

2016年4月（改訂第9版）
2015年11月

日本標準商品分類番号
872549

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2013に準拠して作成

経口避妊剤
処方箋医薬品
オーソ[®]M-21錠
ORTHO [®] M-21 Tablets

剤形	錠剤（素錠）								
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	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>ノルエチステロン</th><th>エチニルエストラジオール</th><th>錠数</th></tr></thead><tbody><tr><td>橙色素錠</td><td>1mg</td><td>0.035mg</td><td>21</td></tr></tbody></table>		ノルエチステロン	エチニルエストラジオール	錠数	橙色素錠	1mg	0.035mg	21
	ノルエチステロン	エチニルエストラジオール	錠数						
橙色素錠	1mg	0.035mg	21						
一般名	和名	ノルエチステロン（JAN）	エチニルエストラジオール（JAN）						
	洋名	Norethisterone（JAN） norethisterone（INN）	Ethinylestradiol（JAN） ethinylestradiol（INN）						
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：2006年12月 6日（販売名変更による） 薬価基準未収載 発売年月日：1999年 9月 2日								
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 発売元：持田製薬株式会社								
医療情報担当者の連絡先									
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-189-522 TEL (03) 5229-3906 FAX (03) 5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html								

本IFは2016年4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.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 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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 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があり、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、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
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	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13

VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸収	21
4. 分布	21
5. 代謝	22
6. 排泄	24
7. トランスポーターに関する情報	24
8. 透析等による除去率	24
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
冒頭部の注意事項	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	29
5. 慎重投与内容とその理由	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
7. 相互作用	34
8. 副作用	40
9. 高齢者への投与	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	44
11. 小児等への投与	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
13. 過量投与	45
14. 適用上の注意	45
15. その他の注意	46
16. その他	48
IX. 非臨床試験に関する項目	49
1. 薬理試験 ¹²³⁾	49
2. 毒性試験	49
X. 管理的事項に関する項目	51
1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等	51
6. 包装	51
7. 容器の材質	51
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
11. 薬価基準収載年月日	52
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.....	52
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	52

14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52
XI. 文献.....	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	56
XII. 参考資料.....	57
1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	57
XIII. 備考.....	59
その他の関連資料	59

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

経口避妊剤は、米国で 1960 年に発売されて以来、高い有用性と簡便性により世界中に普及されるようになった。しかしながら、血栓症などの副作用が問題となったことからホルモン含有量の低用量化が進められた。

米国のオーソ・マクニール社は、婦人科領域等において数々の薬剤を開発してきた。1962 年に経口避妊剤を発売し、さらに探究を続けてきた結果、ホルモン含有量を低減化させた 1 相性の経口避妊剤オーソ®M₋₂₁錠（以下オーソ M と略す）の開発に至った。オーソ M は、1974 年にドイツで製造承認を取得して以来、米国、フランスなど 20 カ国以上で承認・発売されている。本邦における臨床試験は、1987 年より開始され、1999 年 6 月、製造販売承認を取得した。2010 年 6 月再審査結果が通知され、「薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」との結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 低用量 1 相性設計の経口避妊剤である。
2. 国内臨床試験において高い避妊効果が認められた。
 - ・投与終了後は、自然月経及び排卵が回復した。
3. 黄体ホルモンとして臨床経験豊富なノルエチステロンを含有している。
4. 承認時及び使用成績調査における副作用発現率は 21.1%（362 例/1716 例）で、主な副作用は、不正子宮出血 108 例（6.3%）、悪心 100 例（5.8%）、頭痛 54 例（3.2%）、乳房痛 43 例（2.5%）、嘔吐 37 例（2.2%）などであった。
 - ・重大な副作用として、血栓症、アナフィラキシーがあらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オーソ[®]M-21錠

(2) 洋名

ORTHO[®]M-21 Tablets

(3) 名称の由来

本剤の開発会社である Ortho-McNeil (オーソ・マクニール) 社と、Monophasic (1相性) を組み合わせた。21は1周期に服用する錠剤の数を表わしている。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

黄体ホルモン ノルエチステロン (JAN)

卵胞ホルモン エチニルエストラジオール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

黄体ホルモン Norethisterone (JAN)

norethisterone (INN)

norethindrone (USP)

卵胞ホルモン Ethinylestradiol (JAN)

ethinylestradiol (INN)

ethinyl estradiol (USP)

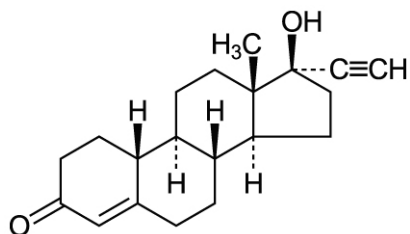
(3) ステム

<ノルエチステロン> -ster- (プロゲステロン類ステロイド)

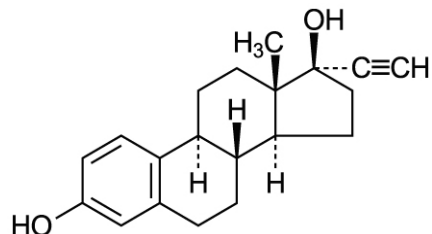
<エチニルエストラジオール> -estr- (卵胞ホルモン類)

3. 構造式又は示性式

<ノルエチステロン>



<エチニルエストラジオール>



4. 分子式及び分子量

<ノルエチステロン> $C_{20}H_{26}O_2$: 298.42

<エチニルエストラジオール> $C_{20}H_{24}O_2$: 296.40

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 (IUPAC 法)

<エチニルエストラジオール>

17 α -ethynyl-1,3,5(10)-estratriene-3,17 β -diol (IUPAC 法)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OJK-1/35 (治験番号)

7. CAS 登録番号

<ノルエチステロン> 68-22-4

<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

- <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。
<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

- <ノルエチステロン> クロロホルムにやや溶けやすく、エタノール (95) 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。
<エチニルエストラジオール> ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

- 融点 <ノルエチステロン> 203～209℃
<エチニルエストラジオール> 180～186℃又は 142～146℃

(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

旋光度

- <ノルエチステロン>
[α]_D²⁰ : -23～-27° [乾燥後、0.25g、クロロホルム、25mL、200mm]
<エチニルエストラジオール>
[α]_D²⁰ : -26～-31° [乾燥後、0.1g、ピリジン、25mL、200mm]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし（オーソ M は、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールを含有している混合ホルモン製剤であるため、混合製剤での安定性試験を行っており、原薬の安定性試験は行っていない。）

3. 有効成分の確認試験法

＜ノルエチステロン＞

日局「ノルエチステロン」確認試験法による。

- (1) 不飽和ステロイドに対する硫酸反応
- (2) 3位のカルボニル基のオキシム化後の融点測定（融点：112～118℃）

＜エチニルエストラジオール＞

日局「エチニルエストラジオール」確認試験法による。

- (1) ステロイドのエタノール硫酸呈色反応
- (2) 3位のベンゾイル化による安息香酸エチニルエストラジオールの融点測定（融点：200～202℃）

4. 有効成分の定量法

＜ノルエチステロン＞

日局「ノルエチステロン」定量法による。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液

1mL=29.843mgC₂₀H₂₆O₂

＜エチニルエストラジオール＞

日局「エチニルエストラジオール」定量法による。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液

1mL=29.640mgC₂₀H₂₄O₂

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

色・剤形	成分含量 (mg) (1錠中)		外形			大きさ			識別記号
	ノルエチステロン	エチニルエストラジオール	表面	裏面	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	
橙色素錠	1	0.035				6.4	2.3	100.0	C135

(2) 製剤の物性

崩壊試験：30分以内（水）

(3) 識別コード

橙色素錠：C135

(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

1錠中ノルエチステロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 0.035mg 含有

(2) 添加物

無水乳糖、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(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

各種条件下で保存し、性状、硬度、崩壊時間、含量、類縁物質、溶出試験について検討した。

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装	12、24、30、36 ヶ月	変化なし
加 速 試 験	40°C/75%RH	PTP 包装	3、6 ヶ月	変化なし

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

溶出試験

方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 75rpm

試験液 水

結果：ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの水における 30 分後の溶出率は 94%以上であった。

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

薄層クロマトグラフ（TLC）

Rf 値<ノルエチステロン> 約 0.17

<エチニルエストラジオール> 約 0.29

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（10 μ m）

移動相：メタノール／水混液（11：9）

検 出：紫外吸収（280nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

該当しない

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な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）

（参考） 各種避妊法使用開始 1 年間の失敗率（妊娠率）¹⁾

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）〕

2. 用法及び用量

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 毎日一定の時刻に服用させること。

（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 服用開始日

経口避妊剤を初めて服用させる場合、月経第 1 日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第 1 日目から遅れた場合、飲みはじめの最初の 1 週間は他の避妊法を併用させること。

【解説】米国経口避妊剤服用者用添付文書ガイダンスには「毎日決まった時間に 1 錠服用するのが本剤の正しい服用方法である。」との記載がある。また、米国経口避妊剤添付文書ガイダンスの用法・用量の項には「最大限の避妊効果を得るためには、経口避妊剤を指示どおりに正しく服用しなければならない。服用間隔は 24 時間を超えてはならない。」と記載されている。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果²⁾

1) 臨床効果

国内 164 施設で実施された臨床試験においてオーソ M を 540 症例に投与した。解析対象例 519 例中、投与期間は 12 周期以上服用した例数は 281 例、24 周期以上は 84 例、総延周期数は 6,645 周期であった。有効性評価対象例 508 例 (6,175 周期) 中、1 例に本剤の効果不十分によると疑われる妊娠が認められ、有効率は 99.4% であった。

