スリンダ錠28
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についての責任はあすか製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

あすか製薬株式会社

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

あすか製薬株式会社

目次

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
1.5.1.1　LF111（ドロスピレノン） 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　品質に関する試験 3
1.5.2.2　非臨床試験 4
1.5.2.3　臨床試験 5
1.5.3　治験相談等の経緯 9

表

表 1.5.2-1. 国内臨床試験の概要 6
表 1.5.2-2. 臨床開発の経緯 6

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

1.5.1.1　LF111（ドロスピレノン）

LF111（一般名：ドロスピレノン、以下本剤）は EXELTIS PHARMACEUTICALS HOLDING SLU（Exeltis 社：マドリード）が開発した有効成分ドロスピレノン（DRSP）4 mg のプロゲスチン単剤の経口避妊薬である。DRSP はスピロノラクトン誘導体でプロゲステロン作用、抗アンドロゲン作用、抗ミネラルコルチコイド作用を有し、薬力学（PD）的効果はこれらのステロイド受容体との相互作用に依存している。DRSP は天然のプロゲステロンと類似した合成プロゲスチンであり、海外において既に経口避妊薬として使用されている。DRSP の避妊効果は、プロゲステロン作用に基づく卵胞に対する卵胞発育抑制作用、排卵抑制作用及び着床に対する子宮内膜増殖抑制作用、また、受精に対する子宮頸管粘液の粘度増加による子宮内への精子侵入を防ぐ作用によると考えられる。

本剤は、28 日の周期で実薬錠（DRSP 4 mg）を 24 日間 1 日 1 錠服薬後にプラセボ錠を 4 日間 1 日 1 錠服薬することで、既存の経口避妊薬と同程度の避妊効果を有し、4 日間の休薬（プラセボ錠服薬）を含むことで望ましい子宮出血のパターンを示し、薬物動態学（PK）及び PD 的特性から追加の避妊法を使用せず 24 時間の服薬遅延を許容できるといった製品特性を目標に開発され、2023 年 11 月 12 日の時点で 59 ヵ国（欧州 25 ヵ国、欧州以外 34 ヵ国）で承認されている。

経口避妊薬は、国際的には混合型経口避妊薬（COC）（エストロゲンとプロゲスチンの配合剤）とプロゲスチン単剤の経口避妊薬（POP）が共に広く使用されている。しかしながら、COC はエストロゲンを含むため、心血管系疾患を有している患者や 35 歳以上かつ 1 日 15 本以上の喫煙者は禁忌とされており、40 歳以上では心血管系障害の助長のおそれがあることから注意が必要となっている。そのため、世界保健機関（WHO）のガイドラインは、POP は静脈血栓塞栓症のリスクが COC より少なく、喫煙者や肥満、高血圧若しくは弁膜症の女性又は深部静脈血栓症若しくは肺塞栓症の既往を有する者などには COC よりも推奨度が高い避妊薬とされている。しかしながら、本邦においては経口避妊薬として承認されているのは COC のみであり、POP は承認されていない。

あすか製薬は、血栓塞栓症及び心血管系疾患のリスクがより少ない経口避妊薬である POP の開発意義は高く、本邦の妊娠を望まない女性に新たな避妊の選択肢を提供できるものと考え、本剤を Exeltis 社より導入し開発することとした。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　品質に関する試験

本品の規格及び試験方法は、実測値、安定性試験の成績、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日、医薬審発第 568 号）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日、医薬審発第 0624001

号）及び「「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について」（平成 18 年 7 月 3 日、薬食審査発第 0703004 号）に基づき設定した。なお、試験方法については、分析法バリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。

本品の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に基づき実施した。安定性試験の結果を「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に従い評価した結果、室温保存で、有効期間を [redacted] 箇月に設定した。長期保存試験は 36 箇月まで継続し（20[redacted] 年 [redacted] 月保存終了予定）、[redacted]

1.5.2.2　非臨床試験

（1）　薬理試験

本剤の有効成分である DRSP は、*in vitro* 試験においてプロゲステロンと同様にラット及びヒトのプロゲステロン受容体（PR）及びミネラルコルチコイド受容体（MR）に対して結合親和性を示した。また、DRSP 及びプロゲステロンはラット及びヒトのアンドロゲン受容体（AR）並びにラット及びヒトのグルココルチコイド受容体（GR）に対してそれぞれ結合能を示したが、各標準物質と比較すると弱い結合であった。一方、DRSP 及びプロゲステロンはラット及びヒトのエストロゲン受容体（ER）には結合を示さなかった。ヒトのステロイドホルモン受容体に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性試験では、DRSP はプロゲステロンと同様に PRB に対して強いアゴニスト活性、MR に対して強いアンタゴニスト活性を示した。また、DRSP は AR に対して弱いアンタゴニスト活性を示し、GR 及び ER に対する活性は示さないことが確認された。DRSP のプロゲステロン作用を *in vitro* で評価するため、PR を内在的に発現するヒト乳癌由来 T47Dco 細胞においてプロゲステロン応答性の ALP 活性及び遺伝子発現変化を評価した試験では、DRSP は PR を介してプロゲステロン作用を発揮し、プロゲステロン応答性遺伝子発現を変化させることが確認された。

DRSP のプロゲステロン作用を *in vivo* 試験で評価した。DRSP は、ウサギの子宮内膜腺の発育を促進し、妊娠ラット及びマウスにおいて卵巣摘出後の妊娠を維持した。また、DRSP は、4 日間の発情周期を有するラットの排卵を抑制し、雄性カニクイサルの黄体形成ホルモン（LH）分泌及びテストステロン産生を抑制した。さらに、マウスにおいて DRSP はエストロゲンによる子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制し、乳腺細胞の増殖を促進した。

DRSP の抗ミネラルコルチコイド作用を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。ヒト冠動脈内皮細胞及び HUVEC を用いて心血管系マーカーに及ぼす DRSP の影響を評価したところ、DRSP は抗ミネラルコルチコイド作用により心血管疾患リスクを増加させる因子を抑制あるいは心血管疾患リスクの軽減につながる因子を増加させることが確認された。マウス前駆脂肪細胞及びヒト前駆脂肪細胞の脂肪細胞分化に対する DRSP の影響について検討し、DRSP は抗ミネラルコルチコ

イド作用により前駆脂肪細胞の成熟脂肪細胞への分化を抑制することが確認された。副腎摘出ラットにアルドステロンを投与したときの Na^+/K^+排泄に及ぼす影響について評価し、DRSP はアルドステロンによる副腎摘出ラットの尿中 Na^+/K^+比の減少を抑制（尿中 Na^+排泄量増加、尿中 K^+排泄量減少）し、*in vivo* で抗ミネラルコルチコイド作用を発揮することが確認された。高血圧自然発症ラットを用いて血圧に対する DRSP の作用を検討し、DRSP は収縮期血圧を低下させることが確認された。

DRSP の抗アンドロゲン作用について *in vivo* 試験を用いて評価した。去勢ラットにおけるアンドロゲン誘発精嚢及び前立腺重量増加に及ぼす影響を評価し、DRSP はアンドロゲン誘発精嚢及び前立腺重量増加を抑制し、ラットで抗アンドロゲン作用を発揮することが確認された。抗アンドロゲン作用の指標となる妊娠ラットにおける雄胎児の雌化作用を評価し、妊娠ラットにおいて DRSP は酢酸シプロテロンと同様に雄胎児の肛門生殖結節間距離と尿生殖洞の長さを短縮し（雌化作用）、抗アンドロゲン作用を発揮することが確認された。

（2）　薬物動態試験

DRSP の薬物動態について、公表論文を中心に評価した。DRSP を健康女性に経口投与したときの BA は 76%であり経口吸収性は良好であった。DRSP のヒト血清タンパクへの結合率は 95～97%であり、主にアルブミンに結合していると考えられた。DRSP は主に CYP 以外で代謝され、DRSP をヒトに経口投与したとき、尿及び糞には未変化体はほとんど排泄されなかった。また、DRSP は乳汁中に移行すると考えられた。

DRSP は *in vitro* における CYP 及び各種トランスポーターとの薬物相互作用試験において、CYP2C19 及び OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、BCRP 及び P-gp に対する阻害作用、並びに CYP3A4 に対する誘導作用を示した。しかしながら、薬物相互作用ガイドラインに基づいた評価及び DRSP の臨床使用実績を考慮すると臨床上意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

（3）　毒性試験

本剤の申請区分が、（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品及び（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）に該当することから、非臨床毒性の資料は省略可能であると判断した。

1.5.2.3　　臨床試験

本邦において避妊の効能・効果取得のために実施された国内臨床試験の概要を以下に示す。

表 1.5.2-1. 国内臨床試験の概要

試験種類 試験番号 （評価・参考）	試験目的	試験 デザイン	用法/用量	投与期	対象	安全性解析対象集団の被験者数
国内第 I/II 相試験 LF111/1-A （資料番号：5.3.4.1-1） （評価）	薬物動態 （PK） 薬力学 （PD） 安全性	単施設 非対照 単回及び反復投与	LF111 4 mg 錠 1 錠を単回経口投与した後、7 日以上の間隔を空けて、1 日 1 回 24 日間経口投与	単回投与期：1 日 反復投与期：24 日間	正常な月経を有する健康な日本人女性	12 例
国内第 III 相試験 LF111/3-A （資料番号：5.3.5.2-1） （評価）	有効性 安全性 PD	多施設共同 非ランダム化非盲検 単群 非対照	DRSP 4 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間投与	13 周期及び 24 周期[a]	避妊を希望する日本人女性	276 例

表 1.5.2-2. 臨床開発の経緯

相	治験・治験の目的又は治験相談（試験番号）	資料区分	実施時期	2020	2021	2022	2023	2024
I/II	PK、PD、安全性 （LF111/1-A）	評価	2021 年 1 月 ～ 2021 年 3 月		↔			
III	有効性（避妊）、安全性、PD （LF111/3-A）		2022 年 1 月 ～ 2024 年 9 月			←		→
[redacted]相談[redacted]								
[redacted]相談[redacted]								

（1）　第 I/II 相試験（LF111/1-A）

健康な日本人女性を対象として LF111 4 mg の単回及び反復経口投与時の薬物動態、安全性及びホルモン濃度を検討した。

単回投与時の血漿中薬物濃度は投与後 4 時間に最高濃度に達し、その後は 2 相性を示して消失した。

反復投与期 Day 6 に血漿中薬物濃度のトラフ値は定常状態に達した。Day 24（最終投与時）の血漿中薬物濃度は投与後 3 時間に最高濃度に達し、その後は 2 相性を示して消失した。Tmax 及び t1/2 は単回投与期も反復投与期も同様であった。

ドロスピレノンは半減期が比較的長く吸収も速やかであることから参考に算出した R は Robs(AUC)及び Robs(Cmax)と類似しており、蓄積性はないと考えられる。

プロゲステロンの濃度の平均値は、反復投与期中は低値で推移し、5.03 ng/mL を超えた被験者はいなかった。エストラジオール、LH 及び FSH において特記すべき変動は認められなかった。

安全性の評価について、死亡例、その他の重篤な有害発現例及び有害事象による投与中止例は認められなかった。単回投与期において有害事象は確認されなかった。反復投与期で確認された有害事象の程度について、全て軽度と判断された。全ての有害事象は治験終了時には回復又は軽快であったが、その後の調査で全て回復が確認された。今回検討した範囲では、安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

（2）　第 III 相臨床試験（LF111/3-A）

避妊を希望する日本人女性を対象に、LF111 4 mg を 13 周期及び 24 周期投与したときの有効性、安全性及び薬力学的作用を評価した。

被験者本人から文書による治験参加同意を取得した後、スクリーニング検査で適格と判定された被験者 286 例が治験に登録された。276 例に治験薬を投与し、241 例が 13 周期投与を完了し、継続投与に移行した 52 例及び後観察期に中止した 4 例を除く 185 例が 13 周期投与の後観察期を完了した。また、継続投与期に移行した 52 例のうち継続投与期に中止した 2 例を除く 50 例が完了、後観察期に中止した 4 例を除く 46 例が継続投与期の後観察期を完了した。

FAS 及び SAS は 276 例が採用された。継続投与終了時における安全性データの解析は、SAS のうち継続投与期に移行した症例を対象とした。治験薬の 13 周期投与終了時及び継続投与終了時の投与周期全体の服薬率（平均 ± SD）は、それぞれ 99.860 ± 0.462%及び 99.879 ± 0.250%であった。

有効性の結果：

<u>13 周期投与終了時</u>

FAS における総周期数は 3319 投与周期であった。これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、全般パール指数は 0.3917（95%信頼区間：0.0099～2.1823）と、主要評価項目の評

価基準である全般パール指数の両側 95%信頼区間の上限は 4 未満を満たし、有効性が検証された。

妊娠は 11 周期目で 1 例発生したが、周期を重ねても妊娠率の増加は認められなかった。13 周期までの累積妊娠率の Kaplan-Meier 法による推定は 0.40%（95%信頼区間：0.06～2.81%）であった。

以上より、LF111 4 mg を 13 周期投与したときの避妊効果は良好であり、有効性が検証された。

継続投与終了時

FAS における曝露周期の総周期数は、3878 投与周期であった。これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、全般パール指数は 0.3352（95%信頼区間：0.0085～1.8678）であった。

継続投与期では妊娠例は発生せず、14～24 周期までの累積妊娠率の Kaplan-Meier 法による推定は 0.00%であった。以上より、継続投与期（24 周期）においても避妊効果は維持されていた。

薬力学的作用の結果：

13 周期投与終了時

投与期間中の Visit 4～Visit 7 における P4 及び E2 の平均値 ± SD は、それぞれ 0.72 ± 0.57～0.92 ± 1.26 ng/mL 及び 46.4 ± 36.9～55.9 ± 56.2 pg/mL を推移することが認められた。LH 及び FSH に特記すべき変動は認められなかった。

継続投与終了時

継続投与期においても、P4、E2、LH 及び FSH は 13 周期投与と同程度の推移を示した。

安全性の結果：

13 周期投与終了時

死亡例はなく、死亡以外の重篤な TEAE は 4 例（1.45%）に 4 件と発現率は低かった。いずれも中等度で、そのうち浸潤性乳管癌）が副作用と判断され、未回復であった。TEAE は全て軽度又は中等度で、高度は認められなかった。また、重要な TEAE は 6 例（2.17%）に 7 件認められ、そのうち 5 件が治験薬の投与中止に至った事象と判断された。

5%以上で認められた副作用（PT 別）は、月経中間期出血（247 例 89.49%）が最も多く、次いで頭痛（45 例 16.30%）、下腹部痛（36 例 13.04%）、腹痛（34 例 12.32%）、重度月経出血（32 例 11.59%）、下痢（23 例 8.33%）、悪心（18 例 6.52%）及びざ瘡（17 例 6.16%）の順であった。

消退出血及び不正子宮出血、Scheduled bleeding 及び Unscheduled bleeding の発現率は周期を重ねるごとに減少し、周期ごとの発現日数に変化はなかった。また、9 日又は 14 日超継続した不正子宮出血の発現率においても同様の傾向が見られた。

LF111 最終服薬から月経回復までの累積月経回復率（95%信頼区間）は、56 日以内で 96.55%（93.05～98.32）であったことから、投与終了後の卵巣機能などの回復は速やかであると考える。

以上より、新たな臨床的に重要な安全性上の問題はなく、LF111 4 mg を 13 周期投与したときの安全性は良好であることが示された。

継続投与終了時

死亡例はなく、死亡以外の重篤な TEAE は 1 例（1.92%）に 1 件認められ、中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。5%以上で認められた副作用（PT 別）は、月経中間期出血（49 例 94.23%）が最も多く、次いで頭痛（9 例 17.31%）、下痢（7 例 13.46%）、重度月経出血（7 例 13.46%）、下腹部痛（6 例 11.54%）、乳房不快感（6 例 11.54%）、腹痛（5 例 9.62%）、ざ瘡（5 例 9.62%）及び子宮平滑筋腫（4 例 7.69%）の順であり、全て 13 周期投与で同様に発現した事象であった。

消退出血及び不正子宮出血、Scheduled bleeding 及び Unscheduled bleeding の発現率及び発現日数は 14 周期以降、大きな変動はなかった。また、9 日又は 14 日超継続した不正子宮出血及び Unscheduled bleeding の発現率においても同様の傾向が見られた。

LF111 最終服薬から月経回復までの累積月経回復率（95%信頼区間）は、56 日以内で 98.00%（89.50～99.65）であったことから、投与終了後の卵巣機能などの回復は速やかであると考える。

以上より、長期継続投与しても良好な避妊効果が認められた。また安全性も問題なく忍容性も良好であった。

結論：

日本人女性に LF111 4 mg を投与し、良好な避妊効果が示された。また、安全性に問題なく、忍容性も良好であった。加えて、長期（24 周期）投与による新規あるいは予想外の安全性所見は認められなかった。したがって、本剤は血栓症などの心血管リスクを有する女性に対する価値のある新たな経口避妊薬として有用だと考えた。

1.5.3　治験相談等の経緯

本剤の国内開発に当たり、以下の対面助言を実施した。

（1）　：[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]）

[redacted]の妥当性について相談し、機構から[redacted]について助言を受け、助言を受けた項目について計画を変更した。

（2）　[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]）

[redacted]について相談し、機構から[redacted]について助言を受け、助言を受けた項目について[redacted]を実施した。

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

あすか製薬株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国での許可及び使用状況 3
1.6.2　代表的な添付文書（原文及び和訳） 3

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での許可及び使用状況

本剤は 2019 年 5 月 17 日にグアテマラで初めて承認され、その後、アメリカ、フランス、などで承認され、2025 年 1 月現在世界 62 の国又は地域で広く使用されている。

主要国での承認状況を下表に示す。

表 1.6-1. 主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日（日/月/年）	製造販売元
米国	SLYND	23/05/2019	EXELTIS USA INC. US
フランス	SLINDA 4 mg comprimé pelliculé	21/11/2019	EXELTIS HEALTHCARE S.L.
ドイツ	SLINDA 4 mg Filmtabletten	26/04/2021	EXELTIS GERMANY GMBH
オーストラリア	SLINDA drospirenone 4 mg tablet blister pack	01/07/2021	BESINS HEALTHCARE MONACO (FR)

1.6.2　代表的な添付文書（原文及び和訳）

本剤の代表的な外国添付文書として、欧州の製品情報概要の原文と和訳を示す。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Slenma 4 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

White active film-coated tablets:

Each tablet contains 4 mg of drospirenone.

Green placebo film-coated tablets:

The tablet does not contain active substances.

Excipient with known effect:

Each white active film-coated tablet contains 17.5 mg of lactose .

Each green placebo film-coated tablet contains 55.5 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

The active tablet is a round, white tablet with the letters "E" and "D" debossed on opposite sides, with a diameter of 5 mm.

The placebo tablet is a round, green tablet with the letter "E" and the number "4" debossed on opposite sides, with a diameter of 5 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Contraception.

4.2 Posology and method of administration

Posology

How to take <Invented name>

One tablet is to be taken daily for 28 consecutive days, one white active tablet daily during the first 24 days and one green inactive tablet daily during the 4 following days. Tablets must be taken every day at about the same time of the day so that the interval between two tablets is always 24 hours. Tablets should be taken in the order shown on the blister. Stickers marked with the 7 days of the week are provided. The woman should choose the sticker that starts with the day she begins taking the tablets and stick it on the blister. The first tablet of the treatment should be taken on the first day of menstrual bleeding. Thereafter tablet taking is continuous. A subsequent pack is started immediately after finishing the previous pack, without a break in daily tablet intake.

How to start <Invented name>

No preceding hormonal contraceptive use (in the past month)

Tablet-taking has to start on day 1 of the woman's natural cycle (first day of her menstrual bleeding). When doing so, no additional contraceptive measures are necessary.

Following first-trimester abortion

After first-trimester abortion it is recommended to start <Invented name> immediately after abortion took place. In that case there is no need to use an additional contraceptive method.

Following delivery or second-trimester abortion

Contraceptive treatment with <Invented name> is recommended to start between 21 and 28 days after delivery or second trimester abortion. If contraceptive treatment with <Invented name> is initiated later but before the menstruations have returned, pregnancy must be ruled out and an additional method of contraception should be used for the first week. For breast-feeding women, see section 4.6.

Changing from a combined hormonal contraceptive (combined oral contraceptive (COC), vaginal ring or transdermal patch)

The woman should start <Invented name> preferably on the day after the last active tablet (the last tablet containing the active substances) of her previous COC or on the day of removal of her vaginal ring or transdermal patch. In these cases, the use of an additional contraceptive is not necessary.

The woman may also start <Invented name> at the latest on the day following the usual tablet-free, ringfree, patch-free or placebo tablet interval of her previous combined hormonal contraceptive, but during the first 7 days of tablet taking an additional barrier method is recommended.

Changing from a progestogen-only-method (progestogen-only pill (POP), injection, implant) or from a progestogen-releasing intrauterine system (IUS)

The woman may switch any day from another POP and should start <Invented name> the day after, within 24 hours of discontinuing the previous POP. A woman may switch from an implant or following IUS removal on the same day that the implant or IUS is removed. A woman may switch from using an injectable contraceptive and should start <Invented name> on the day the next injection was due to occur. In all of these cases, the use of an additional contraceptive is not necessary.

Management of missed tablets

Tablets should be taken every 24 hours. If the woman is less than 24 hours late in taking any single tablet, contraceptive protection is not reduced. The woman should take the tablet as soon as she remembers and should take further tablets at the usual time.

If the user is more than 24 hours late in taking any white, active tablet, contraceptive protection may be reduced and use of a barrier method such as a condom should be considered for the next 7 days. The missed tablet should be taken as soon as it is remembered, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time.

If tablets were missed in the first week after initiation of <Invented name> and intercourse took place in the week before the tablets were missed, the possibility of a pregnancy should be considered.

If tablets were missed in the third week of pill taking, the risk of reduced reliability is imminent because of the forthcoming 4-day hormone-free interval. However, by adjusting the tablet-intake schedule, reduced contraceptive protection can still be prevented. The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take the active tablets at her usual time. The user is advised not to take the placebo pills and continue straight on to the next active blister pack.

Missed (green) placebo tablets can be disregarded. However, they should be discarded to avoid unintentionally prolonging the interval between active tablet taking.

Advice in case of gastrointestinal disturbances

In case of severe gastrointestinal disturbances (e.g., vomiting or diarrhea), absorption may not be complete and additional contraceptive measures should be taken.

If vomiting or diarrhea occurs within 3-4 hours after tablet taking, a new (replacement) tablet should be taken as soon as possible. The new tablet should be taken within 24 hours of the usual time of tablet-taking if possible. If more than 24 hours elapse, the advice concerning missed tablets, as given in Section 4.2 "Management of missed tablets", is applicable. If the woman does not want to change her normal tablet taking schedule, she has to take the extra tablet(s) from another blister pack.

