

ジェミーナ配合錠

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できません。

ノーベルファーマ株式会社

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

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

目次

略語・略号一覧	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 開発の経緯	5
1.5.2.1 品質	5
1.5.2.2 非臨床試験	6
1.5.2.3 臨床試験	6
1.5.3 本剤の医療上の有用性	9
1.5.4 参考文献	9

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積 (Area under the serum concentration)
EE	エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol)
EP 配合剤	エストロゲン (Estrogen) / プロゲスチン (Progestin) 配合剤
FSH	卵胞刺激ホルモン (Follicle stimulating hormone)
LH	黄体形成ホルモン (Luteinizing hormone)
LNG	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)
PTP	Press Through Package

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

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンとしてレボノルゲステレル（以下、「LNG」という）を0.09 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）を0.02 mg含有する経口の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。本剤の有効成分である LNG 及び EE を配合した薬剤として、避妊を効能・効果とするトリキュラー錠 21／トリキュラー錠 28、アンジュ 21 錠／アンジュ 28 錠及びラベルフィーユ 21 錠／ラベルフィーユ 28 錠が販売されている。これらの薬剤はいずれも、6 錠（LNG:0.050 mg+EE:0.030 mg）、5 錠（LNG:0.075 mg+EE:0.040 mg）及び 10 錠（LNG:0.125 mg+EE:0.030 mg）からなる三相性製剤である。

本剤の目標適応症は「月経困難症」であり、上記経口避妊薬とは配合割合及び適応症が異なることから、新医療用配合剤として製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.1.1 月経困難症

月経困難症は、「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義され、痙攣様の激しい下腹痛、腰痛を主とした症候群である¹⁾。随伴症状として、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢及び憂うつなどを訴える場合もある²⁾。この月経困難症は、器質的病変を有する器質性月経困難症と、器質的病変を有しない機能性月経困難症に分類される。器質性月経困難症は、子宮内膜症、子宮筋腫などの器質的疾患を伴うものであり、初経後5年以上経過してから発症することが多く、好発年齢は30歳以上である。痛みは持続性の鈍痛であることが多く、月経前から月経後まで持続することもある³⁾。機能性月経困難症は初経後3年以内に発症することが多く、好発年齢は15～25歳である。痛みは月経開始より2～3日間に強く、痙攣性である³⁾。いずれも、月経期に子宮内膜で産生されるプロスタグランジンなどの生理活性物質による子宮の過剰収縮などが原因となる^{4,5)}。

厚生科学研究の調査⁶⁾によると、月経困難症の症状に対して何らかの医学的介入が必要な女性は全体の3分の1に達し、全体の約4分の1が月経痛により過去半年間において労働時間を減らす、又は休まざるを得ない状況にあったとされている。また、近年約2万人の日本人女性を対象に行われた月経関連症状に関する調査⁷⁾では、月経があると回答した女性の17.2%が最近3ヵ月以内に月経関連症状による労働への影響があったと回答した。日本における月経関連症状による年間の経済的負担は、6,828億円と推計され、そのうちの72%が労働生産性の損失によるものであったという記載もある⁷⁾。

月経困難症の治療に関して、「産婦人科診療ガイドライン」²⁾には、低用量 EP 配合剤が NSAIDs と共に機能性月経困難症治療の第一選択剤であることが記載され、「子宮内膜症取扱い規約」⁵⁾には、低用量ピルとルナベル配合錠が器質性月経困難症の代表的疾患である子宮内膜症に伴う月経困難症を改善することが記載されている。また、わが国の「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」⁸⁾には、低用量経口避妊薬が月経困難症に対して副効用のあることが記載

されており、現在検討されている同ガイドラインの改訂案においては、機能性及び器質性月経困難症に対して有効であることが記載される予定である。

一方、海外では、低用量 EP 配合剤は、英国では子宮内膜症及び月経困難症の適応が、ドイツでは月経困難症の適応が認められ、米国、カナダでは期待されるヘルス・ベネフィットとしてそれらに対する効果が添付文書に記載されている。

国内では月経困難症の治療薬として、ノルエチステロン:1 mg+EE:0.035 mg を有効成分とするルナベル配合錠 LD、同配合剤中の EE の用量を 0.02 mg に減量したルナベル配合錠 ULD、ドロスピレノン:3 mg+EE:0.02 mg を有効成分とするヤーズ配合錠及びヤーズフレックス配合錠の 4 種類の低用量・超低用量 EP 配合剤が承認されている。

1.5.1.2 開発の意義

1990 年代中頃から開始された EP 配合剤のコホート研究、ケースコントロール研究において、第 3 世代の黄体ホルモンであるデソゲストレル、ゲストデンを配合した EP 配合剤の血栓症の発現リスクが、第 2 世代の黄体ホルモンである LNG、ノルエチステロンと比較して約 2 倍高かったことが報告されて以降^{9~11)}、黄体ホルモンの種類と血栓症の発現リスクについて多くの調査が行われてきた^{12~25)}。最近のメタアナリシスやシステマティックレビューにおいては、デソゲストレル、ゲストデン及びドロスピレノンを配合した EP 配合剤の血栓症の発現リスクが、LNG、ノルエチステロンと比較して有意に高かったことが報告されている^{26~31)}。

このように LNG は、多くの調査結果から他の黄体ホルモンに比べ血栓症の発現リスクが低いことが示され、海外の論文でリファレンスとして用いられることが多い黄体ホルモンである。日本では、三相性の低用量ピル（トリキュラー錠 21 及びトリキュラー錠 28（以下、「トリキュラー錠」という）等）として販売されており、投与実績は豊富であるが、月経困難症の適応を有する低用量・超低用量 EP 配合剤は開発されていない。また、月経困難症治療剤はいずれも一相性の製剤であるが、LNG と EE を配合した一相性の製剤も開発されていない。そこで、月経困難症の長期にわたる治療薬の選択肢を増やすため、黄体ホルモンとして LNG を配合した一相性の EP 配合剤である本剤の開発を開始することとした。

低用量ピル及び月経困難症の適応を有する EP 配合剤の用法は、「21 日服薬+7 日休薬」などの 28 日を 1 周期とする周期投与が一般的である。近年、海外では、低用量・超低用量ピルの休薬期間を設けない連続投与が可能な薬剤が開発され販売されている。連続投与については周期投与に比べ、月経困難症に対し有効であるとの報告がある^{32,33)}。これは、月経困難症の主な自覚症状である疼痛は月経時に発現することから、連続投与が周期投与に比べ月経の頻度を低減させたことが原因であると考えられる。一方、連続投与により破綻出血の発現率が高くなることはよく知られていることから³⁴⁾、連続投与に加えて通常の周期投与も選択可能な薬剤として開発することとした。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

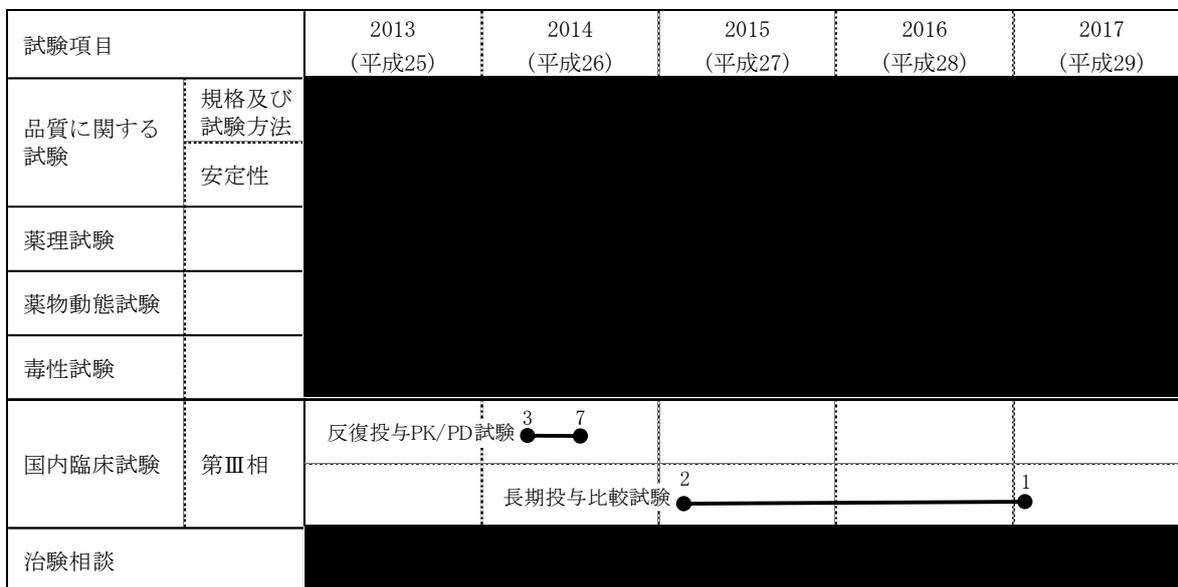


図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質

既承認のルナベル配合錠 ULD を参考に、20●●年●●月から本剤の処方及び製造方法、並びに品質に関する検討を開始した。

(1) 処方及び製造方法の検討 (20●●年●●月～20●●年●●月)

原薬は USP 収載品の LNG 及び日局収載品の EE を、添加物は日局又は薬添規収載品を用いた。素錠部分はルナベル配合錠 ULD の製造方法を参考にし、さらにフィルムコーティングを行うプロセス検討を●●●●●●●●●●において実施し、実生産の 1/10 以上の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。20●●年●●月から実生産機における製造検討を開始しており、20●●年内にプロセスバリデーションを実施する予定である。

(2) 製剤の規格及び試験方法の検討 (20●●年●●月～20●●年●●月)

本剤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、分析法バリデーション、ロット分析及び安定性試験結果から設定した。

(3) 製剤の安定性試験 (20●●年●●月～継続実施中)

本剤の PTP 包装品について、20●●年●●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 18 箇月までの安定性を確認している。また、同 20●●年●●月に中間的試験、加速試験、苛酷試験(熱及び湿度)及び苛酷試験(光)をそれぞれ開始し、いずれも試験終了済みである。

現在継続中の長期保存試験においては、3 ロットとも EE 含量が試験開始時に対して低下し

たが、18 箇月時点で規格内であった。当該長期保存試験の統計解析の結果に基づき、本剤の有効期間は 24 箇月と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験

新医療用配合剤の申請に必要とされる非臨床試験成績である薬理試験成績（効力を裏付ける試験、安全性薬理試験）、薬物動態試験成績（吸収、分布、代謝、排泄）、及び毒性試験成績（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験）については、本剤と同一有効成分の既承認の経口避妊薬 [REDACTED] の承認申請の際に提出した資料（19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月承認）を用いて本剤の評価は可能であると考えられたため、新たな試験は実施せず、 [REDACTED]、承認申請に提出した資料を CTD 様式に編集して参考資料とした。また、本剤及び EP 配合剤の臨床試験において月経困難症に関連する薬理作用が多数示されていることから、その概略も記載した。なお、本剤の有効成分の不純物については、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン（薬生審査発 1110 第 3 号 平成 27 年 11 月 10 日）」に準拠して変異原性評価を実施し、懸念がないことが確認されている。

1.5.2.3 臨床試験

本申請においては、国内で実施された 2 試験を評価資料とした。表 1.5.1-1 に本申請における臨床試験一覧を、表 1.5.1-2 に各臨床試験の概略を示した。

EP 配合剤の黄体ホルモンの用量については、月経困難症と避妊に対する作用機序が排卵抑制及び子宮内膜増殖抑制で同様であり、月経困難症治療剤ルナベル配合錠 LD/ULD 及びヤーズ配合錠が海外の避妊の効能・効果と同じ用量で月経困難症の効能・効果を取得している。そこで、本剤の黄体ホルモン LNG の用量は、海外で一相性の経口避妊薬として承認されている薬剤を参考に 0.09 mg と設定した。卵胞ホルモン EE の用量については、血栓症のリスク及び不正性器出血を考慮し、低用量（0.03 mg）及び超低用量（0.02 mg）と設定した。また、投与方法については、通常の周期投与に加え、周期投与に比べ有効性に優れると想定される連続投与も可能となるよう開発することとした。

[REDACTED] について、治験相談（平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日対面助言、受付番号： [REDACTED]）を行った。 [REDACTED] に関しては、 [REDACTED] は受け入れ可能とされた。ただし、 [REDACTED] [REDACTED] 日本人の薬物動態及び臨床薬理試験（以下、「PK/PD 試験」という）を実施し、LNG:0.09 mg が日本人月経困難症患者における [REDACTED] [REDACTED] との助言を受けた。そこで、 [REDACTED] [REDACTED] を確認した。 [REDACTED] に関しては、月経困難症患者を対象とした臨床試験について助言があり、 [REDACTED] [REDACTED] を実施することとした。

第Ⅲ相長期投与比較試験実施前に、2014 年 1 月のヤーズ配合錠における血栓症に関する安全性速報（ブルーレター）、2014 年 2 月の EP 配合剤における血栓症に関する使用上の注意の改訂

があり、EP 配合剤による重篤な副作用である血栓症のリスクが問題視された。そこで、第Ⅲ相長期投与比較試験の計画を変更し、本剤の開発を血栓症のリスクがより低いと考えられる超低用量製剤「EE:0.02 mg」のみを開発することとした。第Ⅲ相長期投与比較試験は、当初の計画通りプラセボ対照の二重盲検比較により本剤の月経困難症に対する有効性を検証するとともに、長期投与時（1年間）の安全性及び有効性の検討を行った。

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	5.3.4.1-1	日本	NPC-16A ; LNG 0.09 mg+EE 0.03 mg NPC-16B ; LNG 0.09 mg+EE 0.02 mg	反復投与 薬物動態 臨床薬理	健康成人 女性	2014年3月 ～2014年7月
	5.3.5.1-1	日本	NPC-16; LNG 0.09 mg+ EE 0.02 mg	長期投与 プラセボ対照 二重盲検	月経困難症 患者	2015年2月 ～2017年1月