判定	%	(例数)
有効 (避妊効果あり)	99.4%	(505/508)
無効 (避妊効果なし)	0.2%	(1/508)
判定不能	0.4%	(2/508)

(判定不能の 2 例はいずれも投与日数が 21 日 (1 周期) と短く、経口避妊剤としての効果判定ができないと主治医が判断)

判定不能例の脱落・中止理由	
No.	脱落・中止理由
1	来院せず (理由不明)
2	来院せず (理由不明)

2) 妊娠率

519 例 (6,645 周期) での妊娠は 1 例であった。

Pearl Index : 0.19

Pearl Index (妊娠率) : 1,200 ヲ月あたり、あるいは 100 人の女性の 1 年間あたりの妊娠件数

妊娠した 1 例についての妊娠経過及び服薬状況

26 歳、妊娠・分娩歴なし
第 9 周期服用中に無月経及び悪阻様症状にて来院し、尿と超音波検査にて妊娠 8~9 週と診断され、直ちに本剤の服用を中止した。服用状況を確認したところ、飲み忘れや休薬期間の延長はないとのことであったが、第 1、2、4、6、7、8 周期に消退出血が欠如していた。

(参考) 妊孕性の回復

オーソ M 投与終了後、自然月経の回復を調査した 238 例全てにおいて月経の回復が認められた。そのうち、初回月経初来日を確認できたのは 204 例であり、投与終了 50 日後までには累積 92.2%、3 ヲ月以内には 204 例中 203 例 (99.5%) で自然月経が回復し、152 日後には全例で自然月経が回復した。また、117 例中 115 例 (98.3%) で 3 ヲ月以内に排卵が確認された。

方法：オーソ M 投与終了後の排卵及び月経周期の回復をみるため、基礎体温をつけ、排卵及び月経の発現状況を観察した。

(3) 臨床薬理試験^{3,4)}

健康成人女性 7 例を対象としてオーソ M^{注)} (ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.035mg) を単回経口投与し、さらに、健康成人女性 9 例に 21 日間 (1 周期) 反復経口投与を行った。反復投与で、点状出血、下痢、皮膚そう痒感及び眠気の自覚症状が出現したが、いずれも投与を中止するほど重篤ではなく、投与中に消失又は軽減した。

また、単回投与・反復投与とも理学的所見、臨床検査について、特に問題となる所見は認められなかった。

注) オーソ M (ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.035mg) はオーソ 777 の第 3 段階の製剤と (橙色錠) と同一であり、単回投与はオーソ 777 の第 3 段階の試験成績で代用した。

(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)

使用成績調査での安全性解析対象症例 1197 例における副作用発現率は 19.21% (230 例/1197 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 25.43% (132 例/519 例) に比し低いものであった。主な副作用は、不正子宮出血 8.86% (106 例)、悪心 3.51% (42 例)、消退出血不規則 1.42% (17 例)、頭痛 1.17% (14 例)、嘔吐 1.09% (13 例) であった。重篤と判断された副作用は 1 例 3 件で頭痛、網膜静脈閉塞、血圧上昇各 1 件であった。これらは、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

有効性解析対象症例 1025 例における有効 (避妊効果あり) 例は 1023 例、無効 (避妊効果なし) 例は 2 例で有効率は 99.80% (1023 例/1025 例) であった。また有効性解析総周期数は 9937 周期で、パール指数 (対 100 婦人年の妊娠率) は 0.24 (2/9937×1200) であった。無効例の 2 例はいずれも本剤の飲み忘れにより妊娠した症例で、本剤を継続して服用した症例では、避妊効果が認められた。

- 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

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

- <ノルエチステロン> 合成黄体ホルモン（レボノルゲストレル、デソゲストレルなど）
<エチニルエストラジオール> 合成卵胞ホルモン（メストラノールなど）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

視床下部、下垂体、卵巣、卵管、子宮

作用機序

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。

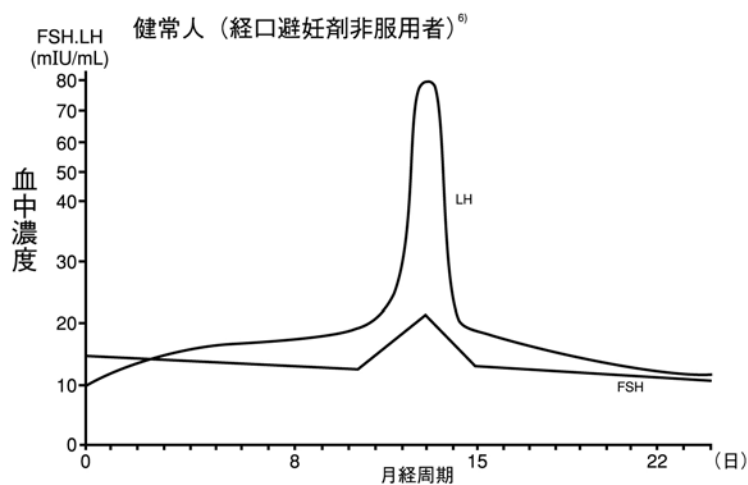
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 排卵抑制作用（主作用）

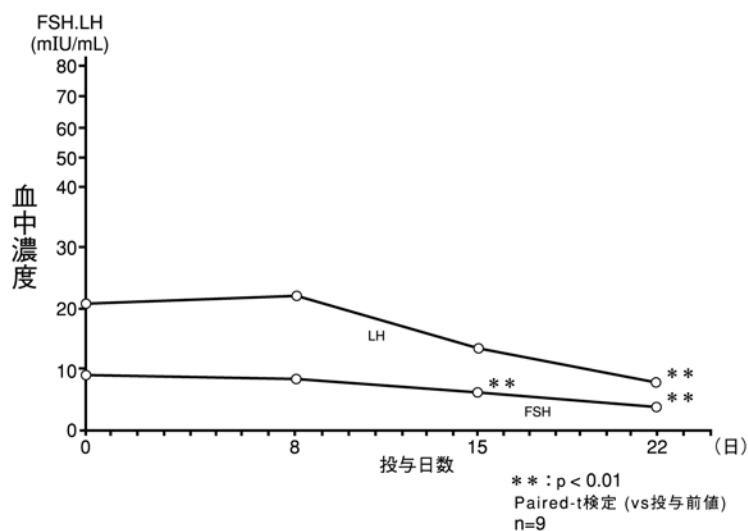
オーソ M の有効成分であるノルエチステロン、エチニルエストラジオールは下垂体に作用してゴナドトロピンの分泌を抑制する。ノルエチステロンは主に黄体形成ホルモン（LH）、エチニルエストラジオールは主に卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌を抑え、LH、FSH のピークが消失し、排卵が抑制される（ウサギ、ラット）⁵⁾。

ヒトにおいても LH、FSH の濃度が低下し、排卵抑制が示唆された⁴⁾。（次頁図）

(参考) 経口避妊剤投与による LH、FSH の血中濃度変化 (ヒト)



経口避妊剤服用者⁴⁾



2) 子宮内膜の性状変化による着床阻害作用 (ヒト)⁷⁾

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール投与により、子宮内膜は増殖像から分泌像へ移行する。組織学的には緻密な間質と腺の萎縮等の所見を示す。このように、子宮内膜を非定型的な状態にすることにより、受精卵の着床を阻害すると考えられている。

3) 子宮頸管粘液の変化による精子通過阻害作用 (ヒト)⁷⁾

子宮頸管粘液は、精子の侵入や受精に対して重要な役割を果たす。ノルエチステロンは、子宮頸管粘液の粘度上昇等により、精子の侵入を阻害する。

4) その他 (ラット) ⁵⁾

卵管の運動性に影響を与え、子宮内膜への着床のタイミングを狂わせ、その結果として受精卵の着床を阻害する。

(参考) 各種プロゲステンの生物活性 ⁸⁾

プロゲステン	黄体ホルモン活性*)	男性ホルモン活性**)
ノルエチステロン	1.0	1.0
レボノルゲストレル	5.3	8.3
デソゲストレル	9.0	3.4

ノルエチステロンの黄体ホルモン活性、男性ホルモン活性を1とした場合の相対比

方法： *) ヒト子宮内膜の空胞形成による

**) ラット前立腺腹部法 (経口)

一般にプロゲステンは、黄体ホルモン活性の他に男性ホルモン活性を有している。男性ホルモン活性の強いプロゲステンでは体重増加、にきびなどの副作用や、代謝系への悪影響が報告されている。オーソ M に含有されているノルエチステロンは男性ホルモン活性が比較的弱い黄体ホルモンであることが示唆された。

(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

単回投与時の各種パラメータの項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

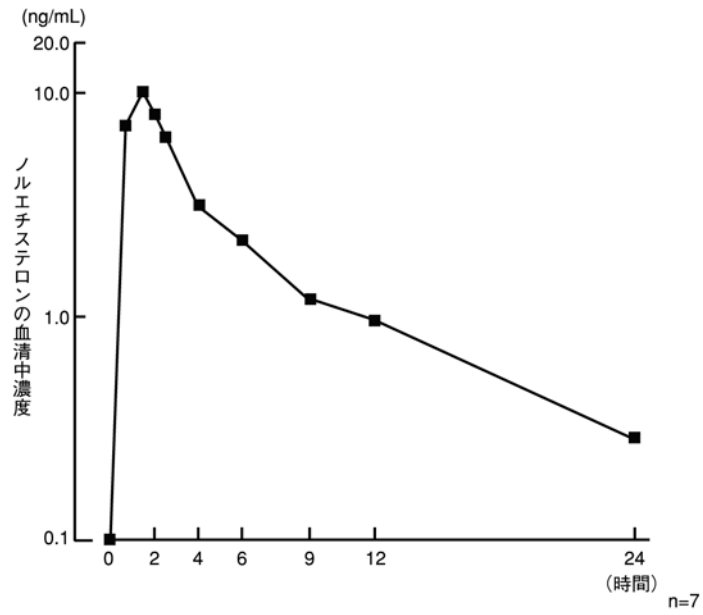
〔単回投与〕³⁾

健康成人女性にオーソ M^{注)} (ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.035mg) を単回経口投与した時の血清中ノルエチステロンとエチニルエストラジオール濃度をラジオイムノアッセイ法で測定し、その時の血清中濃度推移を次頁図に示した。