Paediatric population

Safety and efficacy of <INVENTED NAME> have been established in women of reproductive age.

Safety and efficacy are expected to be the same for post pubertal adolescents under the age of 18 and users 18 years and older. Use of this product before menarche is not indicated.

Method of administration

Oral use.

4.3 Contraindications

Progestogen-only contraceptives (POCs) like <Invented name> should not be used in the presence of any of the conditions listed below. Should any of the conditions appear for the first time during <Invented name> use, the medicinal product should be discontinued immediately.

• Active venous thromboembolic disorder.
• Presence or history of severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal.
• Severe renal insufficiency or acute renal failure.
• Known or suspected sex-steroid sensitive malignancies.
• Undiagnosed vaginal bleeding.
• Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

If any of the conditions/risk factors mentioned below is present, the benefits of <Invented name> should be weighed against the possible risks for each individual woman and discussed with the woman before she decides to start using <Invented name>. In the event of aggravation, exacerbation or first appearance of any of these conditions, the woman should contact her physician. The physician should then decide whether <Invented name> use should be discontinued.

Hyperkalemia

Drospirenone is an aldosterone antagonist with potassium sparing properties. In most cases, no increase of potassium levels is to be expected. However, it is recommended to check serum potassium levels during the first treatment cycle in women presenting with renal insufficiency and pre-treatment serum potassium in the upper reference range and during concomitant use of potassium sparing medicinal products (see section 4.5).

Circulatory disorders

From epidemiological studies there is little evidence for an association between progestogen-only preparations and an increased risk of myocardial infarction or cerebral thromboembolism. Rather, the risk of cardiovascular and cerebral events is related to increasing age, hypertension, and smoking. In women with hypertension the risk of stroke may be slightly enhanced by progestogen-only preparations.

Although not statistically significant, some studies indicate that there may be a slightly increased risk of venous thromboembolism (deep venous thrombosis, pulmonary embolism) associated with the use of progestogen-only preparations. Generally recognized risk factors for venous thromboembolism (VTE) include a positive personal or family history (VTE in a sibling or a parent at a relatively early age), age, obesity, prolonged immobilization, major surgery or major trauma.

Treatment should be stopped at once if there are symptoms of an arterial or venous thrombotic event or suspicion thereof and discontinuation of <Invented name> should be considered in case of prolonged immobilization due to surgery or illness.

Bone metabolism

Treatment with <Invented name> leads to decreased estradiol serum levels, to a level corresponding with the early follicular phase. It is currently unknown whether the decrease in estradiol serum levels may have a clinically relevant effect on bone mineral density. Loss of bone mineral density is of particular concern during adolescence and early adulthood, a critical period of bone accretion. It is unknown if bone mineral density decrease in this population will reduce peak bone mass and increase the risk for fracture in later life.

Breast Cancer

A meta-analysis from 54 epidemiological studies reported that there is a slightly increased relative risk (RR= 1.24) of having breast cancer diagnosed in women who are currently using oral contraceptives (OCs), mainly using estrogen-progestogen preparations. The excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after cessation of combined OC (COC) use. Because breast cancer is rare in women under 40 years of age, the excess number of breast cancer diagnoses in current and recent COC users is small in relation to the overall risk of breast cancer. These studies do not provide evidence for causation. The observed pattern of increased risk may be due to an earlier diagnosis of breast cancer in OC users, the biological effects of OCs or a combination of both. The breast cancers diagnosed in users of OCs tend to be less advanced clinically than the cancers diagnosed in those who have never used OCs.

The risk of having breast cancer diagnosed in users of progestogen-only preparations is possibly of similar magnitude to that associated with COC. However, for progestogen-only preparations, the evidence is based on much smaller populations of users and so is less conclusive than that for COCs.

Other tumours

In rare cases, benign liver tumours, and even more rarely, malignant liver tumours have been reported in users of combined hormonal contraceptives. In isolated cases, these tumours have led to life-threatening intra-abdominal haemorrhages. A hepatic tumour should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal pain, liver enlargement or signs of intra-abdominal haemorrhage occur.

Ectopic pregnancy

The protection with traditional progestogen-only pills against ectopic pregnancies is not as good as with combined oral contraceptives, which has been associated with the frequent occurrence of ovulations during the use of progestogen-only pills. Despite the fact that <Invented name> consistently inhibits ovulation ectopic pregnancy should be taken into account in the differential diagnosis if the woman presents amenorrhoea or abdominal pain.

Liver function

Discontinue <Invented name> if jaundice develops. Steroid hormones may be poorly metabolized in patients with impaired liver function. Acute or chronic disturbances of liver function may require the discontinuation of <Invented name> use until markers of liver function return to normal and <Invented name> causation has been excluded.

Diabetes

Although progestogens may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is no evidence for a need to alter the therapeutic regimen in diabetics using POPs such as <Invented name>. However, diabetic patients should be carefully observed during the first months of use. Special attention should be paid to diabetic patients with vascular involvement.

Other conditions

If a sustained hypertension develops during the use of <Invented name>, or if a significant increase in blood pressure does not adequately respond to antihypertensive therapy, the discontinuation of <Invented name> should be considered.

Like with any other hormonal contraceptive, chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking <Invented name>.

Depressed mood and depression are well-known undesirable effects of hormonal contraceptive use (see section 4.8). Depression can be serious and is a well-known risk factor for suicidal behaviour and suicide. Women should be advised to contact their physician in case of mood changes and depressive symptoms, appearing shortly after initiation of the treatment.

The following conditions have been reported both during pregnancy and during sex steroid use, but an association with the use of progestogens has not been established: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; porphyria; systemic lupus erythematosus; haemolytic uraemic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss; (hereditary) angioedema. Each white active tablet contains 17.50 mg of lactose, and each green placebo tablet contains 55.50 mg of lactose (as monohydrate). Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Medical examination/consultation

Prior to the initiation or reinstitution of <Invented name> a complete medical history (including family history) should be taken, and pregnancy must be ruled out. Blood pressure should be measured, and a physical examination should be performed, guided by the contra-indications (see section 4.3) and warnings (see section 4.4). The woman should also be instructed to carefully read the user leaflet and to adhere to the advice given. The frequency and nature of examinations should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman.

Women should be advised that oral contraceptives do not protect against HIV infections (AIDS) and other sexually transmitted diseases.

Changes in the menstrual bleeding pattern

Disruption of the menstrual bleeding pattern may occur during use of hormonal contraceptives that inhibit ovulation, including <Invented name> (see section 5.1).

If the bleeding is very frequent and irregular, another contraceptive method should be considered. If the symptoms persist, an organic cause should be ruled out. Management of amenorrhoea during treatment depends on whether or not the tablets have been taken in accordance with the instructions and may include a pregnancy test.

The treatment should be stopped if a pregnancy occurs.

Reduced efficacy

The efficacy of POPs may be reduced in the event of e.g. missed tablets (see section 4.2), gastro-intestinal disturbances (see section 4.2) or concomitant medication (see section 4.5).

Laboratory tests

The use of contraceptive steroids may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, serum levels of (carrier) proteins, e.g. corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Influence of other medicinal products on <invented name>

Interactions can occur between <Invented name> and other medicinal products that induce microsomal enzymes. This can result in increased clearance of sex hormones and may lead to breakthrough bleeding and/or contraceptive failure.

Management

Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximum enzyme induction is generally seen within a few weeks. After drug therapy is discontinued, enzyme induction may be sustained for about 4 weeks.

Short-term treatment

Women on treatment with enzyme inducing drugs should temporarily use a barrier method or another method of contraception in addition to the POP. The barrier method must be used during the whole time of the concomitant drug therapy and for 28 days after its discontinuation.

If the drug therapy runs beyond the end of the active tablets in the POP pack, the placebo tablets must be discarded, and the next POP pack should be started right away.

Long-term treatment

In women on long-term treatment with enzyme-inducing active substances, another reliable, nonhormonal, method of contraception is recommended.

The following interactions have been reported in the literature (mainly with combined contraceptives but occasionally also with progestogen-only pills).

Substances increasing the clearance of contraceptive hormones (diminished contraceptive efficacy by enzyme induction) e.g.:

Barbiturates, bosentan, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifampicin, and HIV medication ritonavir, nevirapine and efavirenz and possibly also felbamate, griseofulvin, oxcarbazepine, topiramate and products containing the herbal remedy St. John's Wort (hypericum perforatum).

Substances with variable effects on the clearance of contraceptive hormones:

When co-administered with sex hormones, many combinations of HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir, nelfinavir) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (e.g. nevirapine, efavirenz) and/or combinations with Hepatitis C virus (HCV) medicinal products (e.g. boceprevir, telaprevir), can increase or decrease plasma concentrations of progestins. The net effect of these changes may be clinically relevant in some cases.

Therefore, the prescribing information of concomitant HIV/HCV medications should be consulted to identify potential interactions and any related recommendations. In case of any doubt, an additional barrier

contraceptive method should be used by women on protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy.

Substances decreasing the clearance of contraceptive hormones (enzyme inhibitors):

The clinical relevance of potential interactions with enzyme inhibitors remains unknown.

Concomitant administration of strong or moderate CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), verapamil, macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin), diltiazem and grapefruit juice can increase plasma concentrations of the progestogen.

In a multiple dose study evaluating the daily (10 days) co-administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole with two drospirenone-containing hormone preparations (drospirenone 3 mg + estradiol 1.5 mg and drospirenone 3 mg + ethinylestradiol 0.02 mg) the AUC (0-24h) of drospirenone was increased 2.3 fold and 2.7-fold, respectively.

Influence of <Invented name> on other medicinal products

Hormonal contraceptives may affect the metabolism of certain other active substances. Accordingly, plasma and tissue concentrations may either increase (e.g. cyclosporine) or decrease (e.g. lamotrigine). Based on in vitro studies and in vivo interaction studies in female volunteers using omeprazole, simvastatin and midazolam as marker substrate, a clinically relevant interaction of drospirenone with the cytochrome P450 mediated metabolism of other active substances is unlikely.

Pharmacodynamic interactions

Published data did not show a significant effect on serum potassium following the concomitant use of drospirenone and ACE-inhibitors or NSAIDs in patients without renal insufficiency. The concomitant use of <Invented name> with aldosterone antagonists or potassium-sparing diuretics has not been studied. In this case, serum potassium should be tested during the first treatment cycle (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

<Invented name> should not be used during pregnancy.

If pregnancy occurs during treatment with <Invented name>, further intake should be stopped.

Epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used drospirenone prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when drospirenone was taken inadvertently during pregnancy.

Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3) Based on these animal data, undesirable effects due to hormonal action of the active compound cannot be excluded.

Breastfeeding

Negligible amounts of drospirenone are excreted in the breast milk. The daily dose of drospirenone in the baby is <1% of the maternal dose. Thus, at therapeutic doses of <Invented name>, no effects on the breastfed newborns/infants are anticipated. Based on the available data <Invented name>may be used during lactation.

Fertility

<Invented name> is indicated for the prevention of pregnancy.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the influence on the ability to drive and use machines have been performed with <Invented name>.

No effects on ability to drive and use machines have been observed in users of oral hormonal contraceptives.

4.8 Undesirable effects

Changes in the bleeding pattern was an adverse reaction frequently reported in the clinical trials (see section 5.1).

The most commonly reported adverse reactions in long-term clinical trials of more than 9 cycles of treatment with <drospirenone> (2,700 women) were acne (3.8%), metrorrhagia (2.9%), headache (2.7%) and breast pain (2.2%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions that have been reported in short- and long- term clinical trials with <Invented name> are listed in the table below.

All adverse reactions are listed by system organ class and frequency: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000).

System Organ Class (MedDRA version 17.1)	**Common**	**Uncommon**	**Rare**
Infections and infestations		Vaginal infection	
Neoplasms benign. malignant and unspecified		Uterine leiomyoma	
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia	
Immune system disorders		Hypersensitivity	
Metabolism and nutrition disorders		Appetite disorder Hyperkalaemia	

Psychiatric disorders	Libido disorder Mood disturbances	Anxiety symptoms Depression Depressed mood	
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	
Eye disorders			Contact lens intolerance
Vascular disorders		Hot flush Hypertension	
Gastrointestinal disorders	Nausea Abdominal pain	Vomiting Diarrhoea Constipation	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne	Alopecia Hyperhidrosis Rash Seborrhoea Pruritus Dermatitis	
Renal and urinary disorders			Polyuria
Reproductive system and breast disorders	Breast discomfort Metrorrhagia	Amenorrhoea Menstrual disorders	Breast cyst Cervical dysplasia
	Vaginal haemorrhage Dysmenorrhea Menstruation irregular	Pelvic pain Ovarian cyst Vulvovaginal dryness Vaginal discharge	Galactorrohoea Vulvovaginal pruritus
General disorders and administration site conditions		Fatigue Oedema peripheral	

Investigations	Weight increased	Transaminases increased Blood bilirubin increased Blood creatine phosphokinase increased Gamma-Glutamyltransferase increased Blood triglycerides increased	Weight decreased

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There have been no reports of serious deleterious effects from overdose. Symptoms that may occur in this case are nausea, vomiting and slight vaginal bleeding. There are no antidotes and further treatment should be symptomatic.

Drospirenone however is a spironolactone analogue which has antimineralocorticoid properties. Serum potassium and sodium, and evidence of metabolic acidosis, should be monitored in cases of overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Hormonal contraceptives for systemic use, progestogens ATC code: G03AC10

Mechanism of action

<Invented name> is a progestogen-only-pill which contains the progestogen drospirenone, derived from spironolactone.

In a therapeutic dosage, drospirenone also possesses antiandrogenic and mild antimineralocorticoid properties. It has no estrogenic, glucocorticoid and antiglucocorticoid activity. This gives drospirenone a pharmacological profile closely resembling the natural hormone progesterone.

There are indications from clinical studies that for combined hormonal contraceptives containing 3 mg drospirenone and 0.02 mg ethinylestradiol, the mild antimineralocorticoid properties result in a mild antimineralocorticoid effect.

Pharmacodynamic effects

The contraceptive effect of <Invented name> is achieved primarily by inhibition of ovulation. Drospirenone exhibits a strong anti-gonadotropic activity inhibiting follicular stimulation and ovulation by suppression of the luteinising hormone (LH). In addition, drospirenone has an effect on the cervix increasing the viscosity of the cervical mucus. Drospirenone also exerts progestational effects on the endometrium, which becomes thinner.

Clinical efficacy and safety

The ovulation inhibition potential of <Invented name> (drospirenone 4 mg non-micronized administered daily for 24 days) as reflected by the ovarian activity [follicular growth, endogenous estradiol and progesterone serum concentrations (Hoogland score)] in comparison to 0.075 mg of desogestrel administered daily for 28 days over two treatment cycles was assessed in a randomized, open-label Phase II study conducted in 60 healthy young women. In cycle 1, no ovulation was observed in either treatment, whereas one ovulation was observed for <invented name> and one for 0.075 mg of desogestrel group in cycle 2.

In a Phase II study performed in 130 women, <Invented name> maintained the inhibition of ovulation in spite of four fixed scheduled delayed intakes of 24 hours each on day 3, 6, 11 and 22.

In two multicenter Phase III European clinical trials, one single-arm study and one controlled study *vs.* desogestrel 0.075 mg, 1596 women have been treated for 9 up to 13 consecutive cycles with <Invented name> and 341 with desogestrel for 9 months. In the pooled analysis of these two studies the following Pearl Indexes were calculated:

Pearl Index (18-45 years of age), user + method failure: 0.73 (upper limit 95% confidence interval 1.43).

Pearl Index (18-35 years of age), user + method failure: 0.93 (upper limit 95% confidence interval 1.84). In a single arm multicenter Phase III clinical trial performed in 39 US sites, the efficacy population consisted of 953 females ≤35 years of age with 5,547 evaluable cycles. During these cycles, 17 (1.8 %) pregnancies were reported (irrespectively of confirmation by urine and serum pregnancy tests at the study site) leading to a Pearl Index (95% CI) of 4.0 (2.3, 6.4).

Bleeding pattern

The bleeding pattern during use of <Invented name> was assessed in a 9-month comparative, double blind trial vs desogestrel 0.075 mg, used continuously.

The occurrence of a withdrawal bleeding (defined as a bleeding starting during the 4 hormone-free days of <Invented name> lasting for up to 8 consecutive days), was highest – occurring in less than 40% - during the first cycles and decreased with time. After 9 months of use, a withdrawal bleeding was recorded in less than 20% of users.

The mean number of bleeding/spotting days in the <Invented name> group vs the desogestrel group during the cycles 2-4 was 13.1 ± 13.0 vs 16.9 ± 16.9, respectively. The mean number of bleeding/spotting days during cycles 7-9, was 9.7 ± 10.4 vs 10.8 ± 13.3, respectively.

In the same study, the proportion of subjects without any bleeding/spotting (amenorrhea) during cycles 24 was 20,1% for <Invented name> and 13,5% for desogestrel. The proportion of subjects with amenorrhea increased in cycles 7-9 to 26,7% for <Invented name> and to 32,1% in the desogestrel group.
The number of subjects with prolonged bleeding (>10 consecutive days) for <Invented name> vs desogestrel was 18,1% and 26,1 %, respectively, during cycles 2-4 and 9,1% and 16,7%, respectively, during cycles 7-9.
The rate of subjects who withdrew from the study due to bleeding related adverse events was 3.3 % in the <Invented name> group and 6.6 % in the desogestrel group.
Paediatric population
A phase III study was conducted in Europe to evaluate tolerability, safety and acceptability of <Invented name>. 103 adolescents were included in a 6-cycle core part and 7 additional cycles (extension phase) for a total of 13 cycles, <Invented name> was well tolerated and accepted by the subjects.
Bleeding pattern with <Invented name> was assessed and data were generally consistent with those from the Phase 3 studies in adults. <Invented name> was associated with a decrease in the percentage of subjects experiencing bleeding or spotting over time.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Orally administered drospirenone is rapidly and almost completely absorbed. Maximum concentrations of <Invented name> active substance in plasma of about 28 ng/ml are reached at about 3-4 h after single ingestion.
Concomitant ingestion of food has no influence on the extent of absorption of drospirenone.
The pharmacokinetics of <Invented name> after single and repeated dose has been studied in comparison with the marketed product containing 3 mg of micronized drospirenone in combination with ethinyl estradiol.
After multiple dose administration, the relative bioavailability of <Invented name> was 76.51% for $AUC_{t,ss}$.
The accumulation ratio expressed by Rac (AUC) was 1.9256 while it was 2.7684 for the combined product.
These findings indicate that the total exposure to drospirenone is lower for <Invented name> than for the combined product on the market in a cycle of 28 days.

Distribution
Drospirenone is 95% to 97% bound to serum albumin and does not bind to sex hormone binding globulin (SHBG) or corticosteroid binding globulin (CBG). The mean apparent volume of distribution of drospirenone is approximately 4 l/kg.

Biotransformation
Drospirenone is extensively metabolized after oral administration. Two major non-pharmacologically active metabolites in the plasma are the acid form of drospirenone, generated by opening of the lactone ring, and the 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate, both of which are formed without involvement of the P450 system.

Drospirenone is also subject to oxidative metabolism catalyzed by CYP3A4. In vitro, drospirenone is capable to inhibit weakly to moderately the cytochrome P450 enzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Elimination

After oral administration, plasma drospirenone levels decrease with a terminal half-life of 32 h.

The metabolic clearance rate of drospirenone in serum is 1.5 ± 0.2 ml/min/kg. Drospirenone is excreted only in trace amounts in unchanged form. The metabolites of drospirenone are excreted with the faeces and urine at an excretion ratio of about 1.2 to 1.4.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of oral drospirenone is dose proportional following single doses ranging from 1-10 mg.

Steady-state conditions

During a treatment cycle, maximum steady-state concentrations of drospirenone in serum of about 40 ng/ml are reached after about 7 days of treatment. Plasma drospirenone levels accumulate by a factor of about 2 as a consequence of the ratio of terminal half-life and dosing interval.

Special populations

Effect of renal impairment

No studies have been conducted to evaluate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of <Invented name>. However, steady-state serum drospirenone levels in women under treatment with a COC containing drospirenone with mild renal impairment (creatinine clearance CLcr, 50-80 mL/min) were comparable to those of women with normal renal function. The serum drospirenone levels were on average 37% higher in women with moderate renal impairment (CLcr, 30 - 50 mL/min) compared to those in women with normal renal function. Drospirenone treatment was also well tolerated by women with mild and moderate renal impairment. Drospirenone treatment did not show any clinically significant effect on serum potassium concentration.

Effect of hepatic impairment

No studies have been conducted to evaluate the effect of hepatic disease on the pharmacokinetics of <Invented name>. However, steroid hormones may be poorly metabolized in women with impaired liver function.

In a single dose study in women taking a COC containing drospirenone, oral clearance (CL/F) was decreased approximately 50 % in volunteers with moderate hepatic impairment as compared to those with normal liver function. The observed decline in drospirenone clearance in volunteers with moderate hepatic impairment did not translate into any apparent difference in terms of serum potassium concentrations. Even in the presence of diabetes and concomitant treatment with spironolactone (two factors that can predispose a patient to hyperkalemia) an increase in serum potassium concentrations above the upper limit of the normal range was not observed. It can be concluded that drospirenone is well tolerated in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B).

Ethnic groups

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of drospirenone between Japanese and Caucasian women have been observed.

5.3 Preclinical safety data

In laboratory animals, the effects of drospirenone were confined to those associated with the recognized pharmacological action. In particular, reproduction toxicity studies revealed embryotoxic and fetotoxic effects in animals which are considered as species specific. At exposures exceeding those in users of drospirenone, effects on sexual differentiation were observed in rat fetuses but not in monkeys.

Environmental risk assessment studies have shown that drospirenone may pose a risk for the aquatic environment as reproductive effects in fish were evident at 0.087 ug/L (the LOEC). (See section 6.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

White active film-coated tablets:

Tablet core:

Microcrystalline cellulose

Lactose

Silica, colloidal anhydrous (E551) Magnesium

stearate (E470b)

Tablet coat:

Poly(vinyl alcohol)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Talc (E553b)

Green placebo film-coated tablets:

Tablet core:

Lactose monohydrate

Maize starch

Povidone

Silica, colloidal anhydrous (E551) Magnesium

stearate (E470b)

Tablet coat:

Hypromellose (E464)

Triacetin

Polysorbate 80 (E433)

Titanium dioxide (E171)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Yellow Iron Oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Transparent PVC-PVDC/Aluminium or PVC-PE-PVDC/Aluminium blister containing 28 film-coated tablets (24 white active film-coated tablets and 4 green placebo film-coated tablets).

Pack sizes: calendar-packs containing 1x28, 3x28, 6x28 and 13x28 film-coated tablets.

In addition to the carton box, a carton case for the blister is enclosed. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

This medicinal product may pose a risk to the environment. (See section 5.3).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

{Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[To be completed nationally]>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

<[To be completed nationally]>

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<Date of first authorisation: {DD month YYYY}>

<Date of latest renewal: {DD month YYYY}>

<[To be completed nationally]>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

2023-06-13

<Detailed information on this medicinal product is available on the website of {name of MS/Agency}>

製品情報概要

1. 医薬品名

スリンダ 4 mg フィルムコーティング錠

2. 定性的定量的組成

白色の実薬フィルムコーティング錠:

1 錠中ドロスピレノン 4 mg を含有する。

緑色のプラセボフィルムコーティング錠:

本剤は活性物質を含有しない。

既知の効果を有する賦形剤:

1 錠中に乳糖 17.5 mg を含有する白色の実薬フィルムコーティング錠である。

1 錠中に乳糖 (一水和物として) 55.5 mg を含有する緑色のプラセボフィルムコーティング錠である。

添加剤の全一覧については、6.1 を参照のこと。

3. 製剤形態

フィルムコーティング錠(錠剤)

実薬錠剤は、直径 5mm の、反対側に「E」と「D」の文字を入れた丸くて白い錠剤である。

プラセボ錠は、直径 5mm の、反対側に「E」と「4」の文字を入れた丸くて緑色の錠剤である。

4. 臨床に関する事項

4.1 治療適応症

避妊

4.2 用法・用量

用量

<Invented Name>の服薬方法

1 日 1 錠を 28 日間連日服用する。最初の 24 日間は 1 日 1 錠の白色実薬錠、翌日から 4 日間は 1 日 1 錠の緑色プラセボ錠を服用する。2 錠の間隔が常に 24 時間になるように、毎日ほぼ同じ時刻に錠剤を服用しなければならない。錠剤は、ブリスターパックに示された順に服用すること。週 7 日分の印がついたステッカーが提供されており、錠剤を飲み始めた日のシールを選び、ブリスターパックに貼ること。

治療の最初の錠剤は、月経出血の初日に服用すること。その後、錠剤の服用を継続する。前のパックを終了した直後から、錠剤の服薬を休むことなく、次のパックを開始する。

<Invented name> の開始方法

ホルモン避妊薬の使用歴なし（過去 1 ヵ月間）

錠剤の服用は、女性の自然周期の 1 日目（月経出血の初日）から始めなければならない。その際、追加の避妊法は必要ない。

第 1 トリメスターの中絶後

第 1 トリメスターの中絶後速やかに<Invented name>を開始することが推奨される。その場合、追加の避妊法を用いる必要はない。

分娩後または第 2 トリメスターの中絶後

<Invented name>による避妊は、出産後または第 2 トリメスターの中絶後 21～28 日の間に開始することが推奨される。開始が遅れて<Invented name>による避妊を開始した場合は月経が戻る前であれば、妊娠を除外するために最初の 1 週間は追加の避妊法を用いるべきである。授乳中の女性については、4.6 を参照のこと。

配合ホルモン避妊薬(混合型経口避妊薬(COC)、膣リングまたは経皮パッチ)からの変更

できれば前回の COC の最後の実薬錠剤（活性物質を含む最後の錠剤）の翌日、又は膣リング又は経皮パッチの抜去日に<Invented name>を開始すべきである。このような場合には、追加の避妊法は必要ない。

また、遅くとも、以前の配合ホルモン避妊薬の定期的な錠剤なし、膣リングなし、経皮パッチなし又はプラセボ錠剤期間の翌日に<Invented name>を開始することもあるが、最初の 7 日間は、追加のバリア法による避妊が推奨される。

プロゲストーゲン単剤（POP、注射、インプラント）又はプロゲストーゲン放出子宮内システムからの変更

他の POP からいつでも切り替えることができ、前の POP を中止してから 24 時間以内に、その翌日から<Invented name>を開始すべきである。インプラント又は子宮内システムについては、抜去した同日に切り替えることも可能である。注射用避妊薬から切り替える場合、次の注射が予定されていた日から<Invented name>を開始すべきである。

錠剤の飲み忘れの管理

錠剤は 24 時間ごとに服用すること。服用の遅れが 24 時間以内の場合は、避妊効果の低下はない。思い出したらすぐに錠剤を服用し、通常の時間にさらに錠剤を服用すること。

実薬錠の服用の遅れが 24 時間を超えた場合は、避妊効果が低下する可能性があり、その後 7 日間はコンドームなどのバリア法の使用を考慮する必要がある。飲み忘れた錠剤は、2 錠を同時に服用することになっても、気が付いたときにすぐに服用すること。その後、通常の時間に錠剤を服用し続ける。

<Invented name>服用開始後 1 週間目に錠剤を飲み忘れ、錠剤を飲み忘れる前の週に性交を行った場合は、妊娠の可能性を考慮すること。

錠剤服用 3 週目に錠剤を飲み忘れた場合、ホルモンフリーの 4 日間がすぐに来るため、避妊の信頼性低下のリスクが差し迫っている。しかし、錠剤の服用スケジュールを調整することで、避妊効果の低下を防ぐことができる。服用者は、2 錠を同時に服用することになっても、気がついた時点で最後に飲み忘れた錠剤をすぐに服用すること。その後、通常の時間に実薬の錠剤を服用し続ける。次に、現在のブリスターパックが終了したら、間を置かずに直ちに次のブリスターパックを開始すること。この場合、使用者はプラセボ錠剤を服用せず、次のブリスターパックの実薬錠の服用に直接移ることを勧める。

（緑色の）プラセボ錠を飲み忘れた場合は、追加の服薬を不要とできる。ただし、意図せずに実薬錠の服用間隔を延ばすことを避けるために、飲み忘れたプラセボ錠を破棄する必要がある。

消化管障害時の注意

重度の消化管障害（嘔吐、下痢など）の場合、吸収が完全でない可能性があり、追加の避妊法を使用するべきである。

錠剤を服用してから 3～4 時間以内に嘔吐または下痢が生じた場合は、できるだけ早く新しい(代替)錠剤を服用すべきである。新しい錠剤は、可能であれば錠剤服用の通常の時間から 24 時間以内に服用すべきである。24 時間以上経過した場合は、4.2「飲み忘れた錠剤の管理」で示した助言に従う。通常の錠剤の服用スケジュールを変更したくない場合は、別のブリスターパックから余分な錠剤を服用する必要がある。

小児集団

<INVENTED NAME>の安全性および有効性は、生殖可能年齢の女性において確立されている。

18 歳未満と 18 歳以上の使用者では、安全性と有効性は同じであると予想される。初潮前の使用は適応とならない。

投与方法

経口

4.3 禁忌

POP である<Invented name>は、以下にあげる条件のいずれかがある場合には使用すべきではない。<Invented name>使用中に初めて症状が現れた場合は、直ちに使用を中止すること。

活動性の静脈血栓塞栓性障害

重度の肝疾患を有する又は既往歴（肝機能値が正常に戻っていないもの）

重度の腎不全又は急性腎不全

既知又は疑われる性ステロイド感受性の悪性腫瘍

診断未確定の腟出血

有効成分又はいずれかの添加物に対する過敏症

4.4 特別な警告および使用上の注意

以下にあげる病態/危険因子のいずれかが認められる場合、<Invented name>のベネフィットを各女性の潜在的リスクと比較検討し、話し合ってから<Invented name>の使用を開始するか決定すべきである。これらの病態が新たに発現又は悪化、増悪した場合、主治医に連絡すること。その後、医師は<Invented name>の使用を中止すべきか決定すべきである。

高カリウム血症

DRSP は、K 保持作用を有するアルドステロン拮抗薬である。ほとんどの場合、K 値の上昇は予想されない。しかしながら、腎不全を有し、治療前の血清 K 値が基準範囲上限にある女性で、K 保持性医薬品(4.5 参照)を併用している場合、最初の治療周期中に血清 K 値をチェックすることが推奨される。

循環器障害

疫学研究からは、プロゲストーゲン単独製剤と心筋梗塞又は脳血栓塞栓症のリスク増大との関連を示すエビデンスはほとんどない。むしろ、心血管イベント及び脳イベントのリスクは、加齢、高血圧及び喫煙の増加と関係している。高血圧症の女性では、プロゲストーゲン単独製剤により脳卒中のリスクが僅かに増強されることがある。

統計的に有意ではないが、一部の研究では、プロゲストーゲン単独製剤の使用に関連して VTE のリスクが僅かに上昇する可能性があることが示されている。一般的に知られている VTE の危険因子には、個人の既往歴若しくは家族歴の陽性（兄弟又は比較的若い年齢で VTE を発症した親）、年齢、肥満、長期の安静、又は大手術若しくは大外傷がある。

動脈若しくは静脈の血栓性の症状又はその疑いがある場合は、直ちに治療を中止すべきである。手術又は疾患による長期の安静においては、<Invented name>の中止を考慮すべきである。

骨代謝

<Invented name>による治療は、E2 の血清中濃度を低下させ、初期卵胞期に相当する濃度に達する。E2 の血清中濃度の低下が、骨密度に臨床的に重要な影響を及ぼすかどうかは、現在のところ不明である。骨密度の喪失は、骨成長の重要な時期である思春期及び成人期初期に特に懸念される。この集団における骨密度の減少が、後年の骨量のピークを低下させ、骨折のリスクを増大させるかどうかは不明である。

乳がん

54 件の疫学研究からのメタアナリシスでは、現在経口避妊薬を使用している女性（主に卵胞ホルモン-黄体ホルモン製剤を使用）において、乳がんと診断される相対リスクが僅かに上昇する（RR = 1.24）ことが報告された。COC 使用中止後 10 年間の経過中に、過剰リスクは徐々に消失する。40 歳未満の女性では乳がんはまれであるため、現在及び最近の COC 使用者における乳がんの診断数の増加は、乳がんのリスク全体の中では小さい。プロゲストーゲン単独製剤の使用者で乳がんと診断されるリスクは、COC のリスクと同程度である可能性がある。しかしながら、プロゲストーゲン単独製剤のエビデンスは COC に比べて少数例であり、確定的ではない。これらの試験から因果関係を示すエビデンスは得られていない。ここで観察されたリスク増加の傾向は、経口避妊薬使用者でより早期に乳がんが診断されていること、経口避妊薬の生物学的作用又はその両方による可能性がある。経口避妊薬の使用者で診断された乳がんは、経口避妊薬を使用したことがない人で診断されたがんよりも臨床的に進行度が低い傾向がある。

その他の腫瘍

まれに、肝臓の良性腫瘍、更にごくまれに肝臓の悪性腫瘍がホルモン物質の使用者で報告されている。個別症例では、これらの腫瘍は生命を脅かす腹腔内出血を引き起こしている。重度の上腹部痛、肝腫大又は腹腔内出血の徴候が生じた場合には、鑑別診断において肝腫瘍を考慮すべきである。

異所性妊娠

子宮外妊娠に対する従来のプロゲストーゲン単独ピルによる保護は、配合経口避妊薬ほど良好ではなく、プロゲストーゲン単独ピルの使用中に排卵が頻発することと関連している。<Invented name>が一貫して排卵を阻害するものの、女性が無月経又は腹痛を呈する場合は、子宮外妊娠を鑑別診断において考慮すべきである。

肝機能

黄疸が発現した場合は、<Invented name>の投与を中止すること。肝機能障害患者では、ステロイドホルモンの代謝が低下することがある。急性又は慢性の肝機能障害は、肝機能のマーカーが正常に戻り、<Invented name>の因果関係が除外されるまで、<Invented name>の使用の中止を必要とすることがある。

糖尿病

黄体ホルモン剤は末梢インスリン抵抗性及び耐糖能に影響を及ぼす可能性があるが、<Invented name>などの POP を使用中の糖尿病患者において治療処方を変更する必要性を示すエビデンスはない。しかし、糖尿病患者では、使用開始後数ヵ月間は注意深く観察すべきである。血管病変を有する糖尿病患者には特に注意が必要である。

その他の病態

<Invented name>の使用中に持続性高血圧を発症した場合、又は著明な血圧上昇に降圧療法が十分に奏効しない場合は、<Invented name>の中止を考慮すること。

他のホルモン系避妊薬と同様に、特に妊娠性肝斑の既往歴のある女性では、ときに肝斑が生じることがある。肝斑の傾向がある女性は、<Invented name>を服用している間は日光や紫外線への曝露を避けるべきである。

抑うつ気分と抑うつは、ホルモン避妊薬使用の望ましくない作用としてよく知られている(4.8 節参照)。うつ病は重篤になることがあり、自殺行動や自殺の危険因子としてよく知られている。治療開始直後に出現する気分の変化および抑うつ症状の場合は、担当医に連絡するよう女性に助言すべきである。

妊娠中及び性ステロイド使用中の双方で以下の状態が報告されているが、黄体ホルモン剤の使用との関連は確立されていない：黄疸及び/又は胆汁うっ滞に関連するそう痒症、胆石形成、ポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群、シデナム舞踏病、妊娠ヘルペス、耳硬化症関連難聴、（遺伝性）血管浮腫。

実薬錠 1 錠中に乳糖無水物 17.50 mg、プラセボ錠 1 錠中に乳糖一水和物 55.50 mg を含有する。ガラクトース不耐症、ラクターゼ欠損症、グルコース-ガラクトース吸収不良などまれに認められる遺伝性の疾患がある患者は、この薬を服用すべきではない。

健康診断・受診

<Invented name>の開始又は再開に先立ち、病歴（家族歴を含む）を聴取し、妊娠を否定しなければならない。血圧を測定し、禁忌(4.3 節参照)及び警告(4.4 節参照)に基づいて身体検査を行うべきである。また、使用者向けパンフレットをよく読んで、アドバイスを遵守するよう使用者に指導すること。検査の頻度と性質は、確立された診療ガイドラインに基づいて、個々の使用者に適応すべきである。

使用者には、経口避妊薬では HIV 感染症（エイズ）やその他の性感染症を予防できないことを伝えるべきである。

月経出血パターンの変化

<Invented name>(5.1 参照) を含む排卵を阻害するホルモン避妊薬の使用中に、月経出血パターンの乱れが生じることがある。

出血が非常に頻繁で不規則な場合は、別の避妊法を考慮すべきである。症状が持続する場合は、器質的原因を除外すべきである。服薬中の無月経の管理は、指示どおりに服用したかどうかによって異なり、妊娠検査も含まれる。

妊娠した場合には服薬を中止すること。

効果減弱

例えば、錠剤の服用忘れ(4.2 参照)、胃腸障害(4.2 参照)又は併用薬(4.5 参照)がある場合には、POPs の有効性が低下する可能性がある。

臨床検査

避妊ステロイドの使用は、肝臓、甲状腺、副腎及び腎機能の生化学的パラメーター、コルチコステロイド結合グロブリン及び脂質/リポタンパク質分画のような（キャリア）タンパク質の血清濃度、炭水化物代謝のパラメーター及び凝固及び線溶のパラメーターを含む特定の臨床検査の結果に影響する可能性がある。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の形態の相互作用

他の医薬品が<Invented name>に及ぼす影響

<Invented name>とミクロソーム酵素を誘導する他の医薬品との間で相互作用が起こり得る。その結果、性ホルモンのクリアランスが増加し、破綻出血及び/又は避妊の失敗に至ることがある。

管理

酵素誘導は、治療の数日後に既に観察できる。最大の酵素誘導は一般に数週間以内に見られる。薬物療法を中止した後、酵素誘導は約 4 週間持続することがある。

短期治療

酵素誘導薬による治療を受けている女性は、POP に加えてバリア法又は他の避妊法を一時的に用いるべきである。バリア法は、併用薬物療法の全期間及び中止後 28 日間使用しなければならない。

併用薬物療法が POP パックの実薬錠の終了後も続く場合、プラセボ錠は廃棄し、直ちに次の POP パックを開始すべきである。

長期使用

酵素誘導剤による長期治療を受けている女性では、別の信頼できる非ホルモン性の避妊法が推奨される。

文献では以下の相互作用が報告されている（主に配合経口避妊薬との併用であるが、ときに黄体ホルモン剤単独ピルとの併用もある）。

避妊ホルモンのクリアランスを増加させる薬物（酵素誘導による避妊効果の減弱）

例：バルビツール酸、ボセンタン、カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、リファンピシン、HIV 治療薬のリトナビル、ネビラピン及びエファビレンツ、フェルバメート、グリセオフルビン、オクスカルバゼピン、トピラマート、並びに生薬のセント・ショーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）を含む製品

避妊ホルモンのクリアランスに様々な効果を及ぼす薬物

性ホルモンと併用投与する場合、HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビル、ネルフィナビルなど）と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（ネビラピン、エファビレンツなど）及び/又は C 型肝炎ウイルス（HCV）製剤との併用（ボセプレビル、テラプレビルなど）の多くの組合せは、プロゲスチンの血漿中濃度を上昇又は低下させる可能性がある。これらの変化の影響は、場合によっては臨床的に重要である可能性がある。

したがって、併用する HIV/HCV 治療薬の添付文書を参照し、相互作用の可能性及び関連するあらゆる推奨事項を特定すべきである。何らかの疑問がある場合には、プロテアーゼ阻害薬又は非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬療法を受けている女性は、追加のバリア避妊法を用いるべきである。

避妊ホルモン(酵素阻害薬)のクリアランスを低下させる薬物

酵素阻害剤との潜在的相互作用の臨床的関連性はいまだ不明である。

アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾールなど）、ベラパミル、マクロライド系薬剤（クラリスロマイシン、エリスロマイシンなど）、ジルチアゼム及びグレープフルーツジュースなどの強力又は中等度の CYP3A4 阻害薬を併用投与すると、プロゲストーゲンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

強力な CYP3A4 阻害薬ケトコナゾールと 2 種類の DRSP 含有ホルモン製剤（DRSP 3 mg +E2 1.5 mg 及び DRSP 3mg +EE0.02 mg）との連日（10 日間）併用投与を評価した反復投与試験において、DRSP の AUC0-24hr はそれぞれ 2.3 倍及び 2.7 倍に増加した。

他の医薬品に対する<Invented name>の影響

ホルモン避妊薬は、他の特定の活性物質の代謝に影響を及ぼす可能性がある。したがって、血漿中及び組織中濃度はシクロスポリンなどでは上昇し、ラモトリギンなどでは低下する可能性がある。

オメプラゾール、シンバスタチン及びミダゾラムをマーカー基質とした in vitro 試験及び女性志願者を対象とした in vivo 相互作用試験に基づくと、ドロスピレノンと他の活性物質の代謝との相互作用が起こる可能性は低い。

薬力学的相互作用

公表データでは、腎不全を有さない患者において、ドロスピレノンと ACE 阻害薬又は NSAID の併用後の血清 K 値に対する有意な効果は示されなかった。ドロスピレノンとアルドステロン拮抗薬又は K 保持性利尿薬との併用については、検討されていない。この場合、最初の治療周期中に血清 K 値を検査すべきである(4.4 参照)。

4.6 妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠

<Invented name>は妊娠中に使用してはならない。

<Invented name>による治療中に妊娠が生じた場合は、それ以上の服薬を中止すべきである。

疫学研究では、妊娠前に DRSP を使用した女性から生まれた子供の先天異常のリスク増加も、又は妊娠中に不注意に DRSP を服薬した場合の催奇形性は特に示されていない。動物試験で生殖毒性が示されている(5.3 参照)これらの動物データに基づき、活性化合物のホルモン作用による望ましくない影響を除外することはできない。

授乳

わずかな量のドロスピレノンが母乳中に排泄される。なお、ドロスピレノンの胎児への 1 日投与量は母体投与量の 1%未満であることから、治療用量である<Invented name>では、母乳栄養の新生児/乳児への影響はないと予想される。これまでに得られているデータに基づくと、<Invented name>は授乳中にも使用してもよい。

受胎能

<Invented name>は、妊娠の予防に適応がある。

4.7 機械の運転・使用能力に及ぼす影響

<Invented name>では、機械の運転・使用能力への影響に関する研究は実施されていない。

経口ホルモン避妊薬の使用者では、運転能力および機械使用能力への影響は観察されていない。

4.8 好ましくない作用

出血パターンの変化は、臨床試験で高頻度に報告された副作用であった(5.1 参照)。

<ドロスピレノン>による 9 サイクルを超える長期臨床試験(女性 2700 例)において報告された主な副作用は、ざ瘡(3.8%)、子宮出血(2.9%)、頭痛(2.7%)および乳房痛(2.2%)であった。

副作用一覧表

<Invented name>の短期及び長期の臨床試験において報告されている副作用を下表に示す。

すべての副作用を器官別大分類および発現頻度により記載した:

器官別大分類（MedDRA version 17.1）	発現頻度		
	よく見られる（1～10%未満）	ときとして見られる（0.1～1%未満）	まれに見られる（0.01～0.1%未満）
感染症および寄生虫症		腟感染	
良性、悪性および詳細不明の新生物		子宮平滑筋腫	
血液およびリンパ系障害		貧血	
免疫系障害		過敏症	
代謝および栄養障害		食欲障害、高カリウム血症	
精神障害	リビドー障害、気分障害	不安症状、うつ病、抑うつ気分	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
眼障害			コンタクトレンズ不耐性
血管障害		ほてり、高血圧	
胃腸障害	悪心、腹痛	嘔吐、下痢、便秘	
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	脱毛症、多汗症、発疹、脂漏、そう痒症、皮膚炎	
腎および尿路障害			多尿
生殖系および乳房障害	乳房不快感、不正子宮出血、腟出血、月経困難症、不規則月経	無月経、月経障害、骨盤痛、卵巣嚢胞、外陰腟乾燥、腟分泌物	乳房嚢胞、子宮頸部上皮異形成、乳汁漏出症、外陰腟そう痒症
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、末梢性浮腫	
臨床検査	体重増加	トランスアミナーゼ上昇、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加	体重減少

疑われる副作用の報告

医薬品の認可後に疑われる副作用を報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には、付録 V に記載されている全国報告制度を介して、あらゆる疑われる副作用を報告するよう要請する。

4.9 過量投与

過量投与による重篤な副作用の報告はない。過量投与で起こり得る症状は、悪心、嘔吐及び軽度の腟出血である。解毒剤はなく、更なる治療は対症療法とすべきである。

しかしながら、ドロスピレノンは、抗ミネラルコルチコイド作用を有するスピロノラクトン類似体である。過量投与の場合は、血清 K 及び Na、並びに代謝性アシドーシスをモニターすべきである。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群:全身用ホルモン避妊薬、黄体ホルモン剤 ATC コード: G03AC10

作用機序

<Invented name>は、スピロノラクトン由来の黄体ホルモン剤ドロスピレノンを含有する黄体ホルモン剤のみのピルである。

また治療用量において、ドロスピレノンは抗アンドロゲン作用及び軽度の抗ミネラルコルチコイド作用を有するが、エストロゲン、グルココルチコイド及び抗グルココルチコイド活性はない。このことから、ドロスピレノンは天然ホルモンであるプロゲステロンに酷似した薬理学的プロファイルを示す。

3 mg のドロスピレノンと 0.02 mg のエチニルエストラジオールを含む併用ホルモン避妊薬については、軽度の抗ミネラルコルチコイド特性により、軽度の抗ミネラルコルチコイド作用がもたらされるという臨床試験からの示唆がある。

薬力学的作用

<Invented name>の避妊効果は、主に排卵の抑制によるものであり、ドロスピレノンは LH の抑制により、卵胞刺激及び排卵を阻害する強い抗ゴナドトロピン活性を示す。さらに、ドロスピレノンは子宮頸管に影響を与え、子宮頸管粘液の粘度を増加させ、ドロスピレノンは子宮内膜に黄体形成作用を発揮し、子宮内膜は薄くなる。

臨床的有効性及び安全性に関する資料

健常若年女性 60 例を対象とした無作為化非盲検第 II 相試験において、卵巣機能[卵胞発育、内因性エストラジオールおよびプロゲステロンの血清中濃度(Hoogland スコア)]に反映される<Invented name>の排卵阻害能(ドロスピレノン 4 mg、非微粉化、1 日 1 回、24 日間投与)を、デソ

ゲストレル 0.075 mg、1 日 1 回、28 日間投与と比較評価した。サイクル 1 では、いずれの処置においても排卵は認められなかったが、サイクル 2 では、<Invented name>では排卵が 1 例、デソゲストレル 0.075 mg 群では排卵が 1 例認められた。

女性 130 例を対象に実施された第 II 相試験において、<Invented name>は、3、6、11、22 日目にそれぞれ 24 時間ずつ 4 回の一定の予定摂取遅延にもかかわらず、排卵の抑制を維持した。

欧州の 2 件の多施設第 III 相臨床試験、1 件の単群試験、および 1 件の対照試験 vs.デソゲストレル 0.075 mg では、女性 1596 人が<発明の名称>を用いて 9 回、連続 13 サイクル、およびデソゲストレルを用いて 341 回、9 ヵ月間治療された。これら 2 試験の併合解析では、以下の Pearl Index を算出した:

Pearl Index (18～45 歳)、利用者+方法失敗:0.73(上限 95%信頼区間 1.43)。

Pearl Index (18～35 歳)、利用者+方法失敗:0.93(上限 95%信頼区間 1.84)。米国の 39 施設で実施された単一群多施設第 3 相臨床試験では、有効性対象母集団は、評価可能な 5547 サイクルの 35 歳以下の女性 953 例で構成された。これらのサイクルの間に、17(1.8%)の妊娠が(試験施設での尿および血清妊娠検査による確認の有無にかかわらず)報告され、真珠指数(95% CI)は 4.0(2.3、6.4)となった。

出血パターン

<Invented name>の使用中の出血パターンは、継続的に使用されるデソゲストレル 0.075mg に対する 9 カ月の比較二重盲検試験で評価した。

消退出血(<Invented name>の 4 ホルモン不使用日中に始まり、最長 8 日間連続する出血と定義)の発生率は、最初のサイクルの間に最も高く-40%未満-発生し、時間とともに減少した。9 ヵ月間の使用後、消退出血は使用者の 20%未満で記録された。

<Invented name>群とデソゲストレル群の 2～4 サイクル目の平均出血/スポット日数は、それぞれ 13.1±13.0 対 16.9±16.9 であった。サイクル 7～9 の間の出血/スポッティング日数の平均は、それぞれ 9.7±10.4 対 10.8±13.3 であった。

同試験において、サイクル 24 の間に出血/斑点(無月経)が全く認められなかった被験者の割合は、<Invented name>で 20,1%、デソゲストレルで 13,5%であった。無月経の被験者の割合は、サイクル 7～9 で<Invented name>では 26,7%に増加し、デソゲストレル群では 32,1%に増加した。

<Invented name> vs デソゲストレルの出血遷延(10 日以上連続)例数は、第 2～4 サイクルではそれぞれ 18,1%、26,1%、第 7～9 サイクルではそれぞれ 9,1%、16,7%であった。

出血関連の有害事象により試験を中止した被験者の割合は、<Invented name>群で 3.3%、デソゲストレル群で 6.6%であった。

小児集団

欧州において、<Invented name>の忍容性、安全性及び受容性の評価を目的とした第 III 相試験が実施された。103 名の青少年を 6 サイクルのコアパートに組み入れ、さらに 7 サイクル(延長期)を計 13 サイクル実施した<Invented name>は忍容性が良好であり、被験者に受け入れられた。

<Invented name>による出血パターンを評価したところ、成人を対象とした第 3 相試験のデータと概ね一致していた。<Invented name>は、出血または斑点を経験した被験者の割合の経時的な減少と関連していた。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

経口投与されたドロスピレノンは速やかにほぼ完全に吸収される。単回摂取後約 3～4 時間で、約 28ng/ml の血漿中の<Invented name>活性物質の最大濃度に達する。

食物の同時摂取は、ドロスピレノンの吸収の程度に影響を及ぼさない。

単回及び反復投与後の<Invented name>の薬物動態は、微粉化ドロスピレノン 3mg をとエチニルエストラジオールを配合した市販品と比較検討されている。反復投与後、<Invented name>の相対的バイオアベイラビリティは AUCt,ss に対して 76.51%であった。Rac (AUC)で表される蓄積比は 1.9256 であったが、配合剤では 2.7684 であった。これらの知見から、ドロスピレノンの総曝露量は、28 日の周期で市販されている配合剤よりも<Invented name>で低いことが示される。

分布

ドロスピレノンは血清アルブミンに 95～97%結合し、性ホルモン結合グロブリン(SHBG)またはコルチコステロイド結合グロブリン(CBG)には結合しない。ドロスピレノンの見かけの分布容積の平均は約 4 l/kg である。

生体内変換

ドロスピレノンは経口投与後に広範囲に代謝される。血漿中の 2 つの主要な非薬理活性代謝物は、ラクトン環の開環によって生成されるドロスピレノンの酸型、および 4,5-ジヒドロ-ドロスピレノン-3-硫酸であり、いずれも P450 系の関与なしに生成される。

ドロスピレノンはまた、CYP3A4 によって触媒される酸化的代謝を受ける。in vitro において、ドロスピレノンは、チトクローム P450 酵素である CYP1A1、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を弱～中程度に阻害することができる。

消失

経口投与後、血漿ドロスピレノン量は終末半減期 32 時間で低下する。

血清中のドロスピレノンの代謝クリアランス速度は 1.5±0.2 ml/min/kg である。ドロスピレノンは未変化体のまま微量しか排泄されない。ドロスピレノンの代謝物は、糞及び尿とともに排泄され、排泄率は約 1.2～1.4 である。

直線性/非直線性

経口ドロスピレノンの薬物動態は、1～10 mg の範囲の単回投与後に用量比例性を示す。

定常状態

治療サイクルの間、約 7 日間の治療後に、約 40 ng/ml の血清中のドロスピレノンの定常状態の最大濃度に達する。血漿ドロスピレノン量は、終末半減期と投与間隔の比の結果、約 2 倍に蓄積する。

特別な集団

腎障害の影響

<Invented name>の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価する試験は実施されていない。しかしながら、軽度の腎障害(クレアチニンクリアランス CLcr、50～80 mL/min)を伴うドロスピレノンを含む COC で治療中の女性における定常状態の血清ドロスピレノン量は、腎機能が正常な女性の量と同等であった。血清ドロスピレノン量は、腎機能が正常な女性と比較して、中等度腎機能障害(CLcr、30～50 mL/分)の女性で平均 37%高かった。ドロスピレノン投与は、軽度および中等度の腎機能障害の女性にも忍容性が良好であった。ドロスピレノン投与は、血清カリウム濃度に対して臨床的に有意な影響を示さなかった。

肝障害の影響

<Invented name>の薬物動態に及ぼす肝疾患の影響を評価する試験は実施されていない。しかし、肝機能が低下している女性では、ステロイドホルモンの代謝が悪いことがある。

ドロスピレノンを含む COC を服用している女性を対象とした単回投与試験では、中等度の肝機能障害を有する志願者では、肝機能正常者と比較して経口クリアランス(CL/F)が約 50%低下した。中等度の肝機能障害を有する志願者において観察されたドロスピレノンクリアランスの低下は、血清カリウム濃度に関する見かけ上の差にはつながらなかった。糖尿病があり、スピロノラクトンを併用(高カリウム血症の素因となりうる 2 つの因子)した場合でも、正常範囲の上限を超える血清カリウム濃度の上昇は認められなかった。ドロスピレノンは、軽度または中等度の肝障害(Child-Pugh B)患者において忍容性が良好であると結論できる。

民族集団

ドロスピレノンの薬物動態について、日本人女性と白人女性との間に臨床的に重要な差異は認められていない。

5.3 非臨床安全性データ

実験動物では、ドロスピレノンの作用は、認められた薬理作用に関連する作用に限られていた。特に、生殖毒性試験では、動物種特異的と考えられる動物での胚毒性および胎仔毒性影響が明らかになった。ドロスピレノンの使用者の曝露量を超える曝露量では、ラット胎児に性分化への影響が認められたが、サルでは認められなかった。

環境リスク評価試験は、ドロスピレノンが 0.087 ug/L(LOEC)で魚類における生殖影響が明らかであったことから、水生環境に対してリスクをもたらす可能性があることを示している。(6.6 参照)

6. 医薬の詳細

6.1 添加物一覧

白色の実薬フィルムコーティング錠:

錠剤コア:

結晶セルロース

乳糖

シリカ、無水コロイド(E551) ステアリン酸マグネシウム(E470b)

錠剤コート:

ポリ(ビニルアルコール)

二酸化チタン(E171)

マクロゴール

タルク(E553b)

緑色のプラセボフィルムコーティング錠:

錠剤コア:

乳糖一水和物

トウモロコシデンプン

ポビドン

シリカ、無水コロイド(E551) ステアリン酸マグネシウム(E470b)

錠剤コート:

ヒプロメロース(E464)

トリアセチン

ポリソルベート 80 (E433)

二酸化チタン(E171)

インジゴカルミンアルミニウム湖(E132)

黄酸化鉄(E172)

6.2 非互換性

該当なし。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管上の注意事項:

25℃ 以下に保管すること。

6.5 容器の性質及び内容物

フィルムコーティング錠 28 錠(白色活性フィルムコーティング錠 24 錠、緑色プラセボフィルムコーティング錠 4 錠)を含有する透明 PVC-PVDC/アルミニウム又は PVC-PE-PVDC/アルミニウムブリスター。

パックサイズ:1x28、3x28、6x28 および 13x28 フィルムコーティング錠を収めたカレンダーパック。

パック箱に加えて、ブリスター用のパックケースを同封する。すべてのパックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄上の特別注意

この医薬品は、環境にリスクを与える可能性がある。(5.3 参照)。

未使用の医薬品または廃棄物は、各国の要求に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

{名称と住所}

<{電話}>

<{ファックス}>

<{電子メール}>

<[全国完成予定]>

8. 製造販売承認番号

<[全国完成予定]>

9. 認可の最初の認可/更新日

<初回認可日: {DD 月 YYYY}>

<最新更新日: {DD 月 YYYY}>

<[全国完成予定]>

10. 本文の改訂日

2023-06-13

<本医薬品の詳細な情報は、{MS/Agency の名称}のウェブサイトで入手可能である>

スリンダ錠28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.7 同種同効品一覧表

あすか製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

表

表 1.7-1. 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として経口避妊薬を選択し、下表にまとめた。なお、本剤と同一成分であるドロスピレノンを含有する薬剤（ヤーズ配合錠、ヤーズフレックス配合錠）が市販されているが、これらは避妊の適応を有していないため選択しなかった。

表 1.7-1. 同種同効品一覧表

販売名	スリンダ錠 28	マーベロン 21 マーベロン 28	アンジュ 21 錠 アンジュ 28 錠	トリキュラー錠 21 トリキュラー錠 28	シンフェーズ T28 錠
一般名	ドロスピレノン	デソゲストレル エチニルエストラジオール	レボノルゲストレル エチニルエストラジオール	レボノルゲストレル エチニルエストラジオール	ノルエチステロン エチニルエストラジオール
会社名	あすか製薬株式会社	オルガノン株式会社	あすか製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	科研製薬株式会社
効能又は効果	避妊	避妊	避妊	避妊	避妊
添付文書改訂日	—	2023 年 3 月	2021 年 6 月	2020 年 6 月	2022 年 6 月

P0444-B5
＊＊2023年3月改訂（第3版）
＊2021年9月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
872549

	マーベロン®21	マーベロン®28
承認番号	21100AMY00154000	21100AMY00155000
販売開始	2005年4月	2006年12月

貯法：室温保存
有効期間：3年

経口避妊剤

デソゲストレル・エチニルエストラジオール錠

マーベロン®21
マーベロン®28

処方箋医薬品

MARVELON® 21, 28 Tablets

ORGANON

注意－医師の処方箋により使用すること

経口避妊剤は、HIV感染（エイズ）及び他の性感染症（例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、腟トリコモナス症、B型肝炎等）を防止するものではないこと、これらの感染防止にはコンドームの使用が有効であることを服用者に十分に説明すること。
なお、必要に応じ、性感染症検査の実施を考慮すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
2.2 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。］［8.8-8.10参照］
2.3 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。］［8.8、8.10参照］
2.4 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。］［11.1.1参照］
2.5 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。］［8.6、9.1.1、9.1.5、11.1.1参照］
2.6 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。］［11.1.1参照］
2.7 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。］［9.1.9、11.1.1参照］
2.8 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病網膜症等）［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。］［11.1.1参照］
2.9 血栓性素因のある女性［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。］［11.1.1参照］
2.10 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。］［11.1.1参照］
2.11 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。］［8.5、11.1.1参照］
2.12 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］
2.13 肝腫瘍のある患者［症状が増悪することがある。］
2.14 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。］［11.1.1参照］
2.15 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。］［9.1.10、11.1.1参照］
2.16 耳硬化症の患者［症状が増悪することがある。］
2.17 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。］
2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4.1、9.4.3、9.5.1参照］
2.19 授乳婦［9.6参照］
2.20 骨成長が終了していない可能性がある女性［骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		マーベロン®21／28共通	マーベロン®28のみ
有効成分（1錠中）	デソゲストレル	0.15 mg	含有せず
	日局　エチニルエストラジオール	0.03 mg	含有せず
添加剤		パレイショデンプン、ポビドン、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、トコフェロール、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク	トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、食用青色2号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

販売名	マーベロン®21／28共通	マーベロン®28のみ
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	緑色のフィルムコーティング錠［プラセボ錠］
錠数	21錠	7錠
識別コード	TR5 ☆ORGANON	KH2 ☆ORGANON
外形等		
	重量（mg）・直径（mm）・厚さ（mm） 66　5.0　2.9	重量（mg）・直径（mm）・厚さ（mm） 65　5.0　2.8

4. 効能又は効果

避妊

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、他の経口避妊剤の投与が適当でないと考えられる場合に投与を考慮すること。レボノルゲストレル等の経口避妊剤と比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告がある。［15.1.1参照］
5.2 経口避妊剤使用開始1年間の飲み忘れを含めた一般的使用における失敗率は9%との報告がある。［17.3参照］

6. 用法及び用量

〈21錠製剤〉
1日1錠を毎日一定の時刻に計21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。同様の方法で、避妊する期間繰り返し投与する。
〈28錠製剤〉
1日1錠を毎日一定の時刻に白色錠を21日間連続経口投与し、続けて緑色錠を7日間、合計28日間連続投与する。次周期以降は、消退出血の有無にかかわらず、引き続き白色錠より投与を開始し、28日間連続投与する。したがって、1周期目の投与開始よ

り休薬期間は一切とらない。通常、緑色錠服用中に月経（消退出血）が発来する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 服用開始日

経口避妊剤を初めて服用する場合、月経第1日目から服用を開始すること。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠する可能性があるため、飲みはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用すること。

7.3 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等を十分指導すること。万一飲み忘れがあった場合（28錠製剤の緑色錠を除く）、翌日までに気付いたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。2日以上連続して飲み忘れがあった場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。

なお、飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。

7.4 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合

7.4.1 21錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合

前に服用していた薬剤をすべて服用し7日間の休薬の後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

7.4.2 28錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合

前に服用していた薬剤をすべて服用後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

8. 重要な基本的注意

8.1 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

本剤服用者に対しても、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。[11.1.1参照]

8.2 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。[11.1.1参照]

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

8.3 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。[11.1.1参照]

8.4 本剤服用者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1参照]

・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。

8.5 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。[2.11、11.1.1参照]

8.6 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増大するとの報告がある。従って、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.1、9.1.5、11.1.1参照]

8.7 本剤の投与にあたっては、服用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。また、投与中は6ヵ月毎の検診を行うこと。

8.8 本剤投与開始前及び投与中は、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。1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.2参照]

8.9 乳癌の検査は、服用者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4参照]

8.10 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腟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。[2.2、2.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 40歳以上の女性（ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

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。[2.5、8.6、11.1.1参照]

9.1.2 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。[8.8参照]

9.1.3 乳癌の既往歴のある女性

乳癌が再発するおそれがある。[8.9参照]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。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。[8.9参照]

9.1.5 喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

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。[2.5、8.6、11.1.1参照]

9.1.6 肥満の女性

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。[11.1.1参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ女性

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。[11.1.1参照]

9.1.8 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。[11.1.1参照]

9.1.9 心臓弁膜症の患者（ただし、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には投与しないこと）

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。[2.7、11.1.1参照]

9.1.10 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者

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。[2.15、11.1.1参照]

9.1.11 耐糖能の低下している女性（糖尿病患者及び耐糖能異常の女性）

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.12 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

9.1.13 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。

9.1.14 てんかん患者

症状が増悪することがある。

9.1.15 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。[2.12参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

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。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[2.18、9.5.1参照]

9.4.2 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、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること。

9.4.3 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。[2.18、9.5.1参照]

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

9.5 妊婦

9.5.1 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。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.3参照]

9.5.2 卵胞ホルモン製剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膣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、児の成長後膣上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

9.6 授乳婦
授乳中の女性には投与しないこと。他の避妊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。[2.19参照]

10. 相互作用
本剤の成分であるデソゲストレルは、主に肝代謝酵素CYP2C9、CYP2C19に、その活性代謝物である3-ケトデソゲストレルはCYP3A4により代謝される。また、本剤の成分であるエチニルエストラジオールは、主にCYP3A4により代謝される。

10.2 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。
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。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱することがある。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。	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	経口避妊剤との併用でラモトリギンの血中濃度が減少したとの報告があるので、ラモトリギン維持用量投与中に本剤を投与開始又は中止する場合は、ラモトリギンの用量調節を考慮すること。	肝におけるラモトリギンのグルクロン酸抱合が促進される。
モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIV感染症治療薬 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 リトナビル ダルナビル 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 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
エファビレンツ		デソゲストレルの活性代謝物であるエトノゲストレルの血中濃度が低下する。
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。
HCV感染症治療薬 アスナプレビル	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。
＊＊ グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル	ALT上昇のリスクが増加するおそれがある。	機序不明
フルコナゾール イトラコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	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増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は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。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（頻度不明）
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。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.1-8.6、9.1.1、9.1.5-9.1.10参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	
眼		視力障害	網膜血流障害による視力障害
肝臓		肝機能異常、AST上昇、ALT上昇	黄疸
代謝		ナトリウムや体液の貯留による浮腫、体重増加	
生殖系		不正性器出血（破綻出血、点状出血）、帯下、月経過多、月経痛、性交痛、リビドー減退	
乳房	乳房痛	乳房緊満（感）	乳汁漏出
循環器		期外収縮、血圧上昇、動悸	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、食欲減退、胸やけ、腹部膨満感	
呼吸器		咽頭痛、咳嗽	
精神神経系	頭痛	めまい、眠気	抑うつ、いらいら感、片頭痛
＊＊皮膚		ざ瘡、湿疹、そう痒感、色素沈着[注]、紅斑	脱毛、血管性浮腫
筋骨格		腰痛、下肢痛、肩こり、手指のこわばり	
その他		倦怠感、口渇、顔面浮腫、胸痛、白血球減少、アルドステロン上昇	

注）長時間太陽光を浴びないよう注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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が併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国での疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、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。また、1995年～1996年にデソゲストレルを含む経口避妊剤はレボノルゲストレル等の経口避妊剤に比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告（レボノルゲストレル等の経口避妊剤による静脈血栓症の患者が1年間で1万人当たり1人であるのに対してデソゲストレルを含む経口避妊剤では2人になる）がある。ちなみに、妊娠による静脈血栓の発症は1年間で1万人当たり6人といわれている。[5.1参照]

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、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。

＊＊**15.1.4** 外国で、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人女性に経口投与した場合、消化管からの吸収は速やかで、活性代謝物である3-ケト-デソゲストレル及びエチニルエストラジオールの血清中濃度は投与後約2時間で最高値に達する。また、反復投与した場合、3-ケト-デソゲストレル及びエチニルエストラジオールの血清中濃度はほぼ15日目に定常状態に達し、21日投与後の消失相半減期はそれぞれ22.0、23.7時間であった[1]。

表　21日間連続経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC (pmol・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (pmol/mL)	T_{max} (hr)
3-ケト-デソゲストレル	97.2 ± 36.8	22.0 ± 9.6	12.12 ± 5.49	1.2 ± 0.6
エチニルエストラジオール	11.7 ± 3.3	23.7 ± 8.8	1.18 ± 0.32	1.1 ± 0.6

16.5 排泄

健康成人女性に^{3}H-標識デソゲストレルとエチニルエストラジオールを経口投与した場合、投与後8日目までに尿中には約48%、糞中には約35%が排泄された[2]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

避妊を希望する女性992例について実施された臨床試験において、薬剤に起因すると判定された妊娠が1例みられ、避妊効果は99.9%、延べ服用周期（14,088周期）におけるPearl indexは0.085であった[3)-5)]。避妊を希望する女性1,011例（14,378周期）中、副作用が報告されたのは、258例（25.5%）で、主なものは、悪心119例（11.8%）、乳房痛85例（8.4%）、頭痛59例（5.8%）、不正性器出血24例（2.4%）、嘔吐23例（2.3%）、倦怠感12例（1.2%）、下痢11例（1.1%）、腹痛10例（1.0%）であった。また、臨床検査値の異常が報告されたものは、AST上昇及びALT上昇2例、白血球数減少1例、アルドステロン上昇1例の計4例であった。

17.3 その他

各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）は以下のとおりである[6]。[5.参照]

方法	理想的な使用① (%)	一般的な使用② (%)
経口避妊剤	0.3	9
レボノルゲストレル放出IUS	0.2	0.2
銅付加IUD	0.6	0.8
コンドーム	2	18
リズム法	0.4～5	24
女性避妊手術	0.5	0.5
男性避妊手術	0.10	0.15
避妊せず	85	85

IUS：子宮内システム　IUD：子宮内避妊用具

①：選んだ避妊法を正しく続けて使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合

②：選んだ避妊法を使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合（経口避妊剤については、飲み忘れを含めた場合の失敗率）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は排卵抑制作用を主作用とし、子宮内膜変化による着床阻害作用及び頸管粘液変化による精子通過性阻害等により避妊効果を発揮する。

18.2 排卵抑制作用

本剤の連続服用により、血中の黄体・卵胞ホルモン値は一定に保持される。その結果、脳下垂体前葉ゴナドトロピン分泌の生理的パターンが阻害され、ゴナドトロピン分泌の減少により、排卵が抑制される[7)-9)]。

18.3 子宮内膜の性状変化による着床阻害作用

本剤の連続服用により、子宮内膜の性状が変化し、その結果、受精卵の着床が阻害される[9)]。

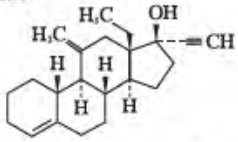
18.4 子宮頸管粘液の変化による精子通過性阻害作用

本剤の連続服用により、子宮頸管粘液の性状や組成の変化が起こり、子宮腔内への精子の通過性が阻害される[7)-9)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 デソゲストレル

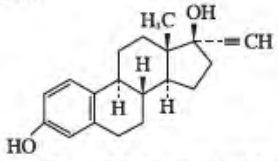
一般名：デソゲストレル（Desogestrel）
化学名：(+) -17α-Ethynyl-18-methyl-11-methylene-4-estren-17-ol
分子式：$C_{22}H_{30}O$
分子量：310.47
構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。
アセトン、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルに溶けやすく、ヘキサンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
融点：110～112℃

19.2 エチニルエストラジオール

一般名：エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
化学名：19-Nor-17α-pregna-1,3,5 (10) -triene-20-yne-3,17-diol
分子式：$C_{20}H_{24}O_2$
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℃

20. 取扱い上の注意

本剤は小児の手の届かない場所に保管すること。

22. 包装

〈マーベロン®21〉
210錠　[21錠（PTP）× 10]
1,050錠 [21錠（PTP）× 50]
〈マーベロン®28〉
280錠　[28錠（PTP）× 10]
1,400錠 [28錠（PTP）× 50]

23. 主要文献

23.1 主要文献

1) 水野正彦ほか．日本不妊学会誌．1991; 36: 35-48.
2) Viinikka L, et al. Acta Endocrinol. 1980; 93: 375-9.
3) 水野正彦ほか．産科と婦人科．1990; 57: 2507-32.
4) 高木繁夫ほか．基礎と臨床．1991; 25: 2807-16.
5) 水野正彦ほか．産科と婦人科．1992; 59: 149-59.
6) Hatcher RA, et al. Contraceptive Technology. Twentieth Revised Edition. NewYork: Ardent Media; 2011
7) Cullberg G, et al. Acta Obst Gynecol Scand. 1982; Suppl. 111: 29-38.
8) Mall-Haefeli M, et al. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1984; 44: 177-9.
9) Viinikka L, et al. Acta Endocrinol. 1976; 83: 429-38.

23.2 参考資料

23.2.1 安全性

(1) 腫瘍に関する事項

・Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer：Lancet, 347：1713-1727, 1996
・WHO：Int J. Cancer, 55：228-236, 1993
・Ursin, G. et al.：Lancet, 344：1390-1394, 1994
・Ye, Z. et al.：Int J. Epidemiol., 24：19-26, 1995
・Thomas, D. B. et al.：Am. J. Epidemiol., 144：281-289, 1996
・小川　重男ら：必修産婦人科学　改訂第4版，p.390，p.395-396，南江堂，1996
・Edmondson, H. A. et al.：N. Engl. J. Med., 294：470-472, 1976
・Neuberger, J. et al.：Br. Med. J., 292：1355-1357, 1986
・プリンシプル産科婦人科学婦人科編，p.618-623，メジカルビュー社，1987
・乳癌検診（日本対ガン協会編，社会保険出版社，1984）
・乳癌集団検診の手引き（乳癌研究会編，篠原出版，1987）
・乳癌の診断と治療（医薬ジャーナル，1995）
・Becker, T. M. et al.：Int. J. Epidemiol., 23：913-922, 1994
・Parazzini, F. et al.：Br. J. Cancer, 77：838-841, 1998
・Zondervan, K. T. et al.：Br. J. Cancer, 73：1291-1297, 1996
・永井　宣隆：臨婦産，51：429-436，1997
・Chie, W-C. et al.：Int. J. Cancer, 77：219-223, 1998
・Rooks, J. B. et al.：JAMA, 242：644-648, 1979
・Corfman, P. A.：Contraception, 37：433-455, 1988
・Mays, E. T. et al.：Semin. Liver Dis., 4：147-157, 1984
・Forman, D. et al.：Br. Med. J., 292：1357-1361, 1986
・WHO：Int. J. Cancer, 43：254-259, 1989
・The Collaborative MILTS (Multi-centre International Liver Tumor Study)：Contraception, 56：275-284, 1997

(2) 心血管系に関する事項

・WHO：Lancet, 346：1575-1582, 1995
・Spitzer, W. O. et al.：Br. Med. J., 312：83-88, 1996
・WHO：Lancet, 348：498-505, 1996
・WHO：Lancet, 348：505-510, 1996
・Petitti, D. B. et al.：N. Engl. J. Med., 335：8-15, 1996
・WHO：Lancet, 349：1202-1209, 1997
・Lewis, M. A. et al.：Contraception, 56：129-140, 1997
・WHO Special Program of Research：Br. J. Obstet. Gynaecol., 98：1117-1128, 1991
・Jespersen, J. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol., 163：396-403, 1990
・Layde, P. M. et al.：Lancet, I：541-546, 1981
・Stadel, B. V.：N. Engl. J. Med., 305：672-677, 1981
・風間　睦美：Biomedical Perspectives, 6：85-89, 1997
・Bloemenkamp, K. W. M. et al.：Lancet, 346：1593-1596, 1995
・丸山　征郎：血栓と循環，4：21-23，1996
・野島　順三ら：臨床病理，46：1181-1187，1998
・Robinson, G. E. et al.：Br. Med. J., 302：269-271, 1991
・Vessey, M. P. et al.：Br. Med. J., 3：123-126, 1970
・篠木　信敏ら：medicina, 33：1308-1310, 1996
・Gibbs, N. M.：Br. J. Surg., 45：209-236, 1957
・Kawasaki, T. et al.：Thrombosis Res., 79：147-151, 1995
・高木　繁夫ら：綜合臨床，34：1115-1119，1985
・Jain, A. K. et al.：Studies in Family Planning, 8：50-54, 1977
・「デソゲストレル又はゲストデン含有の経口避妊薬に関する欧州医薬品委員会（CPMP）声明（Position Statement）」，CPMP/374/96，1996年4月17日
・櫻川　信男ら：臨床血栓止血学，p.231，医歯薬出版，1994
・脇坂　行一ら：病態血液学，p.477，南江堂，1978
・Farley, T. M. M. et al.：Contraception, 57：211-230, 1998
・Heinemann, L. A. J. et al.：Br. Med. J., 315：1502-1504, 1997

(3) 次世代への影響に関する事項

・安田　佳子ら：医学のあゆみ，98：537-538，1976
・安田　佳子ら：医学のあゆみ，99：611-612，1976
・Takasugi, N. et al.：J. Natl. Cancer Inst., 33：855-865, 1964
・守　隆夫：医学のあゆみ，95：599-602，1975
・Huggins, G. R. et al.：Fertil. Steril., 54：559-573, 1990
・Corfman, P. A.：Contraception, 37：433-455, 1988
・Heinonen, O. P. et al.：N. Engl. J. Med., 296：67-70, 1977
・Harlap, S. et al.：Obstet. Gynecol., 55：447-452, 1980
・Savolainen, E. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol., 140：521-524, 1981
・Ferencz, C. et al.：Teratology, 21：225-239, 1980
・Rothman, K. J. et al.：Am. J. Epidemiol., 109：433-439, 1979
・常見　邦順ら：基礎と臨床，24：4737-4756，1990
・原田　滋雄ら：薬理と治療，19：S965-S999，1991
・Kwarta, Jr. R. F. et al.：応用薬理，42：327-340，1991
・影山　明彦ら：日獨医報，36：284-299，1991
・先天異常調査20年のあゆみ：日本母性保護医協会，1993
・東京都立病産院における先天異常出産モニタリング調査
・Li, D. K. et al.：Teratology, 51：30-36, 1995
・Kim, M. R. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol., 172：1042-1043, 1995
・石塚　直隆：日本内分泌学会雑誌，38：443-449，1962
・Carr, D. H. et al.：Can. Med. Assoc. J., 103：343-348, 1970
・Lauritsen, J. G.：Acta Obstet. Gynecol. Scand., 54：261-264, 1975
・Dhadial, R. K. et al.：Lancet, II：20-21, 1970
・Boue, J. et al.：Teratology, 12：11-26, 1975
・松永　英：産婦人科治療，32：88-93，1976
・Harlap, S. et al.：Teratology, 31：381-387, 1985
・Depue, R. H. et al.：J. Natl. Cancer Inst., 71：1151-1155, 1983
・Henderson, B. E. et al.：Int. J. Cancer, 23：598-602, 1979
・Brown, L. M. et al.：Cancer Res., 46：4812-4816, 1986

・Moss, A. R. et al. : Am. J. Epidemiol., 124 : 39-52, 1986

(4) 妊娠機能に関する事項

・Woutersz, T. B. : J. Reprod. Med., 26 : 615-620, 1981
・Royal College of General Practitioners Oral Contraceptives and Health, p.71-77, Pitman Medical, London, 1974
・Mosher, W. D. et al. : Fertil. Steril., 56 : 192-193, 1991
・Chasan-Taber, L. et al. : Am. J. Epidemiol., 146 : 258-265, 1997

(5) その他

・厚生省医薬品副作用情報, No.28, 33-35, 1977
・Fisch, I. R. et al. : JAMA, 237 : 2499-2503, 1977
・Schwartman J. A. et al. : Rev. Bras. Oto-Rino-Laringol., 41 : 46-50, 1975
・Drill, V. A. : Am. J. Obstet. Gynecol., 119 : 165-174, 1974
・Orellana-Alcalde, J. M. et al. : Lancet, II : 1278-1280, 1966
・Koide, S. S. et al. : J. Reprod. Med., 15 : 214-224, 1975
・Nilsson, S. : Contraception, 17 : 131-139, 1978
・吉本　雅昭ら：ホルモンと臨床, 44 : 597-605, 1996
・Chasan-Taber, L. et al. : Circulation, 94 : 483-489, 1996
・Godsland, I. F. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 74 : 64-70, 1992
・二宮　涼子ら：臨床皮膚科, 48 : 281-283, 1994
・降旗　謙一ら：最新医学, 35 : 2522-2527, 1980
・Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edition, p.176, p.1450, 1977
・岡田　弘二：ステロイド療法のあり方　産婦人科領域, p.171, 金芳堂, 1982
・Zimmerman, A. W. : Neurol. Clin. 4 : 853-861, 1986
・Burckhardt, P. : Hormone Res., 6 : 321-328, 1975
・Crook, D. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 158 : 1612-1620, 1988
・Frey, B. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 26 : 505-511, 1984
・Abernethy, D. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 35 : 792-797, 1984
・セレギリン塩酸塩添付文書
・シクロスポリン添付文書
・Reimers, D. et al. : Prax. Pneumol., 25 : 255-262, 1971
・Back, D. J. et al. : Contraception, 21 : 135-143, 1980
・Back, D. J. et al. : Br. J. Pharmacol., 69 : 441-452, 1980
・Back, D. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 25 : 527-532, 1988
・Crawford, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 30 : 892-896, 1990
・Back, D. J. et al. : J. Steroid. Biochem., 16 : 407-413, 1982
・テルビナフィン塩酸塩添付文書
・ブセレリン酢酸塩添付文書
・Steel, J. M. : J. Fam. Plan. Doctors, 3 : 77-78, 1978
・ネルフィナビルメシル酸塩添付文書
・Ouellet, D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46 : 111-116, 1998
・ネビラピン添付文書
・檜垣　祐子：今日の治療指針, p713, 医学書院, 1999
・Van Vange, N. et al. : Contraception, 41 : 345-352, 1990
・野口　實：日産婦誌, 40 : 14-20, 1988
・Schatz, D. L. et al. : Can. Med. Assoc. J., 99, 882-886, 1968
・今釜　秀一ら：臨床眼科, 41 : 751-753, 1987
・Beral, V. et al. : Br. Med. J., 318 : 96-100, 1999
・Mostad, S. B. et al. : Lancet, 350 : 922-927, 1997
・Royal College of General Practitioners : Oral Contraceptives and Health, p.31, Pitman Medical, London, 1974
・Bray, R. S. : Contraception, 13 : 417-425, 1976
・Keller, A. J. et al. : Obstet. Gynecol., 49 : 83-91, 1977
・Gerretsen, G. et al. : Contraception, 22 : 25-29, 1980
・Baker, D. A. et al. : Contraception, 32 : 377-382, 1985
・Bisset, L. R. et al. : Contraception, 38 : 573-578, 1988
・Baker, D. A. et al. : Contraception, 39 : 119-124, 1989
・Scanlan, J. M. et al. : Psychoneuroendocrinology, 20 : 281-287, 1995

23.2.2 有効性

(1) 避妊効果に関する事項

・Hatcher, R. A. et al. : Contraceptive Technology : Twentieth Revised Edition. New York : Ardent Media, : p. 779-861, 2011
・Morris, S. E. et al. : Contraception, 20 : 61-69, 1979
・Chowdhury, V. et al. : Contraception, 22 : 241-247, 1980
・Sparrow, M. J. : N. Z. Med. J., 100 : 102-105, 1987

(2) 人工妊娠中絶に関する資料

・平成9年母体保護統計報告（厚生省大臣官房統計情報部人口動態統計課）
・毎日新聞人口問題調査会（第23回全国家族計画世論調査報告書より改編）
・Determinants of contraceptive use
・United Nations : Demographic Yearbook 1996版. ©1998

(3) 副効用に関する資料

・The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : N. Engl. J. Med., 316 : 650-655, 1987
・Narod, S. A. et al. : N. Engl. J. Med., 339 : 424-428, 1998
・The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study : JAMA, 249 : 1596-1599, 1983
・The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : JAMA, 257 : 796-800, 1987
・Schlesselman, J. J. : Hum. Reprod., 12 : 1851-1863, 1997
・Royal College of General Practitioners : Oral Contraceptives and Health, p.22, p.61, Pitman Medical, London, 1974
・Connel, E. B. et al. : J. Reprod. Med., 29 : 513-523, 1984
・Lanes, S. F. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 166 : 956-961, 1992
・Vessey, M. et al. : J. Biosoc. Sci., 8 : 373-427, 1976
・Westrom, L. : Am. J. Obstet. Gynecol., 138 : 880-892, 1980
・Rubin, G. L. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 144 : 630-635, 1982
・Brinton, L. A. et al. : Am. J. Epidemiol., 113 : 203-214, 1981

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

オルガノン株式会社　カスタマーサポートセンター
東京都港区南青山1-24-3
フリーダイヤル 0120-095-213

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

オルガノン株式会社
東京都港区南青山1−24−3

© 2023 Organon group of companies. All rights reserved.

ASKA

**2021年6月改訂（第2版）
*2020年6月改訂

日本標準商品分類番号
872549

経口避妊剤
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠

処方箋医薬品

アンジュ®21錠
アンジュ®28錠
ANGE®21 TABLETS, 28 TABLETS

承認番号	21錠	22100AMX01782
	28錠	22100AMX01783
販売開始	21錠	2002年4月
	28錠	1999年9月

貯　　法：室温保存
有効期間：4年6カ月

注意－医師の処方箋により使用すること

経口避妊剤は、HIV感染（エイズ）及び他の性感染症（例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、膣トリコモナス症、B型肝炎等）を防止するものではないこと、これらの感染防止には、コンドームの使用が有効であることを服用者に十分説明すること。
なお、必要に応じ、性感染症検査の実施を考慮すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
2.2 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。］［8.8-8.10参照］
2.3 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。］［8.8、8.10参照］
2.4 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。］［11.1.1参照］
2.5 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。］［8.6、9.1.1、9.1.5、11.1.1参照］
2.6 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。］［11.1.1参照］
2.7 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。］［9.1.9、11.1.1参照］
2.8 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。］［11.1.1参照］
2.9 血栓性素因のある女性
［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。］［11.1.1参照］
2.10 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。］［11.1.1参照］
2.11 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。］［8.5、11.1.1参照］
2.12 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］
2.13 肝腫瘍のある患者
［症状が増悪することがある。］
2.14 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。］［11.1.1参照］
2.15 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。］［9.1.10、11.1.1参照］
2.16 耳硬化症の患者
［症状が増悪することがある。］
2.17 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。］
2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4.1、9.4.3、9.5.1参照］
2.19 授乳婦［9.6参照］
2.20 骨成長が終了していない可能性がある女性
［骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名		アンジュ21錠、アンジュ28錠			
有効成分		赤褐色	白色	黄色	赤色（アンジュ28錠のみ）
	レボノルゲストレル（1錠中）	0.050mg	0.075mg	0.125mg	プラセボ
	日局エチニルエストラジオール（1錠中）	0.030mg	0.040mg	0.030mg	
添加剤		乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、マクロゴール6000、沈降炭酸カルシウム、カルナウバロウ、サラシミツロウ			
		グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄		グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	赤色102号

3.2 製剤の性状

販売名	アンジュ21錠		アンジュ28錠	
剤形	糖衣錠			
色	赤褐色錠6錠、白色錠5錠、黄色錠10錠		赤褐色錠6錠、白色錠5錠、黄色錠10錠、赤色錠7錠	
外形	表	側面	裏	
				
	直径約5.7mm　厚さ約3.7mm　質量87mg			
識別コード	TZ361		TZ341	

4. 効能又は効果
避妊

5. 効能又は効果に関連する注意
経口避妊剤使用開始1年間ののみ忘れを含めた一般的使用における失敗率は9%との報告がある。［17.3参照］

6. 用法及び用量

〈アンジュ21錠〉

1周期目は1日1錠を毎日一定の時刻に赤褐色錠から開始し、指定された順番に従い21日間連続経口投与し、7日間休薬する。

2周期目は、1周期服用開始29日目より1周期目と同様に赤褐色錠から1日1錠を21日間連続投与し、7日間休薬する。

3周期目以降は2周期目と同様に投与する。

〈アンジュ28錠〉

1周期目は1日1錠を毎日一定の時刻に赤褐色錠から開始し、指定された順番に従い28日間連続経口投与する。

2周期目は、1周期服用開始29日目より1周期目と同様に赤褐色錠から1日1錠を28日間連続投与し、3周期目以降は2周期目と同様に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 服用開始日

経口避妊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、のみはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

7.3 本剤の投与にあたってはのみ忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。万一のみ忘れがあった場合（28錠製剤の赤色錠を除く）、翌日までに気づいたならば直ちにのみ忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。

2日以上連続してのみ忘れがあった場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。なお、のみ忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。

7.4 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合

7.4.1 21錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合

前に服用していた薬剤をすべて服用し7日間の休薬の後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

7.4.2 28錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合

前に服用していた薬剤をすべて服用後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

8. 重要な基本的注意

8.1 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

本剤服用者に対しても、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。[11.1.1参照]

8.2 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。[11.1.1参照]

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

8.3 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。[11.1.1参照]

8.4 本剤服用者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1参照]

・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。

8.5 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。[2.11、11.1.1参照]

8.6 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増大するとの報告がある。したがって、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.1、9.1.5、11.1.1参照]

8.7 本剤の投与にあたっては服用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。また、投与中は6カ月毎の検診を行うこと。

8.8 本剤投与開始前及び投与中は、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。1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.2参照]

8.9 乳癌の検査は、服用者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4参照]

8.10 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腟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。[2.2、2.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 40歳以上の女性（ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

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。[2.5、8.6、11.1.1参照]

9.1.2 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。[8.8参照]

9.1.3 乳癌の既往歴のある女性

乳癌が再発するおそれがある。[8.9参照]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。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。[8.9参照]

9.1.5 喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

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。[2.5、8.6、11.1.1参照]

9.1.6 肥満の女性

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。[11.1.1参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ女性

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。[11.1.1参照]

9.1.8 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。[11.1.1参照]

9.1.9 心臓弁膜症の患者（ただし、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には投与しないこと）

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。[2.7、11.1.1参照]

9.1.10 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者

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。[2.15、11.1.1参照]

9.1.11 耐糖能の低下している女性（糖尿病患者及び耐糖能異常の女性）

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.12 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

9.1.13 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。
9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。
9.1.15 テタニーのある患者
症状が増悪することがある。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 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。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。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。[2.12参照]
9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）
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。
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 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。[2.18、9.5.1参照]
9.4.2 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、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること。
9.4.3 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。[2.18、9.5.1参照]
9.4.4 本剤の服用を中止して妊娠を希望する場合には、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。
9.5 妊婦
9.5.1 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。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.3参照]
9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膣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、児の成長後膣上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。
****9.6 授乳婦**
投与しないこと。他の避妊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。[2.19参照]

10. 相互作用
10.2 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 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。
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 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。
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	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。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤、 スルフォンアミド系製剤、 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
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	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
* HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	アタザナビルは本剤の代謝酵素（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増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は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。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（0.1%未満）

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。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.1-8.6、9.1.1、9.1.5-9.1.10参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	
眼			網膜血流障害による視力障害
肝臓		肝機能異常	黄疸等
電解質代謝		浮腫、体重増加	
子宮		不正性器出血（破綻出血、点状出血）、白帯下、下腹部痛	経血量変化、カンジダ腟炎
乳房		乳汁分泌、乳房痛、乳房緊満感、乳房萎縮、乳房腫大	
循環器		血圧上昇、動悸	
消化器	悪心、嘔吐	下痢、食欲不振、胃痛、便秘	口渇、口内炎、腹痛、食欲亢進
精神神経系	頭痛	眠気、神経過敏、めまい	抑うつ
皮膚		ざ瘡	色素沈着[注]
その他		肩こり、腰痛、倦怠感	冷感、しびれ、代償性鼻出血、熱感、総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇

注）長時間太陽光を浴びないよう注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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カ月間が特に高いとの報告がある。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、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。

15.1.4 外国で、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。

15.1.5 外国で、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人女性に本剤を単回投与したとき、血漿中レボノルゲストレル、エチニルエストラジオールは速やかに吸収され各用量とも1～1.5時間で最高血中濃度に達し、以後2相性の消失パターンを示し減少した。血漿中からの最終相消失半減期はレボノルゲストレルで10～26時間、エチニルエストラジオールで4～8時間であった。レボノルゲストレル／エチニルエストラジオールの配合比率にかかわらず、Cmax、AUCともほぼ用量依存性を示した。

錠剤	組成		Tmax	Cmax	$T_{1/2}$	$AUC_{0-\infty}$
赤褐色錠	LNG	0.050mg	1.0±0.4hr	1.5±0.9ng/mL	9.8±6.4hr	10.7±9.3ng･hr/mL
	EE	0.030mg	1.4±0.5hr	91±48pg/mL	7.6±4.1hr	616±159pg･hr/mL
白色錠	LNG	0.075mg	1.3±0.4hr	1.6±0.6ng/mL	26.3±22.1hr	20.1±15.3ng･hr/mL
	EE	0.040mg	1.5±0.3hr	104±33pg/mL	6.2±2.9hr	633±63pg･hr/mL
黄色錠	LNG	0.125mg	1.1±0.4hr	3.0±1.0ng/mL	18.8±3.2hr	30.1±14.5ng･hr/mL
	EE	0.030mg	1.3±0.4hr	77±23pg/mL	3.7±1.7hr	324±45pg･hr/mL

LNG：レボノルゲストレル　EE：エチニルエストラジオール　平均±標準偏差（各群 n=6）

16.1.2 連続投与

健康成人女性に1周期（21日間）連続投与したとき、レボノルゲストレル血漿中濃度は単回投与時より推測した濃度を大きく上回った。これはエチニルエストラジオール投与により誘導された性ホルモン結合性グロブリンによる影響と思われた。エチニルエストラジオール血漿中濃度については連続投与による薬物動態の変化は認められず、単回投与時と同様に推移した[1]。

		Tmax	Cmax	$T_{1/2}$	$AUC_{0-\infty}$
最終投与時	LNG	1.1±0.4hr	7.2±1.4ng/mL	27.6±4.6hr	194.6±69.6ng･hr/mL
	EE	1.6±0.5hr	102±33pg/mL	7.1±5.0hr	808±243pg･hr/mL

LNG：レボノルゲストレル　EE：エチニルエストラジオール　平均±標準偏差（n=7）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人女性5例に投与した結果、バイオアベイラビリティは、レボノルゲストレルで89～99%、エチニルエストラジオールで42～45%であった[2]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールともに90%以上[3]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 レボノルゲストレル

健康成人女性3例に^{14}C-レボノルゲストレルを経口投与し、尿中代謝物を検討した結果、主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった[4]（外国人データ）。

16.4.2 エチニルエストラジオール

卵巣又は子宮摘除女性13例に^{3}H-エチニルエストラジオールを経口又は静脈内投与し、尿中代謝物を検討した結果、エチニル化合物及び脱エチニル体が認められた[5]（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 レボノルゲストレル

健康成人女性5例に^{14}C-レボノルゲストレルを経口投与したときの尿中及び糞中累積排泄率は、投与7日後、それぞれ44.8±8.9%、31.6±8.2%（未変化体及び代謝物として）であった[4]（外国人データ）。

16.5.2 エチニルエストラジオール

健康成人女性3例に^{3}H-エチニルエストラジオールを経口投与したときの尿中累積排泄率は、投与8日後、18.1～45.4%（未変化体及び代謝物として）であった[6]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

総投与症例731例、解析対象症例690例9,638周期であった[7,8]。有効性評価症例676例（9,375周期）中、妊娠例は2例に認められ、パール指数は0.28であった。

副作用発現頻度は、解析対象690例9,638周期中29.42%

(203/690例) で、主な副作用は消化器症状17.54%、子宮・乳房系症状7.83%、頭痛7.83%等であった。

17.3 その他

各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）は以下のとおりである[9]。[5.参照]

方　法	理想的な使用※ (%)	一般的な使用※※ (%)
経口避妊剤	0.3	9
レボノルゲストレル放出IUS	0.2	0.2
銅付加IUD	0.6	0.8
コンドーム	2	18
リズム法	0.4～5	24
女性避妊手術	0.5	0.5
男性避妊手術	0.10	0.15
避妊せず	85	85

IUS：子宮内システム　IUD：子宮内避妊具
※　：選んだ避妊法を正しく続けて使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合
※※：選んだ避妊法を使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合（経口避妊剤については、のみ忘れを含めた場合の失敗率）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

下垂体からの黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌抑制による排卵抑制作用を主作用とし、子宮内膜変化による着床阻害作用、頸管粘液変化による精子通過阻害作用が加味されて避妊効果を発揮する[10)-13)]。

18.2 排卵抑制作用

健康成人女性7例に本剤を連続21日間投与し、血漿中LH、FSH濃度を投与開始時及び排卵相当期の前後に測定した。また、血漿中プロゲステロン濃度を投与開始時及び黄体期後期に相当する時期に測定した。その結果、排卵相当期の血漿中LH、FSH濃度は投与開始時と同程度に抑制されており、黄体期後期に相当する時期のプロゲステロン濃度も低値を示したことから、本剤は排卵を抑制することが確認された[1)]。

18.3 子宮内膜の性状変化による着床阻害作用

健康成人女性28例に本剤と同一の製剤を連続21日間投与し、投与2～21日目の間に子宮内膜の形態を観察した結果、子宮内膜の形態は正常月経周期と比較し、より早期の分泌期様変化と腺上皮の形成不全を示すなど、受精卵の着床に適さない変化が認められた[14)]（外国人データ）。

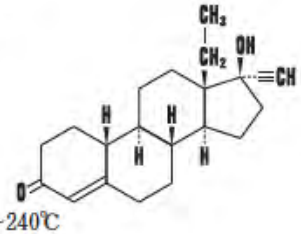
18.4 子宮頸管粘液の変化による精子通過阻害作用

健康成人女性6例に本剤と同一の製剤を連続21日間投与し、周期各時点における頸管粘液の性状及び粘液中の精子移動速度を非投与例と比較した。その結果、投与例の頸管粘液は密度の高い線維状構造で、非投与例の黄体期の所見に類似していた。また、投与例の精子移動速度は周期を通じて低値であった[12)]（外国人データ）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 レボノルゲストレル

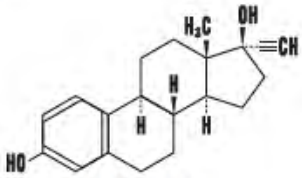
一般的名称：レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
化学名：18α-Homo-19-nor-17β-hydroxy-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one
分子式：$C_{21}H_{28}O_2$
分子量：312.45
性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
においはない。
テトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール（99.5）、アセトニトリル又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
化学構造式：



融点：234～240℃

19.2 エチニルエストラジオール

一般的名称：エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
化学名：19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol
分子式：$C_{20}H_{24}O_2$
分子量：296.40
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。
化学構造式：



融点：180～186℃又は142～146℃

22. 包装

〈アンジュ21錠〉
252錠［21錠(PTP)×12］
1,260錠［21錠(PTP)×60］
〈アンジュ28錠〉
84錠［28錠(PTP)×3］
336錠［28錠(PTP)×12］
1,680錠［28錠(PTP)×60］

23. 主要文献

1) 落合和徳他:臨床医薬.1990;6(12):2553-2572
2) 水野正彦他:臨床医薬.1991;7(3):579-616
3) Back,D.J.et al.:Contraception.1981;23(3):229-239
4) Orme,M.L'E.et al.:Clin.Pharmacokinet.1983;8(2):95-136
5) Sisenwine,S.F.et al.:Drug Metab.Dispos.1975;3(3):180-188
6) Williams,M.C.et al.:Steroids.1975;25(2):229-246
7) Hümpel,M.et al.:Contraception.1979;19(4):421-432
8) 水野正彦他:臨床医薬.1992;8(5):1033-1048
9) Hatcher,RA et al.:Contraceptive Technology:Twentieth Revised Edition.New York.Ardent Media.2011(改変)
10) 社内資料:Levonorgestrelの各種ホルモン作用およびラット生殖機能に及ぼす影響
11) 社内資料:経口活性型プロゲスターゲン、レボノルゲストレルの前臨床的生殖薬理学
12) Ulstein,M.et al.:Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl.1982;105:45-49
13) Edgren,R.A.et al.:J.Reprod.Fertil.Suppl.1968;5(Suppl.5):13-45
14) Brosens,I.et al.:New Considerations in Oral Contraception.Ed. Brosens,I.Biomedical Information Corporation,New York.1996: p.181-188
15) 安全性に関する参考資料 腫瘍に関する事項
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet.1996;347:1713-1727
- WHO:Int.J.Cancer.1993;55:228-236
- Ursin,G.et al.:Lancet.1994;344:1390-1394
- Ye,Z.et al.:Int.J.Epidemiol.1995;24:19-26
- Thomas,DB et al.:Am.J.Epidemiol.1996;144:281-289
- 小川重男ら:必修産婦人科学 改訂第4版(南江堂).1996:p.390, p.395-396
- Edmondson,HA et al.:N.Engl.J.Med.1976;294:470-472
- Neuberger,J.et al.:Br.Med.J.1986;292:1355-1357
- プリンシプル産科婦人科学婦人科編(メジカルビュー社).1987: p.618-623
- 乳癌検診(日本対ガン協会編、社会保険出版社).1984
- 乳癌集団検診の手引き(乳癌研究会編、篠原出版).1987
- 乳癌の診断と治療(医薬ジャーナル).1995
- Zondervan,KT et al.:Br.J.Cancer.1996;73:1291-1297
- Rooks,JB et al.:JAMA.1979;242:644-648
- Corfman,PA:Contraception.1988;37:433-455
- Mays,ET et al.:Semin.Liver Dis.1984;4:147-157
- Becker,TM et al.:Int.J.Epidemiol.1994;23:913-922
- Parazzini,F.et al.:Br.J.Cancer.1998;77:838-841

・永井宣隆:臨婦産.1997;51:429-436
・Chie,W-C et al.:Int.J.Cancer.1998;77:219-223
・Forman,D.et al.:Br.Med.J.1986;292:1357-1361
・WHO:Int.J.Cancer.1989;43:254-259
・The Collaborative MILTS(Multi-centre International Liver Tumor Study):Contraception.1997;56:275-284
16) 安全性に関する参考資料 心血管系に関する事項
・WHO:Lancet.1995;346:1575-1582
・Spitzer,WO et al.:Br.Med.J.1996;312:83-88
・WHO:Lancet.1996;348:498-505
・WHO:Lancet,1996;348:505-510
・Petitti,DB et al.:N.Engl.J.Med.1996;335:8-15
・WHO:Lancet.1997;349:1202-1209
・Lewis,MA et al.:Contraception.1997;56:129-140
・WHO Special Program of Research:Br.J.Obstet.Gynecol.1991;98:1117-1128
・Jespersen,J.et al.:Am.J.Obstet.Gynecol.1990;163:396-403
・Layde,PM et al.:Lancet.1981;1:541-546
・Stadel,BV:N.Engl.J.Med.1981;305:672-677
・風間睦美:Biomedical Perspectives.1997;6:85-89
・Bloemenkamp,KWM et al.:Lancet.1995;346:1593-1596
・丸山征郎:血栓と循環.1996;4:21-23
・野島順三ら:臨床病理.1998;46:1181-1187
・Robinson,GE et al.:Br.Med.J.1991;302:269-271
・Vessey,MP et al.:Br.Med.J.1970;3:123-126
・篠木信敏ら:medicina.1996;33:1308-1310
・Gibbs,NM:Br.J.Surg.1957;45:209-236
・Kawasaki,T.et al.:Thrombosis Res.1995;79:147-151
・高木繁夫ら:綜合臨床.1985;34:1115-1119
・Jain,AK et al.:Studies in Family Planning.1977;8:50-54
・櫻川信男ら:臨床血栓止血学(医歯薬出版).1994:p.231
・脇坂行一ら:病態血液学(南江堂).1978:p.477
・Farley,TMM et al.:Contraception.1998;57:211-230
・Heinemann,LAJ et al.:Br.Med.J.1997;315:1502-1504
17) 安全性に関する参考資料 次世代への影響に関する事項
・安田佳子ら:医学のあゆみ.1976;98:537-538
・安田佳子ら:医学のあゆみ.1976;99:611-612
・Takasugi,N.et al.:J.Nat.Cancer Inst.1964;33:855-865
・守　隆夫:医学のあゆみ.1975;95:599-602
・Huggins,GR et al.:Fertility & Sterility.1990;54:559-573
・Corfman,PA:Contraception.1988;37:433-455
・Heinonen,OP et al.:N.Engl.J.Med.1977;296:67-70
・Harlap,S.et al.:Obstet.Gynecol.1980;55:447-452
・Savolainen,E.et al.:Am.J.Obstet.Gynecol.1981;140:521-524
・Ferencz,C.et al.:Teratology.1980;21:225-239
・Rothman,KJ et al.:Am.J.Epidemiol.1979;109:433-439
・常見那順ら:基礎と臨床.1990;24:117-136
・原田滋雄ら:薬理と治療.1991;19:197-231
・Kwarta,Jr.RF et al.:応用薬理.1991;42:327-340
・影山明彦ら:日獨医報.1991;36:284-299
・先天異常調査20年のあゆみ(日本母性保護医協会).1993
・東京都立病産院における先天異常出産モニタリング調査
・Li,DK et al.:Teratology.1995;51:30-36
・Kim,MR et al.:Am.J.Obstet.Gynecol.1995;172:1042-1043
・石塚直隆:日本内分泌学会雑誌.1962;38:443-449
・Carr,DH et al.:Can.Med.Assoc.J.1970;103:343-348
・Lauritsen,JG:Acta Obstet.Gynecol.Scand.1975;54:261-264
・Dhadial,RK et al.:Lancet.1970;Ⅱ:20-21
・Boue,J.et al.:Teratology.1975;12:11-26
・松永　英:産婦人科治療.1976;32:88-93
・Harlap,S.et al.:Teratology.1985;31:381-387
・Depue,RH et al.:J.Natl.Cancer Inst.1983;71:1151-1155
・Henderson,BE et al.:Int.J.Cancer.1979;23:598-602
・Brown,L.M et al.:Cancer Res.1986;46:4812-4816
・Moss,AR et al.:Am.J.Epidemiol.1986;124:39-52
18) 安全性に関する参考資料 妊娠機能に関する事項
・Woutersz,TB:J.Reprod.Med.1981;26:615-620
・Royal College of General Practitioners:Oral contraceptives and health. London.Pitman Medical.1974:p.71-77
・Mosher,WD et al.:Fertility & Sterility.1991;56:192-193
・Chasan-Taber,L.et al.:Am.J.Epidemiol.1997;146:258-265
19) 安全性に関する参考資料 その他
・厚生省医薬品副作用情報.1977;No.28:33-35
・Crook,D.et al.:Am.J.Obstet.Gynecol.1988;158:1612-1620
・Schwartzman,JA et al.:Rev.Bras.Oto-Rino-Laringol.1975;41:46-50
・Drill,VA:Am.J.Obstet.Gynecol.1974;119:165-174
・Orellana-Alcalde,JM et al.:Lancet.1966;2:1278-1280
・Koide,SS et al.:J.Reprod.Med.1975;15:214-224
・Nilsson,S.:Contraception.1978;17:131-139
・吉本雅昭ら:ホルモンと臨床.1996;44:597-605
・Godsland,IF et al.:J.Clin.Endocrinol.Metab.1992;74:64-70
・二宮涼子ら:臨皮.1994;48:281-283
・降旗謙一ら:最新医学.1980;35:2522-2527
・Harrison's Principles of Internal Medicine,Eighth Edition.1977:p.176,p.1450
・岡田弘二:ステロイド療法のあり方 産婦人科領域(金芳堂).1982:p.171
・Zimmerman,AW:Neurol.Clin.1986;4:853-861
・Burckhardt,P.:Hormone Res.1975;6:321-328
・Frey,BM et al.:Eur.J.Clin.Pharmacol.1984;26:505-511
・Abernethy,DR et al.:Clin.Pharmacol.Ther.1984;35:792-797
・セレギリン塩酸塩添付文書
・シクロスポリン添付文書
・Reimers,D.et al.:Prax.Pneumol.1971;25:255-262
・Back,DJ et al.:Contraception.1980;21:135-143
・Back,DJ et al.:Br.J.Pharmacol.1980;69:441-452
・Back,DJ et al.:Br.J.Clin.Pharmacol.1988;25:527-532
・Crawford,P.et al.:Br.J.Clin.Pharmacol.1990;30:892-896
・Back,DJ et al.:J.Steroid.Biochem.1982;16:407-413
・テルビナフィン塩酸塩添付文書
・ブセレリン酢酸塩添付文書
・Steele,JM:J.Fam.Plan.Doctors.1978;3:77
・ネルフィナビルメシル酸塩添付文書
・Ouellet,D.et al.:Br.J.Clin.Pharmacol.1998;46:111-116
・ネビラピン添付文書
・檜垣祐子:今日の治療指針(医学書院).1999:p.713
・Van Vange,N.et al.:Contraception.1990;41:345-352
・野口　寶:日産婦誌.1988;40:14-20
・Schatz,DL et al.:Can.Med.Assoc.J.1968;99:882-886
・今釜秀一ら:臨床眼科.1987;41:751-753
・Chasan-Taber,L.et al.:Circulation.1996;94:483-489
・Beral,V.et al.:Br.Med.J.1999;318:96-100
・Mostad,SB et al.:Lancet.1997;350:922-927
・Royal College of General Practitioners:Oral contraceptives and health. London.Pitman Medical.1974:p.22-30
・Bray,RS:Contraception.1976;13:417-425
・Keller,AJ et al.:Obstet.Gynecol.1977;49:83-91
・Gerretsen,G.et al.:Contraception.1980;22:25-29
・Baker,DA et al.:Contraception.1985;32:377-382
・Bisset,LR et al.:Contraception.1988;38:573-578
・Baker,DA et al.:Contraception.1989;39:119-124
・Scanlan,JM et al.:Psychoneuroendocrinology.1995;20:281-287
20) 有効性に関する参考資料 避妊効果に関する事項
・Hatcher,RA et al.:Contraceptive Technology:Twentieth Revised Edition.New York.Ardent Media.2011:p.779-861
・Morris,SE et al.:Contraception.1979;20:61-69
・Chowdhury,V.et al.:Contraception.1980;22:241-247
・Sparrow,MJ:NZ.Med.J.1987;100:102-105
21) 有効性に関する参考資料 人工妊娠中絶に関する資料
・平成9年母体保護統計報告(厚生省大臣官房統計情報部人口動態統計課)
・毎日新聞人口問題調査会(第23回全国家族計画世論調査報告書より改編)
・Determinants of contraceptive use
・United Nations:Demographic Yearbook 1996版.1998
22) 有効性に関する参考資料 副効用に関する資料
・The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development:N.Engl.J.Med.1987;316:650-655
・Narod,SA et al.:N.Engl.J.Med.1998;339:424-428
・The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study:JAMA.1983;249:1596-1599
・The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development:JAMA.1987;257:796-800
・Schlesselman,JJ:Human Reproduction.1997;12:1851-1863
・Royal College of General Practitioners:Oral contraceptives and health. London.Pitman Medical.1974:p.22,p.61

・Connel,EB et al.:J.Reprod.Med.1984;29:513-523
・Lanes,SF et al.:Am.J.Obstet.Gynecol.1992;166:956-961
・Vessey,M.et al.:J.Biosoc.Sci.1976;8:373-427
・Weström,L.:Am.J.Obstet.Gynecol.1980;138:880-892
・Rubin,GL et al.:Am.J.Obstet.Gynecol.1982;144:630-635
・Brinton,LA et al.:Am.J.Epidemiol.1981;113:203-214

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊2020年 6 月改訂(第 1 版)

日本標準商品分類番号
872549

貯法：室温保存
有効期間：60ヵ月

経口避妊剤
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠
処方箋医薬品

	承認番号	販売開始
錠21	21800AMX10430000	1999年 9 月
錠28	21800AMX10429000	2000年10月

トリキュラー®錠21
トリキュラー®錠28

Triquilar tablets 21/28

D5

注意—医師の処方箋により使用すること

経口避妊剤は、HIV感染(エイズ)及び他の性感染症(例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、膣トリコモナス症、B型肝炎等)を防止するものではないこと、これらの感染防止には、コンドームの使用が有効であることを服用者に十分説明すること。
なお、必要に応じ、性感染症検査の実施を考慮すること。

＊2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
2.2 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。][8.8-8.10 参照]
2.3 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。][8.8、8.10 参照]
2.4 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。][11.1.1 参照]
2.5 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。][8.6、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照]
2.6 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。][11.1.1 参照]
2.7 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。][9.1.9、11.1.1 参照]
2.8 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。][11.1.1 参照]
2.9 血栓性素因のある女性[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。][11.1.1 参照]
2.10 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。][11.1.1 参照]
2.11 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。][8.5、11.1.1 参照]
2.12 重篤な肝障害のある患者[9.3.1 参照]
2.13 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]
2.14 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。][11.1.1 参照]
2.15 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。][9.1.10、11.1.1 参照]
2.16 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]
2.17 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。]
2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.4.1、9.4.3、9.5.1 参照]
2.19 授乳婦[9.6 参照]
2.20 骨成長が終了していない可能性がある女性[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		トリキュラー錠21/28共通			トリキュラー錠28のみ
色調		赤褐色	白色	淡黄褐色	白色(大)
錠数		6錠	5錠	10錠	7錠
有効成分	レボノルゲストレル(1錠中)	0.050mg	0.075mg	0.125mg	含有せず
有効成分	日局エチニルエストラジオール(1錠中)	0.030mg	0.040mg	0.030mg	含有せず
添加剤		ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、タルク、マクロゴール6000、モンタン酸エステルワックス、沈降炭酸カルシウム、精製白糖、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、グリセリン※1、酸化チタン※1、黄色三二酸化鉄※1、三二酸化鉄※2			

※1：赤褐色錠及び淡黄褐色錠のみ
※2：赤褐色錠のみ

3.2 製剤の性状

販売名	トリキュラー錠21/28共通			トリキュラー錠28のみ
錠数	6錠	5錠	10錠	7錠
剤形	糖衣錠			
色調	赤褐色	白色	淡黄褐色	白色(大)
直径	5.7mm			6.8mm
厚さ	3.6mm			3.7mm
質量	90mg			140mg
外形	○		○	⬭

4. 効能又は効果
避妊

5. 効能又は効果に関連する注意
経口避妊剤使用開始1年間の飲み忘れを含めた一般的使用における失敗率は9%との報告がある。[17.3 参照]

6. 用法及び用量
〈トリキュラー錠21〉
1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(赤褐色糖衣錠から開始する)21日間連続投与し、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。
〈トリキュラー錠28〉
1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(赤褐色糖衣錠から開始する)28日間連続投与する。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 毎日一定の時刻に服用させること。
7.2 服用開始日
経口避妊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、飲みはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用させること。
7.3 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。万一飲み忘れがあった場合(28錠製剤の白色糖衣錠(大)を除く)、翌日までに気付いたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。
2日以上連続して飲み忘れがあった場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。なお、飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。
7.4 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合
7.4.1 21錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合
前に服用していた薬剤をすべて服用し、7日間の休薬の後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。
7.4.2 28錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合
前に服用していた薬剤をすべて服用後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

8. 重要な基本的注意
8.1 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
本剤服用者に対しても、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。[11.1.1 参照]
8.2 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。[11.1.1 参照]
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
8.3 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。[11.1.1 参照]
8.4 本剤服用者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1 参照]
・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。
8.5 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。[2.11、11.1.1 参照]
8.6 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増大するとの報告がある。従って、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照]
8.7 本剤の投与にあたっては服用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。また、投与中は6ヵ月ごとの検診を行うこと。
8.8 本剤投与開始前及び投与中は、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。1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.2 参照]
8.9 乳癌の検査は、服用者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4 参照]
8.10 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腟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。[2.2、2.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 40歳以上の女性(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)
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。[2.5、8.6、11.1.1 参照]
9.1.2 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。[8.8 参照]
9.1.3 乳癌の既往歴のある女性
乳癌が再発するおそれがある。[8.9 参照]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性
定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。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。[8.9 参照]

9.1.5 喫煙者(ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)
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。[2.5、8.6、11.1.1 参照]

9.1.6 肥満の女性
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。[11.1.1 参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ女性
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。[11.1.1 参照]

9.1.8 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。[11.1.1 参照]

9.1.9 心臓弁膜症の患者(ただし、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には投与しないこと)
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。[2.7、11.1.1 参照]

9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者
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。[2.15、11.1.1 参照]

9.1.11 耐糖能の低下している女性(糖尿病患者及び耐糖能異常の女性)
十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.12 ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。

9.1.13 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。

9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。

9.1.15 テタニーのある患者
症状が増悪することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。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。[2.12 参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)
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。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[2.18、9.5.1 参照]

9.4.2 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、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること。

9.4.3 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。[2.18、9.5.1 参照]

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

9.5 妊婦

9.5.1 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。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.3 参照]

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後膣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、児の成長後膣上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

9.6 授乳婦
投与しないこと。他の避妊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。[2.19 参照]

*10. 相互作用

*10.2 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 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。
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 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。
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	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。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIV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	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	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	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
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増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)(頻度不明)

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。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.1-8.6、9.1.1、9.1.5-9.1.10 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹、じん麻疹	
眼				網膜血流障害による視力障害
肝臓			肝機能異常	黄疸
電解質代謝		浮腫、体重増加		
子宮	下腹部痛		帯下の増加、カンジダ膣炎	不正性器出血(破綻出血、点状出血)
乳房	乳房緊満感		乳房痛	
循環器			動悸、血圧上昇	
消化器	悪心(29.4%)、嘔吐	下痢、腹痛	便秘、食欲不振、食欲亢進、口内炎、口渇	
精神神経系	頭痛	めまい、片頭痛、神経過敏	眠気、抑うつ	
皮膚		ざ瘡	褐色斑、湿疹	色素沈着[注)]

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
その他		腰痛、倦怠感・疲労	肩こり、息切れ、性欲減退、鼻出血	しびれ、総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇

注）長時間太陽光を浴びないよう注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、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。

15.1.4 外国で、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。

15.1.5 外国で、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康女性（8名）に月経第1日より21日間連続経口投与したとき、21日目におけるレボノルゲストレルの血中濃度は、投与1.3時間後に最高値6.18ng/mLを示したのち、22.1時間の半減期で低下した。なお、エチニルエストラジオールは、投与1.6時間後に最高血中濃度121.5pg/mLを示し、半減期は11.2時間であった。連続投与によるレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの蓄積はほとんどないものと考えられる[1]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

避妊を希望する女性を対象とした国内一般臨床試験及び長期投与試験で、投与1周期以上の総計924例（13862周期）で避妊効果が評価された。飲み忘れがあったのは362例（943周期）であり、このうち3錠以上を飲み忘れた4例で妊娠が認められた。薬剤効果不十分による妊娠例は認められなかった[2)-4)]。955例中486例（50.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心281件（29.4%）、乳房緊満感181件（19.0%）、頭痛143件（15.0%）、嘔吐100件（10.5%）、下腹部痛62件（6.5%）等であった。周期数では13943周期中、1746周期（12.5%）に副作用が認められた。周期数別副作用の発現頻度は、1周期では38.7%、6周期では12.7%、12周期では8.7%で周期が進むにつれて減少した。

17.3 その他

各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）は以下のとおりである[5]。[5. 参照]

方法	理想的な使用※1 (%)	一般的な使用※2 (%)
経口避妊剤	0.3	9
レボノルゲストレル放出IUS	0.2	0.2
銅付加IUD	0.6	0.8
コンドーム	2	18
リズム法	0.4～5	24
女性避妊手術	0.5	0.5
男性避妊手術	0.10	0.15
避妊せず	85	85

IUS：子宮内システム　IUD：子宮内避妊用具

※1：選んだ避妊法を正しく続けて使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合

※2：選んだ避妊法を使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合（経口避妊剤については、飲み忘れを含めた場合の失敗率）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は排卵抑制作用を主作用とし、子宮内膜変化による着床阻害作用及び頸管粘液変化による精子通過阻害作用等により避妊効果を発揮する。

18.2 排卵抑制作用

健康女性（8例）で本剤投与前周期及び投与周期の血清ホルモン動態を検討した。いずれの症例においても、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）のピークは投与周期に消失した。また、エストラジオールの典型的な2峰性パターン、排卵後のプロゲステロンの上昇も投与周期において抑制され、排卵は抑制されていた[1]。

18.3 子宮内膜の性状変化による着床阻害作用

健康女性（28例）で本剤投与中に子宮内膜診を行った。その組織像は周期的な変化が認められたが、正常周期のものとは異なっていた[6]。

18.4 子宮頸管粘液の変化による精子通過阻害作用

健康女性（6例）で本剤投与中の子宮頸管粘液を調べた。投与中の電子顕微鏡像は黄体期と類似の構造を示し、分泌量も少なく非常に粘性が高かった。また、精子通過性は抑制されていた[7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 レボノルゲストレル

一般的名称：レボノルゲストレル(Levonorgestrel)

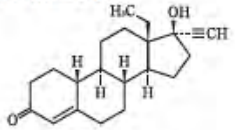
化学名：(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α-pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式：$C_{21}H_{28}O_2$

分子量：312.45

性　状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融　点：235～241℃

19.2 エチニルエストラジオール

一般的名称：エチニルエストラジオール
(Ethinylestradiol)

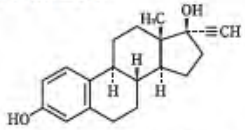
化学名：17 α-Ethynylestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β-diol

分子式：$C_{20}H_{24}O_2$

分子量：296.40

性　状：本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
本品は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。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

化学構造式：



融　点：180～186℃又は142～146℃

20. 取扱い上の注意

小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

22. 包装

〈トリキュラー錠21〉
210錠[21錠(PTP)×10]
1050錠[21錠(PTP)×50]
〈トリキュラー錠28〉
280錠[28錠(PTP)×10]
1400錠[28錠(PTP)×50]
2520錠[28錠(PTP)×90]

23. 主要文献

1) 本庄英雄他: 基礎と臨床. 1991; 25: 999-1021
2) 松本清一他: 基礎と臨床. 1991; 25: 1155-1177
3) 八神喜昭他: 基礎と臨床. 1991; 25: 1178-1191
4) 黄宏駿他: Prog Med. 1991; 11: 349-361
5) Hatcher RA, et al.: Contraceptive Technology. Twentieth Revised Edition. New York. Ardent Media. 2011
6) Brosens IA: Benefits and Risks of Hormonal Contraception. Lancaster. MTP Press. 1982; 135-142
7) Ulstein M, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand. 1982; Suppl 105: 45-49
8) 安全性に関する参考資料　腫瘍に関する事項
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet. 1996; 347: 1713-1727
- WHO: Int J Cancer. 1993; 55: 228-236
- Ursin G, et al.: Lancet. 1994; 344: 1390-1394
- Ye Z, et al.: Int J Epidemiol. 1995; 24: 19-26
- Thomas DB, et al.: Am J Epidemiol. 1996; 144: 281-289
- 小川重男ら: 必修産婦人科学 改訂第4版. 南江堂. 1996; 390, 395-396
- Edmondson HA, et al.: N Engl J Med. 1976; 294: 470-472
- Neuberger J, et al.: Br Med J. 1986; 292: 1355-1357
- プリンシプル産科婦人科学婦人科編. メジカルビュー社. 1987; 618-623
- 乳がん検診. 日本対ガン協会編. 社会保険出版社. 1984
- 乳癌集団検診の手引き. 乳癌研究会編. 篠原出版. 1987
- 乳癌の診断と治療. 医薬ジャーナル. 1995
- Becker TM, et al.: Int J Epidemiol. 1994; 23: 913-922
- Parazzini F, et al.: Br J Cancer. 1998; 77: 838-841
- Zondervan KT, et al.: Br J Cancer. 1996; 73: 1291-1297
- 永井宣隆: 臨婦産. 1997; 51: 429-436
- Chie W-C, et al.: Int J Cancer. 1998; 77: 219-223
- Rooks JB, et al.: JAMA. 1979; 242: 644-648
- Corfman PA: Contraception. 1988; 37: 433-455
- Mays ET, et al.: Semin Liver Dis. 1984; 4: 147-157
- Forman D, et al.: Br Med J. 1986; 292: 1357-1361
- WHO: Int J Cancer. 1989; 43: 254-259
- The Collaborative MILTS (Multicentre International Liver Tumor Study) Project Team: Contraception. 1997; 56: 275-284

9) 安全性に関する参考資料　心血管系に関する事項
- WHO: Lancet. 1995; 346: 1575-1582
- Spitzer WO, et al.: Br Med J. 1996; 312: 83-88
- WHO: Lancet. 1996; 348: 498-505
- WHO: Lancet. 1996; 348: 505-510
- Petitti DB, et al.: N Engl J Med. 1996; 335: 8-15
- WHO: Lancet. 1997; 349: 1202-1209
- Lewis MA, et al.: Contraception. 1997; 56: 129-140
- WHO Special Program of Research: Br J Obstet Gynecol. 1991; 98: 1117-1128
- Jespersen J, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 396-403
- Layde PM, et al.: Lancet. 1981; 1: 541-546
- Stadel BV: N Engl J Med. 1981; 305: 672-677
- 風間睦美: Biomedical Perspectives. 1997; 6: 85-89
- Bloemenkamp KWM, et al.: Lancet. 1995; 346: 1593-1596
- 丸山征郎: 血栓と循環. 1996; 4: 21-23
- 野島順三ら: 臨床病理. 1998; 46: 1181-1187
- Robinson GE, et al.: Br Med J. 1991; 302: 269-271
- Vessey MP, et al.: Br Med J. 1970; 3: 123-126
- 篠木信敏ら: medicina. 1996; 33: 1308-1310
- Gibbs NM: Br J Surg. 1957; 45: 209-236
- Kawasaki T, et al.: Thromb Res. 1995; 79: 147-151
- 高木繁夫ら: 綜合臨床. 1985; 34: 1115-1119
- Jain AK, et al.: Studies in Family Planning. 1977; 8: 50-54
- 櫻川信男ら: 臨床血栓止血学. 医歯薬出版. 1994: 231
- 脇坂行一ら: 病態血液学. 南江堂. 1978; 477
- Farley TMM, et al.: Contraception. 1998; 57: 211-230
- Heinemann LAJ, et al.: Br Med J. 1997; 315: 1502-1504

10) 安全性に関する参考資料　次世代への影響に関する事項

・安田佳子ら: 医学のあゆみ. 1976; 98: 537-538
・安田佳子ら: 医学のあゆみ. 1976; 99: 611-612
・Takasugi N, et al.: J Natl Cancer Inst. 1964; 33: 855-865
・守隆夫: 医学のあゆみ. 1975; 95: 599-602
・Huggins GR, et al.: Fertil Steril. 1990; 54: 559-573
・Corfman PA: Contraception. 1988; 37: 433-455
・Heinonen OP, et al.: N Engl J Med. 1977; 296: 67-70
・Harlap S, et al.: Obstet Gynecol. 1980; 55: 447-452
・Savolainen E, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1981; 140: 521-524
・Ferencz C, et al.: Teratology. 1980; 21: 225-239
・Rothman KJ, et al.: Am J Epidemiol. 1979; 109: 433-439
・常見邦順ら: 基礎と臨床. 1990; 24: 4737-4756
・原田滋雄ら: 薬理と治療. 1991; 19: S965-S999
・Kwarta Jr RF, et al.: 応用薬理. 1991; 42: 327-340
・影山明彦ら: 日獨医報. 1991; 36: 284-299
・先天異常調査20年のあゆみ. 日本母性保護医協会. 1993
・東京都立病産院における先天異常出産モニタリング調査
・Li DK, et al.: Teratology. 1995; 51: 30-36
・Kim MR, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1995; 172: 1042-1043
・石塚直隆: 日本内分泌学会雑誌. 1962; 38: 443-449
・Carr DH, et al.: Can Med Assoc J. 1970; 103: 343-348
・Lauritsen JG: Acta Obstet Gynecol Scand. 1975; 54: 261-264
・Dhadial RK, et al.: Lancet. 1970; 2: 20-21
・Boue J, et al.: Teratology. 1975; 12: 11-26
・松永英: 産婦人科治療. 1976; 32: 88-93
・Harlap S, et al.: Teratology. 1985; 31: 381-387
・Depue RH, et al.: J Natl Cancer Inst. 1983; 71: 1151-1155
・Henderson BE, et al.: Int J Cancer. 1979; 23: 598-602
・Brown LM, et al.: Cancer Res. 1986; 46: 4812-4816
・Moss AR, et al.: Am J Epidemiol. 1986; 124: 39-52

11) 安全性に関する参考資料　妊娠機能に関する事項

・Woutersz TB: J Reprod Med. 1981; 26: 615-620
・Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives and health. London. Pitman Medical. 1974; 71-77
・Mosher WD, et al.: Fertil Steril. 1991; 56: 192-193
・Chasan-Taber L, et al.: Am J Epidemiol. 1997; 146: 258-265

12) 安全性に関する参考資料　その他

・厚生省医薬品副作用情報. 1977; No. 28: 33-35
・Fisch IR, et al.: JAMA. 1977; 237: 2499-2503
・Schwartzman JA, et al.: Rev Bras Oto-Rino-Laringol. 1975; 41: 46-50
・Drill VA: Am J Obstet Gynecol. 1974; 119: 165-174
・Orellana-Alcalde JM, et al.: Lancet. 1966; 2: 1278-1280
・Koide SS, et al.: J Reprod Med. 1975; 15: 214-224
・Nilsson S, et al.: Contraception. 1978; 17: 131-139
・吉本雅昭ら: ホルモンと臨床. 1996; 44: 597-605
・Chasan-Taber L, et al.: Circulation. 1996; 94: 483-489
・Godsland IF, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74: 64-70
・二宮涼子ら: 臨床皮膚科. 1994; 48: 281-283
・降旗謙一ら: 最新医学. 1980; 35: 2522-2527
・Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth Edition. McGraw-Hill. 1977; 176, 1450
・岡田弘二: ステロイド療法のあり方 産婦人科領域. 金芳堂. 1982; 171
・Zimmerman AW: Neurologic Clinics. 1986; 4: 853-861
・Burckhardt P: Horm Res. 1975; 6: 321-328
・Crook D, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1612-1620
・Frey BM, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1984; 26: 505-511
・Abernethy DR, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1984; 35: 792-797
・セレギリン塩酸塩添付文書
・シクロスポリン添付文書
・グアネチジン硫酸塩添付文書
・Reimers D, et al.: Prax Pneumol. 1971; 25: 255-262
・Back DJ, et al.: Contraception. 1980; 21: 135-143
・Back DJ, et al.: Br J Pharmacol. 1980; 69: 441-452
・Back DJ, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1988; 25: 527-532
・Crawford P, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1990; 30: 892-896
・Back DJ, et al.: J Steroid Biochem. 1982; 16: 407-413
・テルビナフィン塩酸塩添付文書
・ブセレリン酢酸塩添付文書
・Steel JM: J Fam Plan Doctors. 1978; 3: 77
・ネルフィナビルメシル酸塩添付文書
・Ouellet D, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1998; 46: 111-116
・ネビラピン添付文書
・檜垣祐子: 今日の治療指針. 医学書院. 1999; 713
・van der Vange N, et al.: Contraception. 1990; 41: 345-352
・野口實: 日産婦誌. 1988; 40: 14-20
・Schatz DL, et al.: Can Med Assoc J. 1968; 99: 882-886
・今釜秀一ら: 臨床眼科. 1987; 41: 751-753
・Beral V, et al.: Br Med J. 1999; 318: 96-100
・Mostad SB, et al.: Lancet. 1997; 350: 922-927
・Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives and health. London. Pitman Medical. 1974; 22-30
・Bray RS: Contraception. 1976; 13: 417-425
・Keller AJ, et al.: Obstet Gynecol. 1977; 49: 83-91
・Gerretsen G, et al.: Contraception. 1980; 22: 25-29
・Baker DA, et al.: Contraception. 1985; 32: 377-382
・Bisset LR, et al.: Contraception. 1988; 38: 573-578
・Baker DA, et al.: Contraception. 1989; 39: 119-124
・Scanlan JM, et al.: Psychoneuroendocrinology. 1995; 20: 281-287

13) 有効性に関する参考資料　避妊効果に関する事項

・Hatcher RA, et al.: Contraceptive Technology. Twentieth Revised Edition. New York. Ardent Media. 2011; 779-861
・Morris SE, et al.: Contraception. 1979; 20: 61-69
・Chowdhury V, et al.: Contraception. 1980; 22: 241-247
・Sparrow MJ: NZ Med J. 1987; 100: 102-105

14) 有効性に関する参考資料　人工妊娠中絶に関する資料

・平成9年母体保護統計報告(厚生省大臣官房統計情報部人口動態統計課)

・毎日新聞人口問題調査会(第23回全国家族計画世論調査報告書より改編)
・Determinants of contraceptive use
・United Nations: Demographic Yearbook 1996版©1998
15) 有効性に関する参考資料　副効用に関する資料
・The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: N Engl J Med. 1987; 316: 650-655
・Narod SA, et al.: N Engl J Med. 1998; 339: 424-428
・The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study: JAMA. 1983; 249: 1596-1599
・The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: JAMA. 1987; 257: 796-800
・Schlesselman JJ: Human Reproduction. 1997; 12: 1851-1863
・Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives and health. London. Pitman Medical. 1974; 22, 61
・Connell EB, et al.: J Reprod Med. 1984; 29: 513-523
・Lanes SF, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1992; 166: 956-961
・Vessey M, et al.: J Biosoc Sci. 1976; 8: 373-427
・Weström L: Am J Obstet Gynecol. 1980; 138: 880-892
・Rubin GL, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1982; 144: 630-635
・Brinton LA, et al.: Am J Epidemiol. 1981; 113: 203-214

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

2022年6月改訂(第3版)
*2021年9月改訂(第2版)

TSYN-F22

日本標準商品分類番号
872549

貯法：室温保存
有効期間：5年

経口避妊剤
ノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠

シンフェーズ®T28錠

Synphase® T28 Tablets

承認番号	21900AMX01800000
販売開始	1999年9月

処方箋医薬品

注意－医師の処方箋により使用すること

経口避妊剤は、HIV感染(エイズ)及び他の性感染症(例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、膣トリコモナス症、B型肝炎等)を防止するものではないこと、これらの感染防止には、コンドームの使用が有効であることを服用者に十分説明すること。
なお、必要に応じ、性感染症検査の実施を考慮すること。

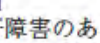
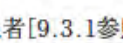
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.8-8.10参照]
2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.8、8.10参照]
2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。] [11.1.1参照]
2.5 35歳以上で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。] [8.6、9.1.1、9.1.5、11.1.1参照]
2.6 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。] [11.1.1参照]
2.7 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。] [9.1.9、11.1.1参照]
2.8 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。] [11.1.1参照]
2.9 血栓性素因のある女性[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。] [11.1.1参照]
2.10 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。] [11.1.1参照]
2.11 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。] [8.5、11.1.1参照]
2.12 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]
2.13 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]
2.14 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。] [11.1.1参照]
2.15 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。] [9.1.10、11.1.1参照]
2.16 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]
2.17 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。]
2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.4.1、9.4.3、9.5.1参照]
2.19 授乳婦[9.6参照]
2.20 骨成長が終了していない可能性がある女性[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

3. 組成・性状
3.1 組成
本剤は錠剤の色調別に黄体ホルモン(ノルエチステロン)及び卵胞ホルモン(エチニルエストラジオール)の含量が異なり、1錠中下表に示す用量を含有する。

錠剤	淡青色錠(12錠)	白色錠(9錠)	だいだい色錠(7錠)
有効成分	1錠中 日局ノルエチステロン 0.5mg	1錠中 日局ノルエチステロン 1.0mg	1錠中 日局ノルエチステロン 0mg
	1錠中 日局エチニルエストラジオール 0.035mg	1錠中 日局エチニルエストラジオール 0.035mg	1錠中 日局エチニルエストラジオール 0mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポビドン、青色2号[注1]、黄色5号[注2]		

注1)淡青色錠のみ含有
注2)だいだい色錠のみ含有

3.2 製剤の性状

錠剤	淡青色錠(12錠)	白色錠(9錠)	だいだい色錠(7錠)
性状	淡青色の素錠	白色～微黄白色の素錠	だいだい色の素錠
形状	表 裏 側面 	表 裏 側面 	表 裏 側面
直径	4.8mm		
厚さ	2.1mm		
質量	50mg		
識別コード	SEARLE/BX	SEARLE/BX	SEARLE

4. 効能又は効果
避妊

5. 効能又は効果に関連する注意
経口避妊剤使用開始1年間の飲み忘れを含めた一般的使用における失敗率は9%との報告がある。[17.3参照]

6. 用法及び用量

1周期目は1日1錠を毎日一定の時刻に淡青色錠から開始し、指定された順番に従い、28日間連続経口投与する。
2周期目は、1周期服用開始29日目より1周期目と同様に淡青色錠から1日1錠を28日間連続投与し、3周期目以降は2周期目と同様に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 服用開始日

経口避妊剤を初めて服用させる場合、月経が始まった次の日曜日から(月経が日曜日に始まった場合は、その日から)服用を開始させる。この場合は、飲み始めの最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

7.3 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。万一飲み忘れがあった場合(だいだい色錠を除く)、翌日までに気づいたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。2日以上連続して飲み忘れがあった場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。
なお、飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。

7.4 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合

7.4.1 21錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合

前に服用していた薬剤をすべて服用し、7日間の休薬期間中の日曜日から服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

7.4.2 28錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合

前に服用していた薬剤のプラセボ錠服用期間中の日曜日から服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

8. 重要な基本的注意

8.1 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

本剤服用者に対しても、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。[11.1.1参照]

8.2 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。[11.1.1参照]

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

8.3 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。[11.1.1参照]

8.4 本剤服用者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[11.1.1参照]

・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。

8.5 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。[2.11、11.1.1参照]

8.6 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増大するとの報告がある。したがって、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.1、9.1.5、11.1.1参照]

8.7 本剤の投与にあたっては服用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。また、投与中は6ヵ月毎の検診を行うこと。

8.8 本剤投与開始前及び投与中は、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。1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.2参照]

8.9 乳癌の検査は、服用者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4参照]

8.10 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腟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。[2.2、2.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 40歳以上の女性(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)

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。[2.5、8.6、11.1.1参照]

9.1.2 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。[8.8参照]

9.1.3 乳癌の既往歴のある女性

乳癌が再発するおそれがある。[8.9参照]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。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。[8.9参照]

9.1.5 喫煙者(ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)

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。[2.5、8.6、11.1.1参照]

9.1.6 肥満の女性

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。[11.1.1参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ女性

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。[11.1.1参照]

9.1.8 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。[11.1.1参照]

9.1.9 心臓弁膜症の患者(ただし、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には投与しないこと)

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。[2.7、11.1.1参照]

9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者

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。[2.15、11.1.1参照]

9.1.11 耐糖能の低下している女性(糖尿病患者及び耐糖能異常の女性)

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

9.1.12 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

9.1.13 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。

9.1.14 てんかん患者

症状が増悪することがある。

9.1.15 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。[2.12参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)

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。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[2.18、9.5.1参照]

9.4.2 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、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること。

9.4.3 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。[2.18、9.5.1参照]

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

9.5 妊婦

9.5.1 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。服用中に妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.3参照]

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腟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、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

＊9.6 授乳婦

投与しないこと。他の避妊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。[2.19参照]

10. 相互作用

10.2 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 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 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。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸 ロラゼパム(注射剤)	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 ネルフィナビルメシル酸塩 リトナビル ダルナビル等 (リトナビル併用時) 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	エチニルエストラジオールのAUCが低下する。	機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル (リトナビル非併用時)	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	アタザナビルは本剤の代謝酵素(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。
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ので、これらの薬剤の投与期間中及び最終投与から1ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。	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ことが報告されている。
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増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)(頻度不明)

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。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.1-8.6、9.1.1、9.1.5-9.1.10参照]

11.1.2 アナフィラキシー(頻度不明)

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	
眼			網膜血流障害による視力障害
肝臓			黄疸、肝機能異常
電解質代謝		浮腫、体重増加	
子宮	不正性器出血(破綻出血、点状出血)(17.2%)	無月経、月経困難症、月経過多	
乳房		乳房痛、乳房緊満感	
循環器		血圧上昇	
消化器	悪心	嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、便秘、口内炎	
精神神経系		頭痛、倦怠感、眠気、めまい	抑うつ
皮膚		ざ瘡	色素沈着[注]
その他		トリグリセリド上昇、血小板数増加	しびれ感

注)長時間太陽光を浴びないよう注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

15.1.3 外国で、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。

15.1.4 外国で、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、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健常成人女性6例に淡青色錠(ノルエチステロン(NET)0.5mg、エチニルエストラジオール(EE)0.035mg含有)又は白色錠(NET 1.0mg、EE 0.035mg含有)を経口投与した時の血漿中濃度推移から得られた薬物速度論的パラメータは以下のとおりである[1]。

(平均値±S.D.)

	淡青色錠		白色錠	
	NET	EE	NET	EE
t_{max}(h)	1.75±0.69	1.17±0.26	1.75±0.42	1.83±0.61
C_{max}	3.35±0.92 ng/mL	172±72.7 pg/mL	10.3±1.96 ng/mL	168±31.2 pg/mL
$t_{1/2}$(h)	6.94±1.63	10.9±4.09	7.28±0.57	11.9±3.53

16.3 分布

^{3}H-NET及び^{3}H-NET+EEを単回経口投与したところ、単独及び併用投与時のNET蛋白結合率は投与後5時間までは90%以上の結合率を示し、その後経時的に減少する傾向にあった[2](ラット)。

また、^{3}H-EE及びNET+^{3}H-EEを単回経口投与したところ、^{3}H-EE単独投与時の蛋白結合率は投与後0.5から24時間までは約73~87%であり、その後経時的に減少する傾向にあった。併用投与時の結合率は投与後2から48時間で約52~86%であった[2](ラット)。

16.4 代謝

NETの代謝はA環の還元(4,5位の飽和反応)、3位の水素化が主代謝経路として確認され、それぞれ3位、5位で4つのisomerが生成するが血漿中、尿中ではさらに抱合を受けた代謝物に変換される。EEの代謝は種によってその程度は異なるが、その主代謝経路は未変化体のグルクロン酸抱合及び硫酸抱合であり、未変化体としての存在はごく微量である[3]。

16.5 排泄

ヒトにNET及びEEの標識体を投与して尿中排泄を検討したところ、NETでは非抱合体としての排泄は数%であり主として硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった[4]。EEでは、尿中放射能の大部分は抱合体であった[3](外国人データ)。

NET及びEEの主排泄経路は胆汁中であり、腸肝循環の後糞中に排泄された[2](ラット)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内において健常成人女性435症例に対し、避妊効果を有効性の指標として本剤を投与した。

有効性評価可能症例387例中の有効率は99.2%(384/387)であり、無効(妊娠)率は0.8%(3/387)であった。

判定症例412例における副作用発現率は、34.0%(140例)であった。その主なものは、不正性器出血(破綻出血、点状出血)、悪心、嘔吐、頭痛、体重増加及び浮腫であった。また、副作用発現率は周期とともに低下し、第1周期21.8%(90/412)、第2周期12.0%(46/383)、第3周期10.3%(38/369)であった[5]。

17.3 その他

各種避妊法使用開始1年間の失敗率(妊娠率)は以下のとおりである[6]。[5.参照]

方法	理想的な使用[注1](%)	一般的な使用[注2](%)
経口避妊剤	0.3	9
レボノルゲストレル放出IUS	0.2	0.2
銅付加IUD	0.6	0.8
コンドーム	2	18
リズム法	0.4~5	24
女性避妊手術	0.5	0.5
男性避妊手術	0.10	0.15
避妊せず	85	85

IUS:子宮内システム　IUD:子宮内避妊用具

注1)選んだ避妊法を正しく続けて使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合

注2)選んだ避妊法を使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合(経口避妊剤については、飲み忘れを含めた場合の失敗率)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

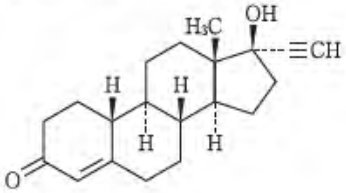
本剤は排卵抑制作用を主作用とし、子宮内膜変化による着床阻害作用及び頸管粘液変化による精子通過阻害作用等により避妊効果を発揮する。

18.2 排卵阻害作用

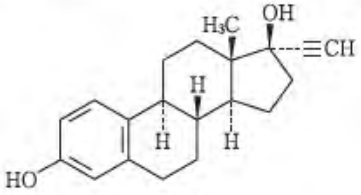
下垂体に作用してゴナドトロピンの分泌を抑制する。ノルエチステロンは主に黄体形成ホルモン(LH)、エチニルエストラジオールは主に卵胞刺激ホルモン(FSH)の分泌を抑え、これらホルモンに依存する卵胞の発育が抑えられ排卵が阻害される[7](ラット)。

18.3 受精卵着床阻害作用
ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは排卵された卵の輸送を速める作用によって子宮内膜の着床準備のタイミングを狂わせ、その結果として受精卵の着床を阻害する[7](ラット)。
18.4 精子通過阻害作用
ノルエチステロンは頸管粘液の粘度上昇等により、精子の進入を阻害する[8](ヒト)。

19. 有効成分に関する理化学的知見
19.1 ノルエチステロン
一般的名称：ノルエチステロン(Norethisterone)
化学名：17-Hydroxy-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one
分子式：$C_{20}H_{26}O_2$
分子量：298.42
性　状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。
エタノール(95)、アセトン又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
光によって変化する。
化学構造式：



融　点：203～209℃
旋光度[α]$_D^{20}$：-32～-37°(乾燥後、0.25g、アセトン、25mL、100mm)
19.2 エチニルエストラジオール
一般的名称：エチニルエストラジオール(Ethinylestradiol)
化学名：19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol
分子式：$C_{20}H_{24}O_2$
分子量：296.40
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。
化学構造式：



融　点：180～186℃又は142～146℃
旋光度[α]$_D^{20}$：-26～-31°(乾燥後、0.1g、ピリジン、25mL、100mm)

20. 取扱い上の注意
小児の手の届かない場所に保管すること。

22. 包装
280錠[28錠(PTP)×10]
840錠[28錠(PTP)×30]

23. 主要文献

1)水口弘司 他：臨床医薬.1990；6(9)：1763-1786
2)小野健司 他：薬理と治療.1991；19(Suppl.4)：309(S-1077)-342(S-1100)
3)社内資料：女性におけるノルエチステロンとエチニルエストラジオールの吸収・分布・代謝・排泄
4)社内資料：ヒトにおける代謝経路および主代謝物
5)谷澤修 他：臨床医薬.1990；6(10)：2167-2202
6)Hatcher RA, et al.：Contraceptive Technology：Twentieth Revised Edition.New York：Ardent Media.2011；p.779-861
7)原田滋雄 他：薬理と治療.1991；19(Suppl.4)：29(S-797)-40(S-808)
8)社内資料：経口避妊薬の作用機序
9)安全性に関する参考資料 腫瘍に関する事項
・Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer：Lancet.1996；347：1713-1727
・WHO：Int J Cancer.1993；55：228-236
・Ursin G, et al.：Lancet.1994；344：1390-1394
・Ye Z, et al.：Int J Epidemiol.1995；24：19-26
・Thomas DB, et al.：Am J Epidemiol.1996；144：281-289
・小川重男ら：必修産婦人科学改訂第4版.南江堂.1996；p.390-393，p.395-398
・Edmondson HA, et al.：N Engl J Med.1976；294：470-472
・Neuberger J, et al.：Br Med J.1986；292：1355-1357
・プリンシプル産科婦人科学婦人科編.メジカルビュー社.1987；p.618-623
・乳癌検診(日本対ガン協会編.社会保険出版社.1984)
・乳癌集団検診の手引き(乳癌研究会編.篠原出版.1987)
・乳癌の診断と治療(医薬ジャーナル.1995)
・Becker TM, et al.：Int J Epidemiol.1994；23：913-922
・Parazzini F, et al.：Br J Cancer.1998；77：838-841
・Zondervan KT, et al.：Br J Cancer.1996；73：1291-1297
・永井宣隆：臨婦産.1997；51：429-436
・Chie W-C, et al.：Int J Cancer.1998；77：219-223
・Rooks JB, et al.：JAMA.1979；242：644-648
・Corfman PA：Contraception.1988；37：433-455
・Mays ET, et al.：Semin Liver Dis.1984；4：147-157
・Forman D, et al.：Br Med J.1986；292：1357-1361
・WHO：Int J Cancer.1989；43：254-259
・The Collaborative MILTS(Multi-centre International Liver Tumor Study)：Contraception.1997；56：275-284
10)安全性に関する参考資料 心血管系に関する事項
・WHO：Lancet.1995；346：1575-1582
・Spitzer WO, et al.：Br Med J.1996；312：83-88
・WHO：Lancet.1996；348：498-505
・WHO：Lancet.1996；348：505-510
・Petitti DB, et al.：N Engl J Med.1996；335：8-15
・WHO：Lancet.1997；349：1202-1209
・Lewis MA, et al.：Contraception.1997；56：129-140
・WHO Special Program of Research：Br J Obstet Gynecol.1991；98：1117-1128
・Jespersen J, et al.：Am J Obstet Gynecol.1990；163：396-403
・Layde PM, et al.：Lancet.1981；1：541-546
・Stadel BV：N Engl J Med.1981；305：672-677
・風間睦美：Biomedical Perspectives.1997；6：85-89
・Bloemenkamp KWM, et al.：Lancet.1995；346：1593-1596
・丸山征郎：血栓と循環.1996；4：21-23
・野島順三ら：臨床病理.1998；46：1181-1187
・Robinson GE, et al.：Br Med J.1991；302：269-271
・Vessey MP, et al.：Br Med J.1970；3：123-126
・篠木信敏ら：medicina.1996；33：1308-1310
・Gibbs NM：Br J Surg.1957；45：209-236
・Kawasaki T, et al.：Thrombosis Res.1995；79：147-151
・高木繁夫ら：綜合臨床.1985；34：1115-1119
・Jain AK, et al.：Studies in Family Planning.1977；8：50-54
・櫻川信男ら：臨床血栓止血学.医歯薬出版.1994；p.231
・脇坂行一ら：病態血液学.南江堂.1978；p.477
・Farley TMM, et al.：Contraception.1998；57：211-230
・Heinemann LAJ, et al.：Br Med J.1997；315：1502-1504
11)安全性に関する参考資料 次世代への影響に関する事項
・安田佳子ら：医学のあゆみ.1976；98：537-538
・安田佳子ら：医学のあゆみ.1976；99：611-612
・Takasugi N, et al.：J Natl Cancer Inst.1964；33：855-865
・守隆夫：医学のあゆみ.1975；95：599-602
・Huggins GR, et al.：Fertility & Sterility.1990；54：559-573
・Corfman PA：Contraception.1988；37：433-455
・Heinonen OP, et al.：N Engl J Med.1977；296：67-70
・Harlap S, et al.：Obstet Gynecol.1980；55：447-452
・Savolainen E, et al.：Am J Obstet Gynecol.1981；140：521-524
・Ferencz C, et al.：Teratology.1980；21：225-239
・Rothman KJ, et al.：Am J Epidemiol.1979；109：433-439
・常見邦順ら：基礎と臨床.1990；24：4737-4756
・原田滋雄ら：薬理と治療.1991；19(suppl.)：965-999
・Kwarta Jr RF, et al.：応用薬理.1991；42：327-340
・影山明彦ら：日獨医報.1991；36：284-299
・先天異常調査20年のあゆみ：日本母性保護医協会.1993
・東京都立病産院における先天異常出産モニタリング調査
・Li DK, et al.：Teratology.1995；51：30-36
・Kim MR, et al.：Am J Obstet Gynecol.1995；172：1042-1043
・石塚直隆：日本内分泌学会雑誌.1962；38：443-449
・Carr DH, et al.：Can Med Assoc J.1970；103：343-348
・Lauritsen JG：Acta Obstet Gynecol Scand.1975；54：261-264

・Dhadial RK, et al. : Lancet.1970 ; ii : 20-21
・Boue J, et al. : Teratology.1975 ; 12 : 11-26
・松永英 : 産婦人科治療.1976 ; 32 : 88-93
・Harlap S, et al. : Teratology.1985 ; 31 : 381-387
・Depue RH, et al. : J Natl Cancer Inst.1983 ; 71 : 1151-1155
・Henderson BE, et al. : Int J Cancer.1979 ; 23 : 598-602
・Brown LM, et al. : Cancer Res.1986 ; 46 : 4812-4816
・Moss AR, et al. : Am J Epidemiol.1986 ; 124 : 39-52
12)安全性に関する参考資料 妊娠機能に関する事項
・Woutersz TB : J Reprod Med.1981 ; 26 : 615-620
・Royal College of General Practitioners : Oral contraceptives and health.Pitman Medical.1974 ; p.71-77
・Mosher WD, et al. : Fertility & Sterility.1991 ; 56 : 192-193
・Chasan-Taber L, et al. : Am J Epidemiol.1997 ; 146 : 258-265
13)安全性に関する参考資料 その他
・厚生省医薬品副作用情報.1977 ; No.28 : 33-35
・Fisch IR, et al. : JAMA.1977 ; 237 : 2499-2503
・Schwartzman JA, et al. : Rev Bras Oto-Rino-Laringol. 1975 ; 41 : 46-50
・Drill VA : Am J Obstet Gynecol.1974 ; 119 : 165-174
・Orellana-Alcalde JM, et al. : Lancet.1966 ; 2 : 1278-1280
・Koide SS, et al. : J Reprod Med.1975 ; 15 : 214-224
・Nilsson S : Contraception.1978 ; 17 : 131-139
・吉本雅昭ら : ホルモンと臨床.1996 ; 44 : 597-605
・Chasan-Taber L, et al. : Circulation.1996 ; 94 : 483-489
・Godsland IF, et al. : J Clin Endocrinol Metab.1992 ; 74 : 64-70
・二宮涼子ら : 臨皮.1994 ; 48 : 281-283
・降旗謙一ら : 最新医学.1980 ; 35 : 2522-2527
・Harrison's Principles of Internal Medicine.Eighth Edition. 1977 ; p.176, p.1450
・岡田弘二 : ステロイド療法のあり方 産婦人科領域.金芳堂. 1982 ; p.171
・Zimmerman AW : Neurol Clin.1986 ; 4 : 853-861
・Burckhardt P : Hormone Res.1975 ; 6 : 321-328
・Crook D, et al. : Am J Obstet Gynecol.1988 ; 158 : 1612-1620
・Frey BM, et al. : Eur J Clin Pharmacol.1984 ; 26 : 505-511
・Abernethy DR, et al. : Clin Pharmacol Ther.1984 ; 35 : 792-797
・セレギリン塩酸塩電子添文
・シクロスポリン電子添文
・Reimers D, et al. : Prax Pneumol.1971 ; 25 : 255-262
・Back DJ, et al. : Contraception.1980 ; 21 : 135-143
・Back DJ, et al. : Br J Pharmacol.1980 ; 69 : 441-452
・Back DJ, et al. : Br J Clin Pharmacol.1988 ; 25 : 527-532
・Crawford P, et al. : Br J Clin Pharmacol.1990 ; 30 : 892-896
・Back DJ, et al. : J Steroid Biochem.1982 ; 16 : 407-413
・テルビナフィン塩酸塩電子添文
・ブセレリン酢酸塩電子添文
・Steele JM : J Fam Plan Doctors.1978 ; 3 : 77-78
・ネルフィナビルメシル酸塩電子添文
・Ouellet D, et al. : Br J Clin Pharmacol.1998 ; 46 : 111-116
・ネビラピン電子添文
・檜垣祐子 : 今日の治療指針.医学書院.1999 ; p.713
・Van Vange N, et al. : Contraception.1990 ; 41 : 345-352
・野口實 : 日産婦誌.1988 ; 40 : 14-20
・Schatz DL, et al. : Can Med Assoc J.1968 ; 99 : 882-886
・今釜秀一ら : 臨床眼科.1987 ; 41 : 751-753
・Beral V, et al. : Br Med J.1999 ; 318 : 96-100
・Mostad SB, et al. : Lancet.1997 ; 350 : 922-927
・Royal College of General Practitioners : Oral contraceptives and health.Pitman Medical.1974 ; p.22-30
・Bray RS : Contraception.1976 ; 13 : 417-425
・Keller AJ, et al. : Obstet Gynecol.1977 ; 49 : 83-91
・Gerretsen G, et al. : Contraception.1980 ; 22 : 25-29
・Baker DA, et al. : Contraception.1985 ; 32 : 377-382
・Bisset LR, et al. : Contraception.1988 ; 38 : 573-578
・Baker DA, et al. : Contraception.1989 ; 39 : 119-124
・Scanlan JM, et al. : Psychoneuroendocrinology.1995 ; 20 : 281-287
14)有効性に関する参考資料 避妊効果に関する事項
・Hatcher RA, et al. : Contraceptive Technology : Twentieth Revised Edition.New York : Ardent Media.2011 ; p.779-861
・Morris SE, et al. : Contraception.1979 ; 20 : 61-69
・Chowdhury V, et al. : Contraception.1980 ; 22 : 241-247
・Sparrow MJ : NZ Med J.1987 ; 100 : 102-105
15)有効性に関する参考資料 人工妊娠中絶に関する資料
・平成9年母体保護統計報告(厚生省大臣官房統計情報部人口動態統計課)
・毎日新聞人口問題調査会(第23回全国家族計画世論調査報告書より改編)
・Determinants of contraceptive use
・United Nations : Demographic Yearbook 1996版©1998
16)有効性に関する参考資料 副効用に関する資料
・The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : N Engl J Med.1987 ; 316 : 650-655
・Narod SA, et al. : N Engl J Med.1998 ; 339 : 424-428
・The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study : JAMA.1983 ; 249 : 1596-1599
・The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : JAMA.1987 ; 257 : 796-800
・Schlesselman JJ : Human Reproduction.1997 ; 12 : 1851-1863
・Royal College of General Practitioners : Oral contraceptives and health.Pitman Medical.1974 ; p.22, p.61
・Connel EB, et al. : J Reprod Med.1984 ; 29 : 513-523
・Lanes SF, et al. : Am J Obstet Gynecol.1992 ; 166 : 956-961
・Vessey M, et al. : J Biosoc Sci.1976 ; 8 : 373-427
・Weström L : Am J Obstet Gynecol.1980 ; 138 : 880-892
・Rubin GL, et al. : Am J Obstet Gynecol.1982 ; 144 : 630-635
・Brinton LA, et al. : Am J Epidemiol.1981 ; 113 : 203-214

24. 文献請求先及び問い合わせ先

科研製薬株式会社　医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号
フリーダイヤル　0120-519-874

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

科研製薬株式会社
KAKEN 東京都文京区本駒込二丁目28番8号

TSYN-09D