表 1.5.1-2 各臨床試験の概略

試験	内容及び成績
PK/PD 試験	<p>標題：NPC-16 の健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験</p> <p>目的：NPC-16 の健康成人女性に対する反復投与時の LNG 及び EE の薬物動態を検討するとともに、NPC-16 の臨床薬理作用（エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH への影響）を検討する。</p> <p>結果：NPC-16A（LNG:0.09 mg+EE:0.03 mg）及び NPC-16B（LNG:0.09 mg+EE:0.02 mg）の薬物動態パラメータ及びトラフ値より、含量が同一な LNG については NPC-16A 及び NPC-16B で近似した薬物動態を示し、投与 13 日目には定常状態になると考えられ、含量が異なる EE については NPC-16A 及び NPC-16B で含量にほぼ比例した薬物動態を示し、投与 6～8 日目には定常状態になると考えられた。いずれも薬剤の蓄積性は認められなかった。</p> <p>ホルモン濃度については、NPC-16A 及び NPC-16B いずれも、血清中エストラジオール、プロゲステロン及び LH 濃度の治験薬投与周期 AUC が投与後周期 AUC に比べ低値を示し、統計的有意差が認められたことから、両剤のそれぞれのホルモン分泌抑制が確認された。血清中 FSH 濃度の AUC に関しては、周期間で統計的有意差が認められなかったが、投与周期の値が投与後周期に比べ低値を示したことから、FSH の分泌抑制が示唆されたものと考えられた。</p> <p>また、NPC-16A 及び NPC-16B は、本治験において安全性で特に留意すべき問題は認められなかった。</p> <p>結論：NPC-16B の日本人における薬物動態は、避妊を効能・効果とする海外の同一成分・分量の製剤の外国人における薬物動態とよく類似していたことから、LNG:0.09 mg の用量の妥当性が確認された。また、いずれの製剤においてもホルモン分泌抑制が認められたことから本剤の薬理作用である排卵抑制作用が示唆され、休薬により排卵が速やかに回復することが示唆された。</p>

第Ⅲ相 長期投与 比較試験	<p>標題：NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験</p> <p>目的：プラセボ対照の二重盲検比較試験により、NPC-16 の月経困難症に対する有効性を検証するとともに、長期投与時（1年間）の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>結果：248 例（NPC-16 周期群：82 例、NPC-16 連続群：86 例、プラセボ群：80 例）に治験薬が投与された。</p> <p>主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量において、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、有意な減少を示した。以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は月経困難症に対し有効であることが検証された。</p> <p>副次的エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量において、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、3 周期ごとのいずれにおいても、ベースラインと比べ、有意な減少を示した。また、NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、3 周期ごとのいずれにおいても、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した。以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の月経困難症に対する効果は、約 1 年にわたり持続し、耐薬性が発現しないことが確認された。また、NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、高い効果が確認された。</p> <p>NPC-16 投与群における副作用の発現率は、88.8%（214/241 例）であり、10% 以上の高頻度で認められた副作用は、不正子宮出血、希発月経、月経過多、下腹部痛、無月経、悪心であった。NPC-16 周期群に比べ NPC-16 連続群で多く認められた事象は、不正子宮出血、希発月経、無月経、下腹部痛であった。投与期間ごとの副作用発現率は、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群のいずれにおいても、投与期間が長くなるにつれて、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。</p> <p>結論：以上より、NPC-16 は月経困難症に有効であることが検証され、安全に長期使用可能であることが確認された有用な薬剤であり、周期的投与・連続投与それぞれの長所・短所を踏まえた処方が可能な薬剤である。</p>
---------------------	--

以上の成績から、ノーベルファーマ株式会社は本剤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	ジェミーナ配合錠（LNG:0.09 mg+EE:0.02 mg）
効能・効果	月経困難症
用法・用量	<p>下記の用法・用量のいずれかを選択する。</p> <p>【周期投与】 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。</p> <p>【連続投与】 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 77 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 84 日間を投与 1 クールとし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85 日目から次のクールの錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。</p>

1.5.3 本剤の医療上の有用性

月経困難症の薬物療法においては、低用量 EP 配合剤は NSAIDs と共に第一選択薬とされている。本剤の黄体ホルモン LNG は海外の調査結果から血栓症の発現リスクの低減が期待され、卵胞ホルモン EE についても血栓症の発現リスクの低減が期待される超低用量 (0.02 mg) とした。さらに、本剤は、性器出血の観点から有用な周期投与に加え、月経困難症治療において周期投与に比べ有意に高い効果を示した連続投与も可能としたことから、それぞれの投与方法の長所・短所を踏まえた処方をも可能とした。

以上より、本剤は月経困難症治療の EP 配合剤の中で、第一選択肢として位置づけられるものとする。

1.5.4 参考文献

	書籍名
1)	原田 省. 低用量経口避妊薬一月経困難症に対する効果. 産婦人科の世界 2006;58:661-4.
2)	日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2017:143-4.
3)	北脇 城. 機能的月経困難症と器質性月経困難症 Update. 日本エンドメトリオーシス会誌 2011;32:103.
4)	南 佐和子. 生活指導と対処療法. 臨床婦人科産科 2005;59(7):994-7.
5)	日本産科婦人科学会/編. 子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編. 2010:15-32.
6)	武谷 雄二, 堤 治, 寺川 直樹, 星合 昊, 林 邦彦, 小林 廉毅, 他. リプロダクティブ・ヘルス(性と生殖に関する健康)から見た子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究. 平成12年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書 2001;4:503-50.
7)	Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Hayakawa M, et al. Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study. Journal of medical economics 2013;16(11):1255-66.
8)	低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版). 日本産科婦人科学会編 2005.
9)	Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. BMJ. 1996;312(7023):83-8.
10)	World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. Lancet. 1995;346(8990):1582-8.
11)	Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components. Lancet 1995;346(8990):1589-93.
12)	Lewis MA, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestogens: role of bias in observational research. Contraception 1996;54:5-13.
13)	Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921.
14)	Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous

	書籍名
	thromboembolism: national follow-up study. <i>BMJ</i> 2009;339:b2890.
15)	Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. <i>BMJ</i> 2011;343:d6423.
16)	Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL, Steffensen FH, Sorensen HT, Baech J, et al. Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non-fatal venous thromboembolism. <i>Thromb Haemost</i> 1998;79:28-31.
17)	Black C, Kaye JA, Jick H. Clinical risk factors for venous thromboembolus in users of the combined oral contraceptive pill. <i>British journal of clinical Pharmacology</i> 2002;53:637-40.
18)	Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. <i>Archive of internal medicine</i> 1999; 159:65-70.
19)	Hedenmalm K, Samuelsson E, Spigset O. Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2004;83(6):576-85.
20)	Herings RM, Urquhart J, Leufkens HGM. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. <i>Lancet</i> 1999;354:127-8.
21)	Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. <i>Contraception</i> 2006;73:566-70.
22)	Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. <i>BMJ</i> 2001;323:131-4.
23)	Parkin L, Skegg DCG, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. <i>Lancet</i> 2000;355:2133-4.
24)	Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2004;83: 674-81.
25)	Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. <i>BMJ</i> 2015;350:h2135.
26)	de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. <i>Cochrane database of systematic reviews</i> 2014;CD010813.
27)	Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. <i>Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 2013;27:25-34.
28)	Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. <i>European Journal Contraception and Reproductive Health Care</i> 2012;17:7-29.
29)	Lidegaard O, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. <i>Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica</i> 2012;91:769-78.
30)	Maxwell WD, Jacob M, Spiryda LB, Bennett CL. Selection of contraceptive therapy for patients

	書籍名
	with thrombophilia: a review of the evidence. <i>Journal of Women's Health</i> 2014;23(4):318-26.
31)	Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ</i> 2013;347:f5298.
32)	Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. <i>Contraception</i> 2003;67:9-13.
33)	Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. <i>Fertility and Sterility</i> 2003;80:560-3.
34)	Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S, Waldenstrom U, Olsson SE, Sikstrom B. Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. <i>Contraception</i> 1993;48:205-16.

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

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

本剤は外国で承認されておらず使用されていない

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.7 同種同効品一覧表

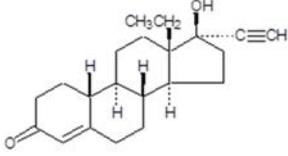
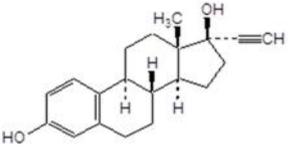
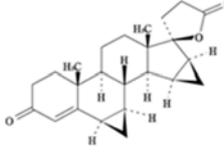
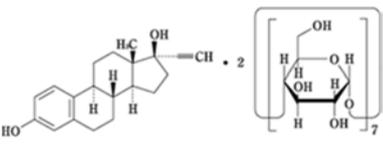
ノーベルファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、月経困難症の効能・効果を有する以下のエストロゲン／プロゲステロン配合剤を表 1.7-1～4 に示した。なお、フリウェル配合錠 LD はルナベル配合錠 LD の後発品であるため記載しない。

- ・ヤーズフレックス配合錠
- ・ルナベル配合錠 LD／ルナベル配合錠 ULD
- ・ヤーズ配合錠
- ・ソフィア A 配合錠
- ・ソフィア C 配合錠
- ・ルテジオン配合錠
- ・プラノバル配合錠

表 1.7-1

一般的名称	レボノルゲストレル 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	ジェミーナ [®] 配合錠	ヤーズフレックス [®] 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	-	2016年12月19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	-	2016年12月(第1版)
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
構造式	レボノルゲストレル  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	白色フィルムコーティング錠 レボノルゲストレル : 0.09 mg エチニルエストラジオール(日局) : 0.02 mg	淡赤色フィルムコーティング錠 1錠中、ドロスピレノン 3 mg及びエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール 0.020 mg含有
効能・効果	月経困難症	子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症
用法・用量	下記のいずれかを選択する。 ・1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、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日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。 ・1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を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、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。 <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;">用法・用量に関連する使用上の注意 1. 毎日一定の時刻に服用させること。 2. 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。 3. 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。 4. 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおり服用を継続すること。</div>	1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血(点状出血を含む)が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。 休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。 <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;">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. 休薬期間は4日間を超えないこと。 3. 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。 4. 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。 5. 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。</div>

一般的名称	レボノルゲストレル 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
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。〕(「重要な基本的注意」(7)の項参照) 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」(6)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) 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> (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。〕 (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、持続性癢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〕

一般的名称	レボノルゲストレル 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
	<p>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。〕</p> <p>21. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を服用中の患者（「相互作用」の項参照）</p>	<p>(19) 授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(22) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(5) 喫煙者（「禁忌」5.の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(9) 心臓弁膜症の患者（「禁忌」7.の項参照）</p> <p>(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」15.の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕</p> <p>(13) 肝障害のある患者（「禁忌」12.の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(15) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕</p> <p>(16) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。</p> <p>(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(5) 喫煙者〔「禁忌」(5)の項参照〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(9) 心臓弁膜症の患者〔「禁忌」(7)の項参照〕</p> <p>(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」(15)の項参照〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕</p> <p>(13) 肝障害のある患者〔「禁忌」(12)の項参照〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(15) 腎障害のある患者〔「禁忌」(21)の項参照〕</p> <p>(16) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕</p> <p>(17) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑わ</p>

一般的名称	レボノルゲストレル 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
	<p>緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等 患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</p> <p>(3) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(4) 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、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。</p> <p>(6) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。(「禁忌」11.の項参照)</p> <p>(7) 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」5.の項参照)</p> <p>(8) 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。</p> <p>(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。(「慎重投与」(4)の項参照)</p> <p>(10) 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。</p>	<p>れる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(3) 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、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。</p> <p>(5) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。 [「禁忌」(11)の項参照]</p> <p>(6) 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。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」(5)の項参照]</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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。</p> <p>(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。</p> <p>(10) 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。</p> <p>(11) 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。</p> <p>(12) 用法・用量に従って服用しても、性器出血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。</p>

一般的名称	レボノルゲストレル 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												
	<p>(11) 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。</p> <p>(12) 服用中に不正性器出血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。</p> <p>(13) 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。</p> <p>(14) 本剤の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。</p> <p>(15) 本剤を21日投与7日休薬の用法・用量で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。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(16) 本剤の服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師に相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(17) 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。</p> <p>(18) 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。</p> <p>(19) 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。</p>	<p>(13) 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。</p> <p>(14) 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。</p> <p>(15) 服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。</p> <p>(16) 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。</p> <p>(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、黄体ホルモンまた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。</p>												
	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="347 1541 507 1585">薬剤名等</th> <th data-bbox="515 1541 715 1585">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="722 1541 849 1585">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="347 1592 507 1908">オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)</td> <td data-bbox="515 1592 715 1908">エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。</td> <td data-bbox="722 1592 849 1908">機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="874 1541 1034 1585">薬剤名等</th> <th data-bbox="1042 1541 1241 1585">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1249 1541 1375 1585">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="874 1592 1034 1908">オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)</td> <td data-bbox="1042 1592 1241 1908">エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。</td> <td data-bbox="1249 1592 1375 1908">機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明												

一般的名称	レボノルゲストレル 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		
	(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 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 チザニジン	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。 本剤は肝の薬物代謝酵素 (CYP1A2) を阻害し、こ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 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 リファブチン	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 (CYP3A4 等) 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 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。
	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 ボセンタン モダフィニル トピラマート		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
	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。
	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。	テラプレビル	本剤の作用が減弱するおそれがある。	ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールの AUC 減少が報告されている。
	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	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。	HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル メンシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル	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。

一般的名称	レボノルゲストレル 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		
		るなど注意する。		(リトナビル併用時), ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		
	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 プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。 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。
	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	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラピリン		
	HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル メシル酸塩 ホスアンブレナビル (リトナビル併用時)	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は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。
	リトナビル ダルナビル (リトナビル併用時)		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	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。
	ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。本剤がポリコナゾールの代謝酵素 (CYP2C19) を阻害すると考えられる。
	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明	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。
	エファビレンツ	レボノルゲストレルの血中濃度が低下するおそれがある。		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 プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。	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	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
	非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラピリン		この薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害すると考えられる。			
	アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。			
	フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。			
	ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。本剤がポリコナゾールの代謝酵素 (CYP2C19) を阻害すると考えられる。			
	アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫			

一般的名称	レボノルゲストレル 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																												
		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。	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。	カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、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				ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明																						
	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	本剤の効果が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ため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。					4. 副作用 月経困難症を対象とした臨床試験では、241 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（241 例）の 88.8%（214 例）に認められた。（承認時） [21日投与7日休薬群（プラセボからの切り替え症例を含む）] 全解析対象例（155例）の83.2%（129例）に副作用が認められた。主なものは、不正子宮出血105例（67.7%）、希発月経42例（27.1%）、月経過多29例（18.7%）、下腹部痛22例（14.2%）、悪心14例（9.0%）、頭痛9例（5.8%）であった。 [77日投与7日休薬群] 全解析対象例（86 例）の 98.8%（85 例）に副作用が認められた。主なものは、不正子宮出血 82 例（95.3%）、希発月経 74 例（86.0%）、月経過多 28 例（32.6%）、無月経 27 例（31.4%）、下腹部痛 27 例（31.4%）、頭痛 11 例（12.8%）、悪心 10 例（11.6%）、過少月経 5 例（5.8%）であった。	(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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。			4. 副作用 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与例（プラセボから本剤への切り替え症例を含む）346 例中 231 例（66.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は性器出血 99 例（28.6%）、プラスミノゲン上昇 58 例（16.8%）、不規則な子宮出血 44 例（12.7%）、悪心 35 例（10.1%）、頭痛 25 例（7.2%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇 23 例（6.6%）、フィブリンDダイマー上昇 15 例（4.3%）であった。（承認時） 副作用の発現頻度は上記 2 試験に基づく。本剤の海外臨床試験のみで認められた副作用及び本剤と同一成分・含量の製剤の添付文書に記載のある副作用は頻度不明とした。なお、本剤と同一成分・含量の製剤は 24 日間の実薬と 4 日間のプラセボの服用を繰り返す用法である。	(1) 重大な副作用 血栓症 （0.6%）：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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。																			
	(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて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。																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度種類</th> <th>5%以上^{注1)}</th> <th>0.1~5%未満^{注1)}</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注3)}</td> <td></td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血、鉄欠乏性貧血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌代謝^{注4)}</td> <td></td> <td>浮腫、体重増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	頻度種類	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}	過敏症 ^{注3)}			発疹	血液		貧血、鉄欠乏性貧血		内分泌代謝 ^{注4)}		浮腫、体重増加				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生殖器</td> <td>性器出血、不規則な子宮出血</td> <td>月経過多</td> <td></td> <td>月経痛、下腹部痛、機能性子宮出血、消退出血、無月経、外陰部腔カンジダ症、</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	生殖器	性器出血、不規則な子宮出血	月経過多		月経痛、下腹部痛、機能性子宮出血、消退出血、無月経、外陰部腔カンジダ症、		
頻度種類	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}																													
過敏症 ^{注3)}			発疹																													
血液		貧血、鉄欠乏性貧血																														
内分泌代謝 ^{注4)}		浮腫、体重増加																														
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																												
生殖器	性器出血、不規則な子宮出血	月経過多		月経痛、下腹部痛、機能性子宮出血、消退出血、無月経、外陰部腔カンジダ症、																												

一般的名称		レボノルゲストレル 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		
精神神経	頭痛	不快気分、浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、回転性めまい、倦怠感	神経過敏、抑うつ		子宮平滑筋腫	
	眼 ^{注4)}	閃輝暗点	網膜血流障害による視力障害		乳房	
	循環器	動悸、静脈瘤、ほてり、末梢性浮腫、血圧上昇		乳房痛	乳房不快感、乳腺線維腺腫	
	消化器	悪心	食欲不振、食欲減退、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、痔核、胃炎、嘔吐、口渇	口内炎	腹部不快感、嘔吐、便秘、下痢、胃炎、胃腸炎、口内炎	
	肝臓 ^{注4)}		肝機能異常、黄疸		腹痛	
	皮膚	ざ瘡	色素沈着 ^{注5)}		情動不安定、うつ病、抑うつ気分、リビドー減退、不眠症、感覚鈍麻	
	筋・骨格	背部痛、四肢痛	肩こり		鼻咽喉頭炎	
	卵巣	卵巣嚢胞			尿中蛋白陽性	
	子宮	下腹部痛、無月経、月経過多、不正子宮出血、希発月経	子宮平滑筋腫、月経困難症、過少月経、頻発月経、月経前症候群、膣分泌物	経血量変化		
	乳房		乳房硬結、乳房痛、乳汁漏出症、乳房不快感	乳房腫大、乳汁分泌、乳房萎縮		
	臨床検査		ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血中LDH 増加、血中トリグリセリド増加、フィブリンDダイマー増加、γ-GTP 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、プラスミノーゲン減少、プラスミノーゲン増加、プロテインC 減少、プロトロンビン時間延長、赤血球数減少、アンチトロンビンⅢ減少、プロテインS 減少、血小板数増加	総コレステロール上昇		プロトロンビン時間短縮、血清鉄低下
		その他	突発性難聴、呼吸困難、腋窩痛	カンジダ膺炎、熱感、冷感、代償性鼻出血		
	呼吸器					
腎臓						
血液		プラスミノーゲン上昇、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇	フィブリンDダイマー上昇、凝固検査異常、プロテインS 低下	フィブリノゲン上昇		
内分泌・代謝系				トリグリセリド上昇	コレステロール上昇	
筋・骨格系					四肢痛	
皮膚					発疹、痒疹	
その他			浮腫、倦怠感	発熱	急性胆嚢炎、CRP 上昇、体重増加	
					湿疹、蕁麻疹、色素沈着 ^{注1)} 、多形紅斑	

注 1) : 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

注 1) 発現頻度は承認時までの臨床試験結果に基づき記載した。

注 2) 同一成分製剤の添付文書内容に基づき記載した。

注 3) 投与を中止すること

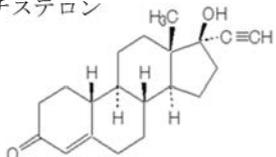
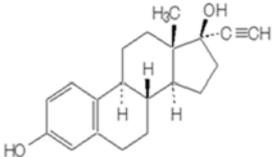
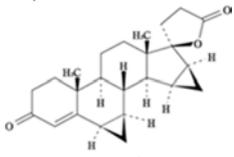
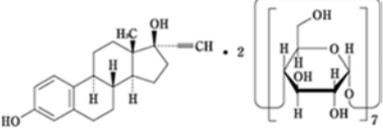
注 4) 投与を終始するなど適切な処置を行うこと。

注 5) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

一般的名称	レボノルゲストレル 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
	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦には投与しないこと。</p> <p>(2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>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)。</p> <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>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。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>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。〕</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦には投与しないこと。</p> <p>(2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>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。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>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。〕</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤と同一成分・含量の製剤の静脈血栓症の発現率は10,000婦人年当たり7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬(レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤)と同等であることが報告されている。なお、外国での少数例又は後ろ向き疫学調査において、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もある。</p> <p>(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。</p>

一般的名称	レボノルゲストレル 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
	<p>(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、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。</p> <p>(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。</p>	<p>(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。</p> <p>(4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腫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、児の成長後腫上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。</p> <p>(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、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。</p> <p>(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。</p>
備考		

表 1.7-2

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 LD ルナベル [®] 配合錠 ULD	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	〔錠 LD〕 2013年2月15日 〔錠 ULD〕 2013年6月28日	2010年7月23日
再評価年月 再審査年月	- 〔ルナベル [®] 配合錠 LD〕 2016年9月	-
参照した 添付文書の 作成年月日	2016年10月改訂（第13版）	2016年5月改訂（第7版）
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
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	〔ルナベル配合錠 LD〕 白色素錠 ノルエチステロン(日局)： 1 mg エチニルエストラジオール(日局)： 0.035 mg 〔ルナベル配合錠 ULD〕 白色素錠 ノルエチステロン(日局)： 1 mg エチニルエストラジオール(日局)： 0.02 mg	淡赤色フィルムコーティング錠： 1錠中、ドロスピレノン3mg及びエチニルエストラ ジオール ベータデクスとしてエチニルエストラ ジオール0.020 mg含有 白色フィルムコーティング錠： プラセボ錠
効能・効果	月経困難症	月経困難症
用法・用量	1日1錠を毎日一定時刻に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、以降同様に 繰り返す。 <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;">《用法・用量に関する使用上の注意》 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 内容服用方法を十分指導すること。 3. 初めて服用させる場合、原則として月経 第1～5日目に服用を開始させること。 4. 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直 ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当 日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。 2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた 時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠 剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は 当初の服薬スケジュールとおりに服用を 継続すること。</div>	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。 <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;">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、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。 3. 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。 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どおり服用を継続す ること。</div>

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
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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(たとえば乳癌、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、がん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」(6)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〔症状が再発する恐れがある。〕 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) 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> (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。〕 (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、持続性痒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〕

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
	<p>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恐れがある。]</p> <p>21. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>	<p>(19) 授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(22) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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、定期的には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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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、定期的には乳房検診を行うなど慎重に投与すること。]</p> <p>(5) 喫煙者(「禁忌」の項参照)</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(9) 心臓弁膜症の患者(「禁忌」の項参照)</p> <p>(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)</p> <p>(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。]</p> <p>(12) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>(13) 肝障害のある患者(「禁忌」の項参照)</p> <p>(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。]</p> <p>(15) てんかん患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>(16) テタニーのある患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。</p> <p>(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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、定期的には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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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、定期的には乳房検診を行うなど慎重に投与すること。]</p> <p>(5) 喫煙者 [「禁忌」(5)の項参照]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(9) 心臓弁膜症の患者 [「禁忌」(7)の項参照]</p> <p>(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」(15)の項参照]</p> <p>(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。]</p> <p>(12) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>(13) 肝障害のある患者 [「禁忌」(12)の項参照]</p> <p>(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。]</p> <p>(15) 腎障害のある患者 [「禁忌」(21)の項参照]</p> <p>(16) てんかん患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>(17) テタニーのある患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。]</p> <p>(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑</p>

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
	<p>緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等 患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</p> <p>(3) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(4) 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、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。</p> <p>(6) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。(「禁忌」の項参照)</p> <p>(7) 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ため、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)</p> <p>(8) 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。</p> <p>(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。</p> <p>(10) 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。</p> <p>(11) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する</p>	<p>われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(3) 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、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。</p> <p>(5) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。[「禁忌」(11)の項参照]</p> <p>(6) 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。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」(5)の項参照]</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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。</p> <p>(9) 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。</p> <p>(10) 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。</p> <p>(11) 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。</p> <p>(12) 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、膣細胞診等の検査で悪性疾患による</p>

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												
	<p>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。</p> <p>(12) 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。</p> <p>(13) 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)</p> <p>(14) 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。</p> <p>(15) 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。</p> <p>(16) 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。</p> <p>(17) 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。</p> <p>(18) 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。</p> <p>(19) 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。</p> <p>(20) 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。</p>	<p>ものではないことを確認の上、投与すること。</p> <p>(13) 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。</p> <p>(14) 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。</p> <p>(15) 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。</p> <p>(16) 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。</p> <p>(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、黄体ホルモンまたは卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊剤)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。</p>												
	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="344 1704 855 2016"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)</td> <td>エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="871 1704 1382 2016"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)</td> <td>エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者においてALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者においてALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者においてALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明												

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		
	(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 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 オメプラゾール テオフィリン	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 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。
	チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素 (CYP1A2) を阻害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる。	テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻害すると考えられる。
	リファンピシン リファブチン	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 (CYP3A4 等) 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	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。
	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 ボセンタン モダフィニル トピラマート		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。	フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート		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		機序不明
	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	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 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。	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 スルフォアミド系製剤 ビッ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。	テラプレビル	本剤の作用が減弱するおそれがある。	ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールの AUC 減少が報告されている。
				HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル メンシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル (リトナビル併用時)、ロピナビル・リトナビル	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。

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		
	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。	配合剤等 非スクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 ネビラビン		
	テラプレビル	エチニルエストラジオールのAUCが低下するおそれがある。	機序不明	HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
	HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル メシル酸塩 ホスアンプレナビル(リトナビル併用時)	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明	非スクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 エトラビルン		エトラビルンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
	リトナビル ダルナビル(リトナビル併用時)		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	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	本剤の効果が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ため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は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。
	ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。			
	非スクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 ネビラビン		機序不明	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。
	HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。	ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
	非スクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 エトラビルン		この薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。		ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がポリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
	アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢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。
	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の血中濃度が低下するおそれがある。	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。
	ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。本剤がポリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。	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。
	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。	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 スピロラクトン, トリアムテ	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
	ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明			

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
	<p>セイヨウトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品</p> <p>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ので、本剤投与時はセイヨウトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。</p>	<p>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</p>
	<p>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 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） 子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（4,081 例）の 19.3%（788 例）に認められた。主なものは不正性器出血 187 例（4.6%）、悪心 147 例（3.6%）、頭痛 60 例（1.5%）であった。（再審査終了時） 子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした特定使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（1,733 例）の 16.7%（290 例）に認められた。主なものは不正性器出血 49 例（2.8%）、頭痛 33 例（1.9%）、子宮平滑筋腫 29 例（1.7%）であった。（再審査終了時） 機能性月経困難症を対象とした使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（652 例）の 13.2%（86 例）に認められた。主なものは不正性器出血 22 例（3.4%）、悪心 21 例（3.2%）、浮腫 9 例（1.4%）、嘔吐 8 例（1.2%）、頭痛 7 例（1.1%）であった。（再審査終了時） 〔ルナベル配合錠 ULD〕 月経困難症を対象とした臨床試験では、256 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（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）</p>	<p>4. 副作用 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与例（プラセボから本剤への切り替え症例を含む）346 例中 231 例（66.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は性器出血 99 例（28.6%）、プラスミノゲン上昇 58 例（16.8%）、不規則な子宮出血 44 例（12.7%）、悪心 35 例（10.1%）、頭痛 25 例（7.2%）、トロンピン・アンチトロンピンⅢ複合体上昇 23 例（6.6%）、フィブリン D ダイマー上昇 15 例（4.3%）であった。（承認時）</p> <p>副作用の発現頻度は上記 2 試験に基づく。本剤の海外臨床試験のみで認められた副作用及び本剤と同一成分・含量の製剤の添付文書に記載のある副作用は頻度不明とした。なお、本剤と同一成分・含量の製剤は 24 日間の実薬と 4 日間のプラセボの服用を繰り返す用法である。</p>

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																																																																																										
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 血栓症 (0.1%^{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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) アナフィラキシー (頻度不明^{注2)}) : 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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度種類</th> <th>5%以上^{注3)}</th> <th>0.1~5%未満^{注3)}</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注4)}</td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹、顔面浮腫</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌代謝^{注5)}</td> <td></td> <td>浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症</td> <td>高脂血症^{注1)}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経</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、異常感、知覚過敏、睡眠障害</td> <td>振戦^{注1)}</td> <td>神経過敏、頭痛、しびれ感</td> </tr> <tr> <td>眼^{注5)}</td> <td></td> <td>霧視</td> <td></td> <td>網膜血流障害による視力障害</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、起立性低血圧</td> <td></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、腹部不快感、消化不良、胃腸炎、食欲亢進^{注1)}</td> <td></td> <td>口渇、胸やけ</td> </tr> <tr> <td>肝臓^{注5)}</td> <td></td> <td>肝機能異常</td> <td></td> <td>黄疸</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、紅</td> <td>脱毛症^{注1)}</td> <td>結節性紅斑</td> </tr> </tbody> </table>	頻度種類	5%以上 ^{注3)}	0.1~5%未満 ^{注3)}	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}	過敏症 ^{注4)}		発疹、蕁麻疹、顔面浮腫			血液		貧血			内分泌代謝 ^{注5)}		浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症	高脂血症 ^{注1)}		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	振戦 ^{注1)}	神経過敏、頭痛、しびれ感	眼 ^{注5)}		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、食欲亢進 ^{注1)}		口渇、胸やけ	肝臓 ^{注5)}		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、紅	脱毛症 ^{注1)}	結節性紅斑	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>血栓症 (0.6%) : 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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生殖器</td> <td>不正子宮出血、性器出血、月経痛、下腹部痛</td> <td>月経過多、機能性子宮出血、月経痛、無月経、外陰部腔カンジダ症、子宮平滑筋腫</td> <td>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、外陰腔瘻瘻症</td> <td>過少月経、性器分泌物、腔炎、腔乾燥</td> </tr> <tr> <td>乳房</td> <td></td> <td>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</td> <td>乳房腫瘍</td> <td>乳房腫大、乳汁分泌</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心</td> <td>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</td> <td>腹部膨満、細菌性胃腸炎、口渇、齲歯</td> <td>消化不良、鼓腸</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>傾眠、不眠症、浮動性めまい、回転性めまい、感覚鈍麻</td> <td>耳鳴、抑うつ気分、うつ病、気力低下</td> <td>情動不安定、リビド一減退、錯覚、神経過敏、片頭痛</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>動悸、高血圧</td> <td>静脈瘤</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>鼻咽頭炎</td> <td>気管支炎、喘息、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>肝機能検査異常、Al-P 低下、</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	生殖器	不正子宮出血、性器出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、機能性子宮出血、月経痛、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、外陰腔瘻瘻症	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、リビド一減退、錯覚、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、Al-P 低下、	
頻度種類	5%以上 ^{注3)}	0.1~5%未満 ^{注3)}	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																																								
過敏症 ^{注4)}		発疹、蕁麻疹、顔面浮腫																																																																																										
血液		貧血																																																																																										
内分泌代謝 ^{注5)}		浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症	高脂血症 ^{注1)}																																																																																									
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	振戦 ^{注1)}	神経過敏、頭痛、しびれ感																																																																																								
眼 ^{注5)}		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、食欲亢進 ^{注1)}		口渇、胸やけ																																																																																								
肝臓 ^{注5)}		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、紅	脱毛症 ^{注1)}	結節性紅斑																																																																																								
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																																																																								
生殖器	不正子宮出血、性器出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、機能性子宮出血、月経痛、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、外陰腔瘻瘻症	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、リビド一減退、錯覚、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、Al-P 低下、																																																																																									

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	
		斑、そう痒症、皮膚乾燥、紫斑、色素沈着 ^{注1, 注6)}			腎臓
筋・骨格		下肢痛、背部痛	筋痙縮 ^{注1)} 、筋骨格硬直 ^{注1)}		尿中蛋白陽性
腎・尿路		尿道炎、尿蛋白陽性			γ-GTP 上昇
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			血漿中レニン活性上昇、血漿中アルドステロン活性上昇
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		経血量の変化、帯下の増加	血液
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			凝固検査異常、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇、プラスミノゲン上昇
臨床検査		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加、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、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常	フィブリリンDダイマー増加 ^{注1)}		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
その他		性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、帯状疱疹、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、アレルギー性鼻炎	多汗 ^{注1)}		電解質代謝
					末梢性浮腫
					内分泌・代謝系
					トリグリセリド上昇
					筋・骨格系
					背部痛
					皮膚
					痤瘡、湿疹、蕁麻疹、色素沈着 ^{注1)}
					眼
					アレルギー性結膜炎
					その他
					倦怠感、CRP 上昇、体重増加
					膀胱炎、発熱
					無力症、ほてり、多汗、体重減少

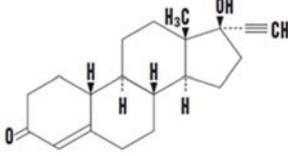
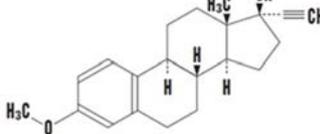
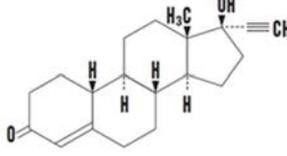
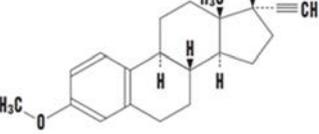
注 1)：長時間太陽光を浴びないように注意すること。

注 1) 発現頻度は子宮内膜症に伴う月経困難症の使用成績調査、特定使用成績調査、機能性月経困難症の使用成績調査を合算した結果(製造販売後の調査)に基づく

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
	<p>き記載した。 注2) 自発報告又は同一成分の製剤の添付文書内容に基づき記載した。 注3) 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4) 投与を中止すること。 注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注6) 長時間太陽光を浴びないよう注意すること。</p> <p>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、周期投与服用中に消退出血が2周期連続して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。]</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>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。]</p> <p>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。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。 (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。</p>	<p>き記載した。 注2) 自発報告又は同一成分の製剤の添付文書内容に基づき記載した。 注3) 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4) 投与を中止すること。 注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注6) 長時間太陽光を浴びないよう注意すること。</p> <p>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。[妊娠中の服用に関する安全性は確立していない。] (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。]</p> <p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> <p>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。</p> <p>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。]</p> <p>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。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。 外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤と同一成分・含量の製</p>

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
	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。</p> <p>(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。</p>	<p>剤の静脈血栓症の発現率は10,000婦人年当たり7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬(レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤)と同等であることが報告されている。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等を含有する経口避妊剤)の服用者より高かったとの報告もある。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。</p> <p>(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。</p>
備考		

表 1.7-3

一般的名称	ノルエチステロン メストラノール	ノルエチステロン メストラノール
販売名	ソフィア [®] A 配合錠	ソフィア [®] C 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	2009年6月19日	2009年6月19日
再評価年月 再審査年月	1989年3月 -	1978年3月 -
参照した 添付文書の 作成年月日	2015年1月改訂（第11版）	2015年1月改訂（第10版）
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
構造式	ノルエチステロン  メストラノール 	ノルエチステロン  メストラノール 
剤型・含量	白色素錠 日局ノルエチステロン : 1.00mg 日局メストラノール : 0.05mg	白色素錠 日局ノルエチステロン : 2.00mg 日局メストラノール : 0.10mg
効能・効果	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	機能性子宮出血，無月経，月経量異常（過少月経，過多月経），月経周期異常（稀発月経，多発月経），月経困難症，卵巣機能不全による不妊症
用法・用量	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。	機能性子宮出血，無月経 通常成人1日1～2錠を7～10日間連続投与する 月経量異常（過少月経，過多月経），月経周期異常（稀発月経，多発月経），月経困難症 通常成人1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与する。 卵巣機能不全による不妊症 通常成人1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与し，次の周期に妊娠の成立を期す。
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. 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があるため．〕 3. 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．〕 4. 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．〕 5. 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） 6. 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．〕	（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．〕

<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝障害のある患者（「禁忌」の項参照）</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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）</p> <p>(10) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪するおそれがある.]</p> <p>(11) 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等 患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</p> <p>(2) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(3) 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、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝障害のある患者（「禁忌」の項参照）</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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）</p> <p>(10) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪するおそれがある.]</p> <p>(11) 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等 患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</p> <p>(2) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(3) 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、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する</p>
---------------	---	---

- 際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。
- (5) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。
 - (6) 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。
 - (7) 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。
 - (8) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診(子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む)を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。

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
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	本剤の作用が减弱することがある。	これらの薬剤が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减弱することがある。 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。

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**：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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー**：アナフィラキシー(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。

- 際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。
- (5) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。
 - (6) 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。
 - (7) 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。
 - (8) 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)

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	本剤の作用が减弱することがある。	これらの薬剤が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减弱することがある。 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。

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(審査対象外)。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **血栓症**：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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー**：アナフィラキシー(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

	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, 瘡瘡, 色素沈着等		
その他	熱感, 腰痛, 肩こり		代償性鼻出血

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. 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)。

8. その他の注意

(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。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}			発疹等
肝臓 ^{注2)}		肝機能異常等	黄疸等
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	乳房痛等		乳房緊満等
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			心悸亢進, 血圧上昇等
消化器	悪心等	嘔吐, 食欲不振等	便秘, 下痢, 腹痛, 口内炎等
精神神経系		頭痛等	めまい, 眠気, 倦怠感, 神経過敏等
皮膚		瘡瘡等	湿疹, 色素沈着等
その他		代償性鼻出血	熱感, 腰痛, 肩こり

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. 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)。

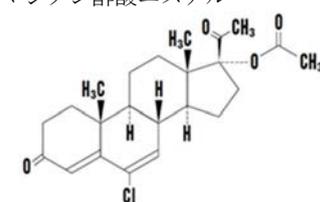
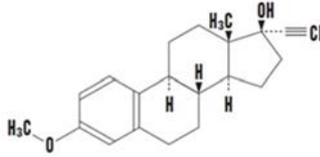
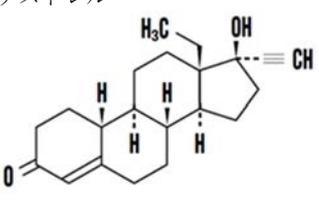
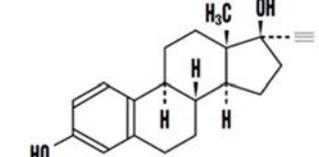
8. その他の注意

(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。

	<p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(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。</p> <p>(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。</p>
備考		

表 1.7-4

一般的名称	クロルマジノン酢酸エステル メストラノール	ノルゲストレル エチニルエストラジオール
販売名	ルテジオン [®] 配合錠	プラノパール [®] 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	2009年6月19日	2008年4月3日
再評価年月 再審査年月	1978年3月 -	1989年3月 -
参照した 添付文書の 作成年月日	2015年1月改訂（第9版）	2016年4月改訂（第15版）
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
構造式	<p>クロルマジノン酢酸エステル</p>  <p>メストラノール</p> 	<p>ノルゲストレル</p>  <p>エチニルエストラジオール</p> 
剤型・含量	<p>白色素錠</p> <p>日局クロルマジノン酢酸エステル 2.00 mg</p> <p>日局メストラノール 0.05 mg</p>	<p>白色糖衣錠</p> <p>日局ノルゲストレル 0.5 mg</p> <p>日局エチニルエストラジオール 0.05 mg</p>
効能・効果	機能性子宮出血，無月経，月経量異常（過少月経，過多月経），月経周期異常（稀発月経，多発月経），月経困難症，月経周期の変更，卵巣機能不全による不妊症	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
用法・用量	<p>機能性子宮出血，無月経</p> <p>通常成人1日1～2錠を7～10日間連続投与する。</p> <p>月経量異常（過少月経，過多月経），月経周期異常（稀発月経，多発月経），月経困難症</p> <p>通常成人1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与する。</p> <p>月経周期の変更</p> <p>短縮：通常成人1日1～2錠を月経周期第5日より5日間連続投与する。</p> <p>延長：通常成人1日1錠を予定月経の3日前から延長希望日まで連続投与する。</p> <p>卵巣機能不全による不妊症</p> <p>通常成人1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与し，次の周期に妊娠成立を期す。</p>	<p>機能性子宮出血</p> <p>1日1錠を7～10日間連続投与する。</p> <p>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</p> <p>1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与する。</p>
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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痒疹の既往歴のある患者

一般的名称	クロルマジノン酢酸エステル メストラノール	ノルゲストレル エチニルエストラジオール
	<p>婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>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.]</p>	<p>[症状が再発するおそれがある.]</p> <p>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.]</p> <p>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.]</p> <p>7. 鎌状赤血球貧血のある患者 [血栓症又は肝障害を起こすおそれがある.]</p> <p>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.]</p> <p>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.]</p> <p>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)</p> <p>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.]</p> <p>12. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者(「禁忌」の項参照)</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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)</p> <p>(10) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪するおそれがある.]</p> <p>(11) 授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(6) てんかん患者 [症状を悪化させるおそれがある.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(11) テタニーのある患者 [症状を悪化させるおそれがある.]</p> <p>(12) 高血圧のある患者 [症状を悪化させるおそれがある.]</p> <p>(13) 授乳中の女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症</p>

一般的名称	クロルマジノン酢酸エステル メストラノール	ノルゲストレル エチニルエストラジオール												
	<p>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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等</p> <p>患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</p> <p>(2) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(3) 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、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・ 血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・ 血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。 <p>(5) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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。</p>	<p>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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等</p> <p>患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</p> <p>(2) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(3) 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、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・ 血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・ 血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。 <p>(5) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 長期間投与を行う場合は、約6カ月に婦人科的検査を行うこと。</p>												
	<p>3. 相互作用 【併用注意】(併用に注意すること)</p>	<p>3. 相互作用 【併用禁忌】(併用しないこと)</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 1702 523 1787">薬剤名等</th> <th data-bbox="523 1702 667 1787">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="667 1702 863 1787">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 1787 523 2011">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</td> <td data-bbox="523 1787 667 2011">本剤の作用が减弱することがある。</td> <td data-bbox="667 1787 863 2011">これらの薬剤が薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。</td> </tr> </tbody> </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	本剤の作用が减弱することがある。	これらの薬剤が薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="863 1702 1050 1787">薬剤名等</th> <th data-bbox="1050 1702 1249 1787">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1249 1702 1390 1787">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="863 1787 1050 2022">オムピラスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス</td> <td data-bbox="1050 1787 1249 2022">エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。 なお、オムピラスビル水和物・パリタプレビル水和物・リト</td> <td data-bbox="1249 1787 1390 2022">機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オムピラスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。 なお、オムピラスビル水和物・パリタプレビル水和物・リト	機序不明
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	本剤の作用が减弱することがある。	これらの薬剤が薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
オムピラスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。 なお、オムピラスビル水和物・パリタプレビル水和物・リト	機序不明												

<p>一般的名称</p>	<p>クロルマジノン酢酸エステル メストラノール</p>	<p>ノルゲストレル エチニルエストラジオール</p>																								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="344 264 523 504"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="523 264 667 504"> <p>血糖降下剤の作用が减弱することがある. 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.</p> </td> <td data-bbox="667 264 839 504"> <p>卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による.</p> </td> </tr> </table>	<p>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</p>	<p>血糖降下剤の作用が减弱することがある. 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.</p>	<p>卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による.</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="855 264 1050 376"></td> <td data-bbox="1050 264 1244 376"> <p>ナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる.</p> </td> <td data-bbox="1244 264 1374 376"></td> </tr> </table>		<p>ナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる.</p>																			
<p>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</p>	<p>血糖降下剤の作用が减弱することがある. 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.</p>	<p>卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による.</p>																								
	<p>ナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる.</p>																									
		<p>【併用注意】(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="855 387 1034 454">薬剤名等</th> <th data-bbox="1034 387 1193 454">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1193 387 1374 454">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="855 454 1034 768"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="1034 454 1193 768"> <p>これらの薬剤の作用が増強するおそれがある.</p> </td> <td data-bbox="1193 454 1374 768"> <p>本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="855 768 1034 1104"> <p>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 ボセンタン モダフィニル トピラマート</p> </td> <td data-bbox="1034 768 1193 1104"> <p>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.</p> </td> <td data-bbox="1193 768 1374 1104"> <p>これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し,本剤の代謝を促進すると考えられる.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="855 1104 1034 1317"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="1034 1104 1193 1317"></td> <td data-bbox="1193 1104 1374 1317"> <p>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.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="855 1317 1034 1473"> <p>テルピナフィン塩酸塩</p> </td> <td data-bbox="1034 1317 1193 1473"> <p>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.</p> </td> <td data-bbox="1193 1317 1374 1473"> <p>機序不明</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="855 1473 1034 1731"> <p>Gn-RH誘導体 プセレリン酢酸塩等</p> </td> <td data-bbox="1034 1473 1193 1731"> <p>これらの薬剤の作用を减弱するおそれがある.</p> </td> <td data-bbox="1193 1473 1374 1731"> <p>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减弱する可能性が考えられる.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="855 1731 1034 1977"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="1034 1731 1193 1977"> <p>血糖降下剤の作用が减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.</p> </td> <td data-bbox="1193 1731 1374 1977"> <p>本剤は耐糖能を低下させ,血糖降下剤の作用を减弱させると考えられる.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="855 1977 1034 2022"> <p>ラモトリギン モルヒネ</p> </td> <td data-bbox="1034 1977 1193 2022"> <p>これらの薬剤の血中濃度が低下</p> </td> <td data-bbox="1193 1977 1374 2022"> <p>本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>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</p>	<p>これらの薬剤の作用が増強するおそれがある.</p>	<p>本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる.</p>	<p>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 ボセンタン モダフィニル トピラマート</p>	<p>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.</p>	<p>これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し,本剤の代謝を促進すると考えられる.</p>	<p>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</p>		<p>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.</p>	<p>テルピナフィン塩酸塩</p>	<p>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.</p>	<p>機序不明</p>	<p>Gn-RH誘導体 プセレリン酢酸塩等</p>	<p>これらの薬剤の作用を减弱するおそれがある.</p>	<p>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减弱する可能性が考えられる.</p>	<p>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</p>	<p>血糖降下剤の作用が减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.</p>	<p>本剤は耐糖能を低下させ,血糖降下剤の作用を减弱させると考えられる.</p>	<p>ラモトリギン モルヒネ</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下</p>	<p>本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
<p>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</p>	<p>これらの薬剤の作用が増強するおそれがある.</p>	<p>本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる.</p>																								
<p>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 ボセンタン モダフィニル トピラマート</p>	<p>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.</p>	<p>これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し,本剤の代謝を促進すると考えられる.</p>																								
<p>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</p>		<p>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.</p>																								
<p>テルピナフィン塩酸塩</p>	<p>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.</p>	<p>機序不明</p>																								
<p>Gn-RH誘導体 プセレリン酢酸塩等</p>	<p>これらの薬剤の作用を减弱するおそれがある.</p>	<p>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减弱する可能性が考えられる.</p>																								
<p>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</p>	<p>血糖降下剤の作用が减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.</p>	<p>本剤は耐糖能を低下させ,血糖降下剤の作用を减弱させると考えられる.</p>																								
<p>ラモトリギン モルヒネ</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下</p>	<p>本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸</p>																								

一般的名称	クロルマジノン酢酸エステル メストラノール	ノルゲストレル エチニルエストラジオール		
		サリチル酸	するおそれがある。	抱合を促進すると考えられる。
		テラプレビル	本剤の作用が减弱するおそれがある。	ノルゲストレルとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールのAUC減少が報告されている。
		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、 ホスアンプレナビル(リトナビル併用時) ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が减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 プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
		非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
		フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
		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ため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は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	クロルマジノン酢酸エステル メストラノール	ノルゲストレル エチニルエストラジオール																																																																					
	<p>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)。</p> <p>(1) 重大な副作用 (頻度不明) 血栓症：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、下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="343 779 845 1344"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td></td> <td></td> <td>発疹等</td> </tr> <tr> <td>肝臓^{注2)}</td> <td></td> <td></td> <td>肝機能異常, 黄疸等</td> </tr> <tr> <td>眼^{注3)}</td> <td></td> <td></td> <td>網膜血流障害による視力障害等</td> </tr> <tr> <td>子宮</td> <td></td> <td></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> </tr> <tr> <td>乳房</td> <td></td> <td>乳房緊満感等</td> <td>乳房痛等</td> </tr> <tr> <td>電解質代謝^{注2)}</td> <td></td> <td></td> <td>ナトリウムや体液の貯留による浮腫, 体重増加等</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心等</td> <td>嘔吐等</td> <td>下痢, 食欲不振, 腹痛等</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛等</td> <td>倦怠感等</td> <td>眠気等</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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</p>		1%以上	1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1)}			発疹等	肝臓 ^{注2)}			肝機能異常, 黄疸等	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浮腫, 体重増加等	消化器	悪心等	嘔吐等	下痢, 食欲不振, 腹痛等	精神神経系	頭痛等	倦怠感等	眠気等	<p>4. 副作用 承認時及び承認後の安全性解析対象合計665例中の副作用発生病例は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。</p> <p>(1) 重大な副作用 血栓症 (0.1~0.2%未満)：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、下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="869 779 1364 1220"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <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>痒疹等</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> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>		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	痒疹等	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
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																																				
過敏症 ^{注1)}			発疹等																																																																				
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常, 黄疸等																																																																				
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浮腫, 体重増加等																																																																				
消化器	悪心等	嘔吐等	下痢, 食欲不振, 腹痛等																																																																				
精神神経系	頭痛等	倦怠感等	眠気等																																																																				
	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	痒疹等	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																																																																					

一般的名称	クロルマジノン酢酸エステル メストラノール	ノルゲストレル エチニルエストラジオール
	<p>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)。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>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)。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
備考		

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.8.1 添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

処方箋医薬品^注

ジェミーナ[®]配合錠

Jemina[®] tablets

レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合製剤

承認番号	
薬価収載	
販売開始	2018年〇月
国際誕生	2018年〇月

貯法：遮光・気密容器
使用期限：外箱に表示

注）注意—医師等の処方箋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、子宮内腺癌）、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。〕（「重要な基本的注意」（7）の項参照）
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可能性がある。〕（「重要な基本的注意」（6）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。〕
21. オムビタスビル水和物・パリタブレビル水和物・リトナビル配合剤を服用中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ジェミーナ配合錠	
成分・含量 (1錠中)	レボノルゲストレル	0.09mg
	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、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面		裏面  側面 
大きさ	直径	6.1mm	
	厚さ	3.2mm	
	重量	110mg	
識別コード	NPC33		

【効能・効果】

月経困難症

【用法・用量】

下記のいずれかを選択する。

- ・1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を1周期とし、出血が終わっているか続いていないかにかかわらず、29日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
- ・1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を1周期とし、出血が終わっているか続いていないかにかかわらず、85日目から次の周期を開始し、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. 本剤の服用にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。
3. 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。
4. 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおりに服用を継続すること。

【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」5.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」7.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」15.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」12.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、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず**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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。

- (3) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

- (4) 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、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (5) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

- (6) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。（「禁忌」11.の項参照）

- (7) 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」5.の項参照）

- (8) 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。

- (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。（「慎重投与」(4)の項参照）

- (10) 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。

- (11) 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。

- (12) 服用中に不正性器出血が長期間持続する場合は、膣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。

- (13) 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。

- (14) 本剤の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。

- (15) 本剤を21日投与7日休薬の用法・用量で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。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

- (16) 本剤の服用方法を遵守していない場合等何かの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師に相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

- (17) 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。

- (18) 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。

- (19) 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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤（ヴィキラックス）	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明

(2) 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 チザニジン	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 リファブチン	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（CYP3A4等）を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

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 ボセンタン モダフィニル トピラマート		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 プセリリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
テラプレビル	エチル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 プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル メシル酸塩 ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）	エチルニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル（リトナビル併用時）		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラビン エファビレンツ		機序不明
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	レボノルゲストレルの血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤		この薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C9）を

エトラピリン		阻害すると考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。本剤がボリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチル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。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明
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	本剤の効果が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ため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

4. 副作用

月経困難症を対象とした臨床試験では、241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（241例）の88.8%（214例）に認められた。（承認時）

[21日投与7日休薬群（プラセボからの切り替え症例を含む）]
全解析対象例（155例）の83.2%（129例）に副作用が認められた。主なものは、不正子宮出血105例（67.7%）、希発月経42例（27.1%）、月経過多29例（18.7%）、下腹部痛22例（14.2%）、悪心14例（9.0%）、頭痛9例（5.8%）であった。

[77日投与7日休薬群]
全解析対象例（86例）の98.8%（85例）に副作用が認められた。主なものは、不正子宮出血82例（95.3%）、希発月経74例（86.0%）、月経過多28例（32.6%）、無月経27例（31.4%）、下腹部痛27例（31.4%）、頭痛11例（12.8%）、悪心10例（11.6%）、過少月経5例（5.8%）であった。

(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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注3)}			発疹
血液		貧血、鉄欠乏性貧血	
内分泌代謝 ^{注4)}		浮腫、体重増加	

精神神経	頭痛	不快気分、浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、回転性めまい、倦怠感	神経過敏、抑うつ
眼 ^{注4)}		閃輝暗点	網膜血流障害による視力障害
循環器		動悸、静脈瘤、ほてり、末梢性浮腫、血圧上昇	
消化器	悪心	食欲亢進、食欲減退、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、痔核、胃炎、嘔吐、口渇	口内炎
肝臓 ^{注4)}			肝機能異常、黄疸
皮膚		ざ瘡	色素沈着 ^{注5)}
筋・骨格		背部痛、四肢痛	肩こり
卵巣		卵巣嚢胞	
子宮	下腹部痛、無月経、月経過多、不正子宮出血、希発月経	子宮平滑筋腫、月経困難症、過少月経、頻発月経、月経前症候群、膈分泌物	経血量変化
乳房		乳房硬結、乳房痛、乳汁漏出症、乳房不快感	乳房腫大、乳汁分泌、乳房萎縮
臨床検査		ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血中LDH 増加、血中トリグリセリド増加、フィブリンD ダイマー増加、 γ -GTP 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、プラスミノーゲン減少、プラスミノゲン増加、プロテインC 減少、プロトロンビン時間延長、赤血球数減少、アンチトロンビンIII 減少、プロテインS 減少、血小板数増加	総コレステロール上昇
その他		突発性難聴、呼吸困難、腋窩痛	カンジダ陰炎、熱感、冷感、代償性鼻出血

注1) 発現頻度は承認時までの臨床試験結果に基づき記載した。

注2) 同一成分の製剤の添付文書内容に基づき記載した。

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

- 妊婦には投与しないこと。
- 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。]
- 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

- 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。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。
- 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。
- 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。
- 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腫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、児の成長後腫上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。
- 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、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。
- 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、装着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¹⁾

健康成人女性13例への本剤(レボノルゲストレル0.09mg、エチニルエストラジオール0.02mg)21日間反復投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レボノルゲストレル	67.0±29.6	5.3±1.8	1.3±0.4	28.4±7.0
エチニルエストラジオール	0.603±0.241	0.067±0.032	1.6±0.8	14.3±3.4

(n=13、平均値±標準偏差)

2. 代謝^{2,3)}

レボノルゲストレルの主要代謝物は3 α ,5 β -テトラヒドロノルゲストレルであり、ほとんどがグルクロン酸抱合体として存在する。エチニルエストラジオールは肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物へ変換され、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^{2,4)}

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールは、いずれも糞尿中に排泄された(ヒト)。

【臨床成績】

第Ⅲ相長期投与比較試験(無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験⁵⁾)

月経困難症患者(21日投与7日休薬群:16~50歳、平均32.1歳、77日投与7日休薬群:17~48歳、平均31.6歳、プラセボ群:18~47歳、平均33.1歳)を対象としたプラセボ対照比較試験において、月経困難症スコア合計^{5b)}の投与前から3周期(1~3周期の平均)までの変化量は、21日投与7日休薬群及び77日投与7日休薬群のいずれもプラセ

ボ群と比較して有意差が認められた。また、月経困難症に対する効果は投与52週まで持続することが確認された。

月経困難症スコア合計の投与前から3周期(1~3周期の平均)までの
変化量の群間比較

	1~3周期 変化量 ^{*,**}	群間差 ^{*,**}	P値 ^{**,***}
21日投与7日休薬群 (n=81)	-1.8±0.12	-0.9±0.16	<0.001
77日投与7日休薬群 (n=86)	-3.1±0.12	-2.2±0.16	<0.001
プラセボ群 (n=78)	-0.9±0.13	-	-

* 最小二乗平均値±標準誤差

** 投与前と観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造にCompound Symmetryを仮定した混合効果モデル

*** シミュレーション法により検定の多重性を調整

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： レボノルゲストレル (Levonorgestrel)

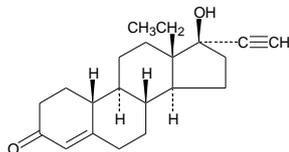
化学名： (-) -13-Ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17 α -

pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式： C₂₁H₂₈O₂

分子量： 312.45

構造式：



性状： 白色の粉末である。

テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はアセトンに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点： 232~239℃

一般名： エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol)

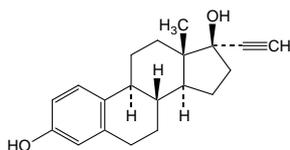
化学名： 19-Nor-17 α -pregna-1, 3, 5 (10)

-triene-20-yne-3, 17-diol

分子式： C₂₀H₂₄O₂

分子量： 296.40

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℃

【承認条件】

【包装】

PTP63錠(21錠×3)、PTP84錠(28錠×3)

【主要文献】

- 1) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(健康成人女性への反復投与試験)
- 2) Sisenwine SF, et al. Drug Metab. Dispos. 1975; 3: 180-188.
- 3) Orme ML'E, et al. Clin. Pharmacokin. 1983; 8: 95-136.
- 4) Speck U, et al. Contraception. 1976; 14: 151-163.
- 5) ノーベルファーマ株式会社 社内資料(第Ⅲ相長期投与比較試験-無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

フリーダイヤル：0120-003-140

あすか製薬株式会社 くすり相談室

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

TEL：0120-848-339

FAX：03-5484-8358

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区日本橋小舟町12番地10

提携

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧	2
1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠	3
1.8.2.1 効能・効果	3
1.8.2.1.1 効能・効果及び設定根拠	3
1.8.2.1.2 効能・効果に関する使用上の注意及び設定根拠	3
1.8.2.2 用法・用量	3
1.8.2.2.1 用法・用量及び設定根拠	3
1.8.2.2.2 用法・用量に関する使用上の注意及び設定根拠	5

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol)
EP 配合剤	エストロゲン (Estrogen) / プロゲスチン (Progestin) 配合剤
LNG	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

ジェミーナ配合錠（以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル（以下、「LNG」という）を0.09 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）を0.02 mg含有する経口の超低用量のエストロゲン／プロゲステロン配合剤（以下、「EP配合剤」という）である。

1.8.2.1 効能・効果

1.8.2.1.1 効能・効果及び設定根拠

効能・効果	月経困難症
-------	-------

【設定根拠】

プラセボ対照の第Ⅲ相長期投与比較試験において、本剤の周期投与及び連続投与の月経困難症に対する有効性が検証された。また、その効果は約1年間にわたり持続し、耐薬性が発現しないことが確認された。本剤投与で認められた主な副作用は、いずれも本剤と同一有効成分の低用量経口避妊薬であるトリキュラー錠21及びトリキュラー錠28（以下、「トリキュラー錠」という）を含む低用量EP配合剤で認められる副作用であり、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（CTD 2.5.4及びCTD 2.5.5参照）。

1.8.2.1.2 効能・効果に関する使用上の注意及び設定根拠

該当する事項がないことから、設定しなかった。

1.8.2.2 用法・用量

1.8.2.2.1 用法・用量及び設定根拠

用法・用量	<p>下記のいずれかを選択する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を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日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。 ・ 1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を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、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。
-------	---

【設定根拠】

(1) 用法について

周期投与に関しては、使用実績が豊富な月経困難症治療剤・ルナベル配合錠LD/ULD、トリキュラー錠と同様に、「21日服薬＋7日休薬」を投与1周期として繰り返すこととした。

連続投与の投与期間に関しては、海外の臨床試験において、約2周期（21日×2＝42日間）、3周期（28日×3＝84日間）、6周期（28日×6＝168日間）及び12周期（28日×12＝336日間）

連続投与が報告されている。月経困難症治療剤の効果に関しては、国内の臨床試験において、ルナベル配合錠 LD/ULD が 2 周期又は 3 周期投与後に、ヤーズ配合錠が 3 周期投与後にプラトーに達していた。従って、本剤を漫然と投与することなく 3 周期分投与ごとに有効性を確認することができるように、3 周期連続投与とすることが妥当であると判断し、妥当であると判断し、月経周期 28 日の倍数の中に休薬期間を含むように設定した。

以上より、本剤の投与方法に関して、下記の周期投与及び連続投与が可能な薬剤として開発することとした。

周期投与：「21 日服薬＋7 日休薬」を投与 1 周期として繰り返す。

連続投与：「77 日服薬＋7 日休薬」を投与 1 クールとして繰り返す。

(2) 用量について

EP 配合剤の月経困難症と避妊に対する作用機序は、排卵抑制及び子宮内膜増殖抑制と同様であり、月経困難症治療剤ルナベル配合錠 LD 及びヤーズ配合錠も、海外の避妊の効能・効果と同じ用量で月経困難症の効能・効果を取得している。

LNG の用量については、連続投与が可能な製剤として開発するため、海外で避妊の効能・効果で承認されている LNG 及び EE の組合せで連続投与が可能な製剤について検討することとし、該当する製剤を表 1.8.2-1 に示した。また、海外で承認されている LNG 及び EE の組合せの一相性超低用量・低用量ピルを表 1.8.2-2 に示した。

表 1.8.2-1 海外の連続投与可能な LNG/EE 製剤

	Lybrel	LoSeasonique	Seasonale
LNG	0.09 mg	0.1 mg	0.15 mg
EE	0.02 mg	0.02 mg	0.03 mg

表 1.8.2-2 海外の一相性超低用量・低用量ピル（LNG/EE 製剤）

承認国	米	米・独	米・仏
LNG	0.09 mg	0.1 mg	0.15 mg
EE	0.02 mg	0.02 mg	0.03 mg

海外での EP 配合剤と血栓症の発現リスクについての大規模な調査において、従来から指摘されている EE の減量が血栓症発現のリスクを低減するというだけでなく、配合する黄体ホルモンの種類によって血栓症発現のリスクが異なるという結果が得られている。これは卵胞ホルモンだけでなく黄体ホルモンも血栓症発現に関与していることを示唆するものと考えられ、黄体ホルモンも卵胞ホルモンと同様に、減量することにより血栓症の発現リスクを低減できることが期待された。

表 1.8.2-1 より血栓症発現リスクの観点から最も低い用量の 0.09 mg が適切と考えられ、表 1.8.2-2 から LNG の 0.09 mg より低い用量の一相性の低用量ピルが存在しないことを考慮すると、本剤の LNG の用量は「0.09 mg」が妥当であると判断した。

参考までに、トリキュラー錠の用量を表 1.8.2-3 に示したが、LNG の 1 日あたりの用量の平均は「0.092 mg」であった。

表 1.8.2-3 トリキュラー錠（三相性製剤）の用量

	6錠	5錠	10錠	平均
LNG	0.05 mg	0.075 mg	0.125 mg	0.092 mg
EE	0.03 mg	0.04 mg	0.03 mg	0.032 mg

EEの用量については、血栓症発現リスクを考慮し、海外の超低用量ピル、超低用量EP配合剤であるルナベル配合錠ULD及びヤーズ配合錠と同様に、超低用量製剤として「0.02 mg」が妥当であると判断した。

第Ⅲ相長期投与比較試験の実施前に本剤の薬物動態／薬力学試験を実施したところ、本剤のPKは海外の同一成分・分量の製剤Lybrel（LNG:0.09 mg+EE:0.02 mg）とよく類似しており、主たる薬理作用と考えられる排卵抑制（ホルモン分泌抑制）作用が認められた。これにより、海外と同じ用量（LNG:0.09 mg）で日本人月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験を実施することが可能と判断した。

プラセボ対照の第Ⅲ相長期投与比較試験において、CTD 1.8.2.1.1 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「LNG:0.09 mg+EE:0.02 mg 製剤」の「周期投与」及び「連続投与」とすることは妥当と判断した（CTD 2.5.4 及びCTD 2.5.5 参照）。

1.8.2.2.2 用法・用量に関する使用上の注意及び設定根拠

用法・用量に関する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 毎日一定の時刻に服用させること。 2. 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。 3. 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。 4. 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおりに服用を継続すること。
-----------------	--

【設定根拠】

同種同効薬である低用量・超低用量EP配合剤のルナベル配合錠LD/ULDの添付文書と同一の注意事項であり、本剤の第Ⅲ相長期投与比較試験において注意事項として規定していたことから設定した。

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.8.3 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

目次

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠	2
1.8.3.1 警告	2
1.8.3.2 禁忌	2
1.8.3.3 使用上の注意	3
1.8.3.3.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	3
1.8.3.3.2 重要な基本的注意	4
1.8.3.3.3 相互作用	6
1.8.3.3.4 副作用	9
1.8.3.3.5 高齢者への投与	11
1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	11
1.8.3.3.7 小児等への投与	12
1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響	12
1.8.3.3.9 過量投与	12
1.8.3.3.10 適用上の注意	12
1.8.3.3.11 その他の注意	12

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

ジェミーナ配合錠（以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル（以下、「LNG」という）を0.09 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）を0.02 mg含有する経口の超低用量のエストロゲン／プロゲステロン配合剤（以下、「EP配合剤」という）であり、効能・効果として「月経困難症」を予定している。

本剤の使用上の注意（案）は、作用機序が同一であり月経困難症を効能・効果として承認された低用量・超低用量EP配合剤の添付文書情報に基づき作成することが適切と考えられた。その上で、本剤固有の情報（本剤臨床試験成績又は本剤と同一有効成分の低用量経口避妊薬であるアンジュ 21 錠及びアンジュ 28 錠（以下、「アンジュ錠」という）の安全性情報）を考慮することとした。月経困難症を効能・効果として承認された低用量・超低用量EP配合剤には、黄体ホルモンがノルエチステロンのEP配合剤（ルナベル配合錠 LD/ULD）及びドロスピレノンのEP配合剤（ヤーズ配合錠、ヤーズフレックス配合錠）がある。両剤の添付文書を比べると、ドロスピレノンのEP配合剤には血栓症に関する「警告」が記載されているが、ノルエチステロンのEP配合剤には「警告」の記載がない。本剤と同一有効成分の低用量経口避妊薬であるアンジュ錠には血栓症に関する「警告」の記載がないことから、ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書情報に基づき作成することとした。

1.8.3.1 警告

該当する事項がないことから、設定しなかった。

1.8.3.2 禁忌

ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書情報に基づき設定した。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかった。

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。]（「重要な基本的注意」（7）の項参照）
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可能性がある（「重要な基本的注意」(6)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。]
21. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を服用中の患者（「相互作用」の項参照）

1.8.3.3 使用上の注意

1.8.3.3.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書情報に基づき設定した。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかった。

- (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、定期的には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、定期的には乳房検診を行うなど慎重に投与すること。]
- (5) 喫煙者（「禁忌」5. 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」7.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」15.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」12.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。]

1.8.3.3.2 重要な基本的注意

(1)～(11)、(13)～(14)、(17)～(19)については、低用量・超低用量EP配合剤の月経困難症治療剤であるルナベル配合錠LD/ULD及びアンジュ錠の添付文書情報に基づき設定した。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかった。(12)については、本剤の用法・用量を考慮した記載に変更した。(15)については、ルナベル配合錠LD/ULDの添付文書情報を本剤の用法・用量を考慮した記載に変更した。(16)については、飲み忘れ等による妊娠に関する注意喚起が必要であることから記載した。なお、ルナベル配合錠LD/ULDの重要な基本的注意(13)「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。」については、低用量と超低用量の2製剤を有するルナベル配合錠LD/ULDに特有の項目であることから、本剤の重要な基本的注意には設定しなかった。

- (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、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
緊急対応を要する血栓症の主な症状
下肢の急激な疼痛・腫張、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等
患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。
- (3) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

- (4) 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、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。
 - ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
 - ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
 - ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。
- (6) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。（「禁忌」11.の項参照）
- (7) 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」5.の項参照）
- (8) 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。
- (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。（「慎重投与」(4)の項参照）
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 服用中に不正性器出血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。
- (13) 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。
- (14) 本剤の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。
- (15) 本剤を21日投与7日休薬の用法・用量で服用中に消退出血が2周期連続して発来しな

<p>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。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(16) 本剤の服用方法を遵守していない場合等何等かの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師に相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(17) 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。</p> <p>(18) 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。</p> <p>(19) 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。</p>

1.8.3.3.3 相互作用

黄体ホルモンが異なるルナベル配合錠 LD/ULD とアンジュ錠の添付文書における相互作用を比較したところ、アンジュ錠に特有の薬剤名の記載がなかったため、ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書情報に基づき設定した。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかったが、米国の緊急避妊薬 PLAN B（レボノルゲストレル）の使用上の注意の改訂に伴い、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤にエファビレンツを追加した。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤（ヴィキラックス）	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者において ALT 上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。

チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素(CYP1A2)を阻害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブチン	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(CYP3A4等)を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
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 ボセンタン モダフィニル トピラマート		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		機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。

ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
テラプレビル	エチニルエストラジオールのAUCが低下するおそれがある。	機序不明
HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル (リトナビル併用時)	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル(リトナビル併用時)		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
エファビレンツ	レボノルゲストレルの血中濃度が低下するおそれがある。	
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビルン		この薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。

ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がポリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻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。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明
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。

1.8.3.3.4 副作用

副作用等発現状況の概要については、月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与比較試験（以下、「国内臨床試験」という）の本剤投与群（241例）でみられた発現率が5%以上の副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

月経困難症を対象とした臨床試験では、241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（241例）の88.8%（214例）に認められた。（承認時）

[21日投与7日休薬群(プラセボからの切り替え症例を含む)]

全解析対象例(155例)の83.2%(129例)に副作用が認められた。主なものは、不正子宮出血105例(67.7%)、希発月経42例(27.1%)、月経過多29例(18.7%)、下腹部痛22例(14.2%)、悪心14例(9.0%)、頭痛9例(5.8%)であった。

[77日投与7日休薬群]

全解析対象例(86例)の98.8%(85例)に副作用が認められた。主なものは、不正子宮出血82例(95.3%)、希発月経74例(86.0%)、月経過多28例(32.6%)、無月経27例(31.4%)、下腹部痛27例(31.4%)、頭痛11例(12.8%)、悪心10例(11.6%)、過少月経5例(5.8%)であった。

重大な副作用については、アンジュ錠の添付文書情報に基づき設定した。

(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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用については、健康成人女性を対象とした国内薬物動態／薬力学試験及び月経困難症を対象とした国内臨床試験の本剤投与群で発現した副作用を記載した。また、本剤申請時におけるアンジュ錠の添付文書（2016年4月改訂 第13版）に記載されている副作用情報について本剤の国内臨床試験において認められなかった副作用を頻度不明として記載した。なお、アンジュ錠の添付文書に頻度不明として記載された「黄疸」及び「色素沈着」も頻度不明として記載した。

(2) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注3)}			発疹
血液		貧血、鉄欠乏性貧血	
内分泌代謝 ^{注4)}		浮腫、体重増加	
精神神経	頭痛	不快気分、浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、回転性めまい、倦怠感	神経過敏、抑うつ
眼 ^{注4)}		閃輝暗点	網膜血流障害による視力障害
循環器		動悸、静脈瘤、ほてり、末梢性浮腫、血圧上昇	
消化器	悪心	食欲亢進、食欲減退、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、痔核、胃炎、嘔吐、口渇	口内炎
肝臓 ^{注4)}			肝機能異常、黄疸
皮膚		ざ瘡	色素沈着 ^{注5)}
筋・骨格		背部痛、四肢痛	肩こり
卵巣		卵巣嚢胞	
子宮	下腹部痛、無月経、月経過多、不正子宮出血、希	子宮平滑筋腫、月経困難症、過少月経、頻発月経、	経血量変化

	発月経	月経前症候群、膣分泌物	
乳房		乳房硬結、乳房痛、乳汁漏出症、乳房不快感	乳房腫大、乳汁分泌、乳房萎縮
臨床検査		ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血中 LDH 増加、血中トリグリセリド増加、フィブリン D ダイマー増加、 γ -GTP 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、プラスミノーゲン減少、プラスミノーゲン増加、プロテイン C 減少、プロトロンビン時間延長、赤血球数減少、アンチトロンビン III 減少、プロテイン S 減少、血小板数増加	総コレステロール上昇
その他		突発性難聴、呼吸困難、腋窩痛	カンジダ膣炎、熱感、冷感、代償性鼻出血

注 1) 発現頻度は承認時までの臨床試験結果に基づき記載した。

注 2) 同一成分の製剤の添付文書内容に基づき記載した。

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。

1.8.3.3.5 高齢者への投与

月経困難症は閉経前の女性に発症するものであるため、高齢者は該当しないことから、設定しなかった。

1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書情報に基づき設定した。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかった。

- (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。[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。]

1.8.3.3.7 小児等への投与

国内臨床試験において小児に対する使用実績がないため、以下のとおりとした。

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)。

1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響

ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書情報に基づき設定した。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかった。

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。

1.8.3.3.9 過量投与

ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書に該当する事項がないことから、設定しなかった。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかった。

1.8.3.3.10 適用上の注意

ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書情報に基づき設定した。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかった。

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。]

1.8.3.3.11 その他の注意

ルナベル配合錠 LD/ULD の添付文書情報に基づき設定した。ただし、(5)については、アンジュ錠の添付文書情報に基づき「アナフィラキシー」を追記した。なお、本剤臨床試験成績から新たに設定すべき事項はなかった。

(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。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に服用を再開した時又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替え

た時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。

- (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、児の成長後腔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、児の成長後腔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、アナフィラキシー、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。

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.9 一般的名称に係わる文書

ノーベルファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの一般的名称を以下に示す。

(1) レボノルゲストレル

<添付資料 : 3.3-2~5>

1) JAN

[日本名] レボノルゲストレル

[英名] Levonorgestrel

2) 国際一般名 (r-INN)

levonorgestrel

3) 化学名 (r-INN)

D-(-)-13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

4) CAS 登録番号

797-63-7

5) 国内外の公定書収載情報

国内 : 日局への収載はない。

国外 : USP39 Levonorgestrel、C₂₁H₂₈O₂ : 312.45

EP8.0 LEVONORGESTREL、C₂₁H₂₈O₂ : 312.45

(2) エチニルエストラジオール

<添付資料 : 3.3-6~10>

1) JAN

[日本名] エチニルエストラジオール

[英名] Ethinylestradiol

2) 国際一般名 (r-INN)

ethinylestradiol

3) 化学名 (r-INN)

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

4) CAS 登録番号

57-63-6

5) 国内外の公定書収載情報

国内 : 日局 17 エチニルエストラジオール、C₂₀H₂₄O₂ : 296.40

国外 : USP39 Ethinyl Estradiol、C₂₀H₂₄O₂ : 296.40

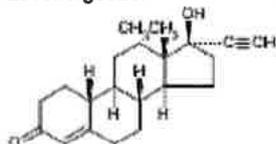
EP8.0 ETHINYLESTRADIOL、C₂₀H₂₄O₂ : 296.4

日本医薬品一般名称(JAN)データベース 検索結果

[\[検索ページへ戻る\]](#)検索キーワード:レボノルゲストレル
検索件数:1

レボノルゲストレル

Levonorgestrel

C₂₁H₂₈O₂ : 312.45

[797-63-7]

[\[検索ページへ戻る\]](#)

「日本医薬品一般名称(JAN)データベース」の不具合に関する問い合わせ

jpdb@nihs.go.jp

国立医薬品食品衛生研究所

薬食審査発第 0331004 号
平成 21 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 2）

第 15 改正日本薬局方（平成 18 年厚生労働省告示第 285 号）（以下「15 局」という。）において、従来の医薬品の日本名命名法を変更したところです。これに伴い、15 局に収載されていない医薬品に係る我が国における一般的名称（以下「JAN」という。）についても、平成 18 年 3 月 31 日付け薬食審査発第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」において、別紙の新命名法に従い変更することとし、平成 19 年 8 月 6 日付け薬食審査発第 0806001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」により変更した JAN について通知したところ です。

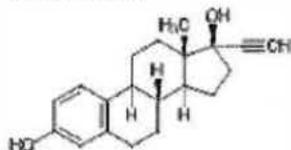
今般、15 局に収載されていない医薬品の JAN について、新命名法に基づくほか、現在の知見に基づき検討した結果、JAN の変更を要しないと判断されたものを別添のとおり通知しますので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

なお、JAN については今後とも検討を行い、検討を終えたものから順次公表するものとするを申し添えます。

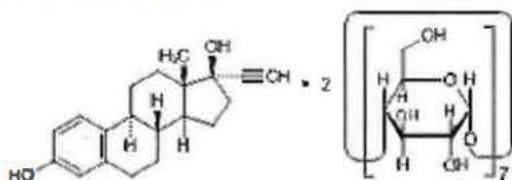
[別添]

No	JAN日本名	JAN英名
380	レシナミン	Rescinnamine
381	レゾルシン	Resorcin
382	レバミピド	Rebamipide
383	レビパリンナトリウム	Reviparin Sodium
384	レピリナスト	Repirinast
385	レフルノミド	Leflunomide
386	レボドパ	Levodopa
387	レボノルゲストレル	Levonorgestrel
388	レボホリナートカルシウム	Levofolinate Calcium
389	レンチナン	Lentinan
390	ロサルタンカリウム	Losartan Potassium
391	ロスバスタチンカルシウム	Rosuvastatin Calcium
392	ロピナビル	Lopinavir
393	ロフラゼプ酸エチル	Ethyl Loflazepate
394	ロベンザリット二ナトリウム	Lobenzarit Disodium
395	ロムルチド	Romurtide
396	ロラタジン	Loratadine
397	ロルノキシカム	Lornoxicam
398	ロルメタゼパム	Lormetazepam

日本医薬品一般名称(JAN)データベース 検索結果

[\[検索ページへ戻る\]](#)検索キーワード:エチニルエストラジオール
検索件数:2エチニルエストラジオール JP17
Ethinylestradiol19-Nor-17 β -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diolC₂₀H₂₄O₂ : 296.4

[57-63-6]

[\[検索ページへ戻る\]](#)エチニルエストラジオール ベータデクス
Ethinylestradiol Betadex19-Nor-17 β -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol di- β -cyclodextrinC₂₀H₂₄O₂•2C₄₂H₇₀O₃₅ : 2566.37

[256463-26-0]

[\[検索ページへ戻る\]](#)「日本医薬品一般名称(JAN)データベース」の不具合に関する問い合わせ
jpdb@nihs.go.jp

国立医薬品食品衛生研究所

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

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

化学名・別名																																																									
構造式																																																									
効能・効果	月経困難症																																																								
用法・用量	下記のいずれかを選択する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を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日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。 ・ 1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を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、85日目から次の周期を開始し、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：レボノルゲストレル (LNG)、エチニルエストラジオール (EE) 製剤：ジェミーナ配合錠 (1錠中 LNG:0.09 mg 及び EE:0.02 mg 含有)																																																								
毒性	<p>単回投与</p> <p style="text-align: center;">LNG/EE 配合剤の単回投与毒性試験成績</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種 (系統)</th> <th rowspan="2">被験薬 (LNG/EE 配合比)</th> <th rowspan="2">投与 経路</th> <th rowspan="2">匹数 /群</th> <th colspan="2">LD₅₀ 値 (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">マウス (ICR)</td> <td rowspan="3">配合剤 A (50/30)</td> <td>経口</td> <td>8</td> <td>2010 (1900~2120)</td> <td>2130 (1960~2300)</td> </tr> <tr> <td>皮下</td> <td>8</td> <td>>8000</td> <td>>8000</td> </tr> <tr> <td>腹腔内</td> <td>8</td> <td>680 (650~720)</td> <td>700 (670~730)</td> </tr> <tr> <td>配合剤 B (75/40)</td> <td>経口</td> <td>5</td> <td>1880 (1580~2180)</td> <td>2030 (1880~2180)</td> </tr> <tr> <td>配合剤 C (125/30)</td> <td>経口</td> <td>5</td> <td>2330 (2180~2490)</td> <td>2450 (2230~2680)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ラット (SD)</td> <td rowspan="3">配合剤 A (50/30)</td> <td>経口</td> <td>8</td> <td>1140 (990~1290)</td> <td>1350 (1180~1530)</td> </tr> <tr> <td>皮下</td> <td>8</td> <td>>8000</td> <td>>8000</td> </tr> <tr> <td>腹腔内</td> <td>8</td> <td>610 (560~660)</td> <td>480 (420~530)</td> </tr> <tr> <td>配合剤 B (75/40)</td> <td>経口</td> <td>5</td> <td>1190 (1050~1330)</td> <td>1260 (1100~1420)</td> </tr> <tr> <td>配合剤 C (125/30)</td> <td>経口</td> <td>5</td> <td>2150 (1870~2430)</td> <td>1920 (1710~2120)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LD₅₀ 値算出：Miller and Tainter 法</p> <p>反復投与</p> <p>1ヵ月間経口投与試験</p> <p>配合比 50:30 の LNG/EE 配合剤 (0.00032、0.016、0.8、40 mg/kg/日) を雌ラット (各群 n=10) に1ヵ月間経口投与した。体重増加抑制、貧血、血中コレステロール減少、肝細胞肥大、性周期消失、卵巣萎縮、陰粘膜細胞増生及び子宮膜肥厚などがみられた。しかし、これらは本剤のプロゲステロン作用あるいはエストロゲン作用などに関連するもので、大量投与に伴った変化であり、かつ、休薬によりほとんど回復したことから、臨床使用においては特に問題はないと思われた。最大無影響量は 0.00032 mg/kg と考えられる。</p>	動物種 (系統)	被験薬 (LNG/EE 配合比)	投与 経路	匹数 /群	LD ₅₀ 値 (mg/kg)		雄	雌	マウス (ICR)	配合剤 A (50/30)	経口	8	2010 (1900~2120)	2130 (1960~2300)	皮下	8	>8000	>8000	腹腔内	8	680 (650~720)	700 (670~730)	配合剤 B (75/40)	経口	5	1880 (1580~2180)	2030 (1880~2180)	配合剤 C (125/30)	経口	5	2330 (2180~2490)	2450 (2230~2680)	ラット (SD)	配合剤 A (50/30)	経口	8	1140 (990~1290)	1350 (1180~1530)	皮下	8	>8000	>8000	腹腔内	8	610 (560~660)	480 (420~530)	配合剤 B (75/40)	経口	5	1190 (1050~1330)	1260 (1100~1420)	配合剤 C (125/30)	経口	5	2150 (1870~2430)	1920 (1710~2120)
動物種 (系統)	被験薬 (LNG/EE 配合比)					投与 経路	匹数 /群	LD ₅₀ 値 (mg/kg)																																																	
		雄	雌																																																						
マウス (ICR)	配合剤 A (50/30)	経口	8	2010 (1900~2120)	2130 (1960~2300)																																																				
		皮下	8	>8000	>8000																																																				
		腹腔内	8	680 (650~720)	700 (670~730)																																																				
	配合剤 B (75/40)	経口	5	1880 (1580~2180)	2030 (1880~2180)																																																				
配合剤 C (125/30)	経口	5	2330 (2180~2490)	2450 (2230~2680)																																																					
ラット (SD)	配合剤 A (50/30)	経口	8	1140 (990~1290)	1350 (1180~1530)																																																				
		皮下	8	>8000	>8000																																																				
		腹腔内	8	610 (560~660)	480 (420~530)																																																				
	配合剤 B (75/40)	経口	5	1190 (1050~1330)	1260 (1100~1420)																																																				
配合剤 C (125/30)	経口	5	2150 (1870~2430)	1920 (1710~2120)																																																					

毒性（続き）	<p>3 ヶ月間経口投与試験 配合比 50:30 の LNG/EE 配合剤（0.0004、0.04、0.4、4、40 mg/kg/日）を雌ラット（各群 n=10）に 3 ヶ月間経口投与した。大量投与で被毛状態悪化、体重増加抑制、貧血、血中コレステロール減少及び肝細胞肥大などの変化とともに、性周期消失、卵巣萎縮、腔粘膜細胞増生、子宮内膜肥厚、乳腺発育及び下垂体ゴナドトロピン分泌細胞萎縮などがみられた。しかし、これらは本剤の主作用又はそれに関連したものとして予知された変化であり、かつ、休薬によりほとんど回復したことから毒性学的に注目されるものではなかった。最大無影響量は 0.0004 mg/kg と考えられる。</p>
副作用	<p>副作用発現率（臨床検査値異常変動含む） 88.8%（214/241 例） 副作用の種類 不正子宮出血 77.6%（187/241 例） 希発月経 48.1%（116/241 例） 月経過多 23.7%（57/241 例） 下腹部痛 20.3%（49/241 例） 無月経 11.6%（28/241 例） 悪心 10.0%（24/241 例） 等</p> <p>臨床検査異常の種類 ヘモグロビン減少 3.3%（8/241 例） 血中鉄減少 2.9%（7/241 例） ヘマトクリット減少 2.5%（6/241 例） 体重増加 2.1%（5/241 例） γ-GTP 増加 1.2%（3/241/例） 等</p>
会社	ノーベルファーマ株式会社 原体：輸入、製剤：製造

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

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

3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
3.2.S 原薬 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S-1	原薬等登録原簿登録証 登録番号 XXXXXXXXXX レボノルゲストレル XXXXXXXXXX	—	評価資料
3.2.S.1 一般情報 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.1.1 名称 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
—	3.3-2~5を参照	—	—
3.2.S.1.2 構造 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
—	3.3-2を参照	—	—
3.2.S.1.3 一般特性 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.1.3-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.1 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.2 製造 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.2.1 製造業者 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.2.1-1	外国製造業者認定証 認定番号 XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	—	評価資料
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.2.2-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.2.2 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.2.3 原材料の管理 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-1を参照	—	—
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-1を参照	—	—
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-1を参照	—	—
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-1を参照	—	—
3.2.S.3 特性 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.3.1-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.3.1 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.3.2 不純物 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.3.2-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.3.2 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.4.1-1	レボノルゲストレルの規格及び試験方法	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法) (レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.4.2-1	レボノルゲストレルの試験方法(分析方法)	ノーベルファーマ株式会社	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4.3-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.4.3 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.3-2	Validation Report of Test Method for Levonorgestrel Assay and Chromatographic Purity in Levonorgestrel Drug Substance	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.3-3	Addendum Validation Report for Chromatographic Purity Test Method in Levonorgestrel USP, Raw Material	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.3-4	レボノルゲストレル原薬の純度試験（類縁物質）の分析法バリデーション（室内再現精度）、試験報告書	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.3-5	レボノルゲストレル原薬の残留溶媒の分析法バリデーション（室内再現精度）、試験報告書	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.3-6	レボノルゲストレル原薬の定量法の分析法バリデーション（室内再現精度）、試験報告書	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.4 ロット分析（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4.4-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.4.4 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.4-2	Certificate of Analysis, Levonorgestrel Lot XXXXXXXXXX ・Lot XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.4.5-1	レボノルゲストレルの規格及び試験方法の妥当性	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.5-1	レボノルゲストレルの標準品及び標準物質	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.6-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.6 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.7 安定性（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.7.1-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.7.1 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
—	3.2.S.7.1-1を参照	—	—
3.2.S.7.3 安定性データ（レボノルゲストレル、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.7.3-1	Levonorgestrel JMF 3.2.S.7.3 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S 原薬（エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S-2	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 XXXXXXXXXX	—	参考資料
3.2.S.1 一般情報（エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX ）			
3.2.S.1.1 名称（エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX ）			
—	3.3-1、3.3-6～10を参照	—	—
3.2.S.1.2 構造（エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX ）			
—	3.3-1、3.3-6を参照	—	—
3.2.S.1.3 一般特性（エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX ）			
—	3.3-1、3.3-8を参照	—	—

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
3.2.S.2 製造 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.2.1 製造業者 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.2.1-2	外国製造業者認定証 認定番号 XXXXXXXXXX	—	参考資料
3.2.S.2.1-3	外国製造業者認定証 認定番号 XXXXXXXXXX	—	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 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.2.3 原材料の管理 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.3 特性 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.3.2 不純物 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.4 原薬の管理 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.3-1、3.3-8を参照	—	—
3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法) (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.3-1、3.3-8を参照	—	—
3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	該当しない	—	—
3.2.S.4.4 ロット分析 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.4.4-3	Certificate of Analysis, ETHINYLESTRADIOL Lot XXXXXXXXXX ・Lot XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.S.4.4-4	Ethinyl estradiol, Batch analyses, XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	参考資料
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	該当しない	—	—
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	該当しない	—	—
3.2.S.6 容器及び施栓系 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.7 安定性 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1を参照	—	—
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	該当しない	—	—

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
3.2.S.7.3 安定性データ (エチニルエストラジオール、 XXXXXXXXXX)			
—	3.2.S-2、3.3-1 を参照	—	—
3.2.P 製剤 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.1 製剤及び処方 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.1-1	ジェミーナ配合錠の製剤及び処方	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.2-1	ジェミーナ配合錠の製剤開発の経緯	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.2.1 製剤成分 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.2.1.1 原薬 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.S-1、3.2.S-2 を参照	—	—
3.2.P.2.1.2 添加剤 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.P.4-1、3.2.P.4.1-1~9 を参照	—	—
3.2.P.2.2 製剤 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.2.2.1 製剤設計 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.2.2.1-1	NPC-16 製剤の光安定性試験 (治験薬用) 最終報告書	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.P.2.2.1-2	NPC-16 製剤 (XXXX コーティング品) の光安定性試験 (治験薬用) 最終報告書	XXXXXXXXXX	評価資料
3.2.P.2.2.2 過量仕込み (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.P.2-1 を参照	—	—
3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.P.2-1 を参照	—	—
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.P.2-1、3.2.P.2.2.1-2 を参照		
3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.P.7-1 を参照	—	—
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.P.2-1 を参照	—	—
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	該当しない	—	—
3.2.P.3 製造 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.3.1 製造者 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.3.1-1	ジェミーナ配合錠の製造者	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.3.1-2	医薬品製造業許可証 XXXXXXXXXX	—	評価資料
3.2.P.3.2 製造処方 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.3.2-1	ジェミーナ配合錠の製造処方	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.3.3-1	ジェミーナ配合錠の製造工程及びプロセス・コントロール	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.3.4-1	ジェミーナ配合錠の重要工程及び重要中間体の管理	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.3.5-1	ジェミーナ配合錠のプロセス・バリデーション/プロセス評価	ノーベルファーマ株式会社	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
3.2.P.4 添加剤の管理 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.4-1	ジェミーナ配合錠の添加剤の管理	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.4.1-1	原料受入試験規定 (無水乳糖)		評価資料
3.2.P.4.1-2	原料受入試験規定 (乳糖水和物)		評価資料
3.2.P.4.1-3	原料受入試験規定 (部分アルファー化デンプン)		評価資料
3.2.P.4.1-4	原料受入試験規定 (ステアリン酸マグネシウム)		評価資料
3.2.P.4.1-5	原料受入試験規定 (ヒプロメロース)		評価資料
3.2.P.4.1-6	原料受入試験規定 (マクロゴール 400)		評価資料
3.2.P.4.1-7	原料受入試験規定 (酸化チタン)		評価資料
3.2.P.4.1-8	原料受入試験規定 (タルク)		評価資料
3.2.P.4.1-9	原料受入試験規定 (カルナウバロウ)		評価資料
3.2.P.4.1-10	原料受入試験規定 (無水エタノール)		評価資料
3.2.P.4.1-11	原料受入試験規定 (精製水)		評価資料
3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.P.4-1 を参照	—	—
3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	該当しない	—	—
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	該当しない	—	—
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	3.2.P.4-1 を参照	—	—
3.2.P.4.6 新規添加剤 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
—	該当しない	—	—
3.2.P.5 製剤の管理 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法 (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.5.1-1	ジェミーナ配合錠の規格及び試験方法	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法) (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.5.2-1	ジェミーナ配合錠の試験方法 (分析方法)	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ジェミーナ配合錠、錠剤)			
3.2.P.5.3-1	NPC-16 配合錠の確認試験の分析法バリデーション 試験報告書		評価資料
3.2.P.5.3-2	NPC-16 配合錠の純度試験 (類縁物質) の分析法バリデーション (特異性・直線性・真度・併行精度・範囲・定量限界) 試験報告書、試験報告書変更書、データシート		評価資料
3.2.P.5.3-3	NPC-16 配合錠の純度試験 (類縁物質) の分析法バリデーション エチルエストラジオールに換算したレボノルゲストレルの回収率 (真度) について	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
3.2.P.5.3-4	NPC-16 配合錠の純度試験 (類縁物質) の分析法バリデーション (室内再現精度・併行精度・溶液の安定性) 試験報告書		評価資料
3.2.P.5.3-5	NPC-16 配合錠の溶出性の分析法バリデーション 試験報告書、試験報告書変更書、データシート		評価資料
3.2.P.5.3-6	NPC-16 配合錠の定量法の分析法バリデーション 試験報告書、試験報告書変更書、データシート		評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
3.2.R 各極の要求資料			
—	該当しない	—	—

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	掲載誌・その他	引用 CTD No.
3.3-1	ルナベル配合錠 ULD 2.3 品質に関する概括資料	社内	2.3.S(EE) 2.3.P.2.2.1 2.3.P.8.3
3.3-2	日本医薬品一般名称(JAN)データベース 検索結果 検索ワード：レボノルゲストレル [REDACTED]	日本医薬品一般名称 (JAN)データベース	2.3.S.1.1(LNG) 2.3.S.1.2(LNG)
3.3-3	RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (Rec. INN), levonorgestrel	Supplement to WHO Chronicle, 1977, Vol. 31, No. 10	2.3.S.1.1(LNG)
3.3-4	USP39NF34 Levonorgestrel	USP39NF34 Official Monographs (2016)	2.3.S.1.1(LNG)
3.3-5	EP8.0 LEVONORGESTREL	EUROPEAN PHARMACOPEIA 8.0	2.3.S.1.1(LNG)
3.3-6	日本医薬品一般名称(JAN)データベース 検索結果 検索ワード：エチニルエストラジオール [REDACTED]	日本医薬品一般名称 (JAN)データベース	2.3.S.1.1(EE) 2.3.S.1.2(EE)
3.3-7	RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (Rec. I.N.N.), ethinylestradiol	Chronicle of the World Health Organization, 9, 185-194 (1955)	2.3.S.1.1(EE)
3.3-8	日局 17 エチニルエストラジオール	日局 17 各条	2.3.S.1.1(EE) 2.3.S.4.1(EE) 2.3.S.4.2(EE)
3.3-9	USP39NF34 Ethinyl Estradiol	USP39NF34 Official Monographs (2016)	2.3.S.1.1(EE)
3.3-10	EP8.0 ETHINYLESTRADIOL	EUROPEAN PHARMACOPEIA 8.0	2.3.S.1.1(EE)

第4部 非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1-1	PRECLINICAL REPRODUCTIVE PHARMACOLOGY OF THE ORALLY ACTIVE PROGESTAGEN, LEVONORGESTREL (Revised)		参考資料
4.2.1.1-2	経口避妊薬の主薬理研究 －Ethinyl estradiol のラットにおける内分泌腺機能に及ぼす影響の検討－		参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
—	該当しない	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3-1	低用量経口避妊薬 LOC-31A の一般薬理作用. 薬理と治療 1990; 18(8): 117-49	宮坂克彦	参考資料
4.2.1.3-2	のウサギ脳波および行動に及ぼす影響		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			
4.2.2.1-1	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第1報) ラット単回投与後の吸収, 分布および排泄		参考資料
4.2.2.1-2	レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールのラジ オイムノアッセイ法の検討		参考資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2-1	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第1報) ラット単回投与後の吸収, 分布および排泄		参考資料
4.2.2.2-2	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第2報) ラット反復投与での吸収, 分布, 排泄および薬物代謝酵素系に 及ぼす影響		参考資料
4.2.2.3 分布			
4.2.2.3-1	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第1報) ラット単回投与後の吸収, 分布および排泄		参考資料
4.2.2.3-2	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第2報) ラット反復投与での吸収, 分布, 排泄および薬物代謝酵素系に 及ぼす影響		参考資料
4.2.2.3-3	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第3報) ラットにおける胎盤通過性および乳汁移行性		参考資料
4.2.2.4 代謝			
4.2.2.4-1	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第2報) ラット反復投与での吸収, 分布, 排泄および薬物代謝酵素系に 及ぼす影響		参考資料
4.2.2.5 排泄			
4.2.2.5-1	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第1報) ラット単回投与後の吸収, 分布および排泄		参考資料
4.2.2.5-2	Levonorgestrel および Ethinylestradiol の体内動態(第2報) ラット反復投与での吸収, 分布, 排泄および薬物代謝酵素系に 及ぼす影響		参考資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)			
—	該当しない	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
—	該当しない	—	—

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
4.2.3.1-1	三相性低用量経口避妊薬（Levonorgestrel と Ethinylestradiol の配合薬：██████）と Levonorgestrel および Norgestrel のマウス及びラットによる急性毒性試験	████████████████████	参考資料
4.2.3.1-2	Acute Oral Toxicity in Beagle Dogs with Levonorgestrel -Limit Test	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	参考資料
4.2.3.1-3	Ethinylestradiol のマウスおよびラットによる急性毒性試験	████████████████████	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2-1	Levonorgestrel ████████ levonorgestrel と ethinylestradiol の配合剤）及び Norgestrel の雌ラットにおける 3 カ月間経口投与毒性試験	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	参考資料
4.2.3.2-2	Three Month Oral Toxicity Study in Female Cynomolgus Monkeys With Levonorgestrel	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	参考資料
4.2.3.2-3	ONE YEAR ORAL TOXICITY STUDY IN FEMALE RATS WITH LEVONORGESTREL	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	参考資料
4.2.3.2-4	ONE-YEAR ORAL TOXICITY STUDY OF LEVONORGESTREL IN FEMALE CYNOMOLGUS MONKEYS	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	参考資料
4.2.3.2-5	██████ のラットにおける 30 日間経口投与亜急性毒性試験および 30 日間回復試験	████████████████████ ████████████████████	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			
4.2.3.7-1	NPC-16 の不純物 13 物質の in silico による変異原性評価	████████████████████ ████████████████████	参考資料
4.3 参考文献			
—	該当しない	—	—

第5部 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
5.3 試験報告書及び関連情報			
5.3.1 生物薬剤試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書			
—	該当しない	—	—
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			
5.3.1.4-1	LC/MS/MSによるヒト血漿中 levonorgestrel 及び ethinylestradiol の濃度測定法バリデーション 試験番号：████████	████████ ████████	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			
—	該当しない	—	—
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			
5.3.2.3-1	LC/MS/MSによるヒト血漿中 levonorgestrel 及び ethinylestradiol の濃度測定試験 -NPC-16 の健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験- 試験番号：████████	████████ ████████	評価資料
5.3.2.3-2	Secretion of interleukin-6 by human endometriotic cells and regulation by proinflammatory cytokines and sex steroids. Hum Reprod 1996; 11(10): 2269-75.	Akoum A	参考資料
5.3.2.3-3	Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappaB inactivation in endometriotic stromal cells. Fertil Steril 2005; 83(5): 1530-5.	Horie S	参考資料
5.3.2.3-4	Effects of progestins of human proliferative endometrium: An in vitro model of potential clinical relevance. Int J Mol Med 2003; 12: 517-23.	Illouz S	参考資料
5.3.2.3-5	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.	Bläuer M	参考資料
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			
5.3.3.1-1	Excretion and stereoselective biotransformations of dl-, d- and l-norgestrel in women. Drug Metab Dispos 1975; 3(3):180-8.	Sisenwine SF	参考資料
5.3.3.1-2	Clinical pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. Clin Pharmac 1983; 8: 95-136.	Orme ML' E	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 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			
—	該当しない	—	—
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			
5.3.4.1-1	NPC-16の健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
5.3.4.1-2	Influence of oral contraceptives on integrated secretion of gonadotropins. Contraception 1992;46:369-77.	Dericks-Tan JSE	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			
5.3.4.2-1	Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. Fertil Steril 2002;77(6):1141-7.	Meresman GF	参考資料
5.3.4.2-2	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.	荒木重平	参考資料
5.3.4.2-3	Effect of an oral contraceptive on uterine tonicity in women with primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 1981;60:229-32.	Lalos O	参考資料
5.3.4.2-4	Prostaglandin levels in menstrual fluid of nondysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy. Adv Prostaglandin Thromboxane Research 1980;8:1443-7.	Chan WY	参考資料
5.3.4.2-5	Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. Annals New York Academy of Sciences 1997;828:194-207.	Taylor RN	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			
5.3.5.1-1	プラセボ対照試験 NPC-16の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
—	該当しない	—	—
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			
5.3.7.1-1	NPC-16の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験	ノーベルファーマ株式会社	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	評価資料 参考資料
5.3.7.2 症例一覧表			
5.3.7.2-1	NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
5.3.7.3 有害事象が観察された症例の一覧表			
5.3.7.3-1	NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験	ノーベルファーマ株式会社	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			
5.3.7.5-1	NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
5.3.7.6 臨床検査値一覧表			
5.3.7.6-1	NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験	ノーベルファーマ株式会社	評価資料
5.4 参考文献			
5.4	文献一覧	—	—