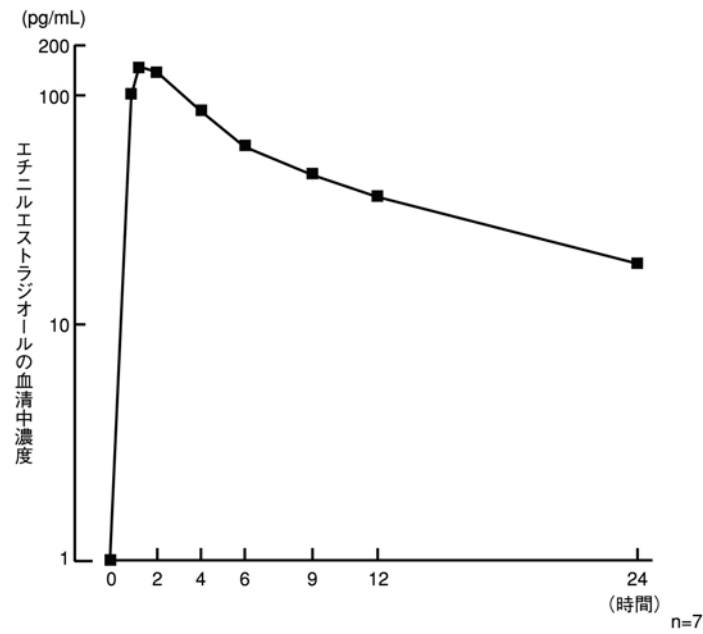
血清中ノルエチステロンは、投与後 1.1 時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は 6.3 時間であった。血清中エチニルエストラジオールは、投与後 1.1 時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は 12.0 時間であった。

注) オーソ M (ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.035mg) はオーソ 777 の第 3 段階の製剤 (橙色素錠) と同一であり、単回投与はオーソ 777 の第 3 段階の試験成績で代用した。

単回投与時のノルエチステロンの血清中濃度の推移



単回投与時のエチニルエストラジオールの血清中濃度の推移



単回投与時の各種パラメータ

	ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
n	7	7
Tmax (hr)	1.1±0.2	1.1±0.2
Cmax*	10.8±2.6	154.7±35.4
AUC _{0-24hr} **	46.7±14.0	1266.1±324.0
T _{1/2} , β (hr)	6.3±1.0	12.0±4.7

Mean±S.D.

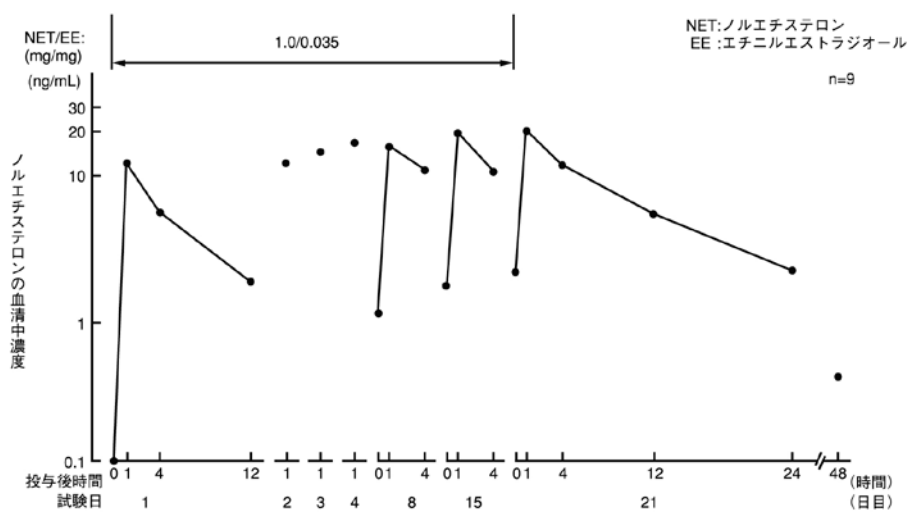
*ノルエチステロン (ng/mL)、エチニルエストラジオール (pg/mL)

**ノルエチステロン (ng・hr/mL)、エチニルエストラジオール (pg・hr/mL)

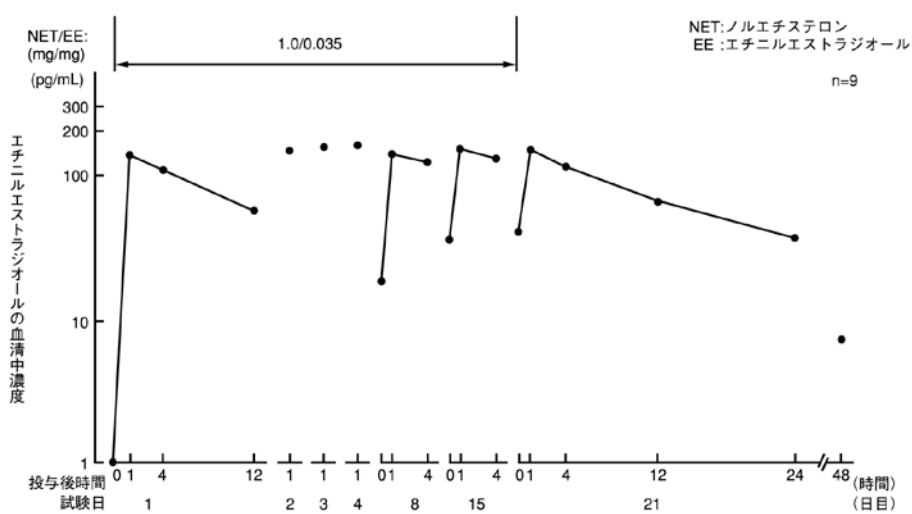
〔反復投与〕⁴⁾

健康成人女性にオーソ M を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した場合、血清中ノルエチステロン及び血清中エチニルエストラジオール濃度は、それぞれ投与後 1 時間でほぼ最高値に達し、その後速やかに減少した。各回投与後 1 時間目の血清中ノルエチステロン及び血清中エチニルエストラジオール濃度は 4 日頃までゆるやかに上昇し、その後ほぼ一定になった。最終投与後 1 時間に血清中ノルエチステロン及び血清中エチニルエストラジオール濃度は、最高濃度を示したが、その後両薬剤濃度とも速やかに減少し、最終投与後 48 時間ではいずれも 1 時間値の 5% 以下になった。

反復投与時のノルエチステロンの血清中濃度の推移



反復投与時のエチニルエストラジオールの血清中濃度の推移



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(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⁹⁾

〈参考：海外データ〉

〈ノルエチステロン〉 60% (ノルエチステロン 1mg)

〈エチニルエストラジオール〉 約 40% (エチニルエストラジオール 50~100 μg)

(4) 消失速度定数

〈ノルエチステロン〉 0.0931/hr

〈エチニルエストラジオール〉 0.0540/hr

(ヒト、単回投与³⁾より算出)

(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¹¹⁾

〈¹⁴C-ノルエチステロン〉 96.6%

(*in vitro*、ヒト血清、ノルエチステロン 10ng/mL)

〈¹⁴C-エチニルエストラジオール〉 99.1%

(*in vitro*、ヒト血清、エチニルエストラジオール 40ng/mL)

3. 吸収

吸収部位 消化管

吸収率 該当資料なし

腸肝循環 該当資料なし

〈参考：ラット〉¹²⁾

雌ラットに³H-ノルエチステロン (10 μg/kg) [A 群] 又は³H-エチニルエストラジオール (10 μg/kg) [B 群] を単回静脈内投与し、胆汁中放射能排泄率を測定したところ、投与後 7 時間までの累積胆汁中放射能排泄率は、A 群で 13.2%、B 群で 15.4%に達した。胆汁中には A 群では未変化体及び未変化体の抱合体は認められず、B 群では未変化体の抱合体が認められたことから、A 群では代謝物、B 群では未変化体の腸管循環が推察された。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉¹¹⁾

ラットに¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) +エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A 群] 又は¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) +ノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与したときの放射能濃度 (F 値：相対値) は、A 群では投与後 30 分で血漿 53.41、大脳 5.41、小脳 5.68 であり、投与後 72 時間で、各組織とも 1 以下であった。B 群では投与後 30 分で血漿 4.52、大脳 4.11、小脳 4.40 であり、投与後 72 時間で、各組織とも 1 以下であった。

$$F \text{ 値} = \frac{\text{試料中放射能 (dpm/g or mL)}}{\text{投与放射能 (dpm) / 体重 (g)}} \times 100$$

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉¹¹⁾

妊娠 18 日目のラットに¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) +エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A 群] 又は¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) +ノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与したときの放射能濃度 (F 値：相対値) は、A 群では投与後 30 分において血漿 57.74、胎児 6.31 であり、投与後 72 時間で両組織とも 1 以下であった。

B 群では投与後 30 分において血漿 5.64、胎児 4.82 であり、投与後 72 時間で両組織とも 1 以下であった。

(3) 乳汁への移行性¹³⁾

ヒトに 50 μg のエチニルエストラジオールを経口投与後、哺乳中に乳児に移行するエチニルエストラジオール量は、24 時間で 0.02%であると報告されている。

(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

〈参考：ラット〉¹¹⁾

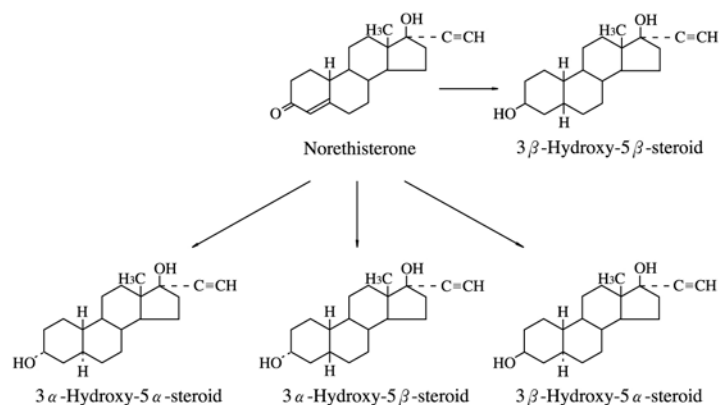
ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) + エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) + ノルエチステロン (3mg/kg) [B群] を単回経口投与したときの放射能分布は、投与後 30 分では A 群、B 群ともに肝臓の放射活性が最も高く、次いで腎臓、ハーダー氏腺、乳腺、鼻腔等の分泌腺及び結合組織の放射活性が高かった。投与後 8 時間では、A 群、B 群ともに小腸及び盲腸内容物、肝臓、腎臓 (A 群のみ) が放射活性を示した以外、他の組織にはほとんど放射活性は認められなかった。

5. 代謝

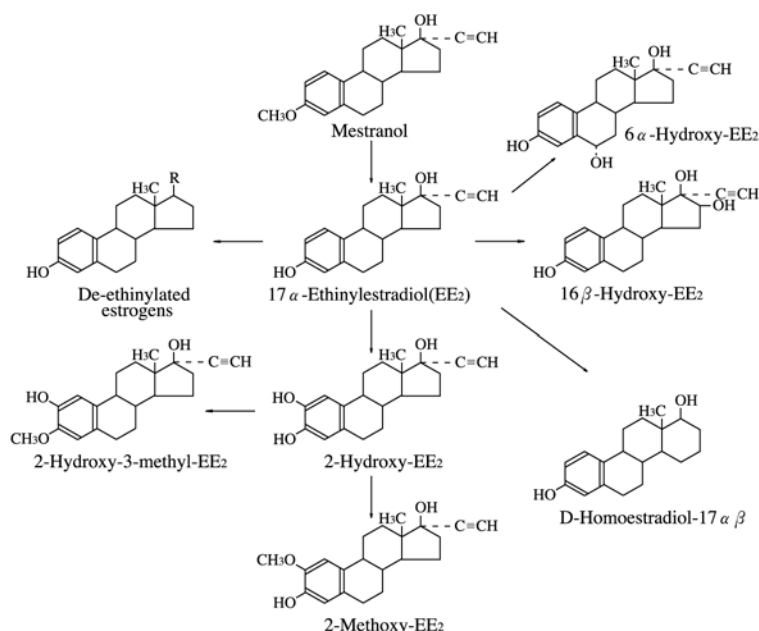
(1) 代謝部位及び代謝経路^{9,10)}

オーソ M に含有されるノルエチステロンとエチニルエストラジオールの代謝経路は以下のとおりである (ヒト、外国人)。

a) ノルエチステロンは主に肝臓においてステロイド骨格中の A 環の還元により代謝され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。



- b) エチニルエストラジオールは肝ミクロゾームにおける代謝酵素によって不活性代謝物に変換され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。
 主な代謝経路は 2 位の水酸化である。主要代謝物は 2-hydroxy-17 α -ethinylestradiol とそれらの 2 又は 3-methylether 体である。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

- <ノルエチステロン> 該当資料なし
 <エチニルエストラジオール> CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合¹¹⁾

あり (割合は不詳)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考: ラット>¹¹⁾

ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) + エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) + ノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与後の血漿、肝臓中代謝物について調べた結果、A 群では投与後 30 分、8 時間の血漿及び肝臓中に未変化体 (ノルエチステロン) は検出されず、代謝物は極性の高い抱合体の可能性が示唆された。B 群では投与 30 分後の肝臓中に未変化体 (エチニルエストラジオール) が約 50% 検出された。30 分及び 8 時間後の血漿及び肝臓中の主要代謝物は極性の高い抱合体の可能性が示唆された。

(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¹⁾

尿、糞中（主に糞中）

(2) 排泄率

該当資料なし

〈参考：ラット）¹⁾

ラットに¹⁴C-ノルエチステロン（3mg/kg）+エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）〔A群〕又は¹⁴C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）+ノルエチステロン（3mg/kg）〔B群〕を14日間連続経口投与した。尿及び糞の累積排泄率はA群B群ともに4日目頃からほぼ一定（A群：計92～95%、B群：計91～94%）となった。累積投与量に対する最終投与後120時間の排泄率は、A群では、尿中18.7%、糞中78.4%であり、B群では尿中2.4%、糞中93.3%であった。

(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

冒頭部の注意事項

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

【解説】

本邦における避妊法の約 8 割はコンドームによるとされている。このため、経口避妊剤が普及し一般化されることによりコンドームの使用率が低下し、性感染症（STD：Sexually Transmitted Disease）がより広がる可能性があることが危惧される。また、エイズキャンペーン時の STD の減少傾向の結果から、これらの危険性を回避する方法は、啓発による服用者への意識付けが最も有用であることを踏まえ、添付文書の冒頭に枠囲いで記載した。なお、「警告」の項としての取り扱いではない。

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

【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】

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】

乳癌や子宮内膜癌の増殖に対して、エストロゲンが関与しているとの報告がある¹⁴⁾。このため、エストロゲン依存性悪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強を招くおそれがある。また、外国での疫学調査の結果、経口避妊剤服用により乳癌¹⁵⁾及び子宮頸癌¹⁶⁻¹⁹⁾になる可能性が高くなるとの報告がある。

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】

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】

外国の疫学的調査の結果では経口避妊剤の服用が静脈血栓症^{20,21)}、脳卒中²²⁻²⁴⁾、心筋梗塞^{25,26)}の発現増加に関連しているとの報告がある。

さらに経口避妊剤の服用により血液凝固因子の亢進や血液線溶系因子が抑制されるとの報告がある^{27,28)}。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・卵胞ホルモン製剤（治療用）でこれらの副作用症例が報告されている。

- 5) 35歳以上で1日15本以上の喫煙者 [心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]

【解説】

経口避妊剤服用者の喫煙は心血管系の重篤な副作用の危険を高めることが知られている。

外国の疫学調査において、心筋梗塞等の循環器疾患による死亡率は、経口避妊剤服用者の34歳以下の女性では10万人当たり15人以下であるが、35歳以上の女性、特に喫煙者（1日15本以上）では10万人当たり63人以上と急激に上昇することが報告されている²⁹⁾。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上昇するとの同様の報告がある³⁰⁾。

- 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り、前兆のある片頭痛は、前兆のない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告がある^{31,32)}。

- 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り、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、特に血栓塞栓症のリスクが高くなる^{33,34)}。

- 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な原因であり、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、血栓症を発現する可能性が高くなる可能性がある。

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】

先天性血栓性素因には多数の異常症があるが、最近、静脈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。この成因は凝固第 V 因子の遺伝的変異であることが明らかになっている³⁵⁾。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深部静脈血栓症のリスクを上昇させ、2 つの因子があわさるとそのリスクは相乗的に上昇すると報告されている³⁶⁾。後天的血栓性素因としては、悪性腫瘍、高脂血症、高血圧、感染症、抗リン脂質抗体症候群などがあり、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³⁷⁾、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。

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】

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³⁸⁾。

11) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者 [血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。]

【解説】

外国において経口避妊剤を 6 ヶ月間服用後中止し、服用前、服用 6 ヶ月目 (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 週間必要とされている³⁹⁾。また、経口避妊剤服用により、手術後の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いる⁴⁰⁾。手術後の血液凝固能・線溶能の異常も 2 週間ではほぼ正常閾値内に改善すると考えられている⁴¹⁾。

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、ベッド上の安静期間が 1 週間以内で 15%、1 週間以上で 80% と報告されている⁴²⁾。

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】

本剤の国内での臨床試験において重篤な肝障害はみられなかったが、国内の黄体・卵胞ホルモン製剤 (治療用) の服用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報告がある⁴³⁾。

13) 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]

【解説】

米国経口避妊剤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⁴⁴⁾及び悪性肝腫瘍⁴⁵⁾のリスクが上昇したとの報告がある。

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

【解説】

本剤の国内の臨床試験では 624 例中 8 例が脂質代謝異常を合併していたが、症状の増悪や重篤な副作用は認められなかった。脂質系検査の結果、トリグリセライドに有意な上昇がみられたが正常範囲内の変動であった²⁾。

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⁴⁶⁾。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いる⁴⁷⁾。さらに、経口避妊剤の服用により血清脂質、リポ蛋白の変化が報告されており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⁴⁸⁾。

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】

米国経口避妊剤添付文書ガイドランスでは、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、これらの疾患の発症及び死亡のリスクは有意に高くなるとされている。

外国の経口避妊剤服用者で血圧の上昇がみられたとの報告がある⁴⁹⁾。

16) 耳硬化症の患者〔症状が増悪することがある。〕

【解説】

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⁵⁰⁾。

17) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕

【解説】

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%）は妊娠期間中にそう痒感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告がある⁵¹⁾。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 例の経産婦がおり、このうち 27 例（64%）は妊娠中にそう痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている⁵²⁾。

また、妊婦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⁵³⁾。

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）

19) 授乳婦（「妊婦、授乳婦等への投与」の項参照）

20) 骨成長が終了していない可能性がある女性〔骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。〕

【解説】

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⁵⁴⁾。

※本剤の禁忌は、外国の経口避妊剤及び国内の黄体・卵胞ホルモン製剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。

21) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【解説】

オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の海外臨床試験における併用例でALT（GPT）上昇が高頻度に認められたため、併用禁忌に設定された。エチニルエストラジオールを含まない避妊薬では影響は認められていない。また、海外臨床試験の詳細、相互作用の機序については不明で、肝機能障害の程度や頻度についての情報は無い。

なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤による影響の消失を考慮し、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後より本剤を再開することができる。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

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) 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】

一般に血栓症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 万人当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⁵⁵⁾。

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】

子宮筋腫の増殖に対してエストロゲンが関与しているとの報告がある¹⁴⁾。

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】

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がある。

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】

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。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は、その子供に高率に乳

癌が発症するといわれている⁵⁶⁾。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がある⁵⁶⁾。

5) 喫煙者（「禁忌」の項参照）

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】

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すると報告されている。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²⁰⁾。

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】

欧州医薬品委員会（CPMP）の声明において、静脈血栓塞栓症の危険因子として、「家族歴」が含まれている⁵⁷⁾。

血栓症の家族歴のある女性はない女性に比し、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³⁶⁾。

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】

前兆のない片頭痛は、前兆のある片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが低いという報告があるが、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り、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^{31,32)}。

9) 心臓弁膜症の患者（「禁忌」の項参照）

【解説】

肺高血圧症や心房細動を合併していない場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がない場合には、血栓塞栓症のリスクは低いが、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^{33,34)}。

10) 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者（「禁忌」の項参照）

【解説】

WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、高血圧の既往又は妊娠中の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）であり、妊娠中の高血圧の既往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²⁰⁾。

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】

米国経口避妊剤添付文書ガイダンスでは経口避妊剤服用者において耐糖能が低下するとの記載がある⁵⁸⁾。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⁵⁹⁾。

また、国内の臨床試験で空腹時血糖、糖負荷試験を行った成績からは糖代謝の異常は認められていない²⁾。

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】

本剤の国内における臨床試験ではポルフィリン症の発症はみられなかったが、国内の黄体・卵胞ホルモン製剤（治療用）でポルフィリン症が発症したとの報告がみられている^{60,61)}。

13) 肝障害のある患者（「禁忌」の項参照）

14) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者 [ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。]

【解説】

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⁶²⁾。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⁶³⁾。よって本症において経口避妊剤を服用すると血圧上昇等の心臓及び腎臓への負荷が増大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】

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⁶⁴⁾。

16) テタニーのある患者 [症状が増悪することがある。]

【解説】

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い。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⁶⁵⁾。

※本剤の慎重投与は、外国の経口避妊剤及び国内の黄体・卵胞ホルモン製剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。

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

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。

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) 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。
- 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。

【解説】

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠（月経困難症治療剤）において、因果関係が否定できない血栓症による死亡が3例報告されたことを受け、他の卵胞ホルモンと黄体ホルモンの混合製剤（避妊または月経困難症の効能・効果を有する経口女性ホルモン配合剤）についても注意喚起の要否について検討が行われた。その結果、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成26年2月18日付）により、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの混合製剤（避妊または月経困難症の効能・効果を有する経口女性ホルモン配合剤）に共通の注意事項として、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項の血栓症に関する記載を改訂し、注意喚起することとした。

- 6) 年齢及び喫煙量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」の項参照）

- 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】

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」は禁忌とされている。
経口避妊剤服用前のチェック事項として、問診、内診、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と考えられる。

- 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】

経口避妊剤に対する明らかな危険因子（禁忌、慎重投与の女性又は患者）をもつ場合には、状況を確認するために病歴調査及び検診等定期的なチェックが必要である。

- 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】

外国の疫学調査結果より、経口避妊剤服用により血栓症、乳癌及び子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告があり、安全に服用するためには定期検診が重要である。

- 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】⁶⁶⁻⁶⁸⁾

乳癌の危険因子をより回避する対策として自己検診の実施が重要である。

- 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。**万一飲み忘れがあった場合**、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 9%と報告されている¹⁾。

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る⁶⁹⁾。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がある⁷⁰⁾。

- 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】

本剤の国内の臨床試験において、不正性器出血（副作用と判定されていないものを含む）の発現率は、第1周期で 35.6%であったが、第2周期 25.6%、第3周期 19.7%、第6周期 13.2%であり、周期を重ねるに従い減少がみられている²⁾。

しかし、長期間不正性器出血が持続する場合には、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられる。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がある⁷¹⁾。

- 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】

外国において、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、少なくともその一方が関与していた妊娠例は 56 例（34%）であったと報告されている⁷²⁾。

- 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】

消退出血欠如の発生する原因として、子宮内膜の肥厚が不十分のためと考えられるが、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は、1 回だけ消退出血が発来しないだけでは、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高いので服用を中止し、妊娠していないことを確認する。

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】

米国経口避妊剤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。ただし、本記載についての根拠論文は明確にされていない。

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、妊娠の可能性がある。

(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、妊娠の可能性がある。

※本剤の重要な基本的注意は、外国の経口避妊剤及び国内の黄体・卵胞ホルモン製剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール チザニジン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブチン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
テラプレビル	エチニルエストラジオールのAUCが低下するおそれがある。	機序不明

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 ダルナビル等 (リトナビル併用時) ⁸⁹⁾ 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	エチニルエストラジオールの AUC が低下する。	機序不明
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル (リトナビル非併用時)	本剤の血中濃度が上昇するおそれ がある。	アタザナビルは本剤の代謝 酵素 (CYP3A4) を阻害する と考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン ⁷³⁾		エトラビリンは本剤の代謝 酵素 (CYP2C9) を阻害する と考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれ があるので、これらの薬剤の投与期 間中及び最終投与から1ヵ月間は、 代りの避妊法又は補助的避妊法を 用いる必要がある。	機序は解明されていないが、 これらの薬剤との併用によ り本剤の代謝が亢進するこ とが報告されている。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそ れがある。	フルコナゾールは本剤の代 謝酵素 (CYP3A4) を阻害 すると考えられる。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそ れがある。	ポリコナゾールは本剤の代 謝酵素 (CYP3A4) を阻害 すると考えられる。
		本剤がポリコナゾールの代 謝酵素 (CYP2C19) を阻害 すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそ れがある。	アセトアミノフェンはエチ ニルエストラジオールの硫 酸抱合を阻害しりと考えら れる。
	アセトアミノフェンの血中濃度 が低下する恐れがある。	本剤が肝にいけるアセトア 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	本剤の効果が減弱化及び不正性 器出血の発現率が增大するおそ れがあるので、本剤投与時はセイ ヨウオトギリソウ含有食品を摂 取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵 素を誘導し、本剤の代謝を 促進すると考えられる。

【解説】

〔経口避妊剤により作用が増強される薬剤〕

・副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン等）

経口避妊剤服用者において、副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン）経口投与後の血漿中の総及び非結合型プレドニゾロン濃度が経口避妊剤非服用者より高くなり、その作用が増強されるとの報告がある⁷⁴⁾。この機序としては経口避妊剤がプレドニゾロンの薬物動態及び蛋白結合に変化を与え、その代謝を抑制してプレドニゾロンの見かけ上の生体内利用率を高めるためと考えられる。

〈処置〉副腎皮質ホルモンの投与量を減らすなどの注意が必要である。

・三環系抗うつ剤（イミプラミン等）

長期間の経口避妊剤服用者にイミプラミンを経口投与すると、イミプラミンの血中濃度が経口避妊剤非服用者に比べ高くなるとの報告がある⁷⁵⁾。その機序としては、経口避妊剤が肝におけるイミプラミンの酸化を抑制し、イミプラミンの絶対的生体内利用率が増加するためと考えられる。

〈処置〉三環系抗うつ剤の投与量を減らすなどの注意が必要である。

・セレギリン塩酸塩、シクロスポリン^{76, 77)}

経口避妊剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられ、セレギリン塩酸塩、シクロスポリンの作用が増強するおそれがある。

・テオフィリン、オメプラゾール

経口避妊剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられ、テオフィリンのクリアランスが減少⁷⁸⁾、オメプラゾールのAUCが増加したとの報告があり⁷⁹⁾、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。

・チザニジン

本剤はチザニジンの代謝に関与するCYP1A2を阻害するため、チザニジンの血中濃度が上昇し、チザニジンの作用が増強するおそれがある。

〔経口避妊剤の作用を減弱させる薬剤〕

・リファンピシン

経口避妊剤を服用している結核患者（リファンピシンを服用）で不正性器出血の増加⁸⁰⁾や妊娠例が報告されている。また、リファンピシンにより血漿エチニルエストラジオール濃度—時間曲線下面積（AUC）の有意な減少が示され、これは、ヒト肝ミクロソームにおけるリファンピシンの酵素誘導によりエチニルエストラジオールの代謝を促進したためと考えられる⁸¹⁾。

〈処置〉不正性器出血の発現に注意し、避妊効果を確実にするため他の避妊法を併用するなどの注意が必要である。

・リファブチン

リファブチンは肝の薬物代謝酵素（CYP3A）を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられることから、併用時は本剤の効果が減弱するおそれがあること、また不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。

・バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）

ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）

グリセオフルビン

バルビツール酸系製剤、ヒダントイン系製剤、グリセオフルビンを投与されている経口避妊剤服用患者において、これらの薬剤との相互作用による経口避妊剤の血中濃度低下により妊娠した例が報告されている⁸²⁾。

〈処置〉不正性器出血の発現に注意し、避妊効果を確実にするため他の避妊法を併用するなどの注意が必要である。

・ **カルバマゼピン**

カルバマゼピンを投与されている患者に経口避妊剤を単回投与したところ、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC が有意に減少したとの報告がある⁸³⁾。

〈処置〉不正性器出血の発現に注意し、避妊効果を確実にするため他の避妊法を併用するなどの注意が必要である。

・ **ボセンタン、モダフィニル、トピラマート**

これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素を誘導し、経口避妊剤の代謝を促進すると考えられる。ボセンタン⁸⁴⁾との併用ではエチニルエストラジオールとノルエチステロンの AUC の減少、モダフィニル⁸⁵⁾またはトピラマート⁸⁶⁾との併用ではエチニルエストラジオールの AUC が減少したとの報告があり、経口避妊剤の作用が減弱するおそれがあるため。

〈処置〉不正性器出血の発現に注意し、避妊効果を確実にするため他の避妊法を併用するなどの注意が必要である。

・ **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）

テトラサイクリン系抗生物質、ペニシリン系抗生物質を投与されている経口避妊剤服用患者において、これらの薬剤との相互作用による経口避妊剤の血中濃度低下により妊娠した例が報告されている⁸²⁾。この機序として、抗生物質の投与により腸内細菌叢が変化し、細菌叢によるエストロゲン抱合体の加水分解が起こらなくなり、結果として腸管からの再吸収が低下し、血中エストロゲン濃度が低下すると考えられる⁸⁷⁾。

〈処置〉不正性器出血の発現に注意し、避妊効果を確実にするため他の避妊法を併用するなどの注意が必要である。

・ **テラプレビル**

テラプレビルとの併用により、エチニルエストラジオールの AUC が低下するおそれがある。

・ **HIV プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビルメシル酸塩⁸⁸⁾、リトナビル、ダルナビル⁸⁹⁾、**

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン⁹⁰⁾）

ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル⁹¹⁾、ネビラピンは、エチニルエストラジオールとの併用時、エチニルエストラジオールの AUC が低下する。

ダルナビル等はリトナビルとの併用により、エチニルエストラジオールの AUC が低下する。

・ **アプレピタント、ホスアプレピタント**

これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が亢進することが報告されており、本剤の効果が減弱するおそれがある。

・ **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**

本剤とセイヨウオトギリソウの相互作用を示唆する報告は国内外ともないが、第三代経口避妊剤（デソゲストレル＋エチニルエストラジオール）との併用により不正性器出血の発現が報告されており⁹²⁾、本剤においても同様に効果が減弱する可能性がある。

この機序として、セイヨウオトギリソウに含まれる成分により、エチニルエストラジオールの代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、経口避妊剤の代謝を促進すると考えられている⁹³⁾。

〈処置〉不正性器出血の発現に注意し、避妊効果を確実にするため他の避妊法を併用するなどの注意が必要である。

〔経口避妊剤により作用が減弱される薬剤〕

・ Gn-RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩⁹⁴⁾ 等）

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、性ホルモンである経口避妊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ある。

・ 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）

経口避妊剤により耐糖能、インスリン分泌が影響され、血糖降下剤の作用を減弱することがある⁹⁵⁾。

〈処置〉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整するなど注意が必要である。

・ ラモトリギン、モルヒネ、サリチル酸

経口避妊剤が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、ラモトリギン⁹⁶⁾の AUC が減少した。モルヒネ⁹⁷⁾、サリチル酸⁹⁸⁾ではこれらの薬剤のクリアランスが増加したとの報告があり、これらの薬剤の血中濃度が減少するおそれがあるため。

〔経口避妊剤の作用が増強される薬剤〕

・ エトラピリン⁷³⁾

エトラピリンが経口避妊剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられ、併用により、エチニルエストラジオールの AUC が増加したとの報告があり、経口避妊剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。

・ アタザナビル（リトナビル非併用時）

アタザナビルは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害し、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⁹⁹⁾

フルコナゾールが経口避妊剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられ、併用により、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの AUC が増加したとの報告があり、経口避妊剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。

〔経口避妊剤の作用が増強される薬剤・経口避妊剤により作用が増強される薬剤〕

・ ポリコナゾール¹⁰⁰⁾

ポリコナゾールは経口避妊剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられ、併用により、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの AUC が増加したとの報告があり、経口避妊剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。

また、経口避妊剤がポリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられ、ポリコナゾールの AUC が増加したとの報告があり、ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがあるため。

〔経口避妊剤の作用が増強される薬剤・経口避妊剤により作用が減弱される薬剤〕

・ アセトアミノフェン

アセトアミノフェンが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、併用により、エチニルエストラジオールの AUC が増加したとの報告があり、経口避妊剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため¹⁰¹⁾。

経口避妊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、併用により、アセトアミノフェンのクリアランスが増加したとの報告があり、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ため¹⁰²⁾。

〔副作用が増強するおそれがある薬剤〕

・テルビナフィン塩酸塩¹⁰³⁾

機序は不明であるが、黄体ホルモン・卵胞ホルモン製剤（治療用）との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。

(3) 食物、嗜好品等による影響

喫煙については「禁忌」の項参照

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<承認時>

臨床試験 519 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 132 例（25.4%）256 件に認められた。主なものは悪心 58 例（11.2%）、頭痛 40 例（7.7%）、乳房痛 38 例（7.3%）、嘔吐 24 例（4.6%）、下腹部痛 24 例（4.6%）であった。これらの副作用は第 1 周期（18.1%）、第 6 周期（5.3%）、第 12 周期（3.6%）と周期が進むにつれ減少した。

<再審査終了時>

使用成績調査 1197 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 230 例（19.2%）308 件に認められた。主なものは不正性器出血 110 例（9.2%）、悪心 42 例（3.5%）、無月経 17 例（1.4%）、頭痛 14 例（1.2%）、嘔吐 13 例（1.1%）であった。

再審査終了時の不正性器出血 110 例は不正子宮出血 106 例＋月経過多 4 例

(2) 重大な副作用と初期症状

- (1) **血栓症 (0.06%)** : 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（頻度不明）** : アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、そう痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}			発疹
眼 ^{注2}			網膜血流障害による視力障害
肝臓 ^{注2}		肝機能異常	黄疸
電解質代謝 ^{注2}		浮腫、体重増加	体重減少
生殖器	不正性器出血（破綻出血、点状出血）	月経困難症、経血量的変化、無月経、膣カンジダ症	帯下の増加
乳房		乳房痛、乳房緊満感、乳房萎縮、乳汁分泌	
循環器		血圧上昇、動悸、高血圧	
消化器	悪心	嘔吐、腹痛、下痢、便秘、胃痛、食欲不振	口内炎、口渇、胸やけ、食欲亢進、腹部膨満
精神神経系		頭痛、倦怠感、めまい、いらいら感、ふらつき、頭重、抑うつ症状	神経過敏、眠気、片頭痛、気分変化
皮膚		ざ瘡、湿疹、脱毛症、多毛症、蕁麻疹、そう痒症	色素沈着 ^{注3} 、結節性紅斑
その他		性欲減退、下肢痛、熱感、脂質異常症	しびれ感、性欲亢進

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については頻度不明に記載した。

注1：投与を中止すること
注2：投与を中止するなど適切な処置を行うこと
注3：長時間太陽光を浴びないように注意すること

【解説】

本剤の国内の臨床試験及び使用成績調査における副作用発現状況に準じて記載した。また、国内において認められていない副作用症状については、外国の経口避妊剤及び国内の黄体・卵胞ホルモン製剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。

色素沈着：ドイツの添付文書に「長時間太陽光を浴びないように注意すること。」との記載がある。色素沈着は、日光照射、妊娠、経口避妊剤服用で増悪するとの記載がある¹⁰⁴⁾。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●副作用発現症例数（率）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	154	161	309
調査症例数	519	1197	1716
副作用等の発現症例数	132	230	362
副作用等の発現件数	256	308	564
副作用等の発現症例率	25.43 (%)	19.21 (%)	21.10 (%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	—	2 (0.17)	2 (0.12)
外陰部腫カンジダ症	—	2 (0.17)	2 (0.12)
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)	—	1 (0.08)	1 (0.06)
子宮平滑筋腫	—	1 (0.08)	1 (0.06)
内分泌障害	1 (0.19)	—	1 (0.06)
甲状腺機能亢進症	1 (0.19)	—	1 (0.06)
代謝および栄養障害	—	5 (0.42)	5 (0.29)
脂質代謝障害	—	2 (0.17)	2 (0.12)
食欲減退	—	1 (0.08)	1 (0.06)
高脂血症	—	2 (0.17)	2 (0.12)
精神障害	6 (1.16)	1 (0.08)	7 (0.41)
リビドー減退	3 (0.58)	—	3 (0.17)
抑うつ症状	3 (0.58)	1 (0.08)	4 (0.23)
神経系障害	41 (7.90)	16 (1.34)	57 (3.32)
浮動性めまい	1 (0.19)	2 (0.17)	3 (0.17)
頭部不快感	—	1 (0.08)	1 (0.06)
頭痛	40 (7.71)	14 (1.17)	54 (3.15)
眼障害	—	1 (0.08)	1 (0.06)
網膜静脈閉塞	—	1 (0.08)	1 (0.06)
耳および迷路障害	—	1 (0.08)	1 (0.06)
突発難聴	—	1 (0.08)	1 (0.06)
心臓障害	1 (0.19)	1 (0.08)	2 (0.12)
動悸	1 (0.19)	1 (0.08)	2 (0.12)
血管障害	1 (0.19)	6 (0.50)	7 (0.41)
高血圧	—	6 (0.50)	6 (0.35)
ほてり	1 (0.19)	—	1 (0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1 (0.08)	1 (0.06)
口腔咽頭痛	—	1 (0.08)	1 (0.06)
胃腸障害	72 (13.87)	46 (3.84)	118 (6.88)
腹痛	—	1 (0.08)	1 (0.06)
上腹部痛	3 (0.58)	1 (0.08)	4 (0.23)
便秘	2 (0.39)	—	2 (0.12)
下痢	9 (1.73)	1 (0.08)	10 (0.58)
悪心	58 (11.18)	42 (3.51)	100 (5.83)
嘔吐	24 (4.62)	13 (1.09)	37 (2.16)
肝胆道系障害	3 (0.58)	4 (0.33)	7 (0.41)
肝機能異常	3 (0.58)	4 (0.33)	7 (0.41)
皮膚および皮下組織障害	6 (1.16)	3 (0.25)	9 (0.52)
ざ瘡	2 (0.39)	—	2 (0.12)
脱毛症	1 (0.19)	—	1 (0.06)
皮膚乾燥	—	1 (0.08)	1 (0.06)
湿疹	—	1 (0.08)	1 (0.06)
多毛症	—	1 (0.08)	1 (0.06)
そう痒症	1 (0.19)	—	1 (0.06)
顔面腫脹	1 (0.19)	—	1 (0.06)
蕁麻疹	1 (0.19)	—	1 (0.06)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.19)	3 (0.25)	4 (0.23)
四肢痛	1 (0.19)	3 (0.25)	4 (0.23)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
生殖系および乳房障害	61 (11.75)	140 (11.70)	201 (11.71)
乳房萎縮	2 (0.39)	—	2 (0.12)
乳房腫大	7 (1.35)	—	7 (0.41)
乳房痛	38 (7.32)	5 (0.42)	43 (2.51)
子宮頸部上皮異形成	—	1 (0.08)	1 (0.06)
月経困難症	24 (4.62)	7 (0.58)	31 (1.81)
子宮内膜症	—	1 (0.08)	1 (0.06)
乳汁漏出症	3 (0.58)	1 (0.08)	4 (0.23)
過少月経	—	3 (0.25)	3 (0.17)
月経過多	—	4 (0.33)	4 (0.23)
不正子宮出血	2 (0.39)	106 (8.86)	108 (6.29)
月経前症候群	—	1 (0.08)	1 (0.06)
子宮肥大	1 (0.19)	—	1 (0.06)
乳房不快感	2 (0.39)	3 (0.25)	5 (0.29)
性器分泌物	—	1 (0.08)	1 (0.06)
消退出血不規則	—	17 (1.42)	17 (0.99)
全身障害および投与局所様態	13 (2.50)	13 (1.09)	26 (1.52)
胸部不快感	—	1 (0.08)	1 (0.06)
顔面浮腫	—	1 (0.08)	1 (0.06)
異常感	—	1 (0.08)	1 (0.06)
熱感	—	1 (0.08)	1 (0.06)
全身性浮腫	—	1 (0.08)	1 (0.06)
易刺激性	1 (0.19)	1 (0.08)	2 (0.12)
倦怠感	4 (0.77)	3 (0.25)	7 (0.41)
浮腫	8 (1.54)	1 (0.08)	9 (0.52)
末梢性浮腫	—	4 (0.33)	4 (0.23)
臨床検査	8 (1.54)	27 (2.26)	35 (2.04)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.08)	1 (0.06)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.08)	1 (0.06)
血中コレステロール減少	—	1 (0.08)	1 (0.06)
血中コレステロール増加	—	2 (0.17)	2 (0.12)
血中クレアチニン減少	—	1 (0.08)	1 (0.06)
血中クレアチニン増加	—	1 (0.08)	1 (0.06)
血中乳酸脱水素酵素減少	—	1 (0.08)	1 (0.06)
血圧上昇	4 (0.77)	2 (0.17)	6 (0.35)
血中トリグリセリド増加	—	5 (0.42)	5 (0.29)
血中尿素増加	—	1 (0.08)	1 (0.06)
血中尿酸増加	—	1 (0.08)	1 (0.06)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	3 (0.25)	3 (0.17)
ヘマトクリット増加	—	1 (0.08)	1 (0.06)
ヘモグロビン減少	—	1 (0.08)	1 (0.06)
肝機能検査異常	—	1 (0.08)	1 (0.06)
赤血球数減少	—	1 (0.08)	1 (0.06)
体重増加	4 (0.77)	8 (0.67)	12 (0.70)
白血球数増加	—	2 (0.17)	2 (0.12)
血小板数増加	—	3 (0.25)	3 (0.17)
血中アルカリホスファターゼ減少	—	2 (0.17)	2 (0.12)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	1 (0.08)	1 (0.06)

(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

1) 主な副作用の周期別発現率（承認時）²⁾

悪心、嘔吐、頭痛、乳房痛などのつわり様症状は投与周期が進むにつれて減少した。

周期別副作用発現率

種類	第1周期	第6周期	第12周期
悪心	9.2% (48例/519例)	1.0% (4例/400例)	0.4% (1例/281例)
嘔吐	3.3% (17例/519例)	0.5% (2例/400例)	0.4% (1例/281例)
頭痛	5.2% (27例/519例)	1.5% (6例/400例)	1.1% (3例/281例)
乳房痛	3.1% (16例/519例)	2.0% (8例/400例)	1.1% (3例/281例)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. 副作用」の項参照

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。]

【解説】

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、安全性は確立していない。そのため、服用前に妊娠が確認されている場合には、禁忌とした。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。

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。]

【解説】

米国経口避妊剤添付文書ガイダンスに「経口避妊剤を服用した授乳婦において母乳の量、質とも低下するとの報告がある。」と記載されている⁵⁸⁾。
また、ヒトに50 μ gのエチニルエストラジオールを経口投与後、哺乳中に乳児に移行するエチニルエストラジオール量は、24時間で0.02%であると報告されている¹³⁾。外国において、乳汁移行により黄疸、乳房腫大を発現したとの報告がある^{105,106)}。

11. 小児等への投与

該当しない

〈参考〉骨成長が終了していない可能性がある女性への投与は「禁忌」とされている。
（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

【解説】

①コルチゾールの上昇

経口避妊剤に含まれるエチニルエストラジオールの作用により血中総コルチゾールは有意に上昇するが、生理活性を有する遊離型は変化しないため臨床には問題がないとされている。国内の臨床試験においてもコルチゾールの上昇が認められたが、この上昇は肝臓でのエストロゲンによって肝臓でのコルチコイド結合性グロブリン（CBG）の合成が促進され、この上昇したCBGにコルチゾールが結合するためコルチゾール値が有意に上昇したと考えられている¹⁰⁷⁾。なお、コルチゾールは妊娠経過に伴って上昇する¹⁰⁸⁾。

②甲状腺機能 T_3 、 T_4

経口避妊剤に含まれるエチニルエストラジオールの作用により結合型 T_3 並びに T_4 が有意に上昇する。国内の臨床試験においても総 T_4 の上昇が認められたが、これは経口避妊剤に含有されるエストロゲンが肝臓でのサイロキシン結合型のグロブリン（TBG）の合成を促進するため、結合型 T_3 、 T_4 が上昇するが、生物活性を示さないと考えられている。なお、 T_3 、 T_4 は妊娠に伴って上昇する¹⁰⁹⁾。

13. 過量投与

該当しない

〈参考〉幼小児が一時に大量に服用した例が報告されている。過量投与により、嘔気や女性では消退出血が起こる場合がある。（米国経口避妊剤添付文書ガイダンスより）

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】

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塞栓症のリスクは欧州で 3.53 倍、発展途上国では 3.25 倍と報告しており²⁰⁾、また、Spitzer らは 4.0 倍と報告している²¹⁾。

欧州規制当局 (EMA) の委員会である CPMP が、いわゆる第 3 世代の経口避妊剤と静脈血栓塞栓症に関する評価の結論の中で、「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」と報告している¹¹⁰⁾。

- 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】

①乳癌

54 の疫学調査から乳癌の症例群 53,297 例、対照群 100,239 例についての調査の結果、現在経口避妊剤を服用している女性は経口避妊剤を服用したことがない女性と比較するとリスクは 1.24 倍であり、また、経口避妊剤服用を中止してからのリスクは、中止後 1～4 年で 1.16 倍、中止後 5～9 年で 1.07 倍、中止後 10 年以上では 1.01 倍に減少すると報告している¹⁵⁾。

経口避妊剤服用開始年齢別の乳癌発現リスクは、20 歳未満で 1.22 倍、20～24 歳で 1.04 倍、25～29 歳で 1.06 倍、30～34 歳で 1.06 倍、35 歳以上で 1.11 倍であったが、傾向検定で有意差は認められなかった¹⁵⁾。

②子宮頸癌

疫学調査において、経口避妊剤を服用したことがある女性は経口避妊剤を服用したことがない女性と比較すると、子宮頸癌のリスクは 1.3～2.1 倍と推定される¹⁶⁻¹⁹⁾。

なお、経口避妊剤服用開始年齢別のリスクは、20 歳未満で 3.3 倍、20～24 歳で 1.6 倍、25～29 歳で 1.2 倍、30～34 歳で 1.1 倍、35 歳以上で 1.9 倍と 20 歳未満と 35 歳以上でリスクの増加が認められたとしている¹⁹⁾。一方、25 歳以上の服用者を対照 (リスク値 1.0) とした場合 16 歳以下で 1.1 倍、17～20 歳で 1.0 倍、21～24 歳で 1.0 倍となり服用開始年齢の違いによるリスクの有意な増加は認められないとの報告もある¹⁷⁾。

〈参考〉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^{111,112)}。

- 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】

①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とすると、1～3年で1.3倍、3～5年で2.5倍）との報告がある⁴⁰⁾。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^{58,113)}。良性肝腫瘍は無症状であり、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きたすことがあるので十分な注意が必要である¹¹⁴⁾。

②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服用では悪性肝腫瘍発生のリスクの上昇は認められなかったが、8年以上の服用者では発生率が増加すると報告されている^{45,115)}。しかし米国においては悪性肝腫瘍はきわめてまれであり、経口避妊剤服用によるリスクの増加は100万人当たり1人に満たないと報告されている⁵⁸⁾。

- 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、児の成長後脛上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

【解説】

妊娠マウスにエチニルエストラジオールを単独投与した結果、児の成長後脛上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する報告がある^{116,117)}。

また、マウスの新生児にエチニルエストラジオールを投与した場合、成長後脛上皮の悪性変性を認めたとの報告がある^{118,119)}。

- 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、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】

①全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化

外国においてSLEが発現したと報告されている¹²⁰⁾。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歳代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。

②溶血性尿毒症症候群（HUS）

外国においてHUSが発現したと報告されている¹²¹⁾。

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】

性ホルモンの角膜に及ぼす影響を検討するために性周期に伴う角膜の厚みの変化を観察した結果、
性周期の変化に伴って角膜厚が変化する（排卵後数日間は角膜厚が増加し、月経開始日で減少す
る）ことが観察された¹²²⁾。

16. その他

なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験¹²³⁾

(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

ノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1の配合比で検討した。最大投与量は臨床投与量の約1,000倍量であるノルエチステロン20mg/kg＋エチニルエストラジオール1mg/kgとした。

1) 中枢神経系に対する作用

マウスにおいて、臨床投与量の1,000倍で鎮痛作用が認められたが、その他の項目で影響は認められなかった。

2) 体性神経系に対する作用

臨床投与量の1,000倍で影響は認められなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

モルモットにおいて、臨床投与量の1,000倍で非妊娠生体位子宮でのオキシトシン収縮を抑制したが、その他の項目で影響は認められなかった。

4) 呼吸・循環器系に対する作用

臨床投与量の1,000倍で影響は認められなかった。

5) 消化器系に対する作用

ラットにおいて、胃液分泌は臨床投与量の1,000及び10倍で軽度抑制を示したが、100倍では影響は認められなかった。

6) その他の作用

電解質代謝（ラット）、血液凝固系（イヌ）、肝・腎機能（ラット）に対し臨床投与量の1,000倍で影響は認められなかった。

(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^{124, 125)}

使用動物	マウス♂♀	ラット♂♀		サル♀
投与経路	経口	経口	腹腔内	経口
LD ₅₀ (mg/kg)	>2,000*	>2,000*	>500**	>2,000**

ノルエチステロン：エチニルエストラジオールの配合比

*14.3：1、20：1、28.6：1

**20：1

(2) 反復投与毒性試験^{126~128)}

雌ラットを用いた3ヵ月間の反復経口投与試験（ノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1を0.02、0.1、0.5、2.5及び12.5mg/kg投与）では、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTPの上昇及び肝グリコーゲンの増加などが認められた。また、これらの変化は1ヵ月の休薬により軽減又は消失し、回復性が示された。無影響量は0.02mg/kgであった。12ヵ月間（0.02、0.1、0.5、2.5mg/kg）の試験では造血器系（赤血球数及びヘマトクリット値の低下、髄外造血像）、肝臓（アルカリフォスファターゼ及び γ -GTPの上昇、相対重量の増加）、腎臓（尿比重の低下、尿中クロール排泄量の減少）、膵臓（相対重量の増加）、副腎（重量増加、血栓形成、洞拡張）及び乳腺（微小嚢胞、停留嚢胞、導管及び小葉周囲の線維化）への影響が認められた。無影響量は0.02mg/kg未満であった。雌サルでの24ヵ月間の反復経口投与試験（ノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1飼料添加、1.05mg/kg）では、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低下等が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験¹²⁹⁾

雌ラットにノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1の配合剤0.004、0.02、0.1、0.5mg/kgを妊娠前及び妊娠初期に経口投与した。0.1mg/kg以上で母動物の体重増加抑制が認められ、0.5mg/kgで着床率の低下、性周期の延長が認められたが、胎児及び出生児には影響は認められなかった。

2) 胎児の器官形成期投与試験^{130,131)}

雌ラットにノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1の配合剤0.004、0.02、0.1、0.5mg/kgを妊娠7日から17日まで経口投与したところ0.1mg/kg以上で母動物の体重増加抑制が認められ、0.5mg/kgでは投与終了後も体重増加抑制傾向が認められたが、胎児及び出生児には影響は認められず、催奇形性は認められなかった。ウサギにノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1の配合剤0.01、0.04、0.16mg/kgを妊娠6日から18日まで経口投与した。0.16mg/kgで流産がみられ、また摂餌量及び摂水量の減少傾向が認められたが、胎児の外表、内臓、骨格には影響はなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験¹³²⁾

雌ラットにノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1の配合剤0.02、0.1、0.5mg/kgを妊娠17日から分娩後21日まで経口投与したところ、0.1mg/kg以上で母動物の体重増加抑制が認められたが分娩後21日までに回復した。0.5mg/kgで摂餌量の減少が周産期に認められたが、分娩状態や哺育行動には影響はなかった。離乳時までの出生児の体重増加は、0.1mg/kg以上で抑制されたが、発育分化、機能などに影響は認められず、生殖機能についても影響はなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験¹³³⁾

ノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1の配合剤での細菌を用いる復帰変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験のいずれにおいても異常は認められなかった。

2) がん原性試験^{134~136)}

ノルエチステロン：エチニルエストラジオール＝20：1を飼料に添加し、マウスには80週間（0.105、0.630、2.1mg/kg）、ラットには2年間（0.105、0.630、2.1mg/kg）及びサルには10年間（1.05mg/kg）摂取させ、がん原性を検討したところ、マウスでは、下垂体腫瘍の発生率が、ラットでは肝癌の発生率が増加したが、サルの試験では悪性腫瘍の所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オーソ®M-21錠 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師の処方箋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

＜エチニルエストラジオール＞ 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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）

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP 210錠（21錠×10）

7. 容器の材質

PTP：硬質塩化ビニルシート、硬質アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：オーソ 777-21 錠、シンフェーズ T28 錠、ルナベル配合錠 LD、ルナベル配合錠 ULD

同効薬：レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール混合製剤

デソゲストレル・エチニルエストラジオール混合製剤

9. 国際誕生年月日

1974年8月7日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2006年12月6日

承認番号：21800AMX10885000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準未収載

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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年6月29日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14. 再審査期間

10年間：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	HOT (9桁) 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
オーソ®M-21 錠	187577501	薬価基準未収載	なし

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Hatcher R. A., et al. : *Contraceptive Technology : Twentieth Revised Edition*. p.779—861. New York : Ardent Media, 2011.
- 2) 水野正彦 他 : 基礎と臨床, 24 (14), 7647—7676, 1990
- 3) 水野正彦 他 : 基礎と臨床, 24 (13), 6907—6924, 1990
- 4) 水野正彦 他 : 基礎と臨床, 25 (14), 4373—4385, 1991
- 5) Phillips, A. et al. : 基礎と臨床, 24 (10), 4789—4808, 1990
- 6) 坂元正一 他 : In : *プリンシプル産科婦人科学* 1 p.74, メジカルビュー社, 1997
- 7) Diczfalusy, E. : *Am. J. Obstet. Gynecol*, 100 (1), 136—163, 1968
- 8) Dickey, R. : In : *Managing contraceptive pill patients*, p.130, Essential Medical Information Systems, Inc., 1994
- 9) Orme, M. L. E. et al. : *Clinical Pharmacokinetics*, 8, 95—136, 1983
- 10) Garattini, S. et al. : In : *Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs*, p.73. Raven Press, 1977
- 11) 百瀬裕子 他 : 基礎と臨床, 24 (10), 4841—4872, 1990
- 12) Back, D. J. et al. : *J. Steroid Biochemistry*, 9, 527—531, 1978
- 13) Nilsson, S. : *Contraception*, 17, 131—139, 1978
- 14) 小川重雄 他 : 必修産婦人科学改訂第4版, p.390, 395—396, 南江堂, 1996
- 15) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : *Lancet*, 347, 1713—1727, 1996
- 16) WHO : *Int. J. Cancer*, 55, 228—236, 1993
- 17) Ursin, G. et al. : *Lancet*, 344, 1390—1394, 1994
- 18) Ye, Z. et al. : *Int. J. Epidemiol*, 24, 19—26, 1995
- 19) Thomas, D. B. et al. : *Am. J. Epidemiol*, 144, 281—289, 1996
- 20) WHO : *Lancet*, 346, 1575—1582, 1995
- 21) Spitzer, W. O. et al. : *Br. Med. J*, 312, 83—88, 1996
- 22) WHO : *Lancet*, 348, 498—505, 1996
- 23) WHO : *Lancet*, 348, 505—510, 1996
- 24) Petitti, D. B. et al. : *N. Engl. J. Med*, 335, 8—15, 1996
- 25) WHO : *Lancet*, 349, 1202—1209, 1997
- 26) Lewis, M. A. et al. : *Contraception*, 56, 129—140, 1997
- 27) WHO Special Program of Research : *Br. J. Obstet. Gynaecol*, 98, 1117—1128, 1991
- 28) Jespersen, J. