

ルナベル配合錠 LD ルナベル配合錠 ULD に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

ノーベルファーマ株式会社

ルナベル配合錠 LD
ルナベル配合錠 ULD

1.4 特許状況

ノーベルファーマ株式会社

ルナベル配合錠 LD
ルナベル配合錠 ULD

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノーベルファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ルナベル配合錠 ULD（以下、「本剤 ULD」という）は、1錠中に黄体ホルモンとしてノルエチステロン（以下、「NET」という）1 mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール（以下、「EE」という）0.02 mg を含む超低用量のエストロゲン／プロゲステン配合剤（以下、「EP 配合剤」という）である。

黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤である経口避妊薬（いわゆる低用量ピル）は、欧米において子宮内膜症や月経困難症に対する治療薬として認知されており、本邦においては、患者団体及び関連学会から子宮内膜症や月経困難症に対する開発が要望されていた。この状況を勘案し、ノーベルファーマ株式会社は、2008 年 4 月に「子宮内膜症に伴う月経困難症」の適応で低用量 EP 配合剤であるルナベル配合錠 LD（NET：1 mg＋EE：0.035 mg）の承認を取得した。ルナベル配合錠 LD は、日本で 1999 年に承認された低用量ピルのひとつであるオーソ M-21 と同一有効成分・分量の製剤である。

近年、欧米では、低用量ピルによる血栓症や乳癌のような重篤な副作用の発現をさらに低減させる目的で、卵胞ホルモンである EE を減量した経口避妊薬（いわゆる超低用量ピル）が開発・販売されている。本邦においても、低用量ピルの安全性をさらに高める（血栓症等の重篤な副作用の発現を低減させる）ことが期待できる超低用量ピルを開発することは、月経困難症で苦しむ患者に有益なことから考えられた。

そこで、EE を減量した超低用量 EP 配合剤である本剤 ULD の月経困難症に対する臨床開発を開始することとした。黄体ホルモンとしては、ルナベル配合錠 LD と同様に NET を用いた。

1.5.1.1 月経困難症

月経困難症は、卵胞成熟－排卵－黄体形成という排卵周期に関連して起こるものであり、月経に随伴して起こる病的症状を言い、痙攣様の激しい下腹部痛などを主とした症候群である¹⁾。月経困難症の主訴である下腹部痛は、分泌期内膜から産生されるプロスタグランジンによる子宮平滑筋の収縮が主な原因であり、吐き気、嘔吐、腰痛、下痢、頭痛などの全身症状は、プロスタグランジンとその代謝物質が体循環に流入したために起こると説明されている²⁾。

この月経困難症は、子宮内膜症などの器質的病変を有する器質性月経困難症と、器質的病変を有していない機能性月経困難症に分類される。

月経困難症の薬物療法は、第一選択がプロスタグランジン合成阻害剤である非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）であり、第二選択がホルモン療法である。NSAIDsについては、副作用として消化性潰瘍に注意することが重要とされている³⁾。また、月経困難症患者の 20～30%で NSAIDs が無効と報告されており⁴⁾、このような NSAIDs 無効例に対して経口避妊薬（＝低用量 EP 配合剤）が疼痛軽減効果を有すると報告されている^{5,6)}。第二選択のホルモン療法としては、器質性月経困難症においては、低用量・超低用量 EP 配合剤、ジェノゲスト、ダナゾール及び GnRH アゴニストがあり、機能性月経困難症においては、低用量・超低用量 EP 配合剤、中・高用量ピルがある。ただし、ダナゾール、GnRH アゴニスト及び中・高用量ピルは、安全性の観点から長期投与に不向きであるため、長期投与には NSAIDs、低用量・超低用量 EP 配合剤、ジェノゲストが選択される。

1.5.1.2 開発の妥当性

低用量 EP 配合剤であるルナベル配合錠 LD は、月経困難症の治療において第一選択薬 NSAIDs に続く第二選択薬の位置づけである。本剤 ULD は、ルナベル配合錠 LD の EE を減量しており、血栓症等の重篤な副作用をさらに軽減することが期待され、有効性においてもルナベル配合錠 LD と同等であることが予想されるため、月経困難症の薬物治療において、ルナベル配合錠 LD と共に

NSAIDs に続く第二選択薬の位置づけになると考えられる。

混合ホルモン剤においては、EEを減量すると不正子宮出血の発現率が高くなることがよく知られており、低用量製剤（デソゲストレル：0.15 mg+EE：0.03 mg）と超低用量製剤（デソゲストレル：0.15 mg+EE：0.02 mg）の二重盲検比較試験においても確認されている⁷⁾。本剤ULDもEEを減量しているため、ルナベル配合錠LDに比べ不正子宮出血の頻度が高くなると予想される。

本剤 ULD の上市後には、大部分の患者には本剤 ULD が使用され、本剤 ULD 使用時に発現した不正子宮出血について忍容性が認められない患者にルナベル配合錠 LD を勧めることになる想定される。

以上のように、超低用量 EP 配合剤を開発し市場に提供することは、患者にとって選択肢が増え有益なことと考えられる。なお、日本で 2010 年 7 月に月経困難症治療剤として承認されたドロスピレノン（DRSP）と EE の EP 配合剤は、外国では経口避妊薬として低用量 EP 配合剤（DRSP:3 mg+EE:0.03 mg）及び超低用量 EP 配合剤（DRSP:3 mg+EE:0.02 mg）が販売されているが、日本での承認用量は本剤 ULD と同じく『EE:0.02 mg』である。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

開発会社	
試験項目	
品質に関する試験	規格及び試験方法
	安定性
薬理試験	薬効薬理
	安全性薬理
吸収・分布・代謝・排泄の試験	動物
	ヒト
毒性試験	単回投与毒性
	反復投与毒性
国内臨床試験	第Ⅲ相試験

図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する開発の経緯

本剤 ULD と同一有効成分である既承認薬ルナベル配合錠 LD を参考に 〇〇 年 〇 月から本剤 ULD の製造方法並びに品質に関する検討を開始した。

(1) 製造方法の検討 (〇〇 年 〇 月～〇〇 年 〇 月)

原薬 (NET 及び EE) は日局収載品を、添加物は日局又は局外規収載品を用いた。ルナベル配合錠 LD の製造方法を参考に、〇〇 社においてプロセスバリデーションを実施し、実生産スケールで製造した製剤を臨床試験用及び安定性試験用に供した。

(2) 製剤の規格及び試験方法の検討 (〇〇 年 〇 月～〇〇 年 〇 月)

本剤 ULD の規格及び試験方法は、「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(平成 13 年 5 月 1 日医薬審第 568 号)に基づき、ルナベル配合錠 LD の規格及び試験方法を参考に、〇〇 社において実施した分析法バリデーション、ロット分析並びに安定性試験結果から設定した。本剤 ULD は、EE の分量をルナベル配合錠 LD の 0.035 mg から 0.02 mg に低減したことから、規格値及び試験方法にいくつかの変更を加えた。また、ルナベル配合錠 LD の製造実績等から、規格値及び試験方法から微生物限度試験を除いた。

(3) 製剤の安定性試験 (〇〇 年 〇 月～継続実施中)

素錠/PTP シート/アルミ袋ピロー包装品について 〇〇 年 〇 月に長期保存試験を開始し継続実施中であるが、現時点で 12 ヶ月までの保存安定性を確認している。〇〇 年 〇 月～〇〇 年 〇 月に加速試験を実施し、所定保存条件下での 6 ヶ月の安定性を確認している。〇〇 年 〇 月～〇〇 年 〇 月に苛酷試験 (温度、湿度) を実施し、〇〇 年 〇 月に苛酷試験 (曝光及び遮光) を実施した。長期保存試験の 12 ヶ月保存の結果はいずれの保存品についても経時変化は認められず安定であったこと、当該安定性試験結果の統計的予測からも十分に安定である結果が得られていることから、本剤 ULD のリテスト期間を暫定的に 2 年とした。また、開発途中で包装形態に素錠/台紙付き PTP シート/アルミ袋ピロー包装品を加えたため、この包装形態での安定性試験を追加実施した (長期保存試験は継続実施中)。「素錠/台紙付き PTP シート/アルミ袋ピロー包装品」と「素錠/PTP シート/アルミ袋ピロー包装品」との 3 ヶ月相対比較試験を実施したが、両包装品の安定性に差異は認められなかった。

1.5.2.2 非臨床試験に関する開発の経緯

本剤 ULD と同一有効成分である既承認薬ルナベル配合錠 LD は、「子宮内膜症に伴う月経困難症」の効能・効果での承認申請資料 (2008 年 4 月承認) 及び「機能性月経困難症」の効能・効果での一部変更承認申請資料 (2010 年 12 月承認) で、薬理評価、薬物動態評価及び毒性評価がなされている。従って、本剤 ULD の新たな非臨床試験は実施せず、ルナベル配合錠 LD の承認申請資料で使用了非臨床データを再構築し、本剤 ULD の非臨床試験の評価を行った。

1.5.2.3 臨床試験に関する開発の経緯

1.5.2.3.1 ルナベル配合錠ULD (NET:1mg/EE:0.02mg)

本剤 ULD の有効性を検証するプラセボ対照の第Ⅲ相二重盲検比較試験（第Ⅲ相比較臨床試験）に先立ち、用量の検討及び長期投与時の安全性・有効性を確認する目的で、13 周期（約 1 年）投与の第Ⅲ相長期投与臨床試験を開始した。長期投与試験において、STEP1 治験薬（NET:0.6 mg + EE:0.02 mg）の有効性について中間検討を実施し、STEP1 治験薬投与ではルナベル配合錠 LD のような安定した成績が得られなかったため、STEP2 治験薬（NET:1 mg + EE:0.02 mg）投与に移行することとした。■■■ 年 ■ 月 ■ 日に治験相談（■■■）を実施し、■■■及び■■■について相談した。治験相談の要点を以下に示す。

- (1) ■■■が了承された。
- (2) ■■■に関して助言を受けた。
- (3) ■■■をするよう指導された。
- (4) ■■■について助言を受けた。
- (5) ■■■を勧められた。

治験相談での助言をもとに、■■■を実施し、■■■の検討を行った。

■■■については■■■を実施した。その結果、

■■■は実施しなかった。

■■■については、治験相談の助言に従い、■■■を実施した。

表 1.5.1-1 に本申請における臨床試験を、表 1.5.1-2 に本剤 ULD の各臨床試験の概略を示した。

表 1.5.1-1 臨床試験一覧

	添付資料番号	国	被験薬	試験デザイン	対象	実施期間
評価資料	5.3.3.1-2	日本	本剤 ULD	単回投与 PK 試験	健康成人女性	2010 年 11 月 ～2010 年 12 月
	5.3.4.1-1	日本	本剤 ULD	反復投与 PD 試験	健康成人女性	2011 年 1 月 ～2011 年 7 月
	5.3.5.1-1	日本	本剤 ULD	プラセボ対照 二重盲検比較試験	月経困難症	2010 年 5 月 ～2011 年 4 月
	5.3.5.2-1	日本	本剤 ULD	長期投与試験 (13 周期投与)	子宮内膜症に伴う 月経困難症	2009 年 5 月 ～2011 年 6 月
参考資料	5.3.3.1-3	日本	ルナベル 配合錠 LD	単回投与 PK 試験	健康成人女性	2004 年 7 月 ～2004 年 10 月
	5.3.5.2-2	日本	ルナベル 配合錠 LD	長期投与試験 (13 周期投与)	子宮内膜症に伴う 月経困難症	2005 年 2 月 ～2006 年 9 月

表 1.5.1-2 本剤 ULD の各臨床試験の概略

試験	内容及び成績
単回投与 PK 試験	NPC-01 の健康成人女性を対象とした単回薬物動態試験 健康成人女性 12 例に対する本剤 ULD の単回投与により、ノルエチステロン (NET) 及びエチニルエストラジオール (EE) の薬物動態を検討した。 結果：本剤 ULD 単回投与時の NET 及び EE の薬物動態パラメータが確認された。 結論：NET の薬物動態パラメータはルナベル配合錠 LD と同程度の値を示し、EE はルナベル配合錠 LD との用量比 ($0.02 \text{ mg}/0.035 \text{ mg}=0.57$) と同程度の $C_{\max}$ 比 (0.59)、AUC_{0-24} 比 (0.51) であり、類似性が認められた。これにより、ルナベル配合錠 LD の薬物動態データから本剤 ULD の反復投与時の薬物動態の説明が可能となった。
反復投与 PD 試験	NPC-01 の健康成人女性を対象とした反復投与臨床薬理試験 健康成人女性 14 例に対する反復投与により、本剤 ULD 及びルナベル配合錠 LD の血清中エストラジオール及びプロゲステロン濃度への影響を検討した。 結果：本剤 ULD 投与により、血清中エストラジオール及びプロゲステロン濃度の有意な低下が確認され、投与後周期の血清中エストラジオール濃度及びプロゲステロン濃度が投与前周期と同様のパターンを示すことが確認された。また、ルナベル配合錠 LD の投与によっても同様な結果が確認された。 結論：上記結果から、本剤 ULD 投与により排卵が抑制されること、及び本剤 ULD の休薬により排卵が速やかに回復することが示唆され、本剤 ULD はルナベル配合錠 LD と同様の薬理作用を有していることが確認された。
プラセボ対照 二重盲検 比較試験	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験 月経困難症患者を対象に、プラセボを対照とした 4 周期投与の二重盲検比較試験を実施し、本剤 ULD の有効性を検証し、安全性プロフィールを検討した。 結果：209 例 (本剤 ULD 群：108 例、プラセボ群：54 例、ルナベル LD 群：47 例) に治験薬が投与された。 主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の投与前後の変化量において、本剤 ULD 群はプラセボ群と比較して有意な減少を示した。また、月経困難症に対する VAS の投与前後の変化量においても、本剤 ULD はプラセボ群と比較して有意な減少を示した。以上より、本剤 ULD の月経困難症に対する有効性が検証された。 プラセボ群に比べ本剤 ULD 群で多く認められた副作用は、不正子宮出血、頻発月経であり、これらはルナベル LD 群でも同程度で発現しており、EP 配合剤に特徴的な副作用と考えられた。月経時以外の性器出血の発現率は、ルナベル LD 群では、治験薬投与 1 周期目に高く推移し、2 周期目以降顕著な減少が認められた。一方、本剤 ULD 群では、治験薬投与 1 周期目の推移はルナベル LD 群と同様の傾向を示したが、2 周期目以降はルナベル LD 群のような減少を示さなかった。今回認められた副作用が、本剤 ULD と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD の使用上の注意から予測される範囲のものであったことから、本剤 ULD は月経困難症に対して、ルナベル配合錠 LD と同程度に安全に使用可能であると考えられた。 結論：本剤 ULD の有効性と安全性が確認され、本剤 ULD が月経困難症に対して有用な薬剤であることが確認された。
長期投与試験 (13 周期投与)	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験 子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象に、本剤 ULD を 13 周期 (約 1 年) 投与し、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。 結果：148 例に STEP1 治験薬が投与され、そのうち 133 例が STEP2 治験薬投与に移行した。最終的な STEP2 治験薬 13 周期投与完了例は 113 例であった。 STEP1 治験薬 (NET:0.6 mg+EE:0.02 mg) STEP2 治験薬 (NET:1 mg+EE:0.02 mg)

	主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の経時的変化は、STEP1 治験薬投与後、ベースライン値に比べ大きく減少し、その後漸減し、STEP2 移行まで維持された。STEP2 移行後はほぼ一定の推移を示し、STEP2:13 周期投与終了直後の STEP2:14 周期まで有意な減少が認められた。本剤 ULD 投与終了後の STEP2:15 周期は、効果の減弱が認められたが、ベースライン値に比べ有意な減少が認められた。また、月経困難症に対する VAS の経時的変化においても、同様の推移を示した。以上より、本剤 ULD は子宮内膜症に伴う月経困難症に対して有効であり、その効果は本剤 ULD 投与中持続し、本剤 ULD の長期投与時の耐薬性は発現しないことが確認された。 発現率が 10%以上の副作用は、不正子宮出血、希発月経、月経過多、過少月経、頻発月経、頭痛、悪心であり、すべて軽度又は中等度であった。今回認められた副作用は、本剤 ULD と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD の使用上の注意から予測される範囲のものであった。STEP1 治験薬投与開始後の 16 週間までの副作用の発現率が高かったが、長期投与において、その発現率はほぼ経時的に低下した。また、投与期間が長くなるにつれて、発現率が顕著に高くなる副作用はなかった。以上より、本剤 ULD は子宮内膜症に伴う月経困難症患者に対して、ルナベル配合錠 LD と同程度に安全に長期間使用可能であると考えられた。 結論：本剤 ULD は子宮内膜症に伴う月経困難症に対して、長期投与が可能な臨床的に有用な薬剤であることが確認された。
--	--

以上の成績から、ノーベルファーマ株式会社は本剤 ULD が月経困難症治療に貢献しうる薬剤であると判断し、下記の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

申請薬剤	ルナベル配合錠 ULD (NET:1mg/EE:0.02mg)
効能・効果	月経困難症
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。

1.5.2.3.2 ルナベル配合錠 LD (NET:1mg/EE:0.035mg)

ルナベル配合錠 LD (NET:1mg/EE:0.035mg) の既承認の効能効果は、「子宮内膜症に伴う月経困難症」及び「機能性月経困難症」である。

本剤 ULD (NET:1mg/EE:0.02mg) のプラセボ対照二重盲検比較試験において、既承認効能・効果である「子宮内膜症に伴う月経困難症」に加え、子宮腺筋症や子宮筋腫などを含む「器質性月経困難症」に対するルナベル配合錠 LD の有効性及び安全性が確認された。そこで、既承認の効能・効果である「機能性月経困難症」と合わせて、「月経困難症」の効能追加の申請を行うこととした。なお、本剤 ULD のプラセボ対照二重盲検比較試験を評価資料とし、ルナベル配合錠 LD の長期投与試験（13 周期投与）を参考資料とした。

申請薬剤	ルナベル配合錠 LD (NET:1mg/EE:0.035mg)
効能・効果	月経困難症
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。

参考文献

- 1 岩部富夫, 原田省, 寺川直樹. 器質的原因による月経痛の保存療法. 臨床婦人科産科 2005 ; 59 : 1016-9.
- 2 原田省. 低用量経口避妊薬－月経困難症に対する効果. 産婦人科の世界 2006 ; 58 : 661-4.
- 3 Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ; on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005; 20(10):2698-704.
- 4 安達知子. 思春期医学 VII. 月経困難症. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗編. 新女性医学体系 18: 中山書店; 2000, p. 265-272.
- 5 福原理恵, 藤井俊策, 水沼秀樹. 【月経痛 2 機能性月経痛への対処法 2)】ホルモン療法. 臨床婦人科産科 2005 ; 59 : 999-1003.
- 6 安達知子. 思春期の月経困難症. 産婦人科治療 2009 ; 98 : 599-602.
- 7 Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 micrograms desogestrel and either 30 micrograms or 20 micrograms ethinyl oestradiol. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:832-8.

ルナベル配合錠 LD
ルナベル配合錠 ULD

1.6 外国における使用状況等に関する
資料

ノーベルファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ルナベル配合錠 LD と同一成分・分量の外国における承認状況を表 1.6-1 に示す。なお、月経困難症は副効用として記載されている。ルナベル配合錠 ULD と同一成分・分量の外国における製剤はない。

表 1.6-1 外国における本剤と同一成分の製剤の承認状況

国名	申請年月日	承認取得年月日	発売年月	商品名
アメリカ	1973 年 4 月 30 日	1974 年 10 月 17 日	1980 年 1 月	ORTHO-NOVIM 1/35

ルナベル配合錠 LD

ルナベル配合錠 ULD

1.7 同種同効品一覧表

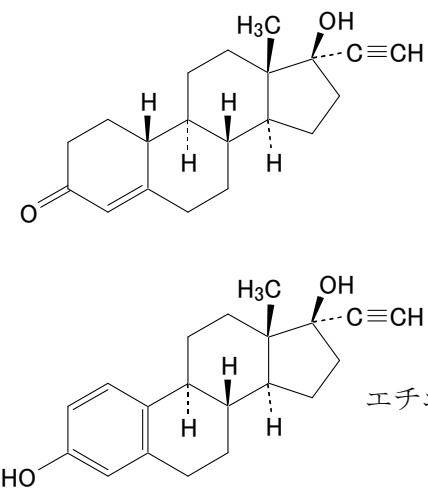
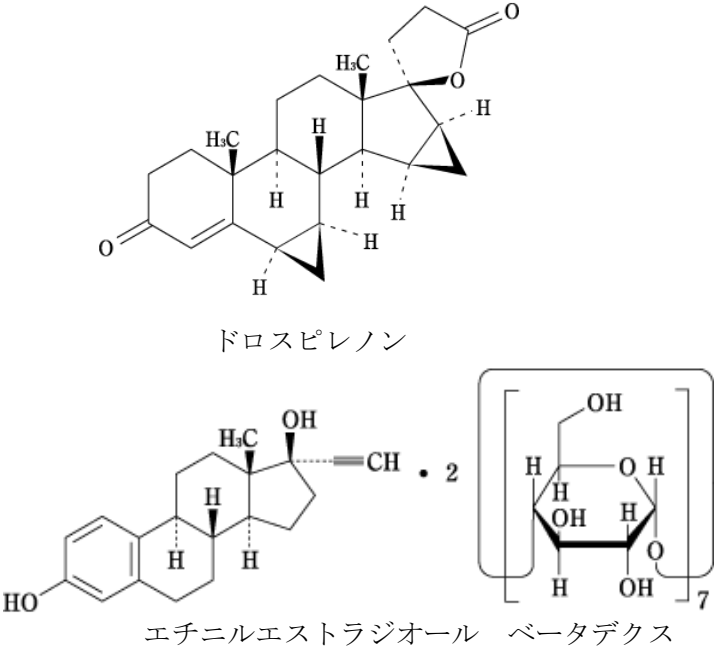
ノーベルファーマ株式会社

「最新の添付文書を参照すること。」

1.7 同種同効品一覧表

ルナベル配合錠 LD 及びルナベル配合錠 ULD の同種品である黄体・卵胞ホルモン配合剤及び黄体ホルモン剤のうち、月経困難症の適応のある同効品を表 1.7-1 から 2 に示した。なお、作成時での最新の情報を記載した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ノルエチステロン エチニルエストラジオール	ドロスピレノン エチニルエストラジオール
販売名	ルナベル®配合錠	ヤーズ®配合錠
会社名	ノーベルファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	2008 年 4 月 16 日	2010 年 7 月 23 日
再評価年月 再審査年月	－ －	－ －
参照した 添付文書の 作成年月日	2010 年 12 月改訂（第 4 版）	2011 年 9 月改訂（第 2 版）
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
構造式	 ノルエチステロン エチニルエストラジオール	 ドロスピレノン エチニルエストラジオール ベータデクス
剤型・含量	ノルエチステロン：1mg エチニルエストラジオール：0.035mg 白色素錠	ドロスピレノン：3mg エチニルエストラジオール ベータデクス： エチニルエストラジオール 0.020mg 淡赤色錠 淡赤色錠（24 錠）及び白色錠（4 錠）の 2 種類のフィルムコーティング錠からなる 28 錠の製剤
効能・効果	子宮内膜症に伴う月経困難症、機能性月経困難症	月経困難症
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。 《用法・用量に関連する使用上の注意》 - 毎日一定の時刻に服用させること。 - 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。 - 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。 - 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通り服用を継続すること。	1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28 日間連続経口投与する。 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。 《用法及び用量に関連する使用上の注意》 - 毎日一定の時刻に服用させること。 - 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。 - 服用開始日 本剤を初めて服用させる場合、月経第 1 日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第 1 日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の 1 週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。 - 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どおり服用を継続すること。
禁忌	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） - 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者 - 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。〕 - 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を促すことがある。〕 - 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。〕 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者〔心筋梗塞等の心血	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） - 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者 - 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。〕 - 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を促すことがある。〕 - 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。〕 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者〔心筋梗塞等の心血

一般的名称	ノルエチステロン エチニルエストラジオール	ドロスピレノン エチニルエストラジオール
	管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] 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。] 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。] 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。] 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。] 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。] 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がある。「重要な基本的注意」の項参照] 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。] 13) 肝腫瘍のある患者〔症状が増悪することがある。] 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。] 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。] 16) 耳硬化症の患者〔症状が増悪することがある。] 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。] 18) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 19) 授乳婦〔「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。]	管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] 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。] 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。] 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。] 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。] 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。] 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がある。] 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。] 13) 肝腫瘍のある患者〔症状が増悪することがある。] 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。] 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。] 16) 耳硬化症の患者〔症状が増悪することがある。] 17) 妊娠中に黄疸、持続性瘙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。] 18) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 19) 授乳婦〔「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。] 21) 重篤な腎障害又は急性腎不全のある患者〔ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。]
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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うなど慎重に投与すること。] 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。] 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。] 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。] 5) 喫煙者（「禁忌」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。] 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。] 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。] 9) 心臓弁膜症の患者（「禁忌」の項参照） 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（「禁忌」の項参照） 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。] 12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。] 13) 肝障害のある患者（「禁忌」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。]	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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うなど慎重に投与すること。] 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。] 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。] 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。] 5) 喫煙者〔「禁忌」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。] 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。] 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。] 9) 心臓弁膜症の患者〔「禁忌」の項参照] 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〔「禁忌」の項参照] 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。] 12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。] 13) 肝障害のある患者〔「禁忌」の項参照] 14) 心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。]

一般的名称	ノルエチステロン エチニルエストラジオール	ドロスピレノン エチニルエストラジオール
	15) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕 16) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕 2. 重要な基本的注意 1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。 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 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。〔「禁忌」の項参照〕 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。〔「禁忌」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カ月毎の検診を行い、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。 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。 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。本剤投与中に腫瘍が増大したり、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。 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。 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。 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。 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。 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長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。 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。 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。 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。 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	15) 腎障害のある患者〔「禁忌」の項参照〕 16) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕 17) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕 2. 重要な基本的注意 1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。〔日本人における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない。〕 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 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。〔「禁忌」の項参照〕 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。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。〔「禁忌」の項参照〕 5) 本剤投与に際しては、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。 6) 本剤の投与にあたっ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カ月毎の検診を行い、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。 7) 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、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、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。 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。 9) 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。 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。 11) 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来すことがあり、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。 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長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。 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。 14) 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。 15) 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、黄体ホルモンまたは卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊剤等）を使用している場合は、本剤の投与

一般的名称	ノルエチステロン エチニルエストラジオール			ドロスピレノン エチニルエストラジオール		
	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。			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。		
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 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	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。	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。	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	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。	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。	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。	HIV 感染症治療剤 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	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。
	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	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。	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	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。	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。
	フルコナゾール	本剤の血中濃度が	フルコナゾール	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	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。

一般的名称	ノルエチステロン エチニルエストラジオール			ドロスピレノン エチニルエストラジオール		
		上昇するおそれがある。	は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。		リソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
	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。	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。
	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。	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。
	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。	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。
				カリウム製剤 塩化カリウム グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル エナラプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 トリアムテレン カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。	これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
	4. 副作用 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 症例）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） 1) 重大な副作用 （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			4. 副作用 総症例 410 例中 371 例（90.49%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは頭痛 168 例（40.98%）、悪心 122 例（29.76%）、不正子宮出血 104 例（25.37%）、凝固検査異常 83 例（20.24%）、性器出血 80 例（19.51%）、月経痛 77 例（18.78%）、下腹部痛 46 例（11.22%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇 35 例（8.54%）、トリグリセリド上昇 22 例（5.37%）、プラスミノーゲン上昇 21 例（5.12%）であった。（承認時） 1) 重大な副作用 血栓症（頻度不明） 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) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。		

一般的名称	ノルエチステロン エチニルエストラジオール				ドロスピレノン エチニルエストラジオール																																																				
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) アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1}）：アナフィラキシー様症状（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。 2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5% 以上^{注2}</td><td>0.1～5% 未満^{注2}</td><td>頻度不明^{注1}</td></tr><tr><td>過敏症^{注3}</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr><tr><td>眼^{注4}</td><td></td><td>霧視</td><td>網膜血流障害による視力障害</td></tr><tr><td>肝臓^{注4}</td><td></td><td>肝機能異常、γ-GTP 増加</td><td>黄疸</td></tr><tr><td>電解質代謝^{注4}</td><td></td><td>浮腫、体重増加、体重減少</td><td></td></tr><tr><td>卵巣</td><td></td><td>出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞</td><td></td></tr><tr><td>子宮</td><td>不正性器出血（破綻出血、点状出血）、希発月経、月経過多</td><td>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</td><td>経血量の変化、帯下の増加</td></tr><tr><td>乳房</td><td>乳房痛、乳房不快感</td><td>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</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、上腹部痛</td><td>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</td><td>口渇、胸やけ、食欲亢進</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>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</td><td>神経過敏、頭重</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>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</td><td>色素沈着^{注5}</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>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、带状疱疹、副鼻腔炎、尿道炎、齲歯、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</td><td>高脂血症、しびれ感</td></tr></table> 注1：同一成分・分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試験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注意すること。		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、带状疱疹、副鼻腔炎、尿道炎、齲歯、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	高脂血症、しびれ感		5% 以上	0.1～5% 未満	1% 未満	頻度不明
		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、带状疱疹、副鼻腔炎、尿道炎、齲歯、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	高脂血症、しびれ感																																																					
	生殖器	不正子宮出血、性器出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、機能性子官出血、消退出血、無月経、外陰部腔カンジダ症、子宮平滑筋腫	月経前症候群、骨盤痛、CA125 上昇、細胞診異常、子宮頸部上皮異形成、子宮頸管ポリープ、卵巣嚢腫、出血性卵巣嚢胞、腔感染、外陰腔瘡痒症	過少月経、性器分泌物、腔炎、腔乾燥																																																				
	乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺症、乳腺線維腺腫、線維嚢胞性乳腺疾患	乳房腫瘍	乳房腫大、乳汁分泌																																																				
	消化器	悪心	嘔吐、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、胃炎、胃腸炎、口内炎	腹部膨満、細菌性胃腸炎、口渇、齲歯	消化不良、鼓腸																																																				
	精神神経系	頭痛	傾眠、不眠症、浮動性めまい、回転性めまい、感覚鈍麻	耳鳴、抑うつ気分、うつ病、気力低下	情動不安定、リビドー減退、錯感覚、神経過敏、片頭痛																																																				
	循環器			動悸、高血圧	静脈瘤																																																				
	呼吸器		鼻咽頭炎	気管支炎、喘息、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎																																																					
	肝臓			肝機能検査異常、ALP 低下、 γ -GTP 上昇																																																					
	腎臓		尿中蛋白陽性		血漿中レニン活性上昇、血漿中アルドステロン活性上昇																																																				
血液	凝固検査異常、トロニン・アンチトロニンⅢ複合体上昇、プラスミノゲン上昇	プロテインS 低下、フィブリノゲン上昇、フィブリンDダイマー上昇、プロトロンビン時間短縮、血清鉄低下	血小板減少、プロテインC 上昇、貧血、鉄欠乏性貧血、白血球増加、白血球減少、血清鉄上昇																																																						
電解質代謝		末梢性浮腫	顔面浮腫、浮腫																																																						
内分泌・代謝系	トリグリセリド上昇	コレステロール上昇	脂質異常																																																						
筋・骨格系		背部痛	四肢痛、筋骨格硬直	筋痙縮																																																					
皮膚		痤瘡、湿疹、蕁麻疹、色素沈着 ^{注1}	発疹	瘡痒症、多形紅斑																																																					
眼			アレルギー性結膜炎																																																						
その他		倦怠感、CRP	膀胱炎、発熱	無力症、ほ																																																					

一般的名称	ノルエチステロン エチニルエストラジオール	ドロスピレノン エチニルエストラジオール				
				上昇、体重増加		てり、多汗、体重減少
		注1：長時間太陽光を浴びないように注意すること。				
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦には投与しないこと。 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発来しなかった場合、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。] 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。]	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦には投与しないこと。 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発来しなかった場合、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。] 3) 授乳中の患者には他の治療法をすすめるなど適切な指導をすること。[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。]				
	6. 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）。	6. 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。]				
	7. 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。	7. 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。				
	8. 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、更には穿孔をお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。]	8. 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、更には穿孔をお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。]				
	9. 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年間において最も高くなるとの報告がある。 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。 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。 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。 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、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。 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。	9. 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、類薬（経口避妊剤）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剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。 なお、外国での少数例又は後ろ向きの疫学調査において、結果の評価は確立していないが、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg製剤の服用者での静脈血栓症のリスクは、類薬（レボノルゲストレルを含有する経口避妊剤）の服用者より高かったとの報告がある。一方、外国での大規模市販後調査の結果、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg製剤の1年以上の服用者における静脈血栓症の発現率は、10,000婦人年当たり9～10であり、類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）におけるリスクと同等であることが報告されている。 2) 外国での疫学調査の結果、類薬（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。 3) 外国で、類薬（経口避妊剤）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。 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。 5) 外国で、類薬（経口避妊剤）の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。 6) 外国で、類薬（経口避妊剤）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。				
備考						

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般的名称	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
販売名	プラノバール®配合錠	ソフィア®A 配合錠
会社名	あすか製薬株式会社	あすか製薬株式会社
承認年月日	1978 年 5 月	1972 年 9 月
再評価年月 再審査年月	1989 年 3 月 －	1989 年 3 月
参照した 添付文書の 作成年月日	2012 年 6 月改訂（第 12 版）	2010 年 6 月改訂（第 8 版）
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
構造式	<chem>CC12CCC3C(C1CC[C@H]2C(=O)C=C[C@H]3C)[C@H](O)C#C</chem> ノルゲストレル <chem>CC12CCC3C(C1CC[C@H]2C(=O)C=C[C@H]3C)[C@H](O)C#C</chem> エチニルエストラジオール	<chem>CC12CCC3C(C1CC[C@H]2C(=O)C=C[C@H]3C)[C@H](O)C#C</chem> ノルエチステロン <chem>CC12CCC3C(C1CC[C@H]2C(=O)C=C[C@H]3C)[C@H](O)C#C</chem> メストラノール
剤型・含量	ノルゲストレル：0.5mg エチニルエストラジオール:0.05mg 白色糖衣錠	ノルエチステロン：1.00mg メストラノール:0.05mg 白色素錠
効能・効果	機能性子宮出血、月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全	月経周期異常（稀発、頻発、不順）、無月経、月経量異常、月経困難症、月経前緊張症、更年期障害、機能性不妊症、機能性子宮出血、月経周期変更
用法・用量	機能性子宮出血 1 日 1 錠を 7～10 日間連続投与する。 月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全 1 日 1 錠を月経周期第 5 日より約 3 週間連続投与する。	月経周期異常、無月経、月経量異常、月経困難症、月経前緊張症、更年期障害、機能性不妊症 通常 1 日 1 錠を経口投与する。 月経周期変更、機能性子宮出血 通常 1 日 2～4 錠を 1～2 回に経口投与する。ただし、症状、年齢により適宜増減する。
禁忌	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者 〔血液凝固能が亢進され、これらの症状が悪化又は再発することがある〕 2. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者 〔エストロゲン作用により、腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある〕 3. 重篤な肝障害のある患者 〔肝障害を悪化させるおそれがある〕 4. 前回妊娠中に黄疸又は持続性掻痒症の既往歴のある患者 〔症状が再発するおそれがある〕 5. 前回の妊娠中に悪化した耳硬化症の既往歴のある患者 〔症状が再発するおそれがある〕 6. 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〕 7. 鎌状赤血球貧血の患者 〔血栓症又は肝障害をおこすおそれがある〕 8. デュビン・ジョンソン症候群、ローター症候群の患者 〔症状を悪化させるおそれがある〕 9. 脂質代謝異常のある患者 〔症状を悪化させるおそれがある〕 10. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 （「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 11. 診断の確定していない異常性器出血のある患者 〔悪性腫瘍の場合、症状を悪化させるおそれがある〕	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）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。〕 2. 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者 〔血液凝固能の亢進により、これらの症状が増悪することがある。〕 3. 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。〕 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 5. 脂質代謝異常のある患者 〔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。〕

一般的名称	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																		
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）肝障害のある患者 〔肝障害を悪化させるおそれがある〕 （2）子宮筋腫のある患者 〔子宮筋腫の発育を促進するおそれがある〕 （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〕 （4）乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者 〔症状が増悪するおそれがある〕 （5）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を悪化させることがある〕 （6）てんかん患者 〔症状を悪化させるおそれがある〕 （7）糖尿病患者 〔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〕 （8）40 歳以上の女性 〔一般に血栓症等の心・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〕 （9）骨成長が終了していない可能性がある患者 〔骨端閉鎖をきたすおそれがある〕 （10）ポルフィリン症の患者 〔症状を悪化させるおそれがある〕 （11）テタニーのある患者 〔症状を悪化させるおそれがある〕 （12）高血圧のある患者 〔症状を悪化させるおそれがある〕 （13）授乳中の女性 （「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 （1）本剤の投与により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合には投与を中止すること。また、患者に対しては、異常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。 下肢の疼痛・浮腫、激しい頭痛、胸痛、急性視力障害、突然の息切れ等 （2）外国では、喫煙が類薬（経口避妊薬）による心・血管系の重篤な副作用（血栓症等）の危険性を増大させ、また、この危険性は年齢及び喫煙量（1 日 15 本以上）により増大し、35 歳以上の女性で特に顕著であるとの報告がある。したがって、本剤を投与する場合には禁煙させることが望ましい。 （3）本剤投与に際しては、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確認すること。 （4）長期間投与を行う場合は、約 6 カ月毎に婦人科的検査を行うこと。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）肝障害のある患者（「禁忌」の項参照） （2）子宮筋腫のある患者 〔子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。〕 （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。〕 （4）乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者 〔症状が増悪するおそれがある。〕 （5）心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者 〔ナトリウムや体液の貯留により、これらの症状が増悪するおそれがある。〕 （6）てんかん患者 〔体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある。〕 （7）糖尿病患者 〔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。〕 （8）40 歳以上の患者 〔一般に血栓症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。〕 （9）骨成長が終了していない可能性がある患者（「小児等への投与」の項参照） （10）ポルフィリン症の患者 〔症状が増悪するおそれがある。〕 （11）授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 （1）本剤の投与により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合には投与を中止すること。また、患者に対しては、異常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。 下肢の疼痛・浮腫、激しい頭痛、胸痛、急性視力障害、突然の息切れ等 （2）外国では、喫煙が類薬（経口避妊薬）による心血管系の重篤な副作用（血栓症等）の危険性を増大させ、また、この危険性は年齢及び喫煙量（1 日 15 本以上）により増大し、35 歳以上の女性で特に顕著であるとの報告がある。したがって、本剤を投与する場合には禁煙させることが望ましい。 （3）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確認すること。 （4）長期間投与を行う場合は、約 6 カ月ごとに婦人科的検査を行うこと。																		
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	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。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトイン等 リファンピシン グリセオフルビン</td><td>本剤の作用が減弱することがある。</td><td>これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。</td></tr><tr><td>血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 ビグアナイド系製剤等</td><td>血糖降下剤の作用が減弱することがある。 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。</td><td>卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトイン等 リファンピシン グリセオフルビン	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。	血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱することがある。 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。	卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。
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。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトイン等 リファンピシン グリセオフルビン	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。																		
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱することがある。 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。	卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。																		

一般的名称	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
	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 アンピシリン水和物等		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。	
	テルピナフィン塩酸塩	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。	
	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	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。	
	エトラピリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラピ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。	
	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	

一般的名称	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																																																																																	
			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。																																																																																		
	4. 副作用 承認時及び承認後の安全性解析対象合計 665 例中の副作用発生症例は 42 例（6.32％）で、消化器系の症状（悪心・嘔吐、食欲不振等）が主であった。 なお、自発報告のみで報告された副作用は頻度不明とした。 (1) 重大な副作用 血栓症（0.1～0.2％未満） 血栓症（脳、心筋、肺、網膜、四肢等）があらわれることがある。次のような場合は投与を中止すること。 初めて片頭痛が発現したとき、又は激しい頭痛が頻発するとき、急性視力障害、血栓性静脈炎又は血栓塞栓症の初期症状があらわれたとき、手術予定（6 週間前）及び体を動かせない状態（事故など）で顕著な血圧上昇がみられたとき。 (2) その他の副作用			4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した（再審査対象外）。 (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) 血栓症（四肢、肺、心筋、脳、網膜等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) アナフィラキシー様症状（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、痒痒感等）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。 (2) その他の副作用																																																																																	
	<table><tr><td></td><td>0.1～5％未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>肝臓^{注1}</td><td>肝機能の異常</td><td>黄疸等</td></tr><tr><td>子宮</td><td>不正出血（破綻出血、点状出血）</td><td>経血量の変化、帯下の増加等</td></tr><tr><td>乳房</td><td>乳房緊満感</td><td>乳房痛等</td></tr><tr><td>過敏症^{注2}</td><td></td><td>発疹等</td></tr><tr><td>電解質代謝^{注1}</td><td>浮腫、体重増加</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、血圧上昇等</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛等</td><td>下痢、腹痛、便秘、口内炎、口渇等</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、眠気、倦怠感</td><td>めまい、神経過敏等</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>痤瘡等</td><td>色素沈着^{注3}等</td></tr><tr><td>その他</td><td>熱感、腰痛、肩こり、冷感</td><td>コンタクトレンズがうまく調節されない等</td></tr></table> 注1：投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注2：投与を中止すること。 注3：長時間、太陽光をあびないように注意すること。				0.1～5％未満	頻度不明	肝臓 ^{注1}	肝機能の異常	黄疸等	子宮	不正出血（破綻出血、点状出血）	経血量の変化、帯下の増加等	乳房	乳房緊満感	乳房痛等	過敏症 ^{注2}		発疹等	電解質代謝 ^{注1}	浮腫、体重増加		循環器		動悸、血圧上昇等	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛等	下痢、腹痛、便秘、口内炎、口渇等	精神神経系	頭痛、眠気、倦怠感	めまい、神経過敏等	皮膚	痤瘡等	色素沈着 ^{注3} 等	その他	熱感、腰痛、肩こり、冷感	コンタクトレンズがうまく調節されない等	<table><tr><td></td><td>5％以上*又は頻度不明</td><td>1～5％未満</td><td>1％未満</td></tr><tr><td>過敏症^{注1}</td><td>発疹等</td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝臓^{注2}</td><td>黄疸、肝機能異常等</td><td></td><td></td></tr><tr><td>眼^{注3}</td><td>網膜血流障害による視力障害等</td><td></td><td></td></tr><tr><td>子宮</td><td>不正出血（破綻出血、点状出血）、経血量変化、帯下増加等</td><td></td><td></td></tr><tr><td>乳房</td><td>乳房緊満感等</td><td>乳房痛等</td><td></td></tr><tr><td>電解質代謝^{注2}</td><td></td><td>ナトリウムや体液の貯留による体重増加等</td><td>ナトリウムや体液の貯留による浮腫等</td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧上昇等</td><td></td><td>心悸亢進等</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心*、便秘、下痢、口内炎等</td><td>食欲不振等</td><td>嘔吐、腹痛等</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、神経過敏等</td><td>頭痛、めまい、倦怠感等</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>湿疹、痤瘡、色素沈着等</td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>熱感、腰痛、肩こり</td><td></td><td>代償性鼻出血</td></tr></table> 注1：発現した場合には投与を中止すること。 注2：観察を十分に行い、発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注3：発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		5％以上*又は頻度不明	1～5％未満	1％未満	過敏症 ^{注1}	発疹等			肝臓 ^{注2}	黄疸、肝機能異常等			眼 ^{注3}	網膜血流障害による視力障害等			子宮	不正出血（破綻出血、点状出血）、経血量変化、帯下増加等			乳房	乳房緊満感等	乳房痛等		電解質代謝 ^{注2}		ナトリウムや体液の貯留による体重増加等	ナトリウムや体液の貯留による浮腫等	循環器	血圧上昇等		心悸亢進等	消化器	悪心*、便秘、下痢、口内炎等	食欲不振等	嘔吐、腹痛等	精神神経系	眠気、神経過敏等	頭痛、めまい、倦怠感等		皮膚	湿疹、痤瘡、色素沈着等			その他	熱感、腰痛、肩こり		代償性鼻出血
	0.1～5％未満	頻度不明																																																																																			
肝臓 ^{注1}	肝機能の異常	黄疸等																																																																																			
子宮	不正出血（破綻出血、点状出血）	経血量の変化、帯下の増加等																																																																																			
乳房	乳房緊満感	乳房痛等																																																																																			
過敏症 ^{注2}		発疹等																																																																																			
電解質代謝 ^{注1}	浮腫、体重増加																																																																																				
循環器		動悸、血圧上昇等																																																																																			
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛等	下痢、腹痛、便秘、口内炎、口渇等																																																																																			
精神神経系	頭痛、眠気、倦怠感	めまい、神経過敏等																																																																																			
皮膚	痤瘡等	色素沈着 ^{注3} 等																																																																																			
その他	熱感、腰痛、肩こり、冷感	コンタクトレンズがうまく調節されない等																																																																																			
	5％以上*又は頻度不明	1～5％未満	1％未満																																																																																		
過敏症 ^{注1}	発疹等																																																																																				
肝臓 ^{注2}	黄疸、肝機能異常等																																																																																				
眼 ^{注3}	網膜血流障害による視力障害等																																																																																				
子宮	不正出血（破綻出血、点状出血）、経血量変化、帯下増加等																																																																																				
乳房	乳房緊満感等	乳房痛等																																																																																			
電解質代謝 ^{注2}		ナトリウムや体液の貯留による体重増加等	ナトリウムや体液の貯留による浮腫等																																																																																		
循環器	血圧上昇等		心悸亢進等																																																																																		
消化器	悪心*、便秘、下痢、口内炎等	食欲不振等	嘔吐、腹痛等																																																																																		
精神神経系	眠気、神経過敏等	頭痛、めまい、倦怠感等																																																																																			
皮膚	湿疹、痤瘡、色素沈着等																																																																																				
その他	熱感、腰痛、肩こり		代償性鼻出血																																																																																		
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 (2) 母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の女性には慎重に投与すること。			5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠期間中は投与しないこと。 〔妊娠初期・中期に投与した場合には、まれに新生女児の外性器の男性化が起こることがある。〕 (2) 授乳中の女性には慎重に投与すること。 〔母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中へ移行することが報告されている。〕																																																																																	
	6. 小児等への投与 骨端の早期閉鎖をきたすおそれがあるので、骨成長が終了していない可能性がある患者には観察を十分に行い慎重に投与すること。			6. 小児等への投与 骨成長が終了していない可能性がある患者には観察を十分に行い慎重に投与すること。 〔骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。〕																																																																																	
	7. 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、更には穿孔をお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）。			7. 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、更には穿孔をお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）。																																																																																	
	8. その他の注意			8. その他の注意																																																																																	

一般的名称	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
	(1) 黄体・卵胞ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。 (2) 外国での疫学調査の結果、類薬（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。 (3) 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血をおこす可能性がある。 (4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。	(1) 黄体・卵胞ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。 (2) 外国での疫学調査の結果、類薬（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。 (3) 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。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。 (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癌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癌性変性を認めたとの報告がある。
備考		

ルナベル配合錠 LD
ルナベル配合錠 ULD

1.8 添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

ルナベル配合錠 LD
ルナベル配合錠 ULD

1.8.1 添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

「最新の添付文書を参照すること。」

※※2013年2月改訂(第XX版、販売名・効能変更及び剤形・用量追加)
※2013年2月改訂

日本標準商品分類番号
872482

※※月経困難症治療剤

処方せん医薬品^(注)

※※

	ルナベル配合錠LD	ルナベル配合錠ULD
承認番号	22500AMX00835000	
薬価収載		
販売開始		
効能追加		—
国際誕生	2008年4月	

※※ルナベル[®]配合錠LD
※※ルナベル[®]配合錠ULD

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

※※LUNABELL[®]tablets LD

※※LUNABELL[®]tablets ULD

(注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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がある。](「重要な基本的注意」(3)の項参照)
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。]
13. 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]
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。]
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。]
16. 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]
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。]
18. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者(「妊婦、産婦、

授乳婦等への投与」の項参照)

19. 授乳婦(「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。]

※※【組成・性状】

販売名	ルナベル配合錠LD	
成分・含量 (1錠中)	ノルエチステロン(日局)	1mg
	エチニルエストラジオール(日局)	0.035mg
添加物	無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形	白色の素錠	
大きさ	直径	6.5mm
	厚さ	2.2mm
	重量	100mg
識別コード	NPC31	

販売名	ルナベル配合錠ULD	
成分・含量 (1錠中)	ノルエチステロン(日局)	1mg
	エチニルエストラジオール(日局)	0.02mg
添加物	無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形	白色の素錠	
大きさ	直径	6.5mm
	厚さ	2.2mm
	重量	100mg
識別コード	NPC32	

【効能・効果】

※※月経困難症

【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。

《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。

「最新の添付文書を参照すること。」

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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うなど慎重に投与すること。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (5) 喫煙者（「禁忌」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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (9) 心臓弁膜症の患者（「禁忌」の項参照）
- (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（「禁忌」の項参照）
- (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。〕
- (12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕
- (13) 肝障害のある患者（「禁忌」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。〕
- (15) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕
- (16) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。
- (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
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等
- (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。（「禁忌」の項参照）

- (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增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。（「禁忌」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。

- (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。

※※(7) 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。

- (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。

- (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。

※※(10) ルナベル配合錠ULDのエチニルエストラジオールの用量はルナベル配合錠LDより低用量であり、臨床試験においてルナベル配合錠LDと比較して不正性器出血の発現率が高いことを踏まえ、症状や治療目標に応じて治療薬を選択すること。（「4. 副作用」の項参照）

- (11) 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。

- (12) 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。

- (13) 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長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。

- (14) 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。

- (15) 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。

- (16) 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経

「最新の添付文書を参照すること。」

周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

- (17) 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。

3. 相互作用

※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增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 プセレリン酢酸塩等	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 スルフォニアミド系製剤 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。
テラブレビル	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	エチニルエストラジオールのAUCが低下する。	機序不明

エトラピリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラピ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。
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。
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增大するおそれがある。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。

4. 副作用

※※〔ルナベル配合錠LD〕

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 症例）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）

※※〔ルナベル配合錠ULD〕

月経困難症を対象とした臨床試験において、256 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（254 例）の 94.9%（241 例）に認められた。主なものは不正性器出血 206 例（81.1%）、希発月経 91 例（35.8%）、頭痛 44 例（17.3%）、悪心 31 例（12.2%）、月経過多 30 例（11.8%）、過少月経 29 例（11.4%）、頻発月経 28 例（11.0%）、乳房不快感 16 例（6.3%）、下腹部痛 15 例（5.9%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 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。

「最新の添付文書を参照すること。」

※※(2) 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、薬疹、顔面浮腫	
血液			貧血	
内分泌代謝 ^{注4)}			浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症	高脂血症
精神神経	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、異常感、知覚過敏、睡眠障害	神経過敏、頭重、しびれ感
眼 ^{注4)}			霧視	網膜血流障害による視力障害
循環器			血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫、起立性低血圧	
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、腹部不快感、消化不良、胃腸炎	口渇、胸やけ、食欲亢進
肝臓 ^{注4)}			肝機能異常	黄疸
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、皮膚乾燥、紫斑	色素沈着 ^{注5)}
筋・骨格			下肢痛、背部痛	
腎・尿路			尿道炎、尿中蛋白陽性	
卵巣			出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞、卵巣血腫、卵巣出血	
子宮	不正性器出血（破綻出血）、希発月経、月経過多、下腹部痛、過少月経、頻発月経		無月経、不規則月経、性器分泌物、子宮肥大、消退出血不規則、性交出血、子宮頸線維腫の変性、子宮平滑筋腫、子宮頸管ポリープ、月経前症候群、子宮出血	経血量的変化、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	
臨床検査			AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加、ブラスミンノーゲン増加、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、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常	
その他			性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、带状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腔乾燥	

注1) 同一成分の製剤の添付文書内容に基づき記載した。

注2) 発現頻度は用量追加の承認時までの臨床試験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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦には投与しないこと。
- (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発生しなかった場合、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。]
- (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。]

6. 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)。

7. 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T₃、総T₄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。

8. 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。]

9. 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。
- (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。
- (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。
- (4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後陸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、児の成長後陸上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。
- (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、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。
- (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。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

※※[ルナベル配合錠LD]

(1)単回投与¹⁾

健康成人女性29例への本剤(ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール0.035mg)単回投与時の薬物動態パラメータは、以下

「最新の添付文書を参照すること。」

のとおりであった。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (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²⁾

健康成人女性 9 例に本剤と同一成分・含量の薬剤を 21 日間反復投与した場合の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

	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)

※※【ルナベル配合錠ULD】

(1)単回投与³⁾

健康成人女性 12 例への本剤(ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.02mg)単回投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

	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	12.5±6.2	1.8±0.8	7.4±1.9	69.2±36.3
エチニルエストラジオール	0.055±0.017	1.5±0.4	5.5±2.2	0.368±0.171

(n=12、平均値±標準偏差)

(2)反復投与

ノルエチステロン、エチニルエストラジオールともに投与 4 日目から定常状態に達すると考えられる。

2. 代謝⁴⁾

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。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化代謝物へ変換され、その後硫酸抱合、あるいはグルクロン酸抱合を受ける(ヒト)。

3. 排泄²⁾

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(ラット)。

【臨床成績】

※※【ルナベル配合錠LD】

1. 子宮内膜症に伴う月経困難症

(1) 第Ⅲ相比較試験 (プラセボ対照二重盲検試験)⁵⁾

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6)}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)

(2) 長期投与試験⁷⁾

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6)}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)

2. 機能性月経困難症

第Ⅲ相比較試験(プラセボ対照二重盲検試験)⁸⁾

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 6)}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)

※※【ルナベル配合錠ULD】

1. 第Ⅲ相比較試験(プラセボ対照二重盲検試験)⁹⁾

月経困難症患者(本剤群:17~50 歳、平均 32.4 歳、プラセボ群:20~48 歳、平均 30.4 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 6)}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	4.1±1.00 (n=105)	1.8±1.57 (n=105)
プラセボ	4.2±0.95 (n=54)	2.9±1.55 (n=54)

(平均値±標準偏差)

2. 長期投与試験¹⁰⁾

子宮内膜症に伴う月経困難症患者(20~47 歳、平均 33.2 歳)を対象とした本剤 13 周期投与の長期投与試験において、月経困難症に対する効果は本剤投与期間中持続することが確認された。また、副作用の発現率は低下傾向を示し、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

注6) 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

※※【薬効薬理】

本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、プロスタグランジンの産生を抑制し、子宮平滑筋収縮等による疼痛を緩和すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

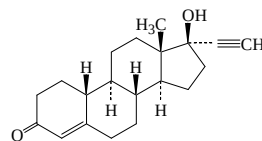
一般名: ノルエチステロン(JAN)、Norethisterone(JAN、INN)

化学名: 17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式: C₂₀H₂₆O₂

分子量: 298.42

構造式:



性 状: 白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

エタノール(95)、アセトン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。

光によって変化する。

融 点: 203~209℃

一般名: エチニルエストラジオール(JAN)、Ethinylestradiol (JAN、INN)

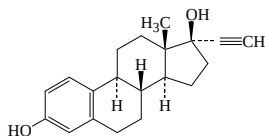
※※化学名: 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol

分子式: C₂₀H₂₄O₂

分子量: 296.40

「最新の添付文書を参照すること。」

構造式:



性 状: 白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
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。

融 点: 180～186℃又は 142～146℃

【包 装】

※※ルナベル配合錠LD: PTP 84 錠(21 錠×4)、210 錠(21 錠×10)

※※ルナベル配合錠ULD: PTP 63 錠(21 錠×3)

【主要文献】

- 1) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(健康成人女性への単回投与後の血中濃度検討)。
- 2) 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)。

※※3) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(健康成人女性への単回投与試験)。

4) Orme ML'E, et al. Clin. Pharmacokinet.1983; 8: 95-136.

5) 百瀬裕子ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4841-4872.

6) Harada T, et al. Fertil. Steril. 2008; 90: 1583-1588.

7) 百枝幹雄ほか, 産科と婦人科 2008; 75: 1165-1181.

※※8) Harada T, et al. Fertil. Steril. 2011; 95: 1928-1931.

※※9) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(第Ⅲ相比較試験-プラセボ対照二重盲検試験)。

※※10) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(第Ⅲ相長期投与試験)。

【文献請求先・製品情報お問合せ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

電話 03-5651-1329

製造販売元 **ノーベルファーマ株式会社**

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

®: ノーベルファーマ株式会社 登録商標

ルナベル配合錠 LD

1. 8. 2L 添付文書 効能・効果、用法・ 用量（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

1.8.2L 添付文書 効能・効果、用法・用量（案）に関する設定根拠

ルナベル配合錠 LD（以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンであるノルエチステロン（以下、「NET」という）を 1 mg、卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオール（以下、「EE」という）を 0.035 mg 含有するエストロゲン／プロゲステロン配合剤（以下、「EP 配合剤」という）である。

1.8.2L.1 効能・効果

『月経困難症』

1.8.2L.2 効能・効果に関する設定根拠

プラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤の器質性月経困難症に対する有効性が確認された。長期投与試験において、本剤の月経困難症に対する効果は 14 周期にわたり持続し、14 周期時点では本剤の耐薬性は発現しないことが確認された。

器質性月経困難症患者に対する本剤投与で認められた主な副作用は、いずれも本剤の既承認の効能・効果で認められた副作用であった。また、月経困難症患者に対して本剤を長期間投与することにより、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果である『機能性月経困難症』と合わせ、本剤の効能・効果を『月経困難症』とした（CTD2.5.4L 及び CTD2.5.5L 参照）。

1.8.2L.3 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。』

1.8.2L.4 用法・用量に関する設定根拠

本剤の既承認の効能・効果と同一の用法・用量で実施された、プラセボ対照二重盲検比較試験及び長期投与試験において、CTD1.8.2L.2 で記載した結果が得られたことから、本剤の用法・用量を『NET:1 mg+EE:0.035 mg 製剤』の『21 日間経口投与+7 日間休薬』とすることは妥当と判断した（CTD2.5.4L 及び CTD2.5.5L 参照）。

ルナベル配合錠 ULD

1.8.2U 添付文書 効能・効果、用法・ 用量（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

1.8.2U 添付文書 効能・効果、用法・用量（案）に関する設定根拠

ルナベル配合錠 ULD（以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンであるノルエチステロン（以下、「NET」という）を 1 mg、卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオール（以下、「EE」という）を 0.02 mg 含有するエストロゲン／プロゲステン配合剤（以下、「EP 配合剤」という）である。

1.8.2U.1 効能・効果

『月経困難症』

1.8.2U.2 効能・効果に関する設定根拠

プラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤の月経困難症に対する有効性が検証され、本剤は参照薬として設定した同一有効成分のルナベル配合錠 LD（NET:1mg/EE:0.035mg）と同程度の効果を示した。長期投与試験において、本剤の月経困難症に対する効果は 14 周期にわたり持続し、14 周期時点では本剤の耐薬性は発現しないことが確認された。

月経困難症患者に対する本剤投与で認められた主な副作用は、いずれもルナベル配合錠 LD で認められた副作用であった。また、月経困難症患者に対して本剤を長期間投与することにより、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

以上より、本剤の効能・効果を『月経困難症』とした（CTD2.5.4U 及び CTD2.5.5U 参照）。

1.8.2U.3 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。』

1.8.2U.4 用法・用量に関する設定根拠

本剤（NET:1mg/EE:0.02mg）は、低用量 EP 配合剤による血栓症や乳癌のような重篤な副作用の発現をさらに低減させる目的で、本剤と同一有効成分である低用量 EP 配合剤ルナベル配合錠 LD（NET:1mg/EE:0.035mg）を超低用量化した EP 配合剤である。

欧米において低用量 EP 配合剤を超低用量化する場合は、黄体ホルモンの用量は変更せず、卵胞ホルモン EE のみ 0.02 mg に減量するのが一般的である。「NET:1 mg+EE:0.035 mg 製剤」の薬物動態が日本人と外国人ではほぼ同じであったことから、欧米と同様の用量変更が適用しうると考えられた。従って、本剤の卵胞ホルモン EE の用量については、欧米の超低用量 EP 配合剤と同様に 0.02 mg に減量することが妥当と考えられた。なお、本邦で 2010 年 7 月に月経困難症治療剤として承認されたドロスピレノン（DRSP）と EE の EP 配合剤は、海外では経口避妊薬として低用量 EP 配合剤（DRSP:3 mg+EE:0.03 mg）及び超低用量 EP 配合剤（DRSP:3 mg+EE:0.02 mg）が販売されているが、日本での承認用量は本剤と同じく「EE:0.02 mg」である。

黄体ホルモン NET の用量については、欧米と同様に、低用量 EP 配合剤と同量である NET:1 mg とすることが考えられた。しかし、日本において経口避妊薬として開発された NSD-1（NET:0.5 mg+EE:0.035 mg）の臨床試験においてパール指数が 0.22 であり、NET:1 mg の製剤 OJK-1/35（NET:1 mg+EE:0.035 mg）の臨床試験成績（パール指数:0.19）と遜色なく避妊が可能であったこと、低用量 EP 配合剤の避妊に対する作用機序と月経困難症に対する作用機序が基本的に排卵抑制であり同じであることから、NET については、1 mg より低用量であっても、月経困難症に対して効果が認められる可能性があると考えられた。そこで、ルナベル配合錠 LD の配合比を考慮して、NET:0.6 mg の製剤で開発を開始することとした。また、『NET:0.6 mg+EE:0.02 mg 製剤』の効果が不十分な場合を考慮し、NET の用量がルナベル配合錠 LD と同じである『NET:1 mg+EE:0.02 mg

製剤』も準備した。

本剤の臨床開発は、本剤の有効性を検証するプラセボ対照二重盲検比較試験に先立ち、用量の適切性について検討することとした。月経困難症に対する有効性の評価指標である月経困難症スコア合計は、ルナベル配合錠 LD の臨床試験において客観性及び再現性が確認されていることから、月経困難症スコア合計を用いて本剤の用量の適切性を検討することは非盲検で可能と考えた。そこで、長期投与時の症例集積の目的も兼ねて、1 年間（13 周期投与）の長期投与試験を実施した。具体的には、STEP1 として『NET:0.6 mg+EE:0.02 mg』（STEP1 治験薬）を投与し、中間検討において効果不足と判断された場合には、STEP2 として全症例について『NET:1 mg+EE:0.02 mg』（STEP2 治験薬）の投与へ切り替えることとした。中間検討の結果、STEP1 治験薬投与ではルナベル配合錠 LD のように早期から安定した効果が得られなかった（詳細は CTD2. 5. 4U に記載）。中間検討結果及び治験相談における助言を基に、長期投与試験については STEP2 に移行し申請製剤である『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』を 1 年間（13 周期）投与し、プラセボ対照二重盲検比較試験についても被験薬を『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』とした。投与方法は、いずれの試験も、ルナベル配合錠 LD と同様に『21 日間経口投与+7 日間休薬』で実施した。

本剤『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』については、プラセボ対照二重盲検比較試験及び長期投与試験において、CTD1. 8. 2U. 2 で記載した結果が得られたことから、本剤の月経困難症に対する用法・用量を『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』の『21 日間経口投与+7 日間休薬』とすることは妥当と判断した（CTD2. 5. 4U 及び CTD2. 5. 5U 参照）。

ルナベル配合錠 LD

ルナベル配合錠 ULD

1.8.3 添付文書 使用上の注意（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

1.8.3 添付文書 使用上の注意（案）に関する設定根拠

新たに設定すべき項目はない。

1.8.3.1 禁忌

新たに設定すべき事項はない。

1.8.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意

新たに設定すべき事項はない。

1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意

新たに設定すべき事項はない。

1.8.3.4 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

新たに設定すべき事項はない。

2. 重要な基本的注意

ルナベル配合錠 ULD の承認申請に伴い、器質的疾患及び不正性器出血に関する注意喚起を追記した（下線部分）。

- (7) 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。
- (10) ルナベル配合錠ULDのエチニルエストラジオールの用量はルナベル配合錠LDより低用量であり、臨床試験においてルナベル配合錠LDと比較して不正性器出血の発現率が高いことを踏まえ、症状や治療目標に応じて治療薬を選択すること。（「4. 副作用」の項参照）

3. 相互作用

新たに設定すべき事項はない。

4. 副作用

「副作用等発現状況の概要」

現行の添付文書に、ルナベル配合錠 ULD の国内臨床試験（254 例）でみられた発現率 5%以上の副作用を追記した（下線部分）。

【ルナベル配合錠 ULD】

月経困難症を対象とした臨床試験において、256 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（254 例）の 94.9%（241 例）に認められた。主なものは不正性器出血 206 例（81.1%）、希発月経 91 例（35.8%）、頭痛 44 例（17.3%）、悪心 31 例（12.2%）、月経過多 30 例（11.8%）、過少月経 29 例（11.4%）、頻発月経 28 例（11.0%）、乳房不快感 16 例（6.3%）、下腹部痛 15 例（5.9%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

新たに設定すべき事項はない。

(2) その他の副作用

現行の添付文書に、ルナベル配合錠 ULD の国内臨床試験でみられた副作用発現率を基にまと

めた。また、項立てを一部変更した。修正・追記を下線で示した。

(2)その他の副作用			
頻度 種類	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、薬疹、顔面浮腫	
血液		貧血	
内分泌代謝 ^{注4)}		浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症	高脂血症
精神神経	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、異常感、知覚過敏、睡眠障害	神経過敏、頭重、しびれ感
眼 ^{注4)}		霧視	網膜血流障害による視力障害
循環器		血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫、起立性低血圧	
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、腹部不快感、消化不良、胃腸炎	口渇、胸やけ、食欲亢進
肝臓 ^{注4)}		肝機能異常	黄疸
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、皮膚乾燥、紫斑	色素沈着 ^{注5)}
筋・骨格		下肢痛、背部痛	
腎・尿路		尿道炎、尿中蛋白陽性	
卵巣		出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞、卵巣血腫、卵巣出血	
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、過少月経、頻発月経	無月経、不規則月経、性器分泌物、子宮肥大、消退出血不規則、性交出血、子宮頸線維腫の変性、子宮平滑筋腫、子宮頸管ポリープ、月経前症候群、子宮出血	経血量的変化、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、乳房腫瘤、乳汁漏出症、線維嚢胞性乳腺疾患、乳腺線維腺腫	
臨床検査		AST(GOT)増加、ALT (GPT)増加、γ-GTP増加、プラスミノーゲン増加、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、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常	
その他		性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、带状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腔乾燥	

注1) 同一成分の製剤の添付文書内容に基づき記載した。

注2) 発現頻度は用量追加の承認時までの臨床試験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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

新たに設定すべき事項はない。

6. 小児への投与

新たに設定すべき事項はない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

新たに設定すべき事項はない。

8. 適用上の注意

新たに設定すべき事項はない。

9. その他の注意

新たに設定すべき事項はない。

ルナベル配合錠 LD

ルナベル配合錠 ULD

1.9 一般的名称に係る文書

ノーベルファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

ノルエチステロン、エチニルエストラジオールの一般的名称を以下に示す。ノルエチステロン、エチニルエストラジオールともに日本薬局方医薬品各条に収載されている。

(1) ノルエチステロン（添付資料番号 3.3-1）

1) INN

Norethisterone

2) JAN

（日本名） ノルエチステロン

（英名） Norethisterone

3) 化学名

17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

4) CAS 番号

[68-22-4]

(2) エチニルエストラジオール（添付資料番号 3.3-2）

1) INN

Ethinylestradiol

2) JAN

（日本名） エチニルエストラジオール

（英名） Ethinylestradiol

3) 化学名

19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol

4) CAS 番号

[57-63-6]

ルナベル配合錠 LD

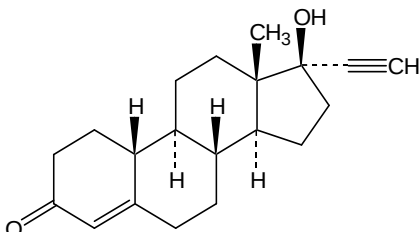
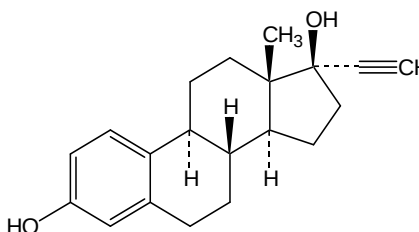
ルナベル配合錠 ULD

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料の
まとめ

ノーベルファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

化学名・別名	化学式：17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one 別 名：ノルエチステロン	化学式：19-Nor-17 α -pregna-1, 3, 5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol 別 名：エチニルエストラジオール		
構造式				
効能・効果	子宮内膜症に伴う月経困難症 機能性月経困難症			
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。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	原体：ノルエチステロン（NET）、エチニルエストラジオール（EE） 市販名：ルナベル配合錠（1 錠中 NET 1 mg 及び EE 0.035 mg 含有）			
毒性	単回投与			
	動物種	投与経路	致死量(mg/kg)	所見
	マウス♂♀	経口	2,000 以上	死亡例なく、性差はみられなかった
	ラット♂♀	経口	2,000 以上	同上
		腹腔内	500 以上	同上
	サル♀	経口	2,000 以上	GOT、GPT、T-Bil 及び TG の高値、RBC、Hb、Ht の低値が認められた。
	被験薬配合比（NET：EE）マウス、ラット経口（14.3：1、20：1、28.6：1）、ラット腹腔内（20：1）、サル（20：1）			
	反復投与			
	動物種等	投与量	所見	
	ラット♀ 投与期間：3 ヶ月 投与経路：経口 被験薬配合比 (NET:EE) 20:1	(mg/kg/日) 0.02 0.1 0.5 2.5 12.5	死亡例はなく、0.1 mg/kg以上でPTの延長、A/G比、Alb及びT-Choの低下、 α_1 -G1b、ALP 及び γ -GTP の増加がみられた。病理組織学的検査では、2.5 mg/kg以上で肝臓の小葉中心帯のグリコーゲンの増加、12.5 mg/kg群で肝細胞脂肪化が観察され、主な標的臓器は肝臓と考えられた。また、卵巣では、卵胞嚢胞及び黄体形成の抑制が、0.5 mg/kg以上で認められた。（無毒性量：0.02 mg/kg/日）	

毒性	反復投与	
	動物種等	投与量
	ラット♀ 投与期間：12 ヶ月 投与経路：経口 被験薬配合比 (NET:EE) 20:1	(mg/kg/日) 0.02 0.1 0.5 2.5
	所見	
	0.02 mg/kg以上でRBC、Ht及びHbの減少及びPLTの増加、0.1 mg/kg以上でPT延長、0.02 mg/kg以上でA/G比及びAlbの減少、 γ -GTPの増加、0.1 mg/kg以上でT-Choの減少、0.5 mg/kg以上でALPの増加、2.5 mg/kg群で α_1 -Glb の増加、Glu、TG及びリン脂質の減少が認められた。病理組織学的検査では、造血系組織に対する影響として、0.02、0.1 及び 2.5 mg/kg群で肝臓の髄外造血、脾臓の髄外造血亢進及びヘモジリン顆粒の減少、胸骨及び大腿骨に過形成性骨髓が認められた。肝臓においては、0.5 mg/kg以上で小葉中心性の肝細胞腫大、核の大小不同及び2核肝細胞の増加が認められた。また、副腎で0.5 mg/kg以上で血栓形成を伴う洞拡張が認められた。その他、0.02 mg/kg群で乳腺の微小嚢胞、停留嚢胞あるいは導管及び小葉周囲の線維化が認められた。(無毒性量：0.02 mg/kg/日未満)	
	動物種等	投与量
	サル♀ 投与期間：2 年* 投与経路：混餌投与 被験薬配合比 (NET:EE) 20:1	(mg/kg/日) 1.05
	所見	
	RBC、Hb、Ht の低下が投与 3、6、12、24 ヶ月で認められた他、蛋白結合ヨウ素の増加に伴う食後 Glu の低下が 12、18、24 ヶ月で認められた。病理組織学的検査では、成熟卵胞の発育抑制、軽度子宮腺過形成及び乳腺における小葉過形成が認められた。	
	*：21 日間投与 7 日間休薬を 1 周期とした 26 周期	
副作用	[子宮内膜症に伴う月経困難症]	
	副作用発現率 87.9% (174/198 例) 主な副作用	
	不正子宮出血	117 例
	悪心	52 例
	頭痛	32 例
	希発月経	29 例
	上腹部痛	17 例
	乳房不快感	16 例
	月経過多	14 例
	[機能性月経困難症]	
	副作用発現率 80.7% (46/57 例) 主な副作用	
	不正子宮出血	37 例
	悪心	8 例
	希発月経	7 例
	下腹部痛	4 例
	上腹部痛	3 例
	血中フィブリノゲン増加	3 例
	頭痛	3 例
	過少月経	3 例
	頻発月経	3 例
会社	ノーベルファーマ株式会社 原体：輸入、製剤：製造	

[追加]

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	月経困難症
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ノルエチステロン（NET）、エチニルエストラジオール（EE） 市販名：ルナベル配合錠 LD（1錠中 NET 1 mg 及び EE 0.035 mg 含有）
毒性	
副作用	
会社	

[追加]

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	月経困難症
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ノルエチステロン（NET）、エチニルエストラジオール（EE） 市販名：ルナベル配合錠 ULD（1錠中 NET 1 mg 及び EE 0.02 mg 含有）
毒性	
副作用	副作用発現率 94.9%（241/254 例） 主な副作用 不正子宮出血 206 例 希発月経 91 例 頭痛 44 例 悪心 31 例 月経過多 30 例 過少月経 29 例 頻発月経 28 例 乳房不快感 16 例 下腹部痛 15 例
会社	

ルナベル配合錠 LD

ルナベル配合錠 ULD

1.12 添付資料一覧

ノーベルファーマ株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

表 題	添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXXXXXX ）						
原薬等登録原簿登録証 登録番号 XXXXXXXXXX ノルエチステロン	3.2.S-1	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
原薬等登録原簿登録証 登録番号 XXXXXXXXXX エチニルエストラジオール	3.2.S-2	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
原薬等登録原簿登録証 登録番号 XXXXXXXXXX ノルエチステロン	3.2.S-3	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
原薬等登録原簿登録証 登録番号 XXXXXXXXXX エチニルエストラジオール	3.2.S-4	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
原薬等登録原簿登録証 登録番号 XXXXXXXXXX エチニルエストラジオール	3.2.S-5	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
3.2.S.1 一般情報（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXXXXXX ）						
3.2.S.1.1 名称（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXXXXXX ）						
Norethisterone XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXX, XXXX, XXXX	3.2.S.1.1-1	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	■	■	1	参考資料
3.2.S.1.2 構造（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXXXXXX ）						
参考文献 3.3-1 及び 3.2.S.1.1-1 を参照のこと	—	—	—	—	1	—
3.2.S.1.3 一般特性（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXXXXXX ）						
Norethisterone Development Chemistry, XXXX XXXXXXXXXX , XXXX , XXXX XXXX	3.2.S.1.3-1	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
Norethisterone Working Report XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX norethisterone, XXXXXXXXXX , XXXX , XXXX	3.2.S.1.3-2	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
Norethisterone Working Report XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXX norethisterone, XXXX XXXXXXXXXX , XXXX , XXXX XXXX	3.2.S.1.3-3	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
3.2.S.2 製造（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXXXXXX ）						
3.2.S.2.1 製造業者（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXXXXXX ）						
医薬品外国製造業者認定証 認定番号 XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3.2.S.2.1-1	XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
医薬品外国製造業者認定証 認定番号 XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	3.2.S.2.1-2	XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
医薬品外国製造業者認定証 認定番号 XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3.2.S.2.1-3	XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	医薬品外国製造業者認定証 認定番号 [REDACTED]	3.2.S.2.1-4	[REDACTED]	■	■	1	参考資料
	医薬品外国製造業者認定証 認定番号 [REDACTED]	3.2.S.2.1-5	[REDACTED]	■	■	1	参考資料
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]， [REDACTED]）							
	Manufacture of the Drug Substance, Norethisterone, [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]	3.2.S.2.2-1	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	1	参考資料
	Brief description of manufacturing process, Norethisterone, [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]	3.2.S.2.2-2	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	1	参考資料
	Flow diagram of synthesis and purification, Ethinylestradiol, [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]	3.2.S.2.2-3	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	1	参考資料
	Brief description of manufacturing process, Ethinyl estradiol, [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]	3.2.S.2.2-4	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	1	参考資料
3.2.S.2.3 原材料の管理（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
	[REDACTED]	—	—	—	—	1	—
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
	[REDACTED]	—	—	—	—	1	—
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]， [REDACTED]）							
	[REDACTED]	—	—	—	—	1	—
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
	[REDACTED]	—	—	—	—	1	—
3.2.S.3 特性（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
	Report [REDACTED] [REDACTED] Norethisterone, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]	3.2.S.3.1-1	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	1	参考資料
	Stereochemistry, Norethisterone, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]	3.2.S.3.1-2	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	1	参考資料
3.2.S.3.2 不純物（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
	Impurities, Norethisterone, [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]	3.2.S.3.2-1	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	1	参考資料
	Residual Solvents, Norethisterone, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]	3.2.S.3.2-2	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	1	参考資料
3.2.S.4 原薬の管理（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
	ノルエチステロンの規格及び試験方 法の概略	3.2.S.4.1-1	ノーバルファーマ株式会社	同左	—	1	参考資料
	エチニルエストラジオールの規格及 び試験方法の概略	3.2.S.4.1-2	ノーバルファーマ株式会社	同左	—	1	参考資料
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]，[REDACTED]）							
	[REDACTED]	—	—	—	—	1	—
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[REDACTED]， [REDACTED]）							

表 題	添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
3.2.S.4.4 ロット分析 (ノルエチステロン, エチニルエストラジオール,)	—	—	—	—	1	—
Quality Specification , Norethisterone, ,	3.2.S.4.4-1		■	■	1	参考資料
Testing Standard , Norethisterone, ,	3.2.S.4.4-2		■	■	1	参考資料
Certificate of Analysis, Norethisterone,	3.2.S.4.4-3		■	■	1	参考資料
Certificate of Analysis, Norethisterone,	3.2.S.4.4-4		■	■	1	参考資料
主原料試験成績書 ノルエチステロン	3.2.S.4.4-5		■	■	1	参考資料
主原料試験成績書 ノルエチステロン	3.2.S.4.4-6		■	■	1	参考資料
Certificate of Analysis, NORETHINDRONE,	3.2.S.4.4-7		■	■	1	参考資料
Certificate of Analysis, NORETHINDRONE,	3.2.S.4.4-8		■	■	1	参考資料
治験薬主原料試験成績書 ノルエチステロン	3.2.S.4.4-9		■	■	1	参考資料
主原料試験成績書 ノルエチステロン	3.2.S.4.4-10		■	■	1	参考資料
Certificate of Analysis, Ethinylestradiol,	3.2.S.4.4-11		■	■	1	参考資料
Certificate of Analysis, Ethinylestradiol,	3.2.S.4.4-12		■	■	1	参考資料
主原料試験成績書 エチニルエストラジオール	3.2.S.4.4-13		■	■	1	参考資料
主原料試験成績書 エチニルエストラジオール	3.2.S.4.4-14		■	■	1	参考資料
試験成績書 エチニルエストラジオール	3.2.S.4.4-15		■	■	1	参考資料

表 題	添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
試験成績書 エチニルエストラジオール [redacted]	3.2.S.4.4-16	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
Certificate of Analysis, ETHINYLESTRADIOL, [redacted] [redacted]	3.2.S.4.4-17	[redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
Certificate of Analysis, ETHINYLESTRADIOL, [redacted]	3.2.S.4.4-18	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
治験薬主原料試験成績書 エチニルエストラジオール [redacted] [redacted]	3.2.S.4.4-19	[redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
治験薬主原料試験成績書 エチニルエストラジオール [redacted]	3.2.S.4.4-20	[redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
Questionnaire and request ノルエチステロン [redacted] [redacted] 並びにエチ ニルエストラジオール [redacted] [redacted] 製造スケール及び製造場 所について	3.2.S.4.4-21	[redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
書簡 エチニルエストラジオール [redacted] [redacted] の製造スケールについて	3.2.S.4.4-22	[redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
書簡 エチニルエストラジオール [redacted] [redacted] の製造スケールについて	3.2.S.4.4-23	[redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
NOTIFICATION ノルエチステロン [redacted] [redacted] の製 造スケール及び製造場所について	3.2.S.4.4-24	[redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
NOTIFICATION エチニルエストラジオール [redacted] [redacted] [redacted] の製造スケール及び製造 場所について	3.2.S.4.4-25	[redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[redacted]，[redacted]）						
[redacted]	—				1	—
3.2.S.5 標準品又は標準物質（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[redacted]，[redacted]）						
[redacted]	—				1	—
3.2.S.6 容器及び施栓系（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[redacted]，[redacted]）						
Stability Report on Norethisterone, [redacted], [redacted], [redacted] [redacted]	3.2.S.6-1	[redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
Container closure system, Norethindrone, [redacted] [redacted], [redacted], [redacted]	3.2.S.6-2	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
Container closure system, Ethinylestradiol, [redacted] [redacted], [redacted]	3.2.S.6-3	[redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
Container closure system, Ethinyl estradiol, [redacted], [redacted], [redacted]	3.2.S.6-4	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	■	■	1	参考資料
3.2.S.7 安定性（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール，[redacted]，[redacted]）						

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXXXXXX ）							
	Stability Report XXXXXXXXXX Norethisterone, XXXXXX , XXXXXX XXXXXXXXXX , XXXXXX , XXXXXX XXXXXX	3.2.S.7.1-1	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX	■	■	1	参考資料
	Stability Report XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX , XXXXXX , XXXXXX	3.2.S.7.1-2	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX	■	■	1	参考資料
	Stability summary and conclusions, Norethindrone, XXXXXX XXXXXX XXXXXX , XXXXXX , XXXXXX	3.2.S.7.1-3	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
	Stability summary and conclusions, Ethinylestradiol, XXXXXX XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX XXXXXX	3.2.S.7.1-4	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX	■	■	1	参考資料
	Stability summary and conclusions, Ethinyl estradiol, XXXXXX XXXXXXXXXX , XXXXXX , XXXXXX XXXXXX	3.2.S.7.1-5	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	■	■	1	参考資料
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXX ）							
	XXXXXXXXXX	—	—	—	—	1	—
3.2.S.7.3 安定性データ（ノルエチステロン，エチニルエストラジオール， XXXXXXXXXX ， XXXXXX ）							
	Testing standard XXXXXX , Norethisterone, XXXXXXXXXX XXXXXX , XXXXXX	3.2.S.7.3-1	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX	■	■	1	参考資料
	Stability Report XXXXXXXXXX XXXXXX , Norethisterone, XXXXXX , XXXXXXXXXX , XXXXXX , XXXXXXXXXX	3.2.S.7.3-2	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX	■	■	1	参考資料
	Stability Report XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX Norethisterone, XXXXXX , XXXXXX XXXXXXXXXX , XXXXXXXXXX XXXXXX	3.2.S.7.3-3	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX	■	■	1	参考資料
3.2.P 製剤（ルナリス配合錠，錠剤）							
3.2.P.1 製剤及び処方（ルナリス配合錠，錠剤）							
	ルナリス配合錠の成分及び分量	3.2.P.1-1	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	1	参考資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ルナリス配合錠，錠剤）							
	医薬品製造販売承認書 ルナバル配合錠	3.2.P.2-1	ノーベルファーマ株式会社	—	—	1	参考資料
	総合製品情報概要 ルナバル®配合錠（抜粋）	3.2.P.2-2	ノーベルファーマ株式会社	—	—	1	参考資料
3.2.P.2.1 製剤成分（ルナリス配合錠，錠剤）							
3.2.P.2.1.1 原薬（ルナリス配合錠，錠剤）							
	ノルエチステロン 原料規格書・原料試験検査手順書・ Certificate of Analysis (Norethisterone, XXXXXX XXXXXX , XXXXXXXXXX)・ Certificate of Analysis (NORETHINDRONE, XXXXXX XXXXXX XXXXXX) XXXXXXXXXX)	3.2.P.2.1.1-1	XXXXXXXXXX XXXXXX	■	■	1	参考資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	エチニルエストラジオール 原料規格書・原料試験検査手順書・ Certificate of Analysis (Ethinylestradiol, ██████████ ██████████)・ Certificate of Analysis (ETHINYLESTRADIOL, ██████████ ██████████)	3.2.P.2.1.1- 2	██████████ ██████████	■	■	1	参考資料
	3.2.P.2.1.2 添加剤（ルナリス配合錠、錠剤）						
	エタノール 原料規格書・原料試験検査手順書・ 試験表（██████████社）	3.2.P.2.1.2 -1	██████████ ██████████	■	■	2	参考資料
	無水乳糖 原料規格書・原料試験検査手順 書・試験成績書（██████████ 社 ██████████ ██████████ ██████████	3.2.P.2.1.2 -2	██████████ ██████████	■	■	2	参考資料
	乳糖水和物 原料規格書・原料試験検査手順書・ 試験検査成績書（██████████ 社 ██████████ ██████████社）	3.2.P.2.1.2 -3	██████████ ██████████	■	■	2	参考資料
	部分アルファー化デンプン 原料規格書・原料試験検査手順書・ PCS 試験成績書（██████████ 社）	3.2.P.2.1.2 -4	██████████ ██████████	■	■	2	参考資料
	ステアリン酸マグネシウム 原料規格書・原料試験検査手順書・ 試験成績書（██████████社）・原料 由来証明書（██████████社）・ 原料調査票（██████████社）	3.2.P.2.1.2 -5	██████████ ██████████	■	■	2	参考資料
	3.2.P.2.2 製剤（ルナリス配合錠、錠剤）						
	3.2.P.2.2.1 製剤設計（ルナリス配合錠、錠剤）						
	NPC-01 治験薬概要書（抜粋）	3.2.P.2.2.1 -1	ノーベルファーマ株式会社	—	—	2	参考資料
	3.2.P.2.2.2 過量仕込み（ルナリス配合錠、錠剤）						
	██████████	—	—	—	—	2	—
	3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質（ルナリス配合錠、錠剤）						
	██████████	—	—	—	—	2	—
	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯（ルナリス配合錠、錠剤）						
	postIKH 錠（ノルエチステロン・エチ ニルエストラジオール製剤） 小規模試作 製剤設計計画書(1) 製剤設計報告書(1)	3.2.P.2.3-1	██████████ ██████████	■	████/██/██ ～ ████/██/██	2	評価資料
	postIKH 錠（ノルエチステロン・エチ ニルエストラジオール製剤） 小規模試作と安定性評価 製剤設計計画書(2) 製剤設計報告書(2)	3.2.P.2.3-2	██████████ ██████████	■	████/██/██ ～ ████/██/██	2	評価資料
	postIKH 錠（ノルエチステロン・エチ ニルエストラジオール製剤） PTP 包装資材の検討 製剤設計計画書(3) 製剤設計報告書(3)	3.2.P.2.3-3	██████████ ██████████	■	████/██/██ ～ ████/██/██	2	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	postIKH 錠（ノルエチステロン・エチ ニルエストラジオール製剤） 製造工程中の成分含量低下の改善 製剤設計計画書(4) 製剤設計報告書(4)	3.2.P.2.3-4	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ～ ■■■/■■/■■	2	評価資料
	postIKH 錠（ノルエチステロン・エチ ニルエストラジオール製剤） 生物学的同等性試験（溶出試験） 製剤設計計画書(5) 製剤設計報告書(5)	3.2.P.2.3-5	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ～ ■■■/■■/■■	2	評価資料
3.2.P.2.4 容器及び施栓系（ルナリス配合錠，錠剤）							
	3.2.P.7-1～6を参照のこと	—	—	—	—	2	—
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（ルナリス配合錠，錠剤）							
	■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ルナリス配合錠，錠剤）							
	■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.3 製造（ルナリス配合錠，錠剤）							
3.2.P.3.1 製造者（ルナリス配合錠，錠剤）							
	医薬品製造業許可証 ■■■■■ 社	3.2.P.3.1-1	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■	2	参考資料
3.2.P.3.2 製造処方（ルナリス配合錠，錠剤）							
	ルナリス配合錠の製造処方	3.2.P.3.2-1	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	2	参考資料
	開発品標準書	3.2.P.3.2-2	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■	2	参考資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（ルナリス配合錠，錠剤）							
	ルナリス配合錠の製造工程の流れ図	3.2.P.3.3-1	ノーベルファーマ株式会社	—	—	2	参考資料
	ルナリス配合錠の製造方法	3.2.P.3.3-2	ノーベルファーマ株式会社	—	—	2	参考資料
	目標値/設定値等に関する一覧表（軽微変更届出事項等：仕込量を除く）	3.2.P.3.3-3	ノーベルファーマ株式会社	—	—	2	参考資料
	製造指図記録書	3.2.P.3.3-4	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■	2	参考資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ルナリス配合錠，錠剤）							
	■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ルナリス配合錠，錠剤）							
	postIKH-01 錠（ノルエチステロン 0.6 mg・エチニルエストラジオール 0.02 mg 製剤） パフォーマンス・クオリフィケーシ ョン 実施計画書 実施報告書	3.2.P.3.5-1	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ～ ■■■/■■/■■	2	評価資料
	postIKH-01 錠（ノルエチステロン 0.6 mg・エチニルエストラジオール 0.02 mg 製剤） プロセス・バリデーション 実施計画書 実施報告書	3.2.P.3.5-2	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ～ ■■■/■■/■■	2	評価資料
	postIKH-01 錠（ノルエチステロン 1.0 mg・エチニルエストラジオール 0.02 mg 製剤） パフォーマンス・クオリフィケーシ ョン 実施計画書 実施報告書	3.2.P.3.5-3	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ～ ■■■/■■/■■	2	評価資料

表 題			添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料 評価資料
		postIKH-01 錠(ノルエチステロン 1.0 mg・エチニルエストラジオール 0.02 mg 製剤) プロセス・バリデーション 実施計画書 実施報告書	3.2.P.3.5-4	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ~ ■■■/■■/■■	2	
3.2.P.4 添加剤の管理 (ルナリス配合錠, 錠剤)								
3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.4.6 新規添加剤 (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		■■■■■	—	—	—	—	2	—
3.2.P.5 製剤の管理 (ルナリス配合錠, 錠剤)								
3.2.P.5.1 規格及び試験方法 (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		ルナリス配合錠の規格及び試験方法の概略	3.2.P.5.1-1	ノーベルファーマ株式会社	—	—	2	参考資料
3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法) (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		ルナリス配合錠の規格及び試験方法	3.2.P.5.2-1	ノーベルファーマ株式会社	—	—	2	参考資料
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ルナリス配合錠, 錠剤)								
		規格及び試験方法 分析法バリデーション 確認試験 (1), (2), (3) 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.3-1	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ~ ■■■/■■/■■	2	評価資料
		規格及び試験方法 分析法バリデーション 純度試験 (類縁物質) 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.3-2	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ~ ■■■/■■/■■	2	評価資料
		規格及び試験方法 分析法バリデーション 純度試験 (類縁物質) データシート (ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール)	3.2.P.5.3-3	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■	2	評価資料
		規格及び試験方法 分析法バリデーション 純度試験 (類縁物質) ■■■■■ (■■■■■ ; ノルエチステロン ■■■■■ 及びエチニルエストラジオール ■■■■■)	3.2.P.5.3-4	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■	2	評価資料
		規格及び試験方法 分析法バリデーション 純度試験 (類縁物質) ■■■■■ (■■■■■ ; ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール)	3.2.P.5.3-5	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	2	評価資料
		規格及び試験方法 分析法バリデーション 溶出性 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.3-6	■■■■■ ■■■■■	■■■	■■■/■■/■■ ~ ■■■/■■/■■	2	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 溶出試験 データシート () ; ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール)	3.2.P.5.3-7	() ()	()	()	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 溶出試験 ()	3.2.P.5.3-8	() ()	()	()	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 溶出試験 () () () ; ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール)	3.2.P.5.3-9	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 溶出試験 データシート () ; ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール)	3.2.P.5.3-10	() ()	()	()	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 溶出試験 データシート () ; ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール)	3.2.P.5.3-11	() ()	()	()	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 溶出試験 データシート () ; ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール)	3.2.P.5.3-12	() ()	()	()	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 溶出試験 () () ; ノル エチステロン及びエチニルエストラ ジオール)	3.2.P.5.3-13	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 含量均一性試験 () () 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.3-14	() ()	()	() / () / () ~ () / () / ()	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 含量均一性試験 () () 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.3-15	() ()	()	() / () / () ~ () / () / ()	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 含量均一性試験 データシート (ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.3-16	() ()	()	()	2	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 含量均一性試験 ██████████ (██████████ ██████████) ; ノルエチステロン 及びエチニルエストラジオール)	3.2.P.5.3-17	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 定量法 ██████████ 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.3-18	██████████ ██████████	████	████/██/██ ~ ████/██/██	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 定量法 ██████████ ██████████ 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.3-19	██████████ ██████████	████	████/██/██ ~ ████/██/██	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 定量法 データシート (ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.3-20	██████████ ██████████	████	████	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 定量法 ██████████	3.2.P.5.3-21	██████████ ██████████	████	████	2	評価資料
	規格及び試験方法 分析法バリデーション 定量法 ██████████ (██████████ ██████████) ; ノルエチステロン 及びエチニルエストラジオール)	3.2.P.5.3-22	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	2	評価資料
	3.2.P.5.4 ロット分析 (ルナリス配合錠, 錠剤)						
	規格及び試験方法 実測値 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.4-1	██████████ ██████████	████	████/██/██ ~ ████/██/██	2	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 溶出試験 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.4-2	██████████ ██████████	████	████/██/██ ~ ████/██/██	2	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 純度試験 (類縁物質) データシート (ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-3	██████████ ██████████	████	████	2	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 含量均一性試験 データシート (ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-4	██████████ ██████████	████	████	2	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 溶出試験 ██████████ データシート (ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-5	██████████ ██████████	████	████	2	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	規格及び試験方法 実測値 溶出試験 データシート(ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-6				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 定量試験 データシート(ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-7				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 質量変動 データシート	3.2.P.5.4-8				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 硬度 データシート	3.2.P.5.4-9				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 測定結果のまとめ	3.2.P.5.4-10	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.4-11			■/■/■ ~ ■/■/■	3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 純度試験(類縁物質) データシート(ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-12				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 含量均一性試験 データシート(ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-13				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 溶出試験 データシート(ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-14				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 溶出試験 データシート(ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-15				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 定量試験 データシート(ノルエチステロン及び エチニルエストラジオール)	3.2.P.5.4-16				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 質量変動 データシート	3.2.P.5.4-17				3	評価資料
	規格及び試験方法 実測値 硬度 データシート	3.2.P.5.4-18				3	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	規格及び試験方法 実測値（ルナリス配合錠） 測定結果のまとめ	3.2.P.5.4-19	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	3	評価資料
3.2.P.5.5 不純物の特性（ルナリス配合錠，錠剤）							
	ルナリス配合錠のエチニルエストラジオール由来類縁物質の試験開始時，長期保存試験 加速試験 類縁物質に関する資料	3.2.P.5.5-1	ノーベルファーマ株式会社	同左	-	3	参考資料
	ルナリス錠のエチニルエストラジオール由来類縁物質の試験開始時，長期保存試験 加速試験 類縁物質に関する資料	3.2.P.5.5-2	ノーベルファーマ株式会社	同左	-	3	参考資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ルナリス配合錠，錠剤）							
	NPC-01 錠の溶出試験の検討 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.6-1				3	評価資料
	NPC-01 錠の溶出試験の検討 データシート	3.2.P.5.6-2				3	評価資料
	NPC-01 錠の溶出試験の検討 測定結果のまとめ	3.2.P.5.6-3	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	3	評価資料
	NPC-01 錠の溶出試験の検討 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.6-4				3	評価資料
	NPC-01 錠の溶出試験の検討 データシート	3.2.P.5.6-5				3	評価資料
	NPC-01 錠の溶出試験の検討 データシート	3.2.P.5.6-6				3	評価資料
	NPC-01 錠の微生物限度試験の検討 試験計画書 試験報告書	3.2.P.5.6-7				3	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ルナリス配合錠，錠剤）							
	定量用ノルエチステロン（ルナリス配合錠）の規格及び試験方法	3.2.P.6-1	ノーベルファーマ株式会社	同左	-	3	参考資料
	定量用エチニルエストラジオールの規格及び試験方法	3.2.P.6-2	ノーベルファーマ株式会社	同左	-	3	参考資料
	定量用ノルエチステロン及び定量用エチニルエストラジオールの純度試験の分析法バリデーション 試験計画書 試験報告書 データシート	3.2.P.6-3				5	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	定量用ノルエチステロン及び定量用エチニルエストラジオールの純度試験の分析法バリデーション 試験計画書 試験報告書 データシート	3.2.P.6-4			～	5	評価資料
	定量用ノルエチステロン及び定量用エチニルエストラジオールの純度試験：実測値 試験計画書 試験報告書 データシート	3.2.P.6-5			～	5	評価資料
	定量用ノルエチステロン及び定量用エチニルエストラジオールの純度試験の分析法バリデーション及び実測値のまとめ	3.2.P.6-6	ノーベルファーマ株式会社	同左		5	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系（ルナリス配合錠、錠剤）							
	資材規格書 資材試験検査手順書 試験成績書（社）	3.2.P.7-1				3	参考資料
	資材規格書 資材試験検査手順書 検査成績書（社）	3.2.P.7-2				3	参考資料
	資材規格書 資材試験検査手順書 設計図面（社）	3.2.P.7-3				3	参考資料
	資材規格書 資材試験検査手順書 出荷検査表（社）	3.2.P.7-4				3	参考資料
	資材規格書 資材試験検査手順書 製品規格書（社）	3.2.P.7-5				3	参考資料
	資材規格書 資材試験検査手順書 品質試験成績書（社）	3.2.P.7-6				3	参考資料
3.2.P.8 安定性（ルナリス配合錠、錠剤）							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（ルナリス配合錠、錠剤）							
	ルナリス配合錠の安定性試験のまとめ	3.2.P.8.1-1	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	3	参考資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ルナリス配合錠、錠剤）							
	承認後の安定性試験計画の作成と実施	3.2.P.8.2-1	ノーベルファーマ株式会社	—	—	3	参考資料
3.2.P.8.3 安定性データ（ルナリス配合錠、錠剤）							
	安定性試験 長期保存試験 試験計画書	3.2.P.8.3-1			～	3	評価資料
	安定性試験 長期保存試験 試験計画書（溶出試験 試験液採取時間の追記）	3.2.P.8.3-2			～	3	評価資料

表 題	添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
安定性試験 長期保存試験 試験報告書	3.2.P.8.3-3			～	3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 純度試験（類縁物質） データシート （ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール）	3.2.P.8.3-4				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 含量均一性試験 データシート（ノルエチ ステロン及びエチニルエストラジ オール）	3.2.P.8.3-5				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 溶出試験 データシート （ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール）	3.2.P.8.3-6				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 定量試験 データシート （ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール）	3.2.P.8.3-7				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 質量変動 データシート	3.2.P.8.3-8				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 硬度 データシート	3.2.P.8.3-9				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 純度試験（類縁物質） データシート （ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール）	3.2.P.8.3-10				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 含量均一性試験 データシート（ノルエチ ステロン及びエチニルエストラジ オール）	3.2.P.8.3-11				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 溶出試験 データシート （ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール）	3.2.P.8.3-12				3	評価資料
安定性試験 長期保存試験 定量試験 データシート （ノルエチステロン及びエチニルエ ストラジオール）	3.2.P.8.3-13				3	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	安定性試験 長期保存試験 質量変動 データシート	3.2.P.8.3-14				3	評価資料
	安定性試験 長期保存試験 硬度 データシート	3.2.P.8.3-15				3	評価資料
	安定性試験 長期保存試験 (ノルエチステロン及びエチニルエスト ラジオール)	3.2.P.8.3-16	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	3	評価資料
	安定性試験 加速試験 試験計画書 試験報告書	3.2.P.8.3-17			～	3	評価資料
	安定性試験 加速試験 純度試験（類縁物質） データシート（ノ ルエチステロン及びエチニルエスト ラジオール）	3.2.P.8.3-18				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 含量均一性試験 データシート（ノルエチス テロン及びエチニルエストラジオー ル）	3.2.P.8.3-19				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 溶出試験 データシート（ノ ルエチステロン及びエチニルエスト ラジオール）	3.2.P.8.3-20				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 定量試験 データシート（ノ ルエチステロン及びエチニルエスト ラジオール）	3.2.P.8.3-21				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 質量変動 データシート	3.2.P.8.3-22				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 硬度 データシート	3.2.P.8.3-23				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 純度試験（類縁物質） データシート（ノ ルエチステロン及びエチニルエスト ラジオール）	3.2.P.8.3-24				3	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	安定性試験 加速試験 含量均一性試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-25				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 溶出試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-26				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 定量試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-27				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 質量変動 データシート	3.2.P.8.3-28				3	評価資料
	安定性試験 加速試験 硬度 データシート	3.2.P.8.3-29				3	評価資料
	苛酷試験 試験計画書 試験報告書	3.2.P.8.3-30			～	3	評価資料
	苛酷試験 純度試験（類縁物質） データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-31				4	評価資料
	苛酷試験 含量均一性試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-32				4	評価資料
	苛酷試験 溶出試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-33				4	評価資料
	苛酷試験 定量試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-34				4	評価資料
	苛酷試験 質量変動 データシート	3.2.P.8.3-35				4	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	苛酷試験 硬度 データシート	3.2.P.8.3-36				4	評価資料
	苛酷試験 試験計画書 試験報告書	3.2.P.8.3-37			～	4	評価資料
	苛酷試験 純度試験（類縁物質） データシート（ノル エチステロン及びエチニルエストラ ジオール）	3.2.P.8.3-38				4	評価資料
	苛酷試験 含量均一性試験 データシート（ノルエチステ ロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-39				4	評価資料
	苛酷試験 溶出試験 データシート（ノル エチステロン及びエチニルエストラ ジオール）	3.2.P.8.3-40				4	評価資料
	苛酷試験 定量試験 データシート（ノル エチステロン及びエチニルエストラ ジオール）	3.2.P.8.3-41				4	評価資料
	苛酷試験 質量変動 データシート	3.2.P.8.3-42				4	評価資料
	苛酷試験 硬度 データシート	3.2.P.8.3-43				4	評価資料
	苛酷試験 積算照度 積算近紫外放射エネルギー	3.2.P.8.3-44				4	評価資料
	長期保存試験における類縁物質のまとめ一覧	3.2.P.8.3-45	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	4	参考資料
	加速試験における類縁物質のまとめ一覧	3.2.P.8.3-46	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	4	参考資料
	長期保存試験及び加速試験の主な類縁物質	3.2.P.8.3-47	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	4	参考資料
	苛酷試験における類縁物質のまとめ一覧	3.2.P.8.3-48	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	4	参考資料
	安定性試験における類縁物質データ 長期保存試験	3.2.P.8.3-49	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	4	参考資料
	安定性試験における類縁物質データ 加速試験	3.2.P.8.3-50	ノーベルファーマ株式会社	同左	—	4	参考資料
	安定性試験における類縁物質データ 苛酷試験	3.2.P.8.3-51				4	参考資料
	安定性試験における類縁物質データ 苛酷試験	3.2.P.8.3-52				4	参考資料
	加速試験 試験計画書 試験報告書	3.2.P.8.3-53			～	4	評価資料

表 題			添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
		加速試験 純度試験（類縁物質） データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-54				4	評価資料
		加速試験 含量均一性試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-55				4	評価資料
		加速試験 溶出試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-56				4	評価資料
		加速試験 定量試験 データシート（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）	3.2.P.8.3-57				4	評価資料
		加速試験 質量変動 データシート	3.2.P.8.3-58				4	評価資料
		加速試験 硬度 データシート	3.2.P.8.3-59				4	評価資料
		加速試験 試験結果のまとめ	3.2.P.8.3-60	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	4	評価資料
		加速試験 に関する資料	3.2.P.8.3-61	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	4	評価資料
		安定性試験 長期保存試験 試験結果一覧及び定量法データシート	3.2.P.8.3-62			～	5	評価資料
		安定性試験 長期保存試験 純度試験 純度試験結果一覧	3.2.P.8.3-63	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	5	評価資料

表 題		添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	安定性試験 長期保存試験 [redacted] 定量試験 [redacted] (ノル エチステロン及びエチニルエストラ ジオール)	3.2.P.8.3-64	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	5	評価資料
	安定性試験 長期保存試験 [redacted] 定量試験 [redacted] (ノルエチステロン及びエチ ニルエストラジオール)	3.2.P.8.3-65	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	5	評価資料
	安定性試験 長期保存試験 [redacted] 定量試験 [redacted] (ノルエチステロン及びエチニ ルエストラジオール)	3.2.P.8.3-66	ノーベルファーマ株式会社	同左	同上	5	評価資料
	[redacted] 安定性試験 長期保存試験 [redacted] 試験計画書及び報告書 [redacted]	3.2.P.8.3-67	[redacted]	[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] ~ [redacted]/[redacted]/[redacted]	5	評価資料
	[redacted] 安定性試験 長期保存試験 [redacted] 定量試験 [redacted] (ノル エチステロン及びエチニルエストラ ジオール)	3.2.P.8.3-68	ノーベルファーマ株式会社	同左		5	評価資料
	[redacted] 安定性試験 長期保存試験 [redacted] 定量試験 [redacted] (ノルエ チステロン及びエチニルエストラジ オール)	3.2.P.8.3-69	ノーベルファーマ株式会社	同左		5	評価資料
	[redacted] 安定性試験 長期保存試験 [redacted] 定量試験 [redacted] (エチニルエストラジオール)	3.2.P.8.3-70	ノーベルファーマ株式会社	同左		5	評価資料
	[redacted] 加速試験 [redacted] 試験報告書	3.2.P.8.3-71	[redacted]	[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] ~ [redacted]/[redacted]/[redacted]	5	評価資料
	[redacted] 長期保存試験 [redacted] 純度試験 (類縁物質) のまとめ一 覧及びデータシート	3.2.P.8.3-72	[redacted]	[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] ~ [redacted]/[redacted]/[redacted]	5	評価資料
	[redacted] 加速試験 [redacted] 純度試験 (類縁物質) のまとめ一覧	3.2.P.8.3-73	ノーベルファーマ株式会社	同左		5	評価資料

表 題	添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備（ルナリス配合錠、 XXXXXXXXXX ）	—	—	—	—	4	—
3.2.A.2 外来性感感染性物質の安全性評価（ルナリス配合錠、錠剤、 XXXXXXXXXX ）	—	—	—	—	4	—
3.2.A.3 添加剤	—	—	—	—	4	—
3.2.R 各極の要求資料						
XXXXXXXXXX	—	—	—	—	4	—
3.3 参考文献						
ノルエチステロン 第十六改正日本薬局方（医薬品各条）解説 書より抜粋	3.3-1	廣川書店	—	2011 年	4	参考資料
エチニルエストラジオール 第十六改正日本薬局方（医薬品各条）解説 書より抜粋	3.3-2	廣川書店	—	2011 年	4	参考資料
エタノール 第十六改正日本薬局方（医薬品各条）解説 書より抜粋	3.3-3	廣川書店	—	2011 年	4	参考資料
無水乳糖 第十六改正日本薬局方（医薬品各条）解説 書より抜粋	3.3-4	廣川書店	—	2011 年	4	参考資料
乳糖水和物 第十六改正日本薬局方（医薬品各条）解説 書より抜粋	3.3-5	廣川書店	—	2011 年	4	参考資料
ステアリン酸マグネシウム 第十六改正日本薬局方（医薬品各条）解説 書より抜粋	3.3-6	廣川書店	—	2011 年	4	参考資料
部分アルファー化デンプン 医薬品添加物規格 2003 より抜粋	3.3-7	薬事日報社	—	2003 年	4	参考資料
COMMISSION DIRECTIVE 2002/72/EC of 6 August 2002 relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs (Text with EEA relevance) Official Journal of the European Communities (15.8.2002)	3.3-8	—	—	2002/08/15	4	参考資料
Substances for Use as Basic Components of Single and Repeated Use Food Contact Surfaces Code of Federal Regulations: 21 CFR 177. 1520 (Olefin Polymers) Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services	3.3-9	—	—	2006/08/03	4	参考資料
International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations, norethisterone, Chronoicle of the World Health Organization , Vol.12, No.3 (March 1958)	3.3-10	—	—	1958 年	4	参考資料
RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (Rec. I.N.N.), ethinylestradiol, Chronicle of the World Health Organization, 9, 185-194 (1955)	3.3-11	—	—	1955 年	4	参考資料
第十五改正日本薬局方（JP15）名称データ ベース検索結果 検索キーワード：ノルエチステロン	3.3-12	ノーベルファーマ株式会社	—	XXXX/XX/XX	4	参考資料

表 題	添付資料番号	著 者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
第十五改正日本薬局方 (JP15) 名称データベース検索結果 検索キーワード: エチニルエストラジオール	3.3-13	ノーベルファーマ株式会社	—	■■■■/■■■■	4	参考資料
Norethindrone USP 34 Official Monographs (2011)より抜粋	3.3-14	—	—	2011 年	4	参考資料
Ethinyl Estradiol USP 34 Official Monographs (2011)より抜粋	3.3-15	—	—	2011 年	4	参考資料
NORETHISTERONE EUROPEAN PHARMACOPEIA 7.0 より抜粋	3.3-16	—	—	2011 年	4	参考資料
ETHINYLESTRADIOL EUROPEAN PHARMACOPEIA 7.0 より抜粋	3.3-17	—	—	2011 年	4	参考資料
Computer-assisted mechanistic evaluation of organic reactions 12. pK _a Predictions for organic compounds in Me ₂ SO, <i>J. Org. Chem.</i> , 51 (1986), 3513-3522	3.3-18	Gushurst AJ and Jorgensen WL	—	1986 年	4	参考資料
Thermomicroscopy in the analysis of pharmaceuticals, <i>International series of monographs in analytical chemistry</i> , 45 , Pergamon press (1971)	3.3-19	Kuhnert-Brands tätter M	—	1971 年	4	参考資料
Solution thermodynamics of some potentially long-acting norethindrone derivatives I. Variation of enthalpies and entropies of fusion with temperature, <i>inter. J Pharmaceutics</i> , 2 (1979) 203-214	3.3-20	Lewis GA and Enever RP	—	1979 年	4	参考資料
Thermo-Microscopic and spectrophotometric determination of steroid hormones, <i>Microchemical J.</i> , 9 (1965) 105-133	3.3-21	Kuhnert-Brands tätter M and Junger E, Kofler A	—	1965 年	4	参考資料
Cristallochemie — Structure cristalline de la norethindrone, <i>C.R. Acad. Sc. Paris</i> , t. 282 (23 Février 1976). (和訳付き)	3.3-22	Mornon M J-P, Lepicard MG, Delettre MJ and Wyart MJ	—	1976 年	4	参考資料

第4部 非臨床試験報告書

表題	添付資料 番号	著者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
Efficacy pharmacology of norethindrone and ethinyl estradiol in laboratory animals. 基礎と臨床 1990; 24(10):169-88	4.2.1.1-1	Phillips A	—	1990	1	参考資料
経口避妊薬の主薬理研究 (2) —Ethinyl estradiol の各種ホルモン作用の検討—。薬理と治療 1991; 19(Suppl):21-7	4.2.1.1-2	原田 滋雄	—	1991	1	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理作用						
該当しない	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理作用						
The in vitro and in vivo pharmacology of a 20 to 1 mixture of norethindrone (NET) and ethinyl estradiol (EE). 基礎と臨床 1990;24(10):189-220.	4.2.1.3-1	Tobia AJ	—	1990	1	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当しない	—	—	—	—	—	—
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
該当しない	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2 吸収						
JKMS201 の体内動態 — ¹⁴ C-JKMS のラットにおける吸収・分布・代謝および排泄—。基礎と臨床 1990;24(10):221-52.	4.2.2.2-1	百瀬 裕子	—	1990	1	参考資料
Determination using liquid-chromatography-electrospray tandem mass spectroscopy of ethinylestradiol serum pharmacokinetics in adult Sprague-Dawley rats. J Chromatography 2003; 793: 309-315.	4.2.2.2-2	Twaddle NC	—	2003	1	参考資料
Phenobarbitone interaction with oral contraceptive steroids in the rabbit and rat. Br J Pharmac 1980;69:441-52.	4.2.2.2-3	Back DJ	—	1980	1	参考資料
4.2.2.3 分布						
JKMS201 の体内動態 — ¹⁴ C-JKMS のラットにおける吸収・分布・代謝および排泄—。基礎と臨床 1990; 24(10): 221-52	4.2.2.3-1	百瀬裕子	—	1990	1	参考資料
4.2.2.4 代謝						
JKMS201 の体内動態 — ¹⁴ C-JKMS のラットにおける吸収・分布・代謝および排泄—。基礎と臨床 1990; 24(10): 221-52	4.2.2.4-1	百瀬裕子	—	1990	1	参考資料
Metabolism of norethisterone and norethisterone derivatives in rat uterus, vagina, and aorta. Drug Met Disposit 2001; 29: 976-82.	4.2.2.4-2	Blom MJ	—	2001	1	参考資料
Metabolism of estradiol, ethinylestradiol, and moxestrol in rat uterus, vagina, and aorta: Influence of sex steroid treatment. Drug Met Disposit 2001; 29: 76-81.	4.2.2.4-3	Blom MJ	—	2001	1	参考資料
JKMS201 のラット肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響。	4.2.2.4-4	河内佐十	—	1990	1	参考資料
4.2.2.5 排泄						
JKMS201 の体内動態 — ¹⁴ C-JKMS のラットにおける吸収・分布・代謝および排泄—。基礎と臨床 1990; 24(10): 221-52	4.2.2.5-1	百瀬裕子	—	1990	1	参考資料

表題		添付資料 番号	著者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	The effect of antibiotics on the enterohepatic circulation of ethinylestradiol and norethisterone in the rat. J Steroid Biochem 1978; 9: 527-31	4.2.2.5-2	Back DJ	—	1978	1	参考資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
	Drug interactions with oral contraceptives. Drug Intell Clin Pharm 1986; 20: 353-62	4.2.2.6-1	D' Arcy PF	—	1986	1	参考資料
	An antibiotic interaction with ethinylestradiol in the rat and rabbit. J Steroid Biochem 1982; 16: 407-13	4.2.2.6-2	Back DJ	—	1982	1	参考資料
	Phenobarbitone interaction with oral contraceptive steroids in the rabbit and rat. Br J Pharmac 1980; 69: 441-52	4.2.2.6-3	Back DJ	—	1980	1	参考資料
	Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinylestradiol. Contraception 2000; 62: 253-7.	4.2.2.6-4	Garcia JJ	—	2000	1	参考資料
	Effect of glucomannan and the dosage form on ethinylestradiol oral absorption in rabbits. Contraception 2004; 70: 423-7.	4.2.2.6-5	Gonzalez A	—	2004	1	参考資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
	JKMS141, JKMS201 及び JKMS281 のマウスおよびラットにおける単回経口投与毒性試験および JKMS201 のラットにおける単回腹腔内投与毒性試験. 基礎と臨床 1990; 24(10): 9-22	4.2.3.1-1	常見邦順	—	1990	1	参考資料
	JKMS201 の雌性カニクイザルを用いた単回経口投与毒性試験. 基礎と臨床 1990; 24(10): 23-41	4.2.3.1-2	鮫島秀暢	—	1990	1	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
	JKMS201 のラットにおける3ヵ月間反復経口投与毒性試験および1ヵ月間回復試験 基礎と臨床 1990; 24(10): 43-66	4.2.3.2-1	常見邦順	—	1990	1	参考資料
	JKMS201 のラットにおける12ヵ月間反復経口投与毒性試験 基礎と臨床 1990; 24(10): 67-96	4.2.3.2-2	常見邦順	—	1990	1	参考資料
	Norethindrone and ethinylestradiol (20:1) Long term safety study in female monkeys with norethindrone and ethinyl estradiol -24 month interim report. 1974	4.2.3.2-3	King CD	—	1974	1	参考資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4 がん原性試験							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7 その他の毒性試験							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
4.3 参考文献							
	該当しない	—	—	—	—	—	—

第5部 臨床試験報告書

表題	添付資料 番号	著者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
5.3 試験報告書及び関連情報						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
Clinical pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. Clin Pharmac 1983; 8:95-136.	5.3.1.1-1	Orme ML'E	—	1983	1	参考資料
An investigation of the pharmacokinetics of ethynylestradiol in women using radioimmunoassay. Contraception 1979; 20(3):263-73.	5.3.1.1-2	Back DJ	—	1979	1	参考資料
Investigations of pharmacokinetics of ethinyloestradiol to specific consideration of a possible first-pass effect in women. Contraception 1979; 19(4):421-32.	5.3.1.1-3	Hümpel M	—	1979	1	参考資料
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書						
該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
LC/MS/MS によるヒト血清中 norethisterone の濃度測定法およびダンシル誘導体化-LC/MS/MS によるヒト血清中 17 α -ethynylestradiol の濃度測定法に関する部分バリデーション試験 試験番号 P100938	5.3.1.4-1	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ~ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	1	評価資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
JKMS201 の体内動態— ¹⁴ C-JKMS のラットにおける吸収・分布・代謝および排泄— 基礎と臨床 1990; 24(10): 221-52.	5.3.2.1-1	百瀬裕子	—	1990	1	参考資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
Secretion of interleukin-6 by human endometriotic cells and regulation by proinflammatory cytokines and sex steroids. Hum Reprod 1996; 11(10): 2269-75.	5.3.2.3-1	Akoum A	—	1996	1	参考資料
Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. Fertil Steril 2005; 83(5): 1530-5.	5.3.2.3-2	Horie S	—	2005	1	参考資料
Effects of progestins of human proliferative endometrium: An in vitro model of potential clinical relevance. Int J Mol Med 2003; 12: 517-23.	5.3.2.3-3	Illouz S	—	2003	1	参考資料
A novel organotypic culture model for normal human endometrium: regulation of epithelial cell proliferation by estradiol and medroxyprogesterone acetate. Hum Reprod 2005; 20(4): 864-71.	5.3.2.3-4	Bläuer M	—	2005	1	参考資料

表題	添付資料 番号	著者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
LC/MS/MSによるヒト血清中 norethisterone および 17 α -ethynylestradiol の濃度測定 試験 -NPC-01 の健康成人女性を対象とし た単回薬物動態試験- 試験番号 P100909	5.3.2.3-5	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ~ ■■■■■ / ■■■■■	1	評価資料
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
Clinical pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. Clin Pharmac 1983; 8: 95-136.	5.3.3.1-1	Orme ML' E	—	1983	1	参考資料
NPC-01 の健康成人女性を対象とした単回薬 物動態試験	5.3.3.1-2	ノーベルファーマ(株)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	2010/11 ~ 2010/12	1	評価資料
IKH-01 と オーズ M-21 の生物学的同等性試験	5.3.3.1-3	ノーベルファーマ(株)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	2004/7 ~ 2004/10	1	参考資料
経口避妊薬 OJK-1/35 の臨床第 I 相試験. 基 礎と臨床. 1991; 25 (14): 4373-4385.	5.3.3.1-4	水野正彦	—	1991	1	参考資料
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書						
該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書						
Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. Clin Pharmacol Ther 1984; 35(6): 792-7.	5.3.3.4-1	Abernethy DR	—	1984	1	参考資料
Pharmacokinetic interaction of contraceptive steroids with prednisone and predonisolone. Eur J Clin Pharmacol 1984; 26: 505-11.	5.3.3.4-2	Frey BM	—	1984	1	参考資料
The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of etynylestradiol in women. Contraception 1980; 21(2): 135-43.	5.3.3.4-3	Back DJ	—	1980	1	参考資料
Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. Int J Pharmacol Ther 2006; 44: 113-8.	5.3.3.4-4	Giersbergen PLM	—	2006	1	参考資料
Second thoughts about safety of St John's wort. Lancet 1999; 354: 2014-6.	5.3.3.4-5	Ernst E	—	1999	1	参考資料
Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anti-convulsants and antibiotics. Br J Clin Pharmacol 1988; 25: 527-32.	5.3.3.4-6	Back DJ	—	1988	1	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
NPC-01 の健康成人女性を対象とした反復投 与臨床薬理試験	5.3.4.1-1	ノーベルファーマ(株)	■■■■■ ■■■■■	2011/1 ~ 2011/7	1	評価資料
Influence of oral contraceptives on integrated secretion of gonadotropins. Contraception 1992; 46: 369-77.	5.3.4.1-2	Dericks-Tan JSE	—	1992	1	参考資料
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. Fertil Steril 2002; 77(6): 1141-7.	5.3.4.2-1	Meresman GF	—	2002	1	参考資料

表題		添付資料 番号	著者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	非妊時ヒト子宮収縮の月経周期による変化について. 日本産科婦人科学会雑誌 1982; 34(3): 360-8.	5.3.4.2-2	荒木重平	—	1982	1	参考資料
	Effect of an oral contraceptive on uterine tonicity in women with primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 60. 1981; 229-32.	5.3.4.2-3	Lalos O	—	1981	1	参考資料
	Prostaglandin levels in menstrual fluid of nondysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy. Adv Prostaglandin Thromboxane Res 1980; 8: 1443-7.	5.3.4.2-4	Chan WY	—	1980	1	参考資料
	Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. Ann NY Acad Sci 1997; 828: 194-207.	5.3.4.2-5	Taylor RN	—	1997	1	参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
	プラセボ対照試験 NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験	5.3.5.1-1	ノベ°ルファーマ(株)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他 17 施設	2010/5～ 2011/4	2	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験	5.3.5.2-1	ノベ°ルファーマ(株)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他 22 施設	2009/5～ 2011/6	2	評価資料
	IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴う）を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験	5.3.5.2-2	ノベ°ルファーマ(株)	■■■■■ 他 22 施設	2005/2 ～ 2006/9	2	参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.6 製造販売後の使用経験に関する報告書							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 中止・脱落症例一覧表							
	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験	5.3.7.1-1	—	—	—	3	評価資料
	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験	5.3.7.1-2	—	—	—	3	評価資料
5.3.7.2 症例一覧表							
	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験	5.3.7.2-1	—	—	—	3	評価資料
	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験	5.3.7.2-2	—	—	—	3	評価資料
5.3.7.3 有害事象が観察された症例の一覧表							
	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験	5.3.7.3-1	—	—	—	3	評価資料
	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験	5.3.7.3-2	—	—	—	3	評価資料
5.3.7.4 死亡が確認された症例の一覧表							
	該当しない	—	—	—	—	—	—
5.3.7.5 その他の重篤な有害事象が観察された症例の一覧表							
	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験	5.3.7.5-1	—	—	—	3	評価資料
	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験	5.3.7.5-2	—	—	—	3	評価資料
5.3.7.6 臨床検査値一覧表							

表題		添付資料 番号	著者	実施場所	実施期間	巻	評価資料 又は 参考資料
	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比 較臨床試験	5.3.7.6-1	—	—	—	3	評価資料
	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対 象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験	5.3.7.6-2	—	—	—	3	評価資料
5.4 参考文献							
	参考文献	5.4	—	—	—	3	—