

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

黄体・卵胞ホルモン混合製剤（内服用）

ソフィア[®]A 配合錠SOPHIA[®]-A TABLETSソフィア[®]C 配合錠SOPHIA[®]-C TABLETS

ノルエチステロン・メストラノール錠

剤形	素錠		
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）		
規格・含量	A 配合錠：1錠中 日局ノルエチステロン 1.00mg 日局メストラノール 0.05mg C 配合錠：1錠中 日局ノルエチステロン 2.00mg 日局メストラノール 0.10mg		
一般名	和名：ノルエチステロン（JAN） 洋名：Norethisterone（JAN） 和名：メストラノール（JAN） 洋名：Mestranol（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日 発売年月日
	A 配合錠	2009年6月19日	2009年9月25日 1974年5月23日
	C 配合錠	2009年6月19日	2009年9月25日 1967年7月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ http://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html		

本 IF は 2014 年 2 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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 A 4 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。
- ② IF 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。

[I F の作成]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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、「I F 記載要領 2013」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、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ある。

電子媒体の I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	11
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	13
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	13
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	14
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	6. 排泄	15
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	16
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	16
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	17
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	17
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	7. 相互作用	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 副作用	20
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 高齢者への投与	21
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	22
7. 溶出性	7	11. 小児等への投与	22
8. 生物学的試験法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	13. 過量投与	22
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	14. 適用上の注意	22
11. 力価	8	15. その他の注意	23
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	16. その他	23
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	IX. 非臨床試験に関する項目	24
14. その他	8	1. 薬理試験	24
V. 治療に関する項目	9	2. 毒性試験	24
1. 効能又は効果	9		
2. 用法及び用量	9		
3. 臨床成績	9		

X. 管理的事項に関する項目	25
1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等.....	25
6. 包装.....	25
7. 容器の材質.....	26
8. 同一成分・同効薬.....	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	26
11. 薬価基準収載年月日	26
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	27
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28
X I. 文献.....	29
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献.....	29
X II. 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30
X III. 備考.....	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

各種合成 gestagen の開発において、合成 gestagen 単独投与では破綻出血あるいは投与中止後の無月経などがみられ、それらが estrogen との併用で著明に減少し、かつより少量投与で相当の効果が得られることが明らかにされた。これらより、gestagen と estrogen との配合剤へと開発が進み、主として中枢抑制効果、排卵抑制効果、子宮内膜に対する効果およびヒトでの退行黄体代行効果、副作用発生頻度などを指標として gestagen と estrogen の至適配合比率、配合量が検索された。

ソフィア-C は、gestagen としてノルエチステロンを、estrogen としてメストラノールを 20 (2.00mg) : 1 (0.10mg) で配合した経口製剤であり、帝国臓器製薬（現あすか製薬）が 1967 年 2 月に承認を取得し、同年 7 月から販売を開始した。また、1972 年 9 月にはノルエチステロンおよびメストラノールをそれぞれソフィア-C の半量含有したソフィア-A の承認を取得し、1974 年 5 月に販売を開始した。

その後、医療事故防止対策の一環とした販売名変更により、2009 年 6 月に「ソフィア A 配合錠」、「ソフィア C 配合錠」として承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 黄体ホルモンとしてノルエチステロン、卵胞ホルモンとしてメストラノールを含有する配合製剤である。
- (2) 重大な副作用として、血栓症、アナフィラキシー様症状が報告されている。(頻度不明)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ソフィア[®]A 配合錠

ソフィア[®]C 配合錠

(2) 洋名

SOPHIA[®]-A TABLETS

SOPHIA[®]-C TABLETS

(3) 名称の由来

Sophia : 女性の名前、英知 → 女性の英知より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ノルエチステロン (JAN)

メストラノール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Norethisterone (JAN、INN)

Mestranol (JAN、INN)

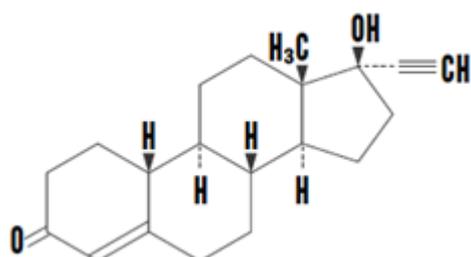
(3) ステム

〈ノルエチステロン〉ステロイド、アンドロゲン : andr(d)

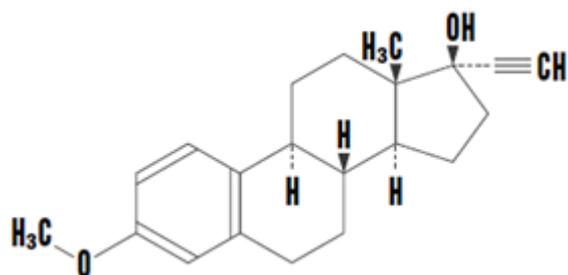
〈メストラノール〉エストロゲン : estr

3. 構造式又は示性式

〈ノルエチステロン〉



〈メストラノール〉



4. 分子式及び分子量

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

〈メストラノール〉 分子式： $C_{21}H_{26}O_2$ 分子量：310.43

5. 化学名（命名法）

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

〈メストラノール〉 3-Methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当なし

7. CAS登録番号

〈ノルエチステロン〉 68-22-4

〈メストラノール〉 72-33-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

〈ノルエチステロン〉 白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

〈メストラノール〉 白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

〈ノルエチステロン〉 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。

〈メストラノール〉 クロロホルムに溶けやすく、1,4-ジオキサンにやや溶けやすく、エタノール (99.5) 又はジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

〈ノルエチステロン〉 融点 : 203~209℃

〈メストラノール〉 融点 : 148~154℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

〈ノルエチステロン〉 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -23~-27° (乾燥後、0.25g、クロロホルム、25mL、200mm)

〈メストラノール〉 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +2~+8° (乾燥後、0.2g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

〈ノルエチステロン〉 光によって変化する (日局)

〈メストラノール〉 該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

〈ノルエチステロン〉

日本薬局方「ノルエチステロン」の確認試験による。

- (1) 硫酸による呈色反応後、水による沈殿反応
- (2) オキシム体の融点

〈メストラノール〉

日本薬局方「メストラノール」の確認試験による。

- (1) 硫酸/エタノール (99.5) 混液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

〈ノルエチステロン〉

日本薬局方「ノルエチステロン」の定量法による。

電位差滴定法

〈メストラノール〉

日本薬局方「メストラノール」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	ソフィア A 配合錠			ソフィア C 配合錠		
剤形	白色素錠			白色素錠		
外形	表	側面	裏	表	側面	裏
						
	直径 6.5mm 厚さ 2.7mm 重量 100mg			直径 6.5mm 厚さ 2.8mm 重量 100mg		

(2) 製剤の物性

崩壊時間：日局一般試験法「崩壊試験法（1）即放性製剤」の項により試験を行うときこれに適合する。

(3) 識別コード

販売名	ソフィア A 配合錠	ソフィア C 配合錠
識別コード	TZ163 (錠剤の本体及び PTP の裏面に表示)	TZ133 (錠剤の本体及び PTP の裏面に表示)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	ソフィア A 配合錠	ソフィア C 配合錠
成分・含量	1 錠中	1 錠中
	日局ノルエチステロン 1.00mg	日局ノルエチステロン 2.00mg
	日局メストラノール 0.05mg	日局メストラノール 0.10mg

(2) 添加物

販売名	ソフィア A 配合錠	ソフィア C 配合錠
添加物	ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物	

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性

<ソフィア A 配合錠>

(社内資料)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5年	最終包装形態	変化なし

試験項目：性状、崩壊試験、定量値

<ソフィア C 配合錠>

(社内資料)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5年	最終包装形態	変化なし*
室温	3ヵ月	PTP包装+紙箱	変化なし**
40℃	3ヵ月	PTP包装+紙箱	変化なし**

* 試験項目：性状、崩壊試験、定量値

**試験項目：性状、確認試験、薄層クロマトグラフィー、質量偏差試験、崩壊試験、定量値

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）

該当しない

7. 溶出性

<ソフィア A 配合錠>

日本薬局方外医薬品規格「ノルエチステロン・メストラノール錠」の溶出性による。

	表示量	規定時間	溶出率
ノルエチステロン	1mg	90分	75%以上
メストラノール	0.05mg		80%以上

<ソフィアC配合錠>

日本薬局方外医薬品規格「ノルエチステロン・メストラノール錠」の溶出性による。

	表示量	規定時間	溶出率
ノルエチステロン	2mg	3 時間	70%以上
メストラノール	0.1mg		80%以上

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

〈ノルエチステロン〉 紫外吸収スペクトル（吸収極大波長：238～242nm）

〈メストラノール〉 呈色反応及び紫外可視吸収スペクトル（吸収極大波長：543～547nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

〈ノルエチステロン〉 紫外可視吸光度測定法

〈メストラノール〉 紫外可視吸光度測定法

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬メストラノールにおいて、混在の予想される他のステロイドには、エチニルエストラジオール、エストロン、エストロン-3-メチルエーテルがある¹⁾。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<ソフィアA配合錠>

月経周期異常（稀発、頻発、不順）、無月経、月経量異常、月経困難症、月経前緊張症、更年期障害、機能性不妊症、機能性子宮出血、月経周期変更

<ソフィアC配合錠>

機能性子宮出血、無月経、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症、卵巣機能不全による不妊症

2. 用法及び用量

<ソフィアA配合錠>

月経周期異常、無月経、月経量異常、月経困難症、月経前緊張症、更年期障害、機能性不妊症

通常 1 日 1 錠を経口投与する。

月経周期変更、機能性子宮出血

通常 1 日 2～4 錠を 1～2 回に経口投与する。

ただし、症状、年齢により適宜増減する。

<ソフィアC配合錠>

機能性子宮出血、無月経

通常成人 1 日 1～2 錠を 7～10 日間連続投与する。

月経量異常（過少月経、過多月経）、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症

通常成人 1 日 1 錠を月経周期第 5 日より約 3 週間連続投与する。

卵巣機能不全による不妊症

通常成人 1 日 1 錠を月経周期第 5 日より約 3 週間連続投与し、次の周期に妊娠の成立を期す。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

卵胞ホルモン、黄体ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) 脳下垂体性ゴナドトロピン (FSH、LH) の分泌を抑制する。
- 2) 尿中エストロゲン及びプレグナンジオール排泄量は一般に減少する。
- 3) 基礎体温は高温相を呈する。
- 4) 子宮内膜像は分泌期類似あるいは増殖期晩期類似の所見を呈する。
- 5) 頸管粘液量は減少し、羊歯葉状結晶形成現象も消失するとともに牽糸性も低下する。
- 6) Smear index は一般に低値になる。

(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

〈ノルエチステロン〉

〈参考〉

①投与2時間後に最高血中濃度に達し、消失半減期は5時間である²⁾。

②健康男子にノルエチステロン単独及びノルエチステロン1mgあたりメストラノール0.03mgの比率で経口投与したところ、投与2時間後にノルエチステロンは最高濃度となった。

血中濃度の減少は2相性を示し、その半減期は、投与後2～6時間では約1.8時間、投与後6時間以降では、ほぼ8～12時間であった³⁾。

〈メストラノール〉

〈参考〉

¹⁴C 標識体を分娩後の授乳女性に経口投与した場合、4～8時間後に最高血漿中濃度に達し、消失半減期は40～60時間である¹⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(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) 解析方法

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

〈ノルエチステロン〉〈参考〉53%⁴⁾

〈メストラノール〉該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

〈ノルエチステロン〉〈参考〉アルブミン 61%、SHBG35.5%、非結合 3.5% (エストロゲン非投与時)⁴⁾。

〈メストラノール〉該当資料なし

3. 吸収

吸収部位：消化管

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

〈ノルエチステロン〉該当資料なし

〈メストラノール〉〈参考〉³H 標識体を健常女性に経口投与後 4 時間以内に、投与量の 0.0002~0.013%が乳汁中に排泄された¹⁾。

(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

5. 代謝

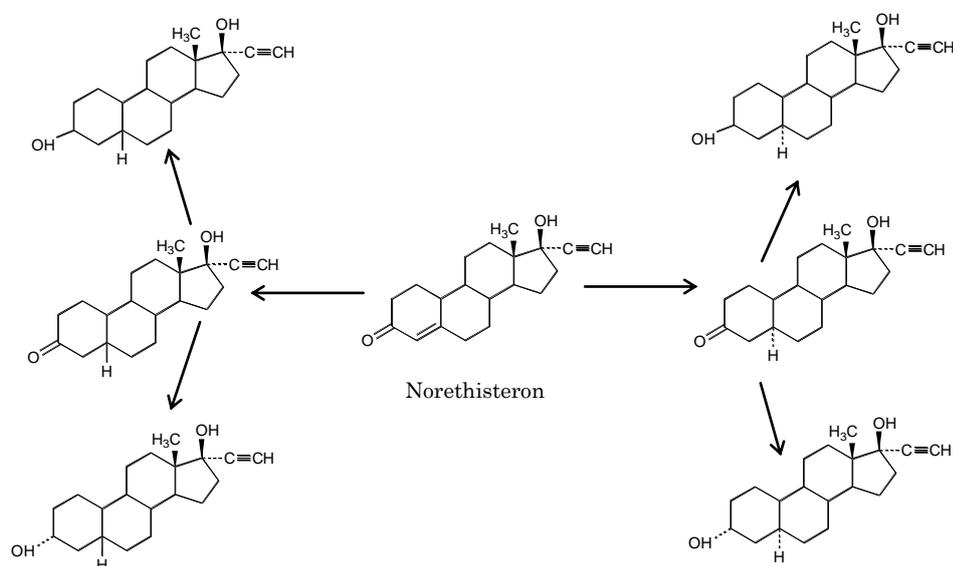
(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位：肝臓

2) 代謝経路

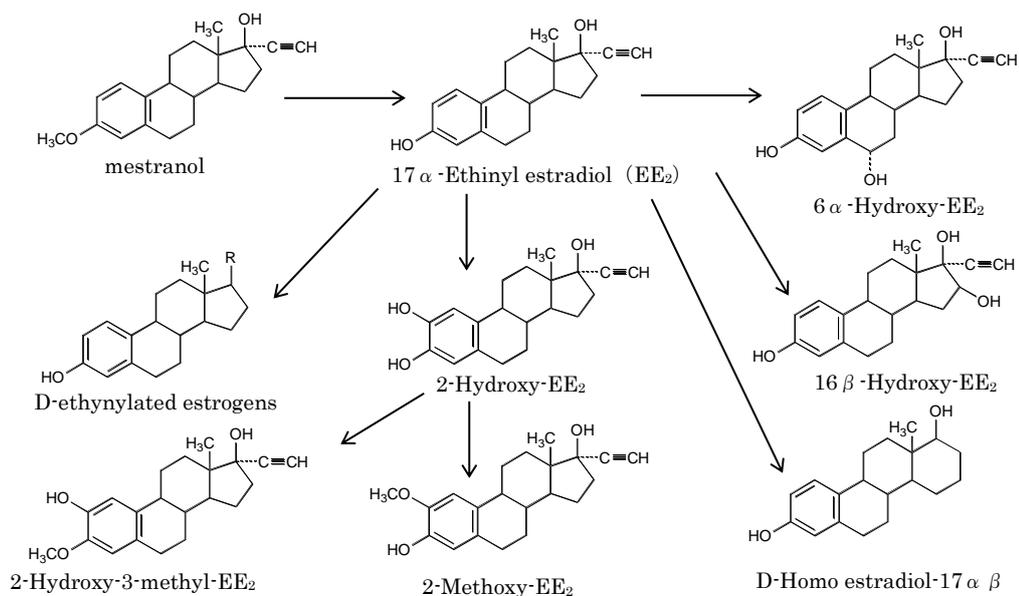
〈ノルエチステロン〉

ステロイド骨格中のA環の二重結合が還元され、引き続き3位のketonが還元される。また、わずかではあるが、重要な代謝経路として17 α -エチニルエストラジオールへの変化があげられる⁵⁾。



〈メストラノール〉

体内で脱メチル化を受け、エチニルエストラジオールに変化する。エチニルエストラジオールの体内変化は主として水酸化によるものであり、2位の水酸化が主たる経路である⁵⁾。



(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

〈ノルエチステロン〉 該当資料なし

〈メストラノール〉 CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈ノルエチステロン〉 有⁴⁾

〈メストラノール〉 有⁴⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈ノルエチステロン〉 該当資料なし

〈メストラノール〉 体内で脱メチル化を受けエチニルエストラジオールに変化し活性エストロゲンとなる⁵⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率

〈ノルエチステロン〉

〈参考〉

①³H標識体を経口投与した場合、5日後までに尿中に排泄されるが、尿中排泄物の30～60%はグルクロン酸抱合体、残りは硫酸抱合体である²⁾。

②尿中37～87%、このうち未変化体3%、グルクロン酸抱合体40%、硫酸抱合体15%。糞中40%以内⁴⁾。

〈メストラノール〉

〈参考〉

①³H標識体を健常女性に経口投与後、尿中に8日間で29～43%が排泄され、尿中代謝物の多く（30～38%）は、 17α -ethinylestradiolである。また、投与後4時間以内に、投与量の0.0002～0.013%が乳汁中に排泄される¹⁾。

②尿中22～58%、糞中30～53%、胆汁中26～43%⁴⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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

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】 (次の患者には投与しないこと)

- (1) エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば、乳癌、子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者
[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- (2) 未治療の子宮内膜増殖症のある患者 [ソフィアA配合錠のみ]
[子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があるため。]
- (3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者
[血液凝固能の亢進により、これらの症状が増悪することがある。]
- (4) 重篤な肝障害のある患者
[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (6) 脂質代謝異常のある患者
[脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者 (「2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
- (2) 子宮筋腫のある患者
[子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]
- (3) 乳癌の既往歴のある患者
[乳癌が再発するおそれがある。]

- (4) 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者
[症状が増悪するおそれがある。]
- (5) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者
[ナトリウムや体液の貯留により、これらの症状が増悪するおそれがある。]
- (6) てんかん患者
[体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある。]
- (7) 糖尿病患者
[耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。]
- (8) 40歳以上の患者
[一般に血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。]
- (9) 骨成長が終了していない可能性がある患者（「11. 小児等への投与」の項参照）
- (10) ポルフィリン症の患者
[症状が増悪するおそれがある。]
- (11) 授乳婦（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず**血栓症**があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
緊急対応を要する血栓症の主な症状
下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等
患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。
- (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
- (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。
- (4) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。
・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。

- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。
- (5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。
- (6) 外国では、喫煙が類薬（経口避妊薬）による心血管系の重篤な副作用（血栓症等）の危険性を増大させ、また、この危険性は年齢及び喫煙量（1日15本以上）により増大し、35歳以上の女性で特に顕著であるとの報告がある⁶⁾。したがって、本剤を投与する場合には禁煙させることが望ましい。
- (7) 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを十分確認すること。
- (8) 長期間投与を行う場合は、約6ヵ月ごとに婦人科的検査を行うこと。〔ソフィアC配合錠のみ〕
- (9) 投与前に病歴、家族性素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。〔ソフィアA配合錠のみ〕

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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトイン等 リファンピシン	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤が薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。
血糖降下剤 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤、 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱することがある。 血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した（再審査対象外）。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- ① **血栓症**：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② **アナフィラキシー**：アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、掻痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

<ソフィア A 配合錠>

	5%以上*又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹等		
肝臓 ^{注2)}	黄疸、肝機能異常等		
眼 ^{注3)}	網膜血流障害による視力障害等		
子宮	不正出血（破綻出血、点状出血）、経血量変化、帯下増加等		
乳房	乳房緊満感等	乳房痛等	
電解質代謝 ^{注2)}		ナトリウムや体液の貯留による体重増加等	ナトリウムや体液の貯留による浮腫等
循環器	血圧上昇等		心悸亢進等
消化器	悪心*、便秘、下痢、口内炎等	食欲不振等	嘔吐、腹痛等
精神神経系	眠気、神経過敏等	頭痛、めまい、倦怠感等	
皮膚	湿疹、痤瘡、色素沈着等		
その他	熱感、腰痛、肩こり		代償性鼻出血

注1) 発現した場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<ソフィアC配合錠>

	1%以上	1%未満	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}			発疹等
肝 臓 ^{注2)}		肝機能異常等	黄疸等
眼 ^{注3)}			網膜血流障害による視力障害等
子 宮			不正出血（破綻出血、点状出血）、経血量変化、帯下増加等
乳 房	乳房痛等		乳房緊満感等
電解質代謝 ^{注2)}		ナトリウムや体液の貯留による体重増加等	ナトリウムや体液の貯留による浮腫等
循 環 器			心悸亢進、血圧上昇等
消 化 器	悪心等	嘔吐、食欲不振等	便秘、下痢、腹痛、口内炎等
精神神経系		頭痛等	めまい、眠気、倦怠感、神経過敏等
皮 膚		痤瘡等	湿疹、色素沈着等
そ の 他		代償性鼻出血	熱感、腰痛、肩こり

注1) 発現した場合には投与を中止すること。
 注2) 観察を十分に行い、発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 注3) 発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹等の過敏症が発現した場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊娠期間中は投与しないこと。

[妊娠初期・中期に投与した場合には、まれに新生女児の外性器の男性化が起こることがある。]

(2) 授乳中の女性には慎重に投与すること。

[母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

骨成長が終了していない可能性がある患者には観察を十分に行い慎重に投与すること。

[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時

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

15. その他の注意

- (1) 黄体・卵胞ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている^{7) ~10)}。
- (2) 外国での疫学調査の結果、類薬（経口避妊薬）の服用により乳癌¹¹⁾ 及び子宮頸癌¹²⁾ になる可能性が高くなるとの報告がある。
- (3) 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。
- (4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後脛上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている^{13), 14)}。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後脛上皮の癌性変性を認めたとの報告がある¹⁵⁾。

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：〈ノルエチステロン〉該当しない

〈メストラノール〉該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

密閉容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ソフィアA配合錠：210錠（PTP 21錠×10）

1,050錠（PTP 21錠×50）

ソフィアC配合錠：210錠（PTP 21錠×10）

7. 容器の材質

包装	材質
PTP	ポリ塩化ビニル、アルミ箔
ビニールサック	軟質塩化ビニル

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ビホープ A 錠

同効薬：ノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合剤、クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール配合剤

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

<ソフィア A 配合錠>

販売名	承認年月日	承認番号
ソフィア A 配合錠	2009 年 6 月 19 日	22100AMX00930000
ソフィア-A (旧販売名)	1972 年 9 月 27 日	14700AMZ02108000

<ソフィア C 配合錠>

販売名	承認年月日	承認番号
ソフィア C 配合錠	2009 年 6 月 19 日	22100AMX00931000
ソフィア-C (旧販売名)	1967 年 2 月 15 日	14200AZZ00946000

11. 薬価基準収載年月日

<ソフィア A 配合錠>

販売名	薬価基準収載年月日
ソフィア A 配合錠	2009 年 9 月 25 日
ソフィア-A	1974 年 3 月 1 日

<ソフィア C 配合錠>

販売名	薬価基準収載年月日
ソフィア C 配合錠	2009 年 9 月 25 日
ソフィア-C	1967 年 7 月 1 日

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

＜ソフィアA配合錠＞

該当しない（承認時以降、効能・効果の追加及び用法・用量の変更はない。）

＜ソフィアC配合錠＞

再評価の結果（1978年3月）、現在の効能・効果、用法・用量に整理された。

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

＜ソフィアA配合錠＞

再評価

通知年月日：1989年3月1日

再評価結果：機能性不妊症について有効性が認められた。

＜ソフィアC配合錠＞

再評価

通知年月日：1978年3月24日

再評価結果：現効能・効果、用法・用量に変更。

	承認事項	再評価結果
効能・効果	機能性不妊症、機能性月経困難症（月経痛）、無月経、月経前緊張症、希発月経、過少月経、過多月経、機能性子宮出血	機能性子宮出血、無月経、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症、卵巣機能不全による不妊症
用法・用量	月経周期第5日目から毎日1錠宛連続20日間服用する。ただし、機能性子宮出血には通常1日2～4錠を内服する。	機能性子宮出血、無月経 通常成人1日1～2錠を7～10日間連続投与する。 月経量異常（過少月経、過多月経）、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症 通常成人1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与する。 卵巣機能不全による不妊症 通常成人1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与し、次の周期に妊娠の成立を期す。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤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

<ソフィア A 配合錠>

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
ソフィア A 配合錠	2482003F1050	105408802	620540801
ソフィア-A (旧販売名)	2482003F1026	—	—

<ソフィア C 配合錠>

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
ソフィア C 配合錠	2482004X1034	105410102	620541001
ソフィア-C (旧販売名)	2482004X1026	—	—

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会 編：第十五改正日本薬局方解説書 C-4264, 2006 (廣川書店)
- 2) 日本薬局方解説書編集委員会 編：第十五改正日本薬局方解説書 C-3032, 2006 (廣川書店)
- 3) 保田 仁介 他：日本内分泌学会雑誌, 57(8) : 1159, 1981
- 4) USP DI 2002 (22th Edition) , P.1392
- 5) 岡田 弘二：日本臨牀, 52 : 617, 1994
- 6) Ory, H. W. : Family Plan. Perspectives, 15 : 57, 1983
- 7) Levy, E. P. et al. : Lancet, I : 611, 1973
- 8) Nora, J. J., Nora, A. H. : Lancet, I : 941, 1973
- 9) Janerich, D. T. et al. : New Engl. J. Med., 291 : 697, 1974
- 10) Nora, J. J., Nora, A. H. : New Engl. J. Med., 291 : 731, 1974
- 11) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Lancet, 347 : 1713, 1996
- 12) Zondervan, K. T. et al. : Br. J. Cancer, 73 : 1291, 1996
- 13) 安田 佳子 他：医学のあゆみ, 98 : 537, 1976
- 14) 安田 佳子 他：医学のあゆみ, 99 : 611, 1976
- 15) 守 隆夫：医学のあゆみ, 95 : 599, 1975

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

<参考>

アメリカでは、ノルエチステロン 1mg、メストラノール 0.05mg を含有する一相性の経口避妊剤として以下の製剤が発売されている。

Genova 1/50、Intercon 1/50、Necon 1/50、Nelova 1/50M、Norethin 1/50M、
Norinyl 1+50、Ortho-Novum 1/50

尚、避妊の他、無月経、機能性子宮出血、月経困難症、過多月経の治療、及び子宮内膜症の予防と治療に用いられている。

(以上、USP DI 2002 より抜粋)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし