


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

処方箋医薬品	<p>経口避妊剤</p> <h1>トリキュラー錠21</h1> <h1>トリキュラー錠28</h1> <h2>Triquilar®</h2> <p>レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠</p>
--------	---

剤	形	糖衣錠			
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師の処方箋により使用すること				
規格・含量	販売名	色 剤形	錠 数	規格・含量（1錠中）	
				レボノルゲストレル	日局 エチニルエストラジオール
	トリキュラー錠21	赤褐色糖衣錠	6	0.050mg	0.030mg
	トリキュラー錠28 共通	白色糖衣錠 淡黄褐色糖衣錠	5 10	0.075mg 0.125mg	0.040mg 0.030mg
	トリキュラー錠28 のみ	白色糖衣錠 (大)	7	プラセボ錠	
一般名	和名 ：レボノルゲストレル（JAN） 洋名 ：Levonorgestrel（JAN, INN） 和名 ：エチニルエストラジオール（JAN） 洋名 ：Ethinylestradiol（JAN, INN）				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	販売名	製造販売承認日	薬価基準収載年月日	発売年月日	
	トリキュラー錠21	2006年6月15日	薬価基準未収載	1999年9月2日	
	トリキュラー錠28	2006年6月15日	薬価基準未収載	2000年10月2日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：バイエル薬品株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・くすり相談  0120-106-398 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.bayer-hv.jp/				

本 IF は 2014 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - (1) 和 名…………… 2
 - (2) 洋 名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名
 - (1) 和 名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋 名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 2
7. CAS 登録番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目 (内用剤)

1. 剤 形
 - (1) 剤形の区別, 規格及び性状…………… 5
 - (2) 製剤の物性…………… 5
 - (3) 識別コード…………… 5
 - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 5
2. 製剤の組成
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
 - (2) 添加物…………… 5
 - (3) その他…………… 5
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 6

7. 溶出性…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 6
11. 力 価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 8
 - (2) 臨床効果…………… 8
 - (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験…………… 8
 - (4) 探索的試験: 用量反応探索試験…………… 8
 - (5) 検証的試験…………… 8
 - (6) 治療的使用…………… 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 10
2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 10
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 11
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 11
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 11
 - (4) 中毒域…………… 11
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 12
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 12
2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) コンパートメントモデル…………… 12
 - (2) 吸収速度定数…………… 12
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 12
 - (4) 消失速度定数…………… 12
 - (5) クリアランス…………… 12
 - (6) 分布容積…………… 12
 - (7) 血漿蛋白結合率…………… 12
3. 吸 収…………… 13

4. 分 布	
(1) 血液-脳関門通過性	13
(2) 血液-胎盤関門通過性	13
(3) 乳汁への移行性	13
(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代 謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排 泄	
(1) 排泄部位及び経路	15
(2) 排泄率	15
(3) 排泄速度	15
7. 透析等による除去率	15
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に 関する項目	
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	25
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	31
(2) 重大な副作用と初期症状	31
(3) その他の副作用	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覽	32
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	35
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	37
9. 高齢者への投与	37
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
13. 過量投与	38
14. 適用上の注意	38

15. その他の注意	38
16. その他	40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	41
(2) 副次的薬理試験	41
(3) 安全性薬理試験	41
(4) その他の薬理試験	41
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	41
(2) 反復投与毒性試験	41
(3) 生殖発生毒性試験	42
(4) その他の特殊毒性	42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43
3. 貯法・保存条件	43
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱いについて	43
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	43
5. 承認条件等	43
6. 包 装	43
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	43
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	44
14. 再審査期間	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44

XI. 文 献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	51

XIII. 備 考

その他の関連資料	52
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

開発国：ドイツ

開発会社：日本シエーリング株式会社（現バイエル薬品株式会社*）
山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）

開発経緯：トリキュラーは、1976年シエーリングAG（現バイエル・ファーマAG）で開発された黄体ホルモン（レボノルゲストレル）と卵胞ホルモン（エチニルエストラジオール）の配合剤で、排卵抑制作用を主作用とする三相性低用量経口避妊剤である。

1987年よりトリキュラー21の開発が開始され、一般臨床試験と長期投与試験が実施された。

1988年、トリキュラー28の一般臨床試験が実施され、1990年より山之内製薬（現アステラス製薬）が加わり、共同開発が進められた。

1999年6月、「効能・効果」として「避妊」が承認された。

2006年6月、トリキュラー錠21、トリキュラー錠28に名称変更した。

※2007年7月1日付けにてバイエル薬品株式会社へ社名を変更

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

トリキュラー錠の特徴は、

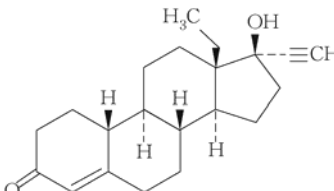
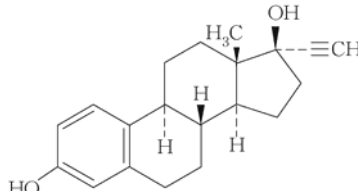
- 1) 女性の生理的ホルモン動態に対応させた三相性の低用量経口避妊剤である。
- 2) サイクルコントロール（月経周期調節性）が良好である。
- 3) 正しい服用で確実な「避妊効果」を有する経口避妊剤である。
- 4) <21錠>と<28錠>の2つの製剤タイプがある。

5) 承認時までの調査症例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13,943周期中、1,746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。（承認時）

市販後使用成績調査での調査例3,223例中368例（11.4%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は不正子宮出血123件（3.8%）、悪心111件（3.4%）、乳房痛36件（1.1%）、嘔吐30件（0.9%）、頭痛24件（0.7%）であった。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として血栓症（頻度不明）が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	トリキュラー [®] 錠 21 トリキュラー [®] 錠 28	
(1) 和 名		
(2) 洋 名	Triquilar [®]	
(3) 名称の由来	欧州初の経口避妊薬 Anovlar（無排卵 Anovulation より）の語尾 lar と、2 相性経口避妊薬 Sequilar（順序 sequence より）を基本とし、Sequilar の quilar に 3 相性の意味の tri を付け Triquilar と命名した。	
2. 一般名		
(1) 和 名（命名法）	レボノルゲストレル（JAN） エチニルエストラジオール（JAN）	
(2) 洋 名（命名法）	Levonorgestrel（JAN, INN） Ethinylestradiol（JAN, INN）	
(3) ステム	レボノルゲストレル：-estr-（エストロゲン） エチニルエストラジオール：estr-（エストロゲン）	
3. 構造式又は示性式	レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
		
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₁ H ₂₈ O ₂ 分子量：312.45	分子式：C ₂₀ H ₂₄ O ₂ 分子量：296.40
5. 化学名（命名法）	レボノルゲストレル（LNG）： (-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one (IUPAC) エチニルエストラジオール（EE）： 17 α -Ethinylestra-1, 3, 5(10)-triene-3, 17 β -diol (IUPAC)	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	略 号：LNG（レボノルゲストレル）, EE（エチニルエストラジオール） 記号番号：SH B 264（治験番号）	
7. CAS 登録番号	レボノルゲストレル：797-63-7 エチニルエストラジオール：57-63-6	

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

レボノルゲストレル

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

日局エチニルエストラジオール

白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

レボノルゲストレル

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。

日局エチニルエストラジオール

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。

(3) 吸湿性

レボノルゲストレル

93%RH/25±1°C (7日間) の湿度条件において吸湿を認めなかった。

日局エチニルエストラジオール

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点

レボノルゲストレル

235～241°C

日局エチニルエストラジオール

180～186°C又は142～146°C

(5) 酸塩基解離定数

レボノルゲストレル

pKa 値: 14 以上 (推定)

日局エチニルエストラジオール

該当資料なし

(6) 分配係数

レボノルゲストレル

1-オクタノール/水系において log Pow=3.59 (25±1°C)

日局エチニルエストラジオール

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 ($[\alpha]_D^{20}$)

レボノルゲストレル

-30～-35° (乾燥後, 0.2g, クロロホルム, 10mL, 100mm)

日局エチニルエストラジオール

-26～-31° (乾燥後, 0.1g, ピリジン, 25mL, 100mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

レボノルゲストレルの安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	75%RH/25℃	無色硬質ガラス瓶+紙箱包装	24 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	無色硬質ガラス瓶(閉栓)	6 ヶ月	変化なし
	湿度	85%RH/40℃	無色硬質ガラス瓶(開栓)	6 ヶ月	変化なし
	光	室内散乱光下	ガラスシャーレ(フィルム)	6 ヶ月	変化なし
		白色蛍光灯下 (約 1000 ルクス)	ガラスシャーレ(フィルム)	200 万 Lx. hr	変化なし
近紫外線蛍光灯下		ガラスシャーレ(フィルム)	48 時間	変化なし	
試験項目 性状, UV スペクトル, IR スペクトル, 旋光度, 融点, 乾燥減量, 分解生成物の確認(薄層クロマトグラフ法), 定量					

エチニルエストラジオールの安定性: 「日局」収載品につき, 安定性試験は実施していない。

3. 有効成分の確認試験法

レボノルゲストレル

- (1) 不飽和ステロイドの硫酸呈色反応による確認
- (2) 赤外吸収スペクトル(特異吸収波数: 3361cm^{-1} , 3274cm^{-1} , 1652cm^{-1} , 1618cm^{-1} , 1067cm^{-1})

日局エチニルエストラジオール

- (1) 不飽和ステロイドのエタノール硫酸呈色反応による確認
- (2) 3 位がベンゾイル化された安息香酸エチニルエストラジオールを生成し, 融点を測定(200~202℃)

4. 有効成分の定量法

レボノルゲストレル

水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

日局エチニルエストラジオール

水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目（内用剤）

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

トリキュラー錠 21:

赤褐色錠 (6 錠), 白色錠 (5 錠), 及び淡黄褐色錠 (10 錠) の 3 種類の糖衣錠からなる 21 錠の製剤である。

トリキュラー錠 28:

赤褐色錠 (6 錠), 白色錠 (5 錠), 淡黄褐色錠 (10 錠) 及び白色錠 (大) (7 錠) の 4 種類の糖衣錠からなる 28 錠の製剤である。

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・剤形		赤褐色糖衣錠	白色糖衣錠	淡黄褐色糖衣錠	白色糖衣錠 (大) [プラセボ錠]
錠数		6 錠	5 錠	10 錠	7 錠
成分・ 含量	レボノルゲ ストレル	0.050mg	0.075mg	0.125mg	含有せず
	日局エチニルエ ストラジオール	0.030mg	0.040mg	0.030mg	含有せず
添加物		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, 酸化チタン, 黄色三二酸化鉄, 三二酸化鉄	—	グリセリン, 酸化チタン, 黄色三二酸化鉄	—
大きさ	直径	5.7mm			6.8mm
	厚さ	3.6mm			3.7mm
	重さ	90mg			140mg
外形		表 	裏 	側面 	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

<トリキュラー錠 21>

錠剤には記載していない

<トリキュラー錠 28>

錠剤には記載していない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記表参照

(2) 添加物

上記表参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目（内用剤）

4. 製剤の各種条件下における安定性

トリキュラーの安定性

販売名	色・剤形	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
トリキュラー錠 21, 28	赤褐色糖衣錠	長期保存試験	室温	PTP+紙箱	61 ヶ月	規格に適合	
		加速試験	温度	40℃	PTP	6 ヶ月	規格に適合
			湿度	75%RH/40℃	PTP	6 ヶ月	規格に適合
					無色硬質ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	規格に適合
		苛酷試験	光	室内散乱光下	PTP	6 ヶ月	規格に適合
				白色蛍光灯下 (約1000ルクス)	ガラスシャーレ (フィルム)	200 万 Lx. hr	規格に適合
				近紫外線蛍光灯下	ガラスシャーレ (フィルム)	48 時間	規格に適合
		白色糖衣錠	加速試験	75%RH/40℃	PTP	6 ヶ月	規格に適合
		淡黄褐色糖衣錠		75%RH/40℃	PTP	6 ヶ月	規格に適合
		トリキュラー錠 28 のみ	白色糖衣錠 (大)	加速試験	75%RH/40℃	PTP+紙箱	6 ヶ月
試験項目	性状, 溶出試験, 定量 (レボノルゲストレル, エチニルエストラジオール), 分解生成物の確認 (薄層クロマトグラフ法及び液体クロマトグラフ法) (プラセボ錠 [白色糖衣錠 (大)] は, 性状, 崩壊試験のみ)						

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

(方法) : 日局溶出試験法第 2 法 (パドル法) により試験を行い, 60 分間のレボノルゲストレルの溶出率が 70%以上, エチニルエストラジオールの溶出率が 60%以上のとき適合する.

(条件) : 回転数 : 75rpm

試験液 : 水 500mL

(結果) : 規格に適合

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

レボノルゲストレル (LNG)

(1) 呈色反応

イソニアジド試液による確認 (液は黄色に呈色)

(2) 液体クロマトグラフ法

定量法を準用し, 標準品の相対保持時間との同一性で確認

エチニルエストラジオール (EE)

(1) 呈色反応

アゾカップリング反応による確認 (液は赤だいたい色に呈色)

(2) 液体クロマトグラフ法

定量法を準用し, 標準品の相対保持時間との同一性で確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

錠剤を粉碎後, 内標準物質の薄めたメタノール (7→10) 溶液で抽出, 抽出液を液体クロマトグラフ法で定量する.

IV. 製剤に関する項目（内用剤）

11. カ 価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	特に製剤中で規定される不純物（原薬の純度試験で規定）はない。
13. 治療上注意が必要な 容器に関する情報	該当しない
14. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

避妊

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。[「臨床成績」の項参照]

2. 用法及び用量

販売名	用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 毎日一定の時刻に服用させること。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 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、飲みはじめて最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

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(13,862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^{1~3)}。

(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験

健康女性7例に対して本剤を単回投与した結果、理学検査、臨床検査において著しい変動はみられず、臨床症状においても異常は認められなかった。また、健康女性8名に本剤を1周期投与した結果、理学検査、臨床検査についてはいずれも正常範囲内の変動であり、著しい変動はみられなかった。凝固・線溶系では、凝固終了時間にやや短縮する傾向がみられたが、他のパラメータにおいては、投与による変動はみられなかった⁴⁾。

(4) 探索的試験：用量反応 探索試験

該当資料なし

(本剤の外国臨床試験並びに使用経験において、すでに確立されている用法・用量に基づいてわが国で臨床試験を実施した。)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

3) 安全性試験

本剤の第Ⅲ相臨床試験で一般臨床試験とその延長としての長期投与試験が行われた。この試験では評価対象症例 821 例で投与期間は 1 周期から最長 33 周期に及び、12 周期及び 24 周期以上の例数はそれぞれ 525 例、292 例であった。服用忘れによると思われる妊娠例 4 例以外、全例に避妊効果が認められた。概括安全度は 819 例中副作用なし 439 例 (53.6%)、軽度副作用あり 311 例 (38.0%)、中等度副作用あり 32 例 (3.9%)、高度副作用あり 37 例 (4.5%) であり、有用度は有用以上が 738/796 例 (92.7%) であった¹⁾。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

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

【使用成績調査】

未知の副作用、使用実態下での副作用の発生状況の把握、安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因について問題点、疑問点の有無などを把握することを目的に実施した⁵⁾。

- ①承認時までの副作用発現率は 50.9% (486/955 例) であったが、使用成績調査の安全性解析対象症例 3,223 例における副作用発現症例率は 11.42% (368/3,223 例) であった。
- ②副作用発現状況は服用周期が進むにつれて減少傾向がみられた。
- ③長期服用者において特異的な副作用はみられなかった。
- ④背景要因別に安全性を検討した結果、基礎疾患、既往歴、喫煙歴、過敏性素因、家族歴、月経異常歴、併用薬剤において有意差が認められた。
- ⑤本剤服用中に消退出血がなかった周期は 0.35% (53/15,274 周期) であった。また、服用前に比べ服用中における平均出血持続日数の短縮、出血量「少ない」群の増加、月経痛「なし」群の増加がみられた。
- ⑥有効性解析対象症例 3,021 例において 3 例が「無効」と評価されたが、飲み忘れによる妊娠であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

<参考>

各種避妊法使用開始 1 年間の失敗率（妊娠率）

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：子宮内避妊用具

*：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、飲み忘れを含めた場合の失敗率）

[出典：Hatcher, R. A. et al. : Contraceptive Technology : Twentieth Revised Edition, New York : Ardent Media, 2011 (改変)]

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	レボノルゲストレル：ノルゲストレルなど エチニルエストラジオール：エストラジオールなど
2. 薬理作用	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。
(1) 作用部位・作用機序	1) 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 ⁴⁾ 。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	2) 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⁾ 。 3) 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⁾ 。
(3) 作用発現時間・持続時間	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

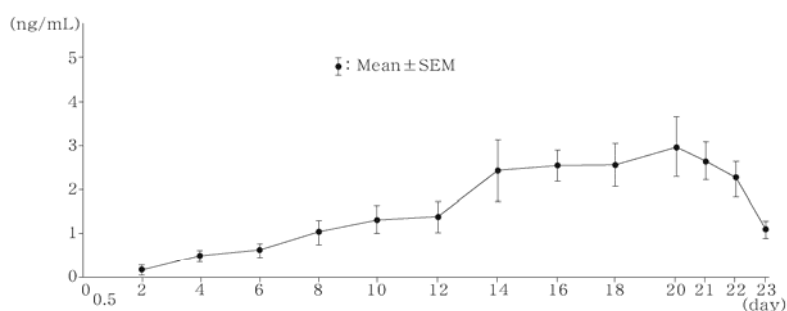
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

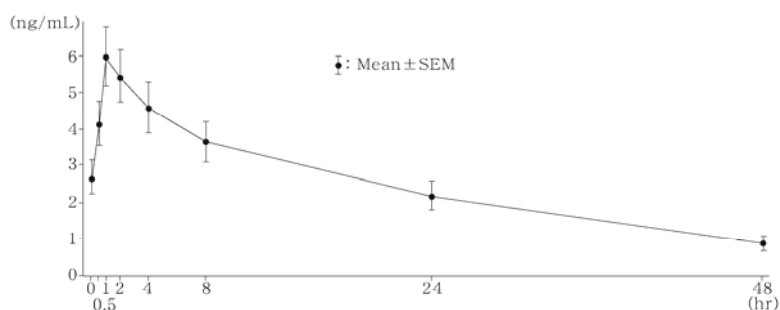
(2) 最高血中濃度到達時間

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、三相に相応して血漿中レボノルゲストレル（LNG）が段階的に上昇した。

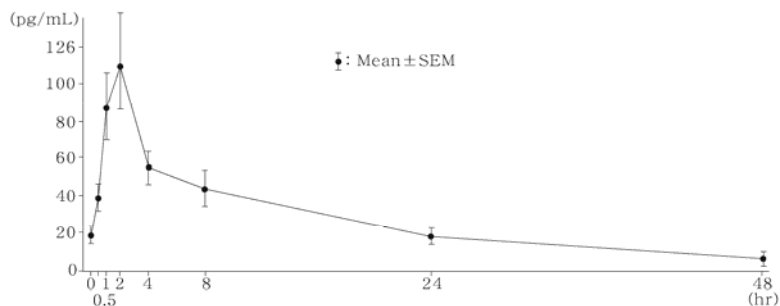
第1日より第6日までの期間の投与24時間後の平均濃度は0.45±0.10ng/mL、第7日より第11日までの平均濃度は1.21±0.30ng/mL、第12日より第21日までの期間の平均濃度は2.43±0.52ng/mLであった。第23日目（投与終了後48時間）には血漿中LNGは大幅に下降した。第21日目におけるLNGの血中濃度は、投与後1.3時間に最高値6.18ng/mLを示したのち、22.1時間の半減期で低下した。エチニルエストラジオール（EE）は投与後1.6時間に最高血中濃度121.5pg/mLを示し、半減期は11.2時間であった⁴⁾。



1周期投与時の所定日の服薬直前の8婦人における末梢静脈血漿中LNG濃度の推移



1周期投与時の第21日最終錠服薬後の8婦人における末梢静脈血漿中LNG濃度の推移



1周期投与時の第21日最終錠服薬後の8婦人における末梢静脈血漿中EE濃度の推移

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

上記(2)「最高血中濃度到達時間」の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし																				
(6) 母集団（ポピュレーション） 解析により判明した 薬物体内動態変動要因	該当資料なし																				
2. 薬物速度論的パラメータ																					
(1) コンパートメントモデル	該当資料なし																				
(2) 吸収速度定数	該当資料なし																				
(3) バイオアベイラビリティ	トリキュラーを1周期投与時の第21日目の日本人女性8名におけるレボノルゲストレル（LNG）及びエチニルエストラジオール（EE）の薬物動態パラメータ ⁴⁾																				
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">LNG</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>1.3 ± 0.5</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>6.2 ± 2.1</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$ (hr)</td> <td>22.1 ± 5.7</td> </tr> <tr> <td>AUC_(0-24hr) (ng · mL⁻¹ · hr)</td> <td>80.7 ± 34.8</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng · mL⁻¹ · hr)</td> <td>154.2 ± 69.7</td> </tr> <tr> <td colspan="2">EE</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>1.6 ± 0.5</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (pg/mL)</td> <td>121.5 ± 75.4</td> </tr> <tr> <td>AUC_(0-24hr) (pg · mL⁻¹ · hr)</td> <td>973.0 ± 464.9</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">Mean ± SD</p>	LNG		T_{max} (hr)	1.3 ± 0.5	C_{max} (ng/mL)	6.2 ± 2.1	$T_{1/2}$ (hr)	22.1 ± 5.7	AUC _(0-24hr) (ng · mL ⁻¹ · hr)	80.7 ± 34.8	AUC (ng · mL ⁻¹ · hr)	154.2 ± 69.7	EE		T_{max} (hr)	1.6 ± 0.5	C_{max} (pg/mL)	121.5 ± 75.4	AUC _(0-24hr) (pg · mL ⁻¹ · hr)	973.0 ± 464.9
LNG																					
T_{max} (hr)	1.3 ± 0.5																				
C_{max} (ng/mL)	6.2 ± 2.1																				
$T_{1/2}$ (hr)	22.1 ± 5.7																				
AUC _(0-24hr) (ng · mL ⁻¹ · hr)	80.7 ± 34.8																				
AUC (ng · mL ⁻¹ · hr)	154.2 ± 69.7																				
EE																					
T_{max} (hr)	1.6 ± 0.5																				
C_{max} (pg/mL)	121.5 ± 75.4																				
AUC _(0-24hr) (pg · mL ⁻¹ · hr)	973.0 ± 464.9																				
	<p><参考></p> <p>3人の婦人にLNG（0.03mg）を経口投与したところ、バイオアベイラビリティは、87±9%であった⁸⁾。（外国データ）</p>																				
(4) 消失速度定数	該当資料なし																				
(5) クリアランス	<p>レボノルゲストレル（LNG）</p> <p>2.0mL/min/kg（LNG：0.075mg，女性7名）⁹⁾</p> <p>1.9mL/min/kg（LNG：0.125mg，女性7名）⁹⁾（外国データ）</p> <p>エチニルエストラジオール（EE）</p> <p>該当資料なし</p>																				
(6) 分布容積	<p>レボノルゲストレル（LNG）</p> <p>90.6L（LNG：0.075mg，女性7名）⁹⁾</p> <p>85.0L（LNG：0.125mg，女性7名）⁹⁾（外国データ）</p> <p>エチニルエストラジオール（EE）</p> <p>該当資料なし</p>																				
(7) 血漿蛋白結合率	<p>レボノルゲストレル（LNG）</p> <p>LNGはヒトの血漿蛋白と高い（99.3%）結合を示した。ヒトでの蛋白結合は、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）との親和性の高い特異的結合と、アルブミンとの非特異的結合によるもので、それぞれの蛋白に対する結合率はヒトで約80%、20%であった¹⁰⁾。（外国データ）</p> <p>エチニルエストラジオール（EE）</p> <p>EEのヒト血漿蛋白との結合率は95%を示し、その結合蛋白はほとんどがアルブミンであり、非特異的結合である¹¹⁾。（外国データ）</p>																				

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸 収	該当資料なし
4. 分 布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	レボノルゲストレル (LNG) ヒトに ^3H -LNG (0.03mg) を経口投与 2 時間後の乳汁中放射活性は、血漿中濃度の 1/15 で、24 時間以内に乳汁を介して乳児に移行する量は母親への投与量の約 0.1% と算出された ¹²⁾ 。(外国データ) エチニルエストラジオール (EE) ヒトに EE (0.5mg) を経口投与した後、血中、乳汁中の EE 濃度比は約 100 : 25 であることから、哺乳中に乳児に移行する EE 量は 24 時間で約 0.02% と算出された ¹³⁾ 。(外国データ)
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし

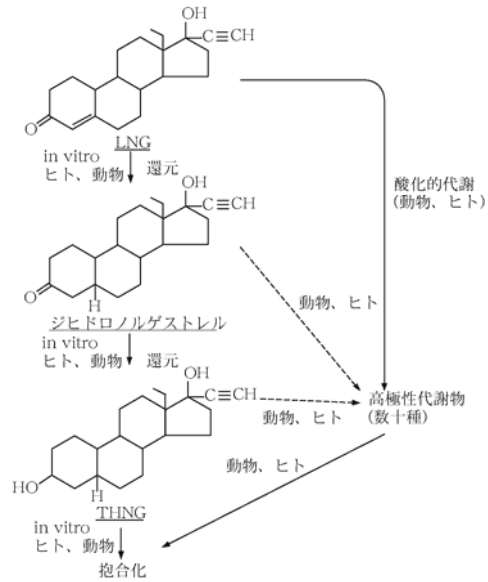
VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

レボノルゲストレル (LNG)

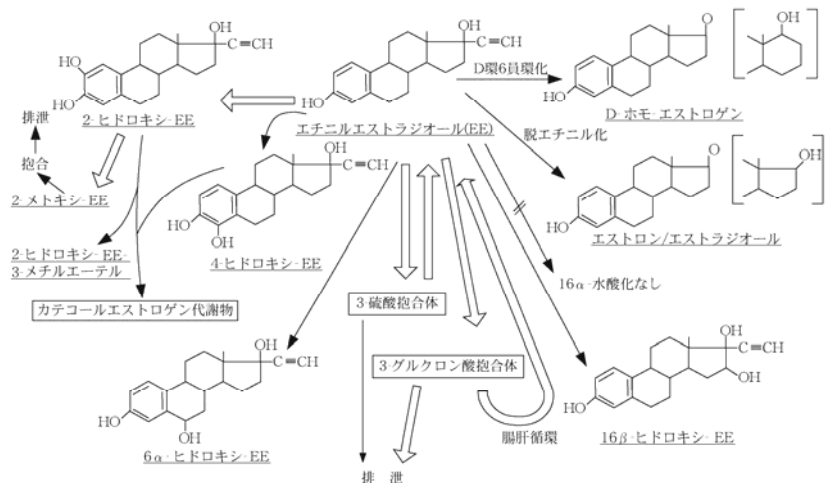
ヒトでの LNG の主代謝物は、A 環が還元されたテトラヒドロノルゲストレル (THNG) 及びその抱合体で、他に未同定代謝物の抱合体と高極性代謝物が認められた。LNG の代謝物の構造と推定代謝経路は以下の通りである¹⁴⁾。(外国データ)



LNG の推定代謝経路

エチニルエストラジオール (EE)

ヒトでの EE の主要代謝経路は 3 位水酸基の抱合化 (硫酸, グルクロン酸) と 2 位の水酸化であり、わずかではあるが、4, 6, 16 位の水酸化も認められた。EE の代謝物の構造と推定代謝経路は以下の通りである¹⁵⁾。(外国データ)



EE の推定代謝経路

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び 比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	該当資料なし
6. 排 泄	
(1) 排泄部位及び経路	レボノルゲストレル (LNG) ヒトに ³ H-LNG (0.25mg, 非標識 EE を配合投与) を経口投与後, 8 日以内に投与量の約 95% が糞尿中 (糞 : 46%, 尿 : 49%) に排泄され, 排泄半減期は糞尿共に約 0.9 日であった ¹⁶⁾ . (外国データ) エチニルエストラジオール (EE) ヒトに ³ H-EE (0.05mg) を経口投与後の糞尿中排泄は, 約 92% で, ヒトでの糞尿への排泄比率はほぼ 6 : 4 であった ¹⁷⁾ . (外国データ)
(2) 排泄率	「(1) 排泄部位及び経路」参照
(3) 排泄速度	「(1) 排泄部位及び経路」参照
7. 透析等による除去率	該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

冒頭の注意事項とその理由

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、腔トリコモナス症、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。

（解説）

経口避妊剤共通の注意事項である。HIV を含む性感染症防止策の啓発活動の一環として添付文書の冒頭に記載した。

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者又は女性には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性

（解説）

経口避妊剤共通の注意事項である。

一般的な使用上の注意の記載に準じて記載した。

(2) エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者

[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある.]

（解説）

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。乳癌や子宮体癌等の増殖に対して、エストロゲンは明らかな促進効果を示すことが知られている。このため、エストロゲン依存性腫瘍及びその疑いのある患者にエストロゲンを含む本剤が投与されると腫瘍の増悪を招くおそれがある。

(3) 診断の確定していない異常性器出血のある患者

[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある.]

（解説）

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。異常性器出血をきたす疾患は多岐にわたるが、その中には性器癌も含まれる。性器癌に罹患している場合には、経口避妊剤に含まれるエストロゲンがそれを増悪させるおそれがある。

(4) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者

[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある.]

（解説）

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。本剤の国内での臨床試験ではこれらの副作用はみられなかったが、国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）でこれらの副作用症例が報告されている。上記疾患を合併又は既往としている場合にはもともと血液凝固能が亢進している可能性があり、これらの患者が経口避妊剤を服用すれば血栓症が発現する危険性がある。なお、上記疾患発症の危険性には年齢と喫煙本数が明らかに関連している。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 35歳以上で1日15本以上の喫煙者

[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。喫煙により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が増大することが知られている。外国の疫学調査において、心筋梗塞による死亡者の相対危険率を年齢別に喫煙、経口避妊剤服用の有無について比較した結果、経口避妊剤服用者の34歳以下の女性ではその危険率は非常に低いが、35歳以上の女性、特に喫煙者では急激に増加すると報告されている¹⁸⁾。また、脳血管障害（脳卒中）についても喫煙する35歳以上の女性で危険率は急激に増加するとの同様の報告がある¹⁹⁾。

(6) 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者

[前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある.]

(解説)

経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であるため、片頭痛の患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である。

片頭痛は、前兆のあるものと、前兆のないものに大きく分けられる。

前兆のある片頭痛は、前兆のない片頭痛に比べ、虚血性脳障害のリスクが高いという報告がある^{20,21)}。

(7) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある.]

(解説)

心臓弁膜症は、脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であるため、そのような患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である。

肺高血圧症や心房細動を合併している場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある場合は、血栓塞栓症のリスクが高くなるとの報告がある²²⁾。

(8) 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある.]

(解説)

糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は高血糖により末梢の細い血管に起こった障害が主要な原因である。このように糖尿病が進行し、血管に障害のある場合に経口避妊剤を服用すると血栓症が発現する可能性が高くなる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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.]

(解説)

外国の疫学調査及び本剤の重大な副作用である血栓症のリスクファクターであることから記載した。先天性血栓性素因には多数の異常症があるが、最近では、血栓症の発生に関連があるとされている活性化プロテイン C 抵抗症が注目されている。この成因は凝固系第 V 因子の遺伝的変異（第 V 因子 Leiden 突然変異）であることが明らかになっている²³⁾。経口避妊剤服用と第 V 因子 Leiden 突然変異の保有はそれぞれ静脈血栓症のリスクを上昇させ、2 つの因子が重なるとそのリスクは相乗的に上昇すると報告されている²⁴⁾。また、後天性血栓性素因としては、悪性腫瘍、高脂血症、高血圧、感染症などがあり、これらの疾患のある女性では、血栓が生じやすいと考えることができ²⁵⁾、経口避妊剤の服用により血液凝固能が亢進され血栓症の発症リスクが高くなる可能性がある。したがって、処方時には詳細な問診を行い血栓症の既往歴及び血栓症の前兆等を十分聴取し、リスクを回避することが最も重要であると考えられる。

(10) 抗リン脂質抗体症候群の患者

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある.]

(解説)

経口避妊剤共通の注意事項である。

抗リン脂質抗体症候群は、血栓性素因の一つとして考えられ、全身性エリテマトーデス患者では、抗リン脂質抗体の代表的なものである抗カルジオリピン抗体 (aCL)、ループスアンチコアグラント (LA) が、それぞれ 36.3%、25.3% 検出され、そのうちの 47.2%、59.5% でそれぞれ血栓症が認められたとの報告がある²⁶⁾。

(11) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者

[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

外国において経口避妊剤を 6 カ月間服用後中止し、服用前、服用 6 カ月目（中止時点）、中止後 1, 4, 6, 8, 12 週間に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値の服用前への回復時期は服用中止後 4 週間は必要であり、大きな手術の少なくとも 4 週間前には経口避妊剤を服用すべきではないとの報告がある²⁷⁾。また、外国において経口避妊剤服用により、手術後の合併症である血栓塞栓症の発症の危険性が 2~4 倍に増加することも報告されており²⁸⁾、手術後の血液凝固能・線溶能の異常は 2 週間でほぼ正常閾値内に改善すると考えられている²⁹⁾。

さらに 239 例の剖検における静脈血栓症発生頻度の検討では、ベッド上安静期間が 1 週間以内で 15%、1 週間以上で 80% と報告されている³⁰⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(12) 重篤な肝障害のある患者

[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。本剤の国内での臨床試験において重篤な肝障害が発生したとの報告はないが、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）を比較的短期間服用することにより黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が引き起こされたとの国内症例報告がある³¹⁾。

(13) 肝腫瘍のある患者

[症状が増悪することがある.]

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。FDA 添付文書ガイダンスでは、「肝腺腫又は肝癌」は禁忌とされている。また、長期投与により、良性肝腫瘍³²⁾ 及び悪性肝腫瘍³³⁾ のリスクが上昇したとの報告もある。

(14) 脂質代謝異常のある患者

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

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。本剤の国内での臨床試験では脂質代謝異常の患者は対象から除外されており、これらに対する使用経験はないが、脂質系検査値を測定した結果、総コレステロール、HDL-コレステロールなどにやや増加する傾向が認められた。異常値の大半はわずかに正常値を逸脱したものであった。外国においては経口避妊剤服用者と高トリグリセライド血症とは関連のあることが報告されている³⁴⁾。深部静脈血栓症患者では、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症を高い頻度で合併すると報告されており³⁵⁾、さらに、経口避妊剤の服用により血清脂質、リポ蛋白の変化が生じ心筋梗塞などの心血管系疾患を進行させるリスクが大きいとの報告がある³⁶⁾。

(15) 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）

[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。
また、症状が増悪することがある.]

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。FDA 添付文書ガイダンスでは、経口避妊剤の使用により心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中等の重篤な疾患の危険性が増大し、高血圧等の危険因子の存在下では、これらの疾患の罹患及び死亡のリスクは有意に高くなるとされている。WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、高血圧の既往により上昇すると報告されている。高血圧の既往のある患者の静脈血栓症のリスクは 0.95 倍（ヨーロッパ）、1.82 倍（発展途上国）であると報告されている³⁷⁾。高血圧は、各種循環器系疾患を引き起こす原因の 1 つであるので、中等度以上の高血圧患者への投与は避け、軽度の高血圧患者に投与する場合には定期的に血圧を測定するなどの観察が必要である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(16) 耳硬化症の患者

[症状が増悪することがある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。経口避妊剤の服用により本症が悪化し、服用中止により改善したとの報告がある³⁸⁾。

(17) 妊娠中に黄疸、持続性痒疹症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者

[症状が再発することがある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。経口避妊剤を服用し黄疸に罹患した32症例のうち24例（75%）は妊娠期間中に痒疹感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告がある³⁹⁾。外国で50例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊剤服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した42名の経産婦がおり、このうち27名（64%）は妊娠中に痒疹感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている⁴⁰⁾。また、妊娠ヘルペスならびに妊娠中に全身性の皮疹を来した女性が経口避妊剤を服用したところ、皮疹や水疱が発生し、服用中止により軽快したとの報告がある⁴¹⁾。

(18) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

〔「妊婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。経口避妊剤は「避妊」を適応とする薬剤であることから、承認時までに実施された臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は対象から除外されており、安全性は確立されていない。そのため、妊婦は適応外であるが、服用前に妊娠が確認されている場合には、禁忌としている。しかし、妊娠初期においては妊娠が確認されず、本剤が投与される可能性もある。そのため、このような場合には服用中に妊娠が確認された時点で投与を中止することとした。

(19) 授乳婦

〔「妊婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

(解説)

経口避妊剤共通の注意事項である。

FDA添付文書ガイダンスでは「授乳婦」の項には、下記のように記載されている。

授乳婦の乳汁中に経口避妊剤のステロイドが少量検出されており、また、乳児における黄疸、乳房肥大等の副作用が数件報告されている。さらに、分娩後の経口避妊剤は乳汁の量及び質を低下させる可能性がある。可能であれば、子供が完全に離乳するまでは経口避妊剤の服用を避け、他の避妊法を選択するよう授乳婦にすすめる。

また、エチニルエストラジオール 50 μ g を含有する経口避妊剤を服用した母親で1日の乳汁摂取量を600mLとすると、乳児には概ね10ng/日のエチニルエストラジオールが移行することになり、これは母親が服用した量の0.02%に相当するとの報告があるため⁴²⁾、経口避妊剤以外の避妊法をすすめるなど適切な指導を行う必要がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

5. 慎重投与内容とその理由

(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.]

(解説)

経口避妊剤共通の注意事項である。

エストロゲンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが知られている⁴³⁾。

「Ⅴ. 治療に関する項目, 1. 効能又は効果」(P.8) 参照

「Ⅴ. 治療に関する項目, 2. 用法及び用量」(P.8) 参照

慎重投与（次の患者又は女性には慎重に投与すること）

(1) 40 歳以上の女性

[一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。一般に心筋梗塞等の心血管系障害が発生するリスクは年齢とともに上昇するとされている。外国で経口避妊剤を服用していない女性 10 万人あたりの心筋梗塞による死亡数は 30～39 歳で 1.9 人であるのに対し、40～44 歳では 11.7 人と推定されるとの報告がある⁴⁴⁾。

(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.]

(解説)

経口避妊剤共通の注意事項である。子宮筋腫によっては卵胞ホルモンにより腫大する可能性がある。子宮筋腫のある患者に本剤を投与する場合は定期的な検査を行い、慎重に投与する必要がある。

(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.]

(解説)

乳癌の既往歴のある患者においては、乳癌の再発のおそれを否定できないため、本剤を慎重に投与する必要がある。乳癌が再発した患者は禁忌となる。「2. 禁忌内容とその理由 (2)」(P.16) も参照。

(4) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性

[エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もあるので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること.]

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。一般に未婚者、寡産婦、高年齢初産の既往のある人、分娩しても授乳しなかった場合に乳癌が多いとされている。家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、その子供に高率に乳癌が発症するといわれている⁴⁵⁾。また、現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘍が大部分を占めるので、その腫瘍の初発時期、症状を聞くことが重要であると考えられるとの報告もある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 喫煙者

〔「禁忌」(5)の項参照〕

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
「2. 禁忌内容とその理由 (5)」(P.17) 参照。

(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。〕

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、BMI (肥満度) の上昇により有意に上昇し、経口避妊剤非服用者でも BMI 25kg/m² 以下の女性に対し、BMI 25kg/m² を超える女性の静脈血栓症のリスクは 1.52 倍 (ヨーロッパ)、1.63 倍 (発展途上国) となると報告されている³⁷⁾。
「2. 禁忌内容とその理由 (4)」(P.16) 参照。

(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。〕

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
血栓症の家族歴のある女性はない女性に比べ、深部静脈血栓症のリスクが 2.9 倍と報告されている。さらに経口避妊剤服用によりそのリスクが上昇するとの報告がある²⁴⁾。

(8) 前兆を伴わない片頭痛の患者

〔脳血管障害 (脳卒中等) が発生しやすくなるとの報告がある。〕

(解説)

FDA 添付文書ガイダンス改定案 (2000 年) 及び WHO による避妊に関する医学的な適格基準 (2000 年改訂) を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であるので、片頭痛の患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である^{20, 21)}。

(9) 心臓弁膜症の患者

〔「禁忌」(7)の項参照〕

(解説)

FDA 添付文書ガイダンス改定案 (2000 年) 及び WHO による避妊に関する医学的な適格基準 (2000 年改訂) を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
心臓弁膜症は、脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であるため、そのような患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である^{22, 46)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(10) 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者

〔「禁忌」(15)の項参照〕

（解説）

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。

WHOの疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、妊娠中の高血圧の既応により上昇すると報告されている。妊娠中の高血圧のある患者のリスクは1.66倍（ヨーロッパ）、1.16倍（発展途上国）であると報告されている³⁷⁾。

「2. 禁忌内容とその理由 (15)」(P. 19) 参照。

(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）

〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕

（解説）

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本剤の国内での臨床試験において、耐糖能にほとんど影響しないことが認められている。また、インスリン濃度にも影響しなかった。

一方、外国においては経口避妊剤はインスリン感受性を30～40%低下させるとの報告がある⁴⁷⁾。

FDA添付文書ガイダンスでは、下記のように記載し注意を促している。

経口避妊剤服用者において、有意に高い頻度で耐糖能異常が観察されている。75 μ g以上のエストロゲンを含む経口避妊剤は高インスリン血症を誘発するものの、低用量製剤では耐糖能異常の発現頻度は低くなる。プロゲステロゲンは、インスリン分泌を促進しインスリン抵抗性を発現させるが、この作用はプロゲステロゲンの種類により異なる。しかし、糖尿病以外の女性では、経口避妊剤による空腹時血糖値への影響はみられない。以上のような影響が認められるので、糖尿病及び耐糖能異常の女性に経口避妊剤を使用する場合は、投与期間を通して慎重に観察を行う。

本剤投与に際しては、血糖値の測定等により服用者の耐糖能の状態を十分観察し、異常が認められた場合には中止するなどの適切な処置をすること。

(12) ポルフィリン症の患者

〔症状が増悪することがある。〕

（解説）

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

ポルフィリン症は、ポルフィリン体が大量に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性などの症状が生じてくるといわれている²²⁾。国内における臨床試験では、経口避妊剤服用によるポルフィリン症の発症はみられなかったが、黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）を服用しポルフィリン症が発症したとの報告がある^{48,49)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(13) 肝障害のある患者

[「禁忌」(12)の項参照]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

「2. 禁忌内容とその理由 (12)」(P.19) 参照。

(14) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者

[ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本症はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留を来することが知られている⁵⁰⁾。一方、経口避妊剤はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、水の貯留傾向・浮腫傾向がみられる⁵¹⁾。したがって、このような患者に本剤を投与すると症状が悪化することが考えられる。

(15) てんかん患者

[症状が増悪することがある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

月経時の本症については、経口避妊剤の服用により発作が増悪したとの報告がある⁵²⁾。

また、本症の患者では体液の貯留を来しており、「慎重投与」(12)同様本剤を服用するとさらに症状が悪化することが考えられる。

(16) テタニーのある患者

[症状が増悪することがある.]

(解説)

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本症は低カルシウム血症、アルカローシスを伴うことが多く、一方、経口避妊剤はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示す。また、経口避妊剤を服用したところ、血清カルシウムが低下し本症が発症したとの報告がある⁵³⁾。

したがって、本症を持つ女性に本剤を投与する際には注意が必要である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意

とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(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。

(解説)

エストロゲン・プロゲステン配合剤共通の注意事項である。

本剤の服用により、リスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれる可能性があり、緊急対応を要する血栓症の主な症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行い、本剤服用者に対しても、血栓症のリスクに関する説明および血栓症の症状があらわれた場合には、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診する旨を説明すること。

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

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

(解説)

本剤服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。

(3) 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

体を動かさない等の血栓症のリスクが高まる状態になったりした場合には服用を中止すること^{54), 55)}。

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」(p. 31), 「15. その他の注意 (1)」(p. 38) も参照。

(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。

- ・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。

(解説)

本剤服用者には、投与開始時だけでなく継続時においても、血栓症について説明すること。また、血栓症を疑い他の診療科、病院を受診する際には、本剤の使用を医師に告知するよう指導すること。

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」(p. 31), 「15. その他の注意 (1)」(p. 38) も参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。〔「禁忌」(11)の項参照〕

(解説)

経口避妊剤服用者において手術が必要と判断されるケースも可能性として考えられることから、エストロゲン・プロゲスチン配合剤共通の注意事項である。〔「禁忌」(11)の項参照〕

(6) 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が增大すると
の報告がある。従って、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。
〔「禁忌」(5)の項参照〕

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由 (5)」(P. 17) 参照

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

(解説)

経口避妊剤共通の注意事項である。

妊婦に対する安全性は確立していないため、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とした。本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であり、妊娠中の投与は避けなければならないため、投与前に問診、内診及び必要であれば免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを確認することが重要である。

(8) 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。

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本剤の「禁忌」、「慎重投与」の項目に該当しないかどうかを確認する為に病歴調査及び検診などの十分なチェックが必要である。また、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査を6ヵ月毎に実施していただくよう設定した。

(9) 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。

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を1年に1回以上実施、子宮頸部の細胞診の実施を1年に1回考慮いただくよう設定した。外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により血栓症、乳癌及び子宮頸癌発生の可能性が高くなるとの報告があり^{註)}、投与前の病歴調査と検診及び投与中の定期検診が必要である。

註) 血栓症については「2. 禁忌内容とその理由(4)」(P. 16)、「8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」(P. 31)、「15. その他の注意(1)」(P. 38)を参照。

乳癌、子宮頸癌については「15. その他の注意(2)」(P. 38)を参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(10) 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。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性では注意が必要である。

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。経口避妊剤の服用により、乳癌発現のリスクが高くなるとの報告があるため、自己検診を行い、乳癌の早期発見に努めることが重要である。

「5. 慎重投与内容とその理由(3)」(P. 21) 参照。

(11) 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。万一口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。

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

外国において経口避妊剤を飲み忘れずに服用した場合の妊娠率は0.3%であるのに対し、飲み忘れを含めた一般的な服用における妊娠率は8%と報告されている⁵⁶⁾ことから、飲み忘れがないよう服用方法を十分指導することが重要と考えられる。

また、外国において経口避妊剤を1日飲み忘れた場合では、排卵が抑制されたとの報告があり⁵⁷⁾、気づいた時点で直ちに服用する方法が広く提唱されている。

一方、2日以上連続して飲み忘れがあった場合では、排卵が抑制されなかったとの報告あり⁵⁸⁾、飲み忘れによる妊娠の可能性が高まることから、その周期は他の避妊法を使用する必要がある。

本剤の国内での臨床試験においては、3錠以上を飲み忘れた4例で妊娠が認められた。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績(2)」(p. 8) 参照。

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

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本剤の市販後使用成績調査において、不正子宮出血が3.8%認められた。

しかしながら、長期間不正性器出血が持続する場合は、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられ、また、外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により、子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告もある⁵⁹⁾ため、膣細胞診等で子宮頸癌による出血でないかを確認する必要がある。

(13) 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、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。

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

一般に激しい下痢、嘔吐により経口剤の成分の吸収が阻害され、その薬剤の効果が減弱することから、本剤においても有効性が減弱し、さらにその周期の排卵を抑制することができない結果、妊娠のリスクが高くなることが考えられている。

なお、外国で、経口避妊剤を正しく服用していたにもかかわらず、避妊に失敗し妊娠した 163 例について調査した結果、避妊に失敗した因子として下痢、嘔吐が大きく関与しており、少なくともそのどちらか一方が関与していた妊娠例は 56 例（34%）であったとの報告がある⁶⁰⁾。

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

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。消退出血欠如の原因として、子宮内膜の肥厚が不十分なことが考えられるが、妊娠による可能性も考えられる。正しく服用していた場合、消退出血が 1 回発来しないだけで必ずしも妊娠しているということはないが、2 周期連続して発来しない場合には妊娠している可能性があるため、妊娠の有無を確認すること。

(15) 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。

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。FDA 服用者用添付文書ガイダンスには「ピル服用中止後の妊娠：経口避妊剤の服用中止後には、とりわけ服用開始前に月経周期が不順であった女性において、妊娠の成立が多少遅れるかもしれない。ピル服用を中止して妊娠を希望する女性は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましい。ピル服用中止後まもなく妊娠が成立した場合でも、新生児に先天異常の増加はみられないようである。」との記載があり、経口避妊剤服用中止後の妊娠は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましいとされている。

(16) 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合

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、妊娠の可能性はある。

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、妊娠の可能性はある。

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。FDA 服用者用添付文書ガイダンスに同様の記載がある。1 シートの全錠剤を服用し終わった時と同様の服用方法である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 フェン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增大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルピナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤, スルフォニル尿素系製剤, スルフォンアミド系製剤, ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
テラプレビル	本剤の作用が減弱するおそれがある。	ノルエチステロンとエチルエストラジオールの配合剤でエチルエストラジオールの AUC 減少が報告されている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、ホスアンブレナビル(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 インジナビル ----- 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。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 ----- エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査症例 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 13,943 周期中、1,746 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。(承認時)

市販後使用成績調査での調査例 3,223 例中 368 例 (11.4%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ、主な副作用は不正子宮出血 123 件 (3.8%)、悪心 111 件 (3.4%)、乳房痛 36 件 (1.1%)、嘔吐 30 件 (0.9%)、頭痛 24 件 (0.7%) であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

血栓症 (頻度不明) : 血栓症 (四肢, 肺, 心, 脳, 網膜等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本剤の国内臨床試験において、血栓塞栓症は認められていないが、外国において血栓塞栓症が報告されている。また、経口避妊剤等の服用により、血栓症が発現したとする文献が多数報告されている。ふくらはぎの痛み・むくみ、手足のしびれ、鋭い胸の痛み、突然の息切れ、胸部の押しつぶされるような痛み、激しい頭痛、めまい、失神、視覚・言語障害 (目のかすみ、舌のもつれ) 等が血栓症が疑われる症状として考えられるので、このような初期症状があらわれた場合には直ちに服用を中止するとともに医師に相談するよう、患者には予め説明すること。

「15. その他の注意 (1)」(P. 38) も参照

(3) その他の副作用

下記の副作用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。

種類 \ 頻度	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
過敏症 ^{注2)}		発疹	蕁麻疹	
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		不正性器出血 (破綻出血, 点状出血), 下腹部痛, 帯下の増加, カンジダ膣炎		
乳房		乳房緊満感, 乳房痛		
循環器		血圧上昇	動悸	
消化器	悪心	嘔吐, 下痢, 腹痛, 口内炎, 食欲不振	口渇, 便秘, 食欲亢進	
精神神経系		頭痛, めまい, 片頭痛, 神経過敏, 眠気, 抑うつ		
皮膚		痤瘡, 湿疹, 褐色斑		色素沈着 ^{注3)}
その他		腰痛, 肩こり, 倦怠感, 性欲減退, 総コレステロール上昇, トリグリセリド上昇	息切れ, 鼻出血, 疲労, しびれ	

注 1) : 頻度は承認時臨床試験及び市販後使用成績調査の合計から算出。

注 2) : 投与を中止すること。

注 3) : 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度

承認時までの副作用発現率は 50.9% (486/955 例) であったが、使用成績調査の安全性解析対象症例 3,223 例における副作用発現症例率は 11.42% (368/3,223 例) であった⁵⁾。

その種類と頻度は、表のとおりである。

	承認時迄の状況	使用成績調査
調査症例数	955 例	3,223 例
副作用発現症例数	486 例	368 例
副作用発現件数	1,062 件	543 件
副作用発現症例率	50.89%	11.42%

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
感染症および寄生虫症	7 (0.73)	4 (0.12)	11 (0.26)
外陰部腔カンジダ症	5 (0.52)	2 (0.06)	7 (0.17)
トリコモナス性外陰部腔炎	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
卵管卵巣炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
クラミジア性子宮頸管炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
口腔ヘルペス	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.05)
子宮平滑筋腫	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
卵巣新生物	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.07)
貧血	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
凝血異常	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
出血性素因	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
代謝および栄養障害	7 (0.73)	7 (0.22)	14 (0.34)
食欲不振	4 (0.42)	0 (0.00)	4 (0.10)
高コレステロール血症	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.07)
高トリグリセリド血症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
食欲亢進	2 (0.21)	1 (0.03)	3 (0.07)
食欲減退	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
高脂血症	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.07)
精神障害	22 (2.30)	4 (0.12)	26 (0.62)
感情障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
抑うつ気分	9 (0.94)	2 (0.06)	11 (0.26)
リビドー減退	6 (0.63)	0 (0.00)	6 (0.14)
リビドー亢進	2 (0.21)	0 (0.00)	2 (0.05)
気分変化	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
神経過敏	10 (1.05)	0 (0.00)	10 (0.24)
不安障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
神経系障害	166 (17.38)	32 (0.99)	198 (4.74)
浮動性めまい	21 (2.20)	4 (0.12)	25 (0.60)
味覚異常	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
頭痛	144 (15.08)	24 (0.74)	168 (4.02)
高血圧性脳症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
判断力低下	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
片頭痛	18 (1.88)	2 (0.06)	20 (0.48)
傾眠	9 (0.94)	2 (0.06)	11 (0.26)
視野欠損	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
眼障害	1 (0.10)	3 (0.09)	4 (0.10)
眼の異常感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
眼瞼痙攣	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
眼痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
眼瞼浮腫	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
涙液分泌低下	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
耳および迷路障害	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
耳不快感	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
心臓障害	3 (0.31)	0 (0.00)	3 (0.07)
動悸	3 (0.31)	0 (0.00)	3 (0.07)
血管障害	2 (0.21)	1 (0.03)	3 (0.07)
高血圧	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
静脈痛	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
ほてり	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.21)	0 (0.00)	2 (0.05)
鼻出血	2 (0.21)	0 (0.00)	2 (0.05)
胃腸障害	342 (35.81)	127 (3.94)	469 (11.23)
腹部不快感	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
腹部膨満	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
腹痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
下腹部痛	62 (6.49)	6 (0.19)	68 (1.63)
上腹部痛	16 (1.68)	1 (0.03)	17 (0.41)
口唇炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
便秘	2 (0.21)	1 (0.03)	3 (0.07)
下痢	44 (4.61)	3 (0.09)	47 (1.12)
腸炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
口唇浮腫	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
悪心	281 (29.42)	111 (3.44)	392 (9.38)
口内炎	6 (0.63)	0 (0.00)	6 (0.14)
嘔吐	100 (10.47)	30 (0.93)	130 (3.11)
口の感覚鈍麻	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
肝胆道系障害	1 (0.10)	5 (0.16)	6 (0.14)
肝機能異常	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.07)
脂肪肝	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
肝障害	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	26 (2.72)	18 (0.56)	44 (1.05)
ざ瘡	14 (1.47)	5 (0.16)	19 (0.45)
脱毛症	1 (0.10)	2 (0.06)	3 (0.07)
肝斑	5 (0.52)	0 (0.00)	5 (0.12)
皮膚炎	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.05)
薬疹	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.05)
皮膚乾燥	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.05)
湿疹	4 (0.42)	3 (0.09)	7 (0.17)
紅斑	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
多汗症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
そう痒症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
発疹	2 (0.21)	0 (0.00)	2 (0.05)
脂漏性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
蕁麻疹	2 (0.21)	0 (0.00)	2 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	28 (2.93)	3 (0.09)	31 (0.74)
関節痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
背部痛	20 (2.09)	0 (0.00)	20 (0.48)
四肢痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
筋骨格硬直	8 (0.84)	1 (0.03)	9 (0.22)
生殖系および乳房障害	186 (19.48)	175 (5.43)	361 (8.64)
無月経	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
乳房痛	0 (0.00)	36 (1.12)	36 (0.86)
子宮頸部上皮異形成	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
月経困難症	1 (0.10)	5 (0.16)	6 (0.14)
乳汁漏出症	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
月経過多	0 (0.00)	6 (0.19)	6 (0.14)
月経障害	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
不正子宮出血	0 (0.00)	123 (3.82)	123 (2.94)
乳頭痛	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
子宮ポリープ	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
膣分泌物	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
膣出血	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
乳房不快感	181 (18.95)	7 (0.22)	188 (4.50)
外陰膣そう痒症	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
性器分泌物	6 (0.63)	0 (0.00)	6 (0.14)
乳房障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
性器出血	0 (0.00)	4 (0.12)	4 (0.10)
異常消退出血	0 (0.00)	5 (0.16)	5 (0.12)
全身障害および投与局所様態	33 (3.46)	26 (0.81)	59 (1.41)
無力症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
悪寒	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
顔面浮腫	1 (0.10)	2 (0.06)	3 (0.07)
疲労	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
異常感	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.05)
全身性浮腫	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.05)
空腹	2 (0.21)	0 (0.00)	2 (0.05)
倦怠感	13 (1.36)	1 (0.03)	14 (0.34)
浮腫	15 (1.57)	12 (0.37)	27 (0.65)
末梢性浮腫	0 (0.00)	4 (0.12)	4 (0.10)
発熱	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.02)
口渇	3 (0.31)	1 (0.03)	4 (0.10)
臨床検査	18 (1.88)	54 (1.68)	72 (1.72)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.05)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	4 (0.12)	4 (0.10)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.07)
血中ビリルビン増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血中コレステロール異常	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血中コレステロール増加	0 (0.00)	6 (0.19)	6 (0.14)
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血中ブドウ糖減少	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血圧上昇	2 (0.21)	3 (0.09)	5 (0.12)
血中トリグリセリド増加	0 (0.00)	6 (0.19)	6 (0.14)
血中尿素減少	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	6 (0.19)	6 (0.14)
ヘマトクリット増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
ヘモグロビン増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
高比重リポ蛋白増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
肝機能検査異常	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
総蛋白増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
プロトロンビン時間延長	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
子宮頸部スミア	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
体重増加	17 (1.78)	18 (0.56)	35 (0.84)
白血球数増加	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.07)
血小板数増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
尿中蛋白陽性	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.05)
血中アルカリホスファターゼ減少	0 (0.00)	4 (0.12)	4 (0.10)
細胞診	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
便潜血陽性	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査の安全性解析対象症例 3, 223 例における患者背景別の副作用発現率は表のとおりであった⁵⁾。

服用者背景要因		症例数 (%)	副作用			検定			
			発現症例数 (%)	発現件数	両側 95%信頼区間	χ^2 検定	Fisher Exact 検定		
総症例数		3, 223	368 (11. 42)	543	10. 34~12. 57				
年齢	(区分1)	15歳未満	1 (0. 03)	0 (0. 00)	0	0. 00~97. 50	p=0. 637		
		15~19歳	128 (3. 97)	15 (11. 72)	23	6. 71~18. 59			
		20~24歳	668 (20. 73)	72 (10. 78)	112	8. 53~13. 38			
		25~29歳	829 (25. 72)	107 (12. 91)	149	10. 70~15. 38			
		30~34歳	680 (21. 10)	82 (12. 06)	117	9. 71~14. 75			
		35~39歳	510 (15. 82)	52 (10. 20)	83	7. 71~13. 16			
		40~44歳	304 (9. 43)	33 (10. 86)	52	7. 59~14. 91			
		45~49歳	92 (2. 85)	7 (7. 61)	7	3. 11~15. 05			
	50歳以上	11 (0. 34)	0 (0. 00)	0	0. 00~28. 49				
	(区分2)	40歳未満	2, 816 (87. 37)	328 (11. 65)	484	10. 49~12. 89	p=0. 281		
40歳以上		407 (12. 63)	40 (9. 83)	59	7. 11~13. 14				
BMI	18. 5未満	504 (15. 64)	69 (13. 69)	100	10. 81~17. 00	p=0. 334			
	18. 5~25未満	2, 157 (66. 93)	243 (11. 27)	372	9. 96~12. 68				
	25~30未満	147 (4. 56)	12 (8. 16)	15	4. 29~13. 83				
	30~35未満	30 (0. 93)	4 (13. 33)	4	3. 76~30. 72				
	35~40未満	3 (0. 09)	0 (0. 00)	0	0. 00~70. 76				
	40以上	0 (0. 00)	0 (-)	0					
入院・外来	入院	11 (0. 34)	1 (9. 09)	1	0. 23~41. 28	p=0. 719			
	外来	3, 193 (99. 07)	364 (11. 40)	538	10. 32~12. 55				
	入院⇄外来	18 (0. 56)	3 (16. 67)	4	3. 58~41. 42				
	不明	1 (0. 03)	0 (0. 00)	0	0. 00~97. 50				
基礎疾患	なし	なし	2, 816 (87. 37)	282 (10. 01)	392	8. 93~11. 18	p<0. 001		
		あり	406 (12. 60)	86 (21. 18)	151	17. 31~25. 48			
		不明	1 (0. 03)	0 (0. 00)	0	0. 00~97. 50			
	肝機能障害	なし	3, 204 (99. 41)	364 (11. 36)	539	10. 28~12. 51	p=0. 141		
		あり	18 (0. 56)	4 (22. 22)	4	6. 41~47. 64			
		不明	1 (0. 03)	0 (0. 00)	0	0. 00~97. 50			
	腎機能障害	なし	3, 221 (99. 94)	368 (11. 43)	543	10. 35~12. 57	p=1. 000		
		あり	1 (0. 03)	0 (0. 00)	0	0. 00~97. 50			
		不明	1 (0. 03)	0 (0. 00)	0	0. 00~97. 50			
	その他	なし	2, 832 (87. 87)	286 (10. 10)	396	9. 01~11. 27	p<0. 001		
		あり	390 (12. 10)	82 (21. 03)	147	17. 09~25. 41			
		不明	1 (0. 03)	0 (0. 00)	0	0. 00~97. 50			
不明	0 (0. 00)	0 (-)							
既往歴	なし	2, 876 (89. 23)	308 (10. 71)	449	9. 60~11. 90	p<0. 001			
	あり	346 (10. 74)	60 (17. 34)	94	13. 50~21. 75				
	不明	1 (0. 03)	0 (0. 00)	0	0. 00~97. 50				
喫煙歴	なし	なし	2, 418 (75. 02)	244 (10. 09)	366	8. 92~11. 36	p<0. 001		
		あり	758 (23. 52)	119 (15. 70)	168	13. 18~18. 49			
		不明	47 (1. 46)	5 (10. 64)	9	3. 55~23. 10			
	喫煙歴の詳細	喫煙本数 (/日)	15本未満	393 (51. 85)	63 (16. 03)	92	12. 54~20. 04	p=0. 977	
			15本以上	351 (46. 31)	56 (15. 95)	76	12. 28~20. 21		
			不明	14 (1. 85)	0 (0. 00)	0	0. 00~23. 16		
		喫煙年数	5年未満	163 (21. 50)	33 (20. 25)	47	14. 36~27. 24	p=0. 625	
			5~10年未満	145 (19. 13)	22 (15. 17)	34	9. 76~22. 07		
			10~15年未満	133 (17. 55)	19 (14. 29)	26	8. 83~21. 41		
	15~20年	41 (5. 41)	7 (17. 07)	9	7. 15~32. 06				
20年以上	31 (4. 09)	4 (12. 90)	8	3. 63~29. 83					
不明	245 (32. 32)	34 (13. 88)	44	9. 81~18. 85					

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

服用者背景要因		症例数 (%)	副作用			検定		
			発現症例数 (%)	発現件数	両側 95%信頼区間	χ^2 検定	Fisher Exact 検定	
過敏性 素因	なし	2,964 (91.96)	315 (10.63)	464	9.54~11.79	p<0.001		
	あり	226 (7.01)	49 (21.68)	74	16.49~27.63			
	不明	33 (1.02)	4 (12.12)	5	3.40~28.20			
	薬剤	なし	3,104 (96.31)	345 (11.11)	505	10.03~12.27	p=0.003	
		あり	84 (2.61)	18 (21.43)	32	13.22~31.74		
		不明	35 (1.09)	5 (14.29)	6	4.81~30.26		
	食物	なし	3,156 (97.92)	355 (11.25)	526	10.17~12.40	p=0.024	
		あり	32 (0.99)	8 (25.00)	11	11.46~43.40		
		不明	35 (1.09)	5 (14.29)	6	4.81~30.26		
	その他	なし	3,064 (95.07)	335 (10.93)	496	9.85~12.09	p<0.001	
あり		124 (3.85)	28 (22.58)	41	15.56~30.96			
不明		35 (1.09)	5 (14.29)	6	4.81~30.26			
	不明	2 (0.06)	1 (50.00)	1	1.26~98.74			
家族歴	なし	2,908 (90.23)	303 (10.42)	439	9.33~11.59	p<0.001		
	あり	225 (6.98)	56 (24.89)	91	19.38~31.07			
	不明	90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68~18.14			
	血栓症	なし	3,100 (96.18)	346 (11.16)	511	10.07~12.32	p<0.001	
		あり	33 (1.02)	13 (39.39)	19	22.91~57.86		
		不明	90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68~18.14		
	乳癌	なし	3,100 (96.18)	351 (11.32)	514	10.23~12.49	p=0.047	
		あり	33 (1.02)	8 (24.24)	16	11.09~42.26		
		不明	90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68~18.14		
	子宮癌	なし	3,110 (96.49)	355 (11.41)	523	10.32~12.58	p=0.326	
		あり	23 (0.71)	4 (17.39)	7	4.95~38.78		
		不明	90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68~18.14		
	その他	なし	2,981 (92.49)	323 (10.84)	470	9.74~12.01	p<0.001	
あり		152 (4.72)	36 (23.68)	60	17.17~31.25			
不明		90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68~18.14			
	不明	0 (0.00)	0 (-)					
月経 異常歴	なし	2,726 (84.58)	269 (9.87)	383	8.77~11.05	p<0.001		
	あり	482 (14.96)	97 (20.12)	158	16.63~23.99			
	不明	15 (0.47)	2 (13.33)	2	1.66~40.46			
妊娠・ 分娩歴	なし	1,229 (38.13)	142 (11.55)	221	9.82~13.47	p=0.876		
	あり	1,987 (61.65)	226 (11.37)	322	10.01~12.85			
	不明	7 (0.22)	0 (0.00)	0	0.00~40.96			
	最終分娩から本剤 服用までの日数	28日以内	1 (0.12)	0 (0.00)	0	0.00~97.50	p=1.000	
		28日超	737 (87.12)	85 (11.53)	120	9.32~14.06		
		不明	108 (12.77)	9 (8.33)	17	3.88~15.23		
最終流産から本剤 服用までの日数	14日以内	87 (8.30)	9 (10.34)	13	4.84~18.73	p=0.570		
	14日超	860 (82.06)	107 (12.44)	146	10.31~14.84			
	不明	101 (9.64)	11 (10.89)	16	5.56~18.65			
経口 避妊剤 服用歴	なし	2,578 (79.99)	290 (11.25)	425	10.05~12.53	p=0.513		
	あり	641 (19.89)	78 (12.17)	118	9.74~14.95			
	不明	4 (0.12)	0 (0.00)	0	0.00~60.24			
本剤服用 開始前 3 ヶ月以 内の経口 避妊剤服 用歴	なし	2,754 (85.45)	312 (11.33)	464	10.17~12.57	p=0.767		
	あり	423 (13.12)	50 (11.82)	73	8.90~15.29			
	不明	46 (1.43)	6 (13.04)	6	4.94~26.26			
	薬剤 区分	低用量 経口 避妊剤 以外	231 (54.61)	29 (12.55)	49	8.57~17.53	p=0.570	
低用量 経口 避妊剤		186 (43.97)	20 (10.75)	21	6.69~16.12			
不明		6 (1.42)	1 (16.67)	3	0.42~64.12			
併用薬剤	なし	2,945 (91.37)	306 (10.39)	444	9.31~11.55	p<0.001		
	あり	274 (8.50)	61 (22.26)	98	17.48~27.66			
	不明	4 (0.12)	1 (25.00)	1	0.63~80.59			

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法	ときに発疹等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。 [禁 忌] 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性 [副作用] 過敏症：発疹（0.1～5%未満）、蕁麻疹（0.1%未満）（投与を中止すること）
9. 高齢者への投与	該当しない <参考> 40 歳以上の女性については、一般に血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるので、これを助長するおそれがある。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>(1) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、2周期連続して消退出血が発来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。 [妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない]</p><p>(2) 授乳中の婦人には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。]</p></div> <p>(解説) 「2. 禁忌内容とその理由 (18)」(P. 20), 「2. 禁忌内容とその理由 (19)」(P. 20), 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (10)」(P. 27)を参照。</p>
11. 小児等への投与	該当しない <参考> 禁忌：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]
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白（コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、総 T₃、総 T₄の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。</p></div> <p>(解説) 外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。 [コルチゾール] 経口避妊剤に含まれるエチニルエストラジオール (EE) は、総コルチゾールを有意に増加させることが知られている。これはエストロゲンが肝臓でのコルチコイド結合型グロブリン (CBG) の合成を促進し、この上昇した CBG にコルチゾールが結合し、総コルチゾールが有意に上昇するためと考えられている⁶¹⁾。しかしながら、結合型コルチゾールは生理活性を示さないと考えられており、エストロゲンが高値を示す妊娠時にも総コルチゾールの上昇が認められている⁶²⁾。 [T₃、T₄：甲状腺機能] 甲状腺ホルモンである総 T₃及び総 T₄についても、コルチゾールと同様に EE の作用により有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのサイロキシン結合型グロブリン (TBG) の合成が促進され、結合型 T₃ならびに T₄が有意に上昇するため、これらの上昇に関しても、コルチゾールと同様、妊娠時に認められている⁶³⁾。 以上のことから総コルチゾール、総 T₃、総 T₄については、検査値の変動はみられるものの特に臨床上問題は無いと考えられる。しかし、臨床検査を実施する場合には、この変化を認識しておく必要がある。</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

小児による経口避妊剤の大量摂取では、重篤な作用は報告されていない。過量投与によって、悪心及び女性では消退出血が起こることがある。（FDA 添付文書ガイダンス）

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

(1) 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊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 ヶ月間が特に高いとの報告がある。

（解説）

外国の疫学調査結果及び外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

WHO は経口避妊剤を服用している女性は経口避妊剤を服用していない女性と比較すると、静脈血栓症のリスクは欧州で 3.53 倍、発展途上国では 3.25 倍と報告しているが³⁷⁾、4.0 倍との報告もある⁶⁴⁾。また、欧州規制当局の医薬品委員会（CPMP）は「経口避妊剤を初めて服用する最初の 1 年間の静脈血栓症のリスクが最も高い」と第三世代の経口避妊剤と静脈血栓症に関する評価の結論の中で報告している⁶⁵⁾。

外国での大規模市販後調査の最終報告がまとめられ、経口避妊剤を 4 週間以上中断した後に服用を再開した際に静脈血栓症のリスクが上昇し、さらにそのリスクは服用開始後特に 3 ヶ月間が高いと報告している。

(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。

（解説）

外国の疫学調査結果及び外国の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

〔乳癌〕

25 ヶ国で行われた経口避妊剤服用者を対象とした疫学調査の結果、経口避妊剤を服用している女性で乳癌が診断される可能性は、服用したことの無い女性と比較して 1.24 倍であると報告されている⁶⁵⁾。また、経口避妊剤を服用中止後、乳癌になる可能性は、中止後 1～4 年で 1.16 倍、5～9 年で 1.07 倍、10 年以降で 1.01 倍であり、経口避妊剤を服用しているときに比較して、服用を中止すると低くなっている。

〔子宮頸癌〕

経口避妊剤と子宮頸癌については、1992 年に WHO が 1977 年から 1990 年までの 32 の試験について総合的に分析・検討を行った⁶⁷⁾。さらに、それ以降

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

もいくつかの疫学調査が行われた^{59,68~72)}。これら WHO 以降の疫学調査も、WHO 報告で問題としてあげられた内容をすべて充足して実施されたものではないが、これらのうち WHO 報告⁶⁷⁾、Ursin⁶⁸⁾、Ye⁶⁹⁾、Thomas⁷⁰⁾ らの報告から、経口避妊剤を服用したことの無い女性に比較して経口避妊剤を服用したのある女性の子宮頸癌発症リスクは 1.3~2.1 であると推定される。なお、子宮頸癌の発症リスクは、ヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある⁷³⁾。

(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。

（解説）

外国の疫学調査結果及び外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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^{74,75)}。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⁷⁶⁾。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 人に満たないとの報告がある⁷⁴⁾。

〔良性肝腫瘍〕

外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇する（1 年以下の服用者を 1.0 とすると、1~3 年の服用で 1.3、3~5 年の服用で 2.5）との報告がある³²⁾。また、経口避妊剤を長期間（2 年以上）服用した場合の良性肝腫瘍の発生頻度は 10 万人当たり 3.4 人と推定されるとの報告がある⁷⁵⁾。本症は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いが、肝腫大、右季肋部痛を訴えるケースもある。また、この疾患の特徴として、腫瘍が破裂して腹腔内出血を来すことがあるので十分な注意が必要である⁷⁶⁾。

〔悪性肝腫瘍〕

外国での疫学調査の結果、7 年までの経口避妊剤の服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められていないが、8 年以上の服用者では悪性肝腫瘍の発生率が増加すると報告されている^{33,77)}。一方、肝癌の発症が比較的高いアジア諸国を含む WHO の研究並びに最近の欧州の研究においては、経口避妊剤の服用期間と肝癌の発症に因果関係は認められないと報告されている^{78,79)}。なお、米国において肝癌は極めて稀であり、経口避妊剤服用者における肝癌の発症率は 100 万人当たり 1 人に満たないと報告されている⁷⁴⁾。

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

（解説）

国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

エチニルエストラジオール（EE）を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後陸上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている^{80,81)}。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後陸上皮の悪性変性を認めたとの報告がある^{82,83)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 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。

（解説）

外国において、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）の報告があることから記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

〔全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化〕

外国において、経口避妊剤服用者でSLEが悪化したとの報告がある⁸⁴⁾。SLEは代表的な自己免疫疾患の一つで、その発症原因は不明であるが、20～30歳以上の女性で多いことから、発症に女性ホルモンの関与が考えられている。なお、抗リン脂質抗体はSLE患者の多くでみられている。

〔アナフィラキシー〕

外国において、経口避妊剤服用者でアナフィラキシーの発現が報告されている。アナフィラキシーはどのような薬剤でも発現する可能性があることから、一般的な注意喚起として「禁忌」に「本剤の成分に対し過敏性素因のある女性」を記載している。

〔溶血性尿毒症症候群（HUS）〕

経口避妊剤との関連性は明らかではないが、外国において、経口避妊剤服用者でHUSが発症した例が報告されている⁸⁵⁾。HUSは血栓性微小血管障害に分類される極めて稀な症候群である。

(6) 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。

（解説）

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

性ホルモンが角膜厚に及ぼす影響を検討した結果、性周期に伴い、ある一定の変化がみられる群と変化のみられない群に分かれ、変化がみられる群では排卵前期にはば一定の角膜厚を示したが、排卵後数日間、角膜厚は増大し、月経開始日には減少する傾向を示した。この結果より、性ホルモンが角膜厚に影響を与えることが示唆されている⁸⁶⁾。また、FDA添付文書ガイドダンスでは、経口避妊剤服用者でコンタクトレンズを着用している場合、違和感を生じることがあると記載されている。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系への影響

レボノルゲストレル (LNG) /エチニルエストラジオール (EE) をマウスの腹腔内に投与し、一般行動、運動・感覚機能および自律機能を観察・測定した。50/25mg/kg 投与では一般症状に変化はみられなかった。100/50mg/kg 投与では、投与後 30 分までに運動性減少、呼吸遅延および不規則が観察された。これらの症状は 4 時間後でも認められたが、24 時間後には回復していた⁸⁷⁾。

2) 脂質代謝に及ぼす影響

LNG/EE の 8/5 及び 20/5 μ g を雌性ラットに約 3 週間皮下投与したところ、血清中の VLDL (超低比重リポ蛋白) 分画中トリグリセリド量の増加、HDL (高比重リポ蛋白) 分画中コレステロール量及び HDL 分画中リン脂質量の減少が認められた。これらは配合剤中の EE の作用によるものと考えられた⁸⁸⁾。

3) 血液凝固系に及ぼす影響

LNG/EE の 700/170 μ g を雌性ラットに経口投与したところ、APTT (Activated Partial Thromboplastin Time の延長) と α_2 -PIC (Plasmin inhibitor) 活性の増加が認められた。これらは配合剤中の EE の作用によるものと考えられた⁸⁹⁾。

4) 心循環器系に及ぼす影響

LNG/EE (4/1mg/kg) を雌性ラットに 13 日間経口投与し、無束縛覚醒下で血圧及び心拍数を調べたところ、影響は認められなかった。また、LNG (4mg/kg)、EE (1mg/kg) の単独経口投与も血圧及び心拍数に影響は及ぼさなかった⁸⁷⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

レボノルゲストレルとエチニルエストラジオール配合剤及びエチニルエストラジオールの LD₅₀ 値 (g/kg)⁹⁰⁾

LNG/EE 配合比	投与法	ラット	
		雄	雌
配合剤 A (125/30)	経口	>5.0	>5.0
配合剤 B (75/40)		>5.0	>5.0
配合剤 C (50/30)		>5.0	>5.0
----- EE 単独		>3.01	2.75

(2) 反復投与毒性試験

(亜急性) 毒性<ラット>

配合比 50 : 30, 75 : 40, 125 : 30 の LNG/EE 配合剤 (0.008, 0.04, 0.2, 1mg/kg/日) をラットに 14 週間連続経口投与した。主な所見として、体重増加及び摂餌量の抑制、総コレステロール量の減少、APTT の延長、副腎重量の増加と束状帯の過形成、雄性副生殖器の重量減少・萎縮等が認められた。また、肝重量の増加と肝細胞の肥大が主に雌に認められた。これらの変化

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

は3週間の休薬後には雌の副腎重量増加を除き消失あるいは軽減した⁹¹⁾。

(慢性) 毒性<イヌ>

ノルゲストレル*/EE 配合剤 (100/10, 250/25 μ g/kg/日) をイヌに7年間周期的 (21 日間投与後 7 日間休薬) に経口投与した。主な所見として、GPT 値の上昇、フィブリノーゲン量増加、子宮肥大および嚢胞化、乳腺小結節の発現等が認められたが、悪性腫瘍の発現は認められなかった⁹²⁾。

*: ノルゲストレルはラセミ体で、このうち (-) -ノルゲストレル (LNG) が生物活性を有する LNG の光学対掌体である (+) -ノルゲストレルや主要代謝物である THNG にはホルモン活性がないことから、ノルゲストレルのデータを使用した

レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合剤 (125 : 30) を用いて試験を行った。

交配前及び妊娠初期投与試験 (ラット) において、1.0mg/kg 投与群で性周期の異常、受胎率の低下、0.5mg/kg 群で着床阻害作用が認められた。なお、両試験とも奇形出現率への影響は認められなかった^{93,94)}。器官形成期投与試験 (ラット) において、0.5mg/kg 以上の投与群で胚胎児死亡の増加が、2.0mg/kg 群で妊娠期間の延長、周産期死亡の増加が見られた。

なお、奇形出現率への影響は認められなかった⁹⁵⁾。周産期及び授乳期投与試験において、1.0mg 投与群で妊娠期間の延長、生存胎児体重及び出産生児数の減少が認められた^{96,97)}。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

該当資料なし

2) 変異原性

復帰変異試験⁹⁸⁾、染色体異常試験⁹⁹⁾及び小核試験¹⁰⁰⁾による in vivo あるいは in vitro での変異原性試験の結果、LNG は変異原性作用を有さないと考えられた。また、EE について同様の試験を行ったところ、染色体異常試験¹⁰¹⁾において倍数性細胞を誘発したが、復帰変異試験¹⁰²⁾及び in vivo の小核試験¹⁰³⁾では影響が認められなかった。

3) 癌原性

マウス及びラットを用いて LNG/EE 配合剤 (10 : 1) の癌原性試験の結果、体重増加の抑制、排卵抑制、雄性生殖器の変化、下垂体腫瘍の増加 (マウス)、乳腺腫瘍の増加 (ラット) 等が認められた。

腫瘍の増加は本剤の薬理作用による視床下部-下垂体系の長期にわたる刺激で、プロラクチン分泌が促進されたためと考えられる¹⁰⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：処方箋医薬品 ^{注)} (注意－医師の処方箋により使用すること)									
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：5年（外箱に使用期限を表示）									
3. 貯法・保存条件	室温保存									
4. 薬剤取扱い上の注意点										
(1) 薬局での取扱いについて	該当しない									
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき 必須事項等)	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報告されている。] 2) 本剤は、21錠の製品と28錠の製品があり、用法・用量が異なる。処方された製品がどちらかを確認し、用法・用量を間違わないよう指導すること。 3) 飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、指示された服用方法を守ること。 4) 小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。									
5. 承認条件等	特になし									
6. 包 装	トリキュラー錠 21 PTP包装：21錠×10、21錠×50、21錠×90 トリキュラー錠 28 PTP包装：28錠×10、28錠×50、28錠×90									
7. 容器の材質	PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 紙ケース：紙									
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：アンジュ 21/28（あすか製薬）、 トライディオール 21錠/28錠（ワイズ） 同 効 薬：ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合剤、 デソゲストレル・エチニルエストラジオール配合剤									
9. 国際誕生年月日	1976年2月20日									
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造販売承認日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トリキュラー錠 21</td> <td>2006年6月15日</td> <td>21800AMX10430</td> </tr> <tr> <td>トリキュラー錠 28</td> <td>2006年6月15日</td> <td>21800AMX10429</td> </tr> </tbody> </table> 注) トリキュラー21及びトリキュラー28は、1999年6月16日に製造・輸入承認を取得		製造販売承認日	承認番号	トリキュラー錠 21	2006年6月15日	21800AMX10430	トリキュラー錠 28	2006年6月15日	21800AMX10429
	製造販売承認日	承認番号								
トリキュラー錠 21	2006年6月15日	21800AMX10430								
トリキュラー錠 28	2006年6月15日	21800AMX10429								
11. 薬価基準収載年月日	薬価基準未収載									
12. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	該当しない									

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容

再審査結果公示年月日：2010年6月29日

「効能・効果」、「用法・用量」とともに現行の承認どおりであった。

14. 再審査期間

10年（1999年6月16日～2009年6月15日）

15. 投薬期間制限医薬品に
関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	包装単位	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
トリキュラー錠21	21錠×10	1870428020101	該当しない	—
	21錠×50	1870428020102		
	21錠×90	1870428020103		
トリキュラー錠28	28錠×10	1870435020101	該当しない	—
	28錠×50	1870435020102		
	28錠×90	1870435020103		

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 松本清一ほか：基礎と臨床 25 (4), 1155-1177 (1991)
- 2) 八神喜昭ほか：基礎と臨床 25 (4), 1178-1191 (1991)
- 3) 黄宏駿ほか：Progress in Medicine 11 (2), 349-361 (1991)
- 4) 本庄英雄ほか：基礎と臨床 25 (4), 999-1021 (1991)
- 5) 藤本昇ほか：診療と新薬 48 (2), 101-115 (2011)
- 6) Brosens, I. A. : Benefits and Risks of Hormonal Contraception : MTP Press, Lancaster, 135-142 (1982)
- 7) Ulstein, M. et al. : Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 105, 45-49 (1982)
- 8) Humpel, M. et al. : Contraception 17 (3), 207-220 (1978)
- 9) Kuhnz, W. : Am. J. Obstet. Gynecol. 163 (6pt2), 2120-2127 (1990)
- 10) Kuhnz, W. et al. : バイエル・シエーリング・ファーマ AG 社内資料 (1991)
- 11) Akpoviro, J. et al. : J. Steroid Biochem. 13 (7), 773-779 (1980)
- 12) Mutzel, W. et al. : Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs : Raven press, New York 137-144 (1977)
- 13) Nilsson, S. : Contraception 17 (2), 131-139 (1978)
- 14) Sisenwine, S.F. et al. : Drug Metab. & Disp. 3 (3), 180-188 (1975)
- 15) Bolt, H.M. et al. : Pharmacol. Ther. 4 (1), 155-181 (1979)
- 16) Humpel, M. et al. : Contraception 16 (2), 199-215 (1977)
- 17) Speck, U. et al. : Contraception 14 (2), 151-163 (1976)
- 18) Layde, P. M. et al. : Lancet 317, 541-546 (1981)
- 19) Stadel, B. V. : NEJM 305 (12), 672-677 (1981)
- 20) MacGregor, E. A. et al. : Br. J. Fam. Plan. 24 (2), 55-60 (1998)
- 21) Becker, W. J. : Neurology 53 (Suppl 1), S19-S25 (1999)
- 22) Elam, M. B. et al. : Arch. Intern. Med. 146 (1), 73-77 (1986)
- 23) 風間睦美 : Biomedical Perspectives 6 (1), 85-89 (1997)
- 24) Bloemenkamp, K. W. M. et al. : Lancet 346, 1593-1596 (1995)
- 25) 丸山征郎 : 血栓と循環 4 (1), 21-23 (1996)
- 26) 野島順三ほか : 臨床病理 46 (12), 1181-1187 (1998)
- 27) Robinson, G. E. et al. : BMJ 302 (6771), 269-271 (1991)
- 28) Vessey, M. P. et al. : BMJ 3 (5715), 123-126 (1970)
- 29) 篠木信敏ほか : Medicina 33 (7), 1308-1310 (1996)
- 30) Gibbs, N. M. : Br. J. Surg. 45 (191), 209-236 (1957)
- 31) 厚生省医薬品副作用情報 No. 28 : 33-35 (1977)
- 32) Edmondson, H. A. et al. : N. Engl. J. Med. 294 (9), 470-472 (1976)
- 33) Neuberger, J. et al. : BMJ 292 (6532), 1355-1357 (1986)
- 34) Crook, D. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 158 (6pt2), 1612-1620 (1988)
- 35) Kawasaki, T. et al. : Thrombosis Res. 79 (2), 147-151 (1995)
- 36) 高木繁夫ほか : 総合臨床 34 (6), 1115-1119 (1985)
- 37) WHO : Lancet 346, 1575-1582 (1995)

- 38) Schwartzman, J. A. et. al. : Rev. Bras. Oto-Rino-Laringol. 41, 46-50 (1975)
- 39) Drill, V. A. : Am. J. Obstet. Gynecol. 119 (2), 165-174 (1974)
- 40) Orellana-Alcalde, J. M. et. al. : Lancet 288, 1278-1280 (1966)
- 41) Koide, S. S. et. al. : J. Reprod. Med. 15 (6), 214-224 (1975)
- 42) Nilsson, S. et. al. : Contraception 17 (2), 131-139 (1978)
- 43) 吉本雅昭ほか : ホルモンと臨床 44 (6), 597-605 (1996)
- 44) Jain A. K. et. al. : Studies in Family Planning 8 (3), 50-54 (1977)
- 45) プリンシプル産科婦人科学婦人科編 618-623, メジカルビュー社 (1987)
- 46) Samsioe, G. : Am. J. Obstet. Gynecol. 170 (5pt2), 1523-1527 (1994)
- 47) Godsland, I. F. et. al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 74 (1), 64-70 (1992)
- 48) 二宮涼子ほか : 臨床皮膚科 48 (8), 281-283 (1994)
- 49) 隆旗謙一ほか : 最新医学 35 (12), 2522-2527 (1980)
- 50) Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edition, 176-182, 1450-1457 (1977)
- 51) 岡田弘二 : ステロイド療法のあり方 産婦人科領域 171-178, 金芳堂 (1982)
- 52) Zimmerman, A. W. : Neurol. Clin. 4 (4), 853-861 (1986)
- 53) Burckhardt, P. et. al. : Hormone Res. 6 (5-6), 321-328 (1975)
- 54) 櫻川信男ほか編 : 臨床血栓止血学 231-236, 医歯薬出版 (1994)
- 55) 脇坂行一ほか : 病態血液学 477-482, 南江堂 (1978)
- 56) Hatcher, RA et al. : Contraceptive Technology : Eighteenth Revised Edition. : New York : Ardent Media, (2004)
- 57) Morris, SE et al. : Contraception 20 (1), 61-69 (1979)
- 58) Chowdhury, V. et al. : Contraception 22 (3), 241-247 (1980)
- 59) Zondervan, K. T. et al. : Br. J. Cancer 73 (10), 1291-1297 (1996)
- 60) Sparrow, M. J. : N. Z. Med. J. 100 : 102-105 (1987)
- 61) Van Vange, N. et. al. : Contraception 41 (4), 345-352 (1990)
- 62) 野口實 : 日本産婦人科学会雑誌 40 (1), 14-20 (1988)
- 63) Schatz, D. L. : Can. Med. Assoc. J. 99 (18), 882-886 (1968)
- 64) Spitzer, WO et al. : BMJ 312 (7023), 83-88 (1996)
- 65) Position Statement : CPMP concludes it's assessment of "Third generation" combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism, 2001
- 66) Collaborative Group on Hormonal factors in Breast cancer : Lancet 347, 1713-1727 (1996)
- 67) WHO : Int. J. Cancer 55, 228-236 (1993)
- 68) Ursin, G. et. al. : Lancet 344, 1390-1394 (1994)
- 69) Ye, Z. et. al. : Int. J. Epidemiol. 24, 19-26 (1995)

- 70) Thomas, D. B. et. al. : Am. J. Epidemiol. 144, 281-289 (1996)
- 71) Becker, T. M. : Int. J. Epidemiol. 23, 913-922 (1994)
- 72) Parazzini, F. et al. : Br. J. Cancer 77 (5), 838-841 (1998)
- 73) 永井宣隆 : 臨婦産 51, 429-436 (1997)
- 74) Corfman, P. A. et. al. : Contraception 37 (5), 433-435 (1988)
- 75) Rooks, P. A. : JAMA 242 (7), 644-648 (1979)
- 76) Mays, E. T. et. al. : Semin. Liver Dis. 4, 147-157 (1984)
- 77) Forman, D. et. al. : BMJ 292, 1357-1361 (1986)
- 78) WHO : Int. J. Cancer 43 (2), 254-259 (1989)
- 79) The Collaborative MILTS Project Team : Contraception 56 (5), 275-284 (1997)
- 80) 安田佳子, 他 : 医学のあゆみ 98, 537-538 (1976)
- 81) 安田佳子, 他 : 医学のあゆみ 99, 611-612 (1976)
- 82) Takasugi, N. et. al. : J. Natl. Cancer Inst. 33, 855-865 (1964)
- 83) 守隆夫, 他 : 医学のあゆみ 95, 599-602 (1975)
- 84) Jungers, P. et. al. : Arthritis Rheum. 25, 618-623 (1982)
- 85) Hoorntje, S. J. et. al. : Ann. Intern. Med. 94, 355-357 (1981)
- 86) 今釜秀一, 他 : 臨床眼科 41, 751-753 (1987)
- 87) バイエル薬品社内資料 [Triquilar の一般薬理作用 : 中枢神経系, 心臓循環系, 自律神経系, 肝機能に及ぼす影響]
- 88) バイエル薬品社内資料 [ラットの血清および血清リポ蛋白分画の脂肪に及ぼすトリキュラーの影響]
- 89) 溝川達男 : 日獨医報 36 (2), 509-514 (1991)
- 90) 石田小津枝 : 日獨医報 35 (3-4), 601-610 (1990)
- 91) 伊東一女 : 日獨医報 35 (3-4), 640-660 (1990)
- 92) バイエル薬品社内資料 (1984) [毒性試験 : 反復投与 (慢性) 毒性 < イヌ >]
- 93) 影山明彦 : 日獨医報 36 (1), 229-245 (1991)
- 94) 影山明彦 : 日獨医報 36 (1), 246-261 (1991)
- 95) 影山明彦 : 日獨医報 36 (1), 262-277 (1991)
- 96) 影山明彦 : 日獨医報 36 (1), 284-299 (1991)
- 97) 影山明彦 : 日獨医報 36 (1), 300-312 (1991)
- 98) バイエル薬品社内資料 (1988) [毒性試験 : 変異原性 (復帰変異試験)]
- 99) バイエル薬品社内資料 (1988) [毒性試験 : 変異原性 (染色体異常試験)]
- 100) バイエル・ファーマ AG 社内資料 (1979) [毒性試験 : 変異原性 (小核試験)]
- 101) バイエル薬品社内資料 (1988) [毒性試験 : 変異原性 (染色体異常試験)]
- 102) バイエル薬品社内資料 (1988) [毒性試験 : 変異原性 (復帰変異試験)]
- 103) バイエル薬品社内資料 (1989) [毒性試験 : 変異原性 (小核試験)]
- 104) バイエル薬品社内資料 (1970) [毒性試験 : 発癌性]

XI. 文 献

2. その他の参考文献

- a) Wong, Y. K. et al. : BMJ 4 (784), 403-404 (1971)
- b) Madhavapeddi, R. : Contraception 32 (5), 437-443 (1985)
- c) Suissa, S. et al. : Contraception 56 (3), 141-146 (1997)

I. 安全性

1. 腫瘍に関する事項

- 1) 小川重男ほか：必修産婦人科学改訂第4版, p.390, p.395-396, 南江堂 (1996)
- 2) 乳がん検診 (日本対ガン協会編, 社会保険出版社, 1984)
- 3) 乳癌集団検診の手引き (乳癌研究会編, 篠原出版, 1987)
- 4) 乳癌の診断と治療 (医薬ジャーナル, 1995)
- 5) Chie, W-C. et al. : Int. J. Cancer 77 (2), 219-223 (1998)

2. 心血管系に関する事項

- 1) Spitzer, W. O. et al. : BMJ 312 (7023), 83-88 (1996)
- 2) WHO : Lancet 348 (9026), 498-505 (1996)
- 3) WHO : Lancet 348 (9026), 505-510 (1996)
- 4) Petitti, D. B. et al. : N. Engl. J. Med. 335 (1), 8-15 (1996)
- 5) WHO : Lancet 349 (9060), 1202-1209 (1997)
- 6) Lewis, M. A. et al. : Contraception 56 (3), 129-140 (1997)
- 7) WHO : Br. J. Obstet. Gynecol. 98 (11), 1117-1128 (1991)
- 8) Jespersen, J. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 163 (1pt2), 396-403 (1990)
- 9) Farley, T. M. M. et al. : Contraception 57 (3), 211-230 (1998)
- 10) Heinemann, L. A. J. et al. : BMJ 315 (7121), 1502-1504 (1997)

3. 次世代への影響に関する事項

- 1) Huggins, G. R. et al. : Fertil. Steril. 54 (4), 559-573 (1990)
- 2) Corfman, P. A. et al. : Contraception 37 (5), 433-455 (1988)
- 3) Heinonen, O. P. et al. : N. Engl. J. Med. 296 (2), 67-70 (1977)
- 4) Harlap, S. et al. : Obstet. Gynecol. 55 (4), 447-452 (1980)
- 5) Savolainen, E. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 140 (5), 521-524 (1981)
- 6) Ferencz, C. et al. : Teratology 21 (2), 225-239 (1980)
- 7) Rothman, K. J. et al. : Am. J. Epidemiol. 109 (4), 433-439 (1979)
- 8) 常見邦順ほか：基礎と臨床 24 (10), 4737-4756 (1990)
- 9) 原田滋雄ほか：薬理と治療 19 (S), S965-S999 (1991)
- 10) Kwart, Jr. R.F. et al. : Pharmacometrics 42 (4), 327-340 (1991)
- 11) 影山明彦ほか：日獨医報 36 (1), 284-299 (1991)
- 12) 先天異常調査20年のあゆみ：日本母性保護医協会 (1993)
- 13) 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 (1989)
- 14) Li, D. K. et al. : Teratology 51 (1), 30-36 (1995)
- 15) Kim, M. R. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 172 (3), 1042-1043 (1995)
- 16) 石塚直隆：日本内分泌学会雑誌 38 (5), 443-449 (1962)
- 17) Carr, D.H. et al. : Can. Med. Assoc. J. 103 (4), 343-348 (1970)
- 18) Lauritsen, J. G. : Acta Obstet. Gynecol. Scand. 54 (3), 261-264 (1975)
- 19) Dhadial, R. K. et al. : Lancet 2 (7662), 20-21 (1970)

- 20) Boue, J. et al. : *Teratology* 12 (1), 11-26 (1975)
- 21) 松永英 : *産婦人科治療* 32 (1), 88-93 (1976)
- 22) Harlap, S. et al. : *Teratology* 31 (3), 381-387 (1985)
- 23) Depue, R.H. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.* 71 (6), 1151-1155 (1983)
- 24) Henderson, B. E. et al. : *Int. J. Cancer* 23 (5), 598-602 (1979)
- 25) Brown, L. M. et al. : *Cancer Res.* 46 (9), 4812-4816 (1986)
- 26) Moss, A. R. et al. : *Am. J. Epidemiol.* 124 (1), 39-52 (1986)

4. 妊娠機能に関する事項

- 1) Woutersz, T.B. : *J. Reprod. Med.* 26 (12), 615-620 (1981)
- 2) Royal College of General Practitioners : *Oral contraceptives and health*, p.71-77, Pitman Medical, London (1974)
- 3) Mosher, W. D. et al. : *Fertil. Steril.* 56 (2), 192-193 (1991)
- 4) Chasan-Taber, L. et al. : *Am. J. Epidemiol.* 146 (3), 258-265 (1997)

5. その他

- 1) Fisch, I.R. et al. : *JAMA* 237 (23), 2499-2503 (1977)
- 2) Chasan-Taber, L. et al. : *Circulation* 94 (3), 483-489 (1996)
- 3) Frey, B.M. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 26 (4), 505-511 (1984)
- 4) Abernethy, D. R. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 35 (6), 792-797 (1984)
- 5) セレギリン塩酸塩添付文書
- 6) シクロスポリン添付文書
- 7) グアネチジン硫酸塩添付文書
- 8) Reimers, D. et al. : *Prax. Pneumol.* 25 (5), 255-262 (1971)
- 9) Back, D. J. et al. : *Contraception* 21 (2), 135-143 (1980)
- 10) Back, D. J. et al. : *Br. J. Pharmacol.* 69 (3), 441-452 (1980)
- 11) Back, D. J. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 25 (5), 527-532 (1988)
- 12) Crawford, P. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 30 (6), 892-896 (1990)
- 13) Back, D. J. et al. : *J. Steroid. Biochem.* 16 (3), 407-413 (1982)
- 14) テルピナフィン塩酸塩添付文書
- 15) プセレリン酢酸塩添付文書
- 16) Steel, J. M. : *J. Fam. Plann. Doctors* 3, 77 (1978)
- 17) ネルフィナビルメシル酸塩添付文書
- 18) Ouellet, D. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 46 (2), 111-116 (1998)
- 19) ネビラピン添付文書
- 20) 檜垣祐子 : *今日の治療指針*, p.713, 医学書院 (1999)
- 21) Beral, V. et al. : *BMJ* 318 (7176), 96-100 (1999)
- 22) Mostad, S. B. et al. : *Lancet* 350 (9082), 922-927 (1997)
- 23) Royal College of General Practitioners : *Oral contraceptives and health*, p.22-30, Pitman Medical, London (1974)
- 24) Bray, R. S. : *Contraception* 13 (4), 417-425 (1976)
- 25) Keller, A. J. et al. : *Obstet. Gynecol.* 49 (1), 83-91 (1977)
- 26) Gerretsen, G. et al. : *Contraception* 22 (1), 25-29 (1980)
- 27) Baker, D. A. et al. : *Contraception* 32 (4), 377-382 (1985)
- 28) Bisset, L. R. et al. : *Contraception* 38 (5), 573-578 (1988)
- 29) Baker, D. A. et al. : *Contraception* 39 (1), 119-124 (1989)
- 30) Scanlan, J.M. et al. : *Psychoneuroendocrinology* 20 (3), 281-287 (1995)

II. 有効性

1. 避妊効果に関する事項

- 1) Hatcher, R. A. et al. : Contraceptive Technology, Twentieth Revised Edition, p.779-861, Ardent Media, New York (2011)
- 2) Morris, S. E. et al. : Contraception 20 (1), 61-69 (1979)
- 3) Chowdhury, V. et al. : Contraception 22 (3), 241-247 (1980)
- 4) Sparrow, M. J. : N. Z. Med. J. 100 (818), 102-105 (1987)

2. 人工妊娠中絶に関する資料

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) Determinants of contraceptive use
- 4) United Nations : Demographic Yearbook 1996 版©1998

3. 副効用に関する資料

- 1) 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 (11), 650-655 (1987)
- 2) Narod, S. A. et al. : N. Engl. J. Med. 339 (7), 424-428 (1998)
- 3) The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study : JAMA 249 (12), 1596-1599 (1983)
- 4) The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : JAMA 257 (6), 796-800 (1987)
- 5) Schlesselman, J. J. : Hum. Reprod. 12 (9), 1851-1863 (1997)
- 6) Royal College of General Practitioners : Oral contraceptives and health, p.22, p.61, Pitman Medical, London (1974)
- 7) Connel, E. B. et al. : J. Reprod. Med. 29 (7S), 513-523 (1984)
- 8) Lanes, S. F. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 166 (3), 956-961 (1992)
- 9) Vessey, M. et al. : J. Biosoc. Sci. 8 (4), 373-427 (1976)
- 10) Westrom, L. : Am. J. Obstet. Gynecol. 138 (7pt2), 880-892 (1980)
- 11) Rubin, G. L. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 144 (6), 630-635 (1982)
- 12) Brinton, L. A. et al. : Am J. Epidemiol. 113(3), 203-214(1981)

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

現在、カナダ、イギリス、ドイツ等世界 36 カ国で発売されている（2013 年 6 月現在）。

国名	販売名	販売年
ドイツ	Triquilar	1979 年
イギリス	Logynon	1980 年
カナダ	Triquilar	1990 年

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

特になし



資料請求先
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
<http://www.bayer.co.jp/byl>