社内資料 (臨床第Ⅰ相試験-反復投与試験) .
- 10) Orme ML'E, *et al.* Clin Pharmacokinet. 1983; 8: 95-136.
- 11) 水野正彦ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 6907-6924.
- 12) 百瀬裕子ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4841-4872.
- 13) Wang B, *et al.* Drug Metab Dispos. 2004; 32: 1209-1212.
- 14) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996; 347: 1713-1727.
- 15) WHO. Int J Cancer 1993; 55: 228-236.
- 16) Ursin G, *et al.* Lancet 1994; 344: 1390-1394.
- 17) Ye Z, *et al.* Int J Epidemiol. 1995; 24: 19-26.
- 18) Thomas DB, *et al.* Am J Epidemiol. 1996; 144: 281-289.
- 19) WHO. Lancet 1995; 346: 1575-1582.
- 20) Spitzer WO, *et al.* Br Med J. 1996; 312: 83-88.
- 21) WHO. Lancet 1996; 348: 498-505.
- 22) WHO. Lancet 1996; 348: 505-510.
- 23) Petitti DB, *et al.* N Engl J Med. 1996; 335: 8-15.
- 24) WHO. Lancet 1997; 349: 1202-1209.
- 25) Lewis MA, *et al.* Contraception 1997; 56: 129-140.
- 26) WHO Special Program of Research. Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98: 1117-1128.
- 27) Jespersen J, *et al.* Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 396-403.
- 28) Layde PM, *et al.* Lancet 1981; 317: 541-546.
- 29) Stadel BV, N Engl J Med. 1981; 305: 672-677.
- 30) Corfman PA, Contraception 1988; 37: 433-455.
- 31) MacGregor EA, *et al.* Br J Fam Plan. 1998; 24: 55-60.
- 32) Becker WJ, Neurology 1999; 53(Suppl. 1): S19-S25.
- 33) Elam MB, *et al.* Arch Intern Med. 1986; 146: 73-77.
- 34) 風間睦美, Biomedical Perspectives 1997; 6: 85-89.
- 35) Bloemenkamp KWM, *et al.* Lancet 1995; 346: 1593-1596.
- 36) 丸山征郎, 血栓と循環 1996; 4: 21-23.
- 37) 野島順三ほか, 臨床病理 1998; 46: 1181-1187.
- 38) Robinson GE, *et al.* Br Med J. 1991; 302: 269-271.
- 39) Vessey MP, *et al.* Br Med J. 1970; 3: 123-126.
- 40) 篠木信敏ほか, Medicina 1996; 33: 1308-1310.
- 41) Gibbs NM, Br J Surg. 1957; 45: 209-236.
- 42) 厚生省医薬品副作用情報. 1977; No. 28: 33-35.
- 43) Edmondson HA, *et al.* N Engl J Med. 1976; 294: 470-472.
- 44) Neuberger J, *et al.* Br Med J. 1986; 292: 1355-1357.
- 45) Crook D, *et al.* Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1612-1620.
- 46) Kawasaki T, *et al.* Thrombosis Res. 1995; 79: 147-151.

- 47) 高木繁夫ほか, 総合臨牀 1985; 34: 1115-1119.
- 48) Jorge A, *et al.* Rev Bras Oto-Rino-Laringol. 1975; 41: 46-50.
- 49) Drill VA, Am J Obstet Gynecol. 1974; 119: 165-174.
- 50) Orellana-Alcalde JM, *et al.* Lancet 1966; 288: 1278-1280.
- 51) Koide SS, *et al.* J Reprod Med. 1975; 15: 214-224.
- 52) 吉本雅昭ほか, ホルモンと臨床 1996; 44: 597-605.
- 53) Jain AK, Studies in Family Planning 1977; 8: 50-54.
- 54) プリンシプル産科婦人科学婦人科編, メジカルレビュー社, 1987; 618-623.
- 55) デソグエストレル又はゲストデン含有の経口避妊薬に関する欧州医薬品委員会 (CPMP) 声明 (Position Statement) CPMP/374/96, 1996 年 4 月 17 日
- 56) Godsland IF, *et al.* J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74: 64-70.
- 57) 二宮涼子ほか, 臨床皮膚科 1994; 48: 281-283.
- 58) 隆旗謙一ほか, 最新医学 1980; 35: 2522-2527.
- 59) Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth Edition, 1977; 176-182, 1450-1457.
- 60) 岡田弘二, ステロイド療法のあり方 産婦人科領域 金芳堂, 1982; 171-178.
- 61) Zimmerman AW, Neurol Clin. 1986; 4: 853-861.
- 62) Burckhardt P, *et al.* Hormone Res. 1975; 6: 321-328.
- 63) 臨床血栓止血学. 櫻川信男ほか編, 医歯薬出版, 1994; 231-236.
- 64) 大熊稔, 病態血液学 南江堂, 1978; 477-482.
- 65) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会編, メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2007
- 66) 乳癌集団検診の手引き. 乳癌研究会編, 篠原出版, 1987
- 67) 乳がんの診断と治療. 大阪府立成人病センター 他編, 医薬ジャーナル, 1995
- 68) Zondervan KT, *et al.* Br J Cancer 1996; 73: 1291-1297.
- 69) Sparrow MJ, NZ Med J. 1987; 100: 102-105.
- 70) Frey BM, *et al.* Eur J Clin Pharmacol. 1984; 26: 505-511.
- 71) Abernethy DR, *et al.* Clin Pharmacol Ther. 1984; 35: 792-797.
- 72) Deray G, *et al.* Lancet 1987; 1(8525):158-159.
- 73) Roberts RK, *et al.* J Lab Clin Med. 1983;101: 821-825.
- 74) Palovaara S, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2003;56: 232-237
- 75) Reimers D, *et al.* Prax Pneumol. 1971; 25: 255-262.
- 76) Back DJ, *et al.* Contraception 1980; 21: 135-143.
- 77) Back DJ, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 1988; 25: 527-532.
- 78) Crawford P, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 1990; 30: 892-896.
- 79) Van Giersbergen, PL, *et al.* Int J Clin Pharmacol Ther. 2006; 44: 113-118.
- 80) Robertson P, *et al.* Clin Pharmacol Ther. 2002; 71: 46-56.
- 81) Rosenfeld WE, *et al.* Epilepsia. 1997; 38: 317-323.
- 82) Back DJ, *et al.* J Steroid Biochem. 1982; 16: 407-413.
- 83) Needham CA, *et al.* Br J Dermatol. 1995; 133:27.
- 84) Steele JM, J Fam Plan Doctors 1978; 3: 77-78.
- 85) Sidhu J, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2006; 61: 191-199.
- 86) Watson KJR, *et al.* Gastroenterology. 1986; 90: 1779.
- 87) Miners JO, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 1986; 22: 135-142.
- 88) Garg V, *et al.* J Clin Pharmacol. 2012; 52: 1574-1583.
- 89) Ouellet D, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 1998; 46: 111-116.
- 90) Sekar VJ, *et al.* Antivir Ther. 2008; 13: 563-569.
- 91) Mildvan D, *et al.* JAIDS. 2002; 29: 471-477.
- 92) Schöller-Gyüre M, *et al.* Contraception 2009; 80: 44-52.

- 93) Hilbert J, *et al.* Obstet Gynecol. 2001; 98: 218-223.
- 94) Andrews E, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2008; 65: 531-539.
- 95) Rogers SM, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 1987; 23: 721-725.
- 96) Mitchell MC, *et al.* Clin Pharmacol Ther. 1983; 34: 48-53.
- 97) Ernst E, Lancet 1999; 354: 2014-2016.
- 98) Jobst KA, *et al.* Lancet 2000; 355: 575-577.
- 99) Nilsson S, *et al.* Contraception 1978; 17: 131-139.
- 100) Wong YK, *et al.* Br Med J, 1971; 4: 403-404.
- 101) Madhavapeddi R, *et al.* Contraception 1985; 32: 437-443.
- 102) van derVange N, *et al.* Contraception 1990; 41: 345-352.
- 103) 野口寛, 日産婦誌 1988; 40: 14-20.
- 104) Schatz DL, *et al.* Can Med Assoc J. 1968; 99: 882-886.
- 105) Position Statement. CPMP concludes it's assessment of 'Third generation' Combined Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism, 2001
- 106) Becker TM, *et al.* Int J Epidemiol. 1994; 23: 913-922.
- 107) 永井宣隆, 臨婦産 1997; 51: 429-436.
- 108) Rooks JB, *et al.* JAMA 1979; 242: 644-648.
- 109) Mays ET, *et al.* Semin Liver Dis. 1984; 4: 147-157.
- 110) Forman D, *et al.* Br Med J. 1986; 292: 1357-1361.
- 111) 安田佳子ほか, 医学のあゆみ 1976; 98: 537-538.
- 112) 安田佳子ほか, 医学のあゆみ 1976; 99: 611-612.
- 113) Takasugi N, *et al.* J Natl Cancer Inst. 1964; 33: 855-865.
- 114) 守隆夫, 医学のあゆみ 1975; 95: 599-602.
- 115) Jungers P, *et al.* Arthritis Rheum. 1982; 25: 618-623.
- 116) Hoorntje SJ, *et al.* Ann Intern Med. 1981; 94: 355-357.
- 117) 今釜秀一ほか, 臨床眼科 1987; 41: 751-753.
- 118) Tobia AJ, *et al.* 基礎と臨床 1990; 24: 4809-4840.
- 119) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4629-4642.
- 120) 鮫島秀暢ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4643-4661.
- 121) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4663-4686.
- 122) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4687-4716.
- 123) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4717-4735.
- 124) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4737-4756.
- 125) 釜田悟ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4757-4766.
- 126) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4767-4780.
- 127) 大西瑞男ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4781-4788.

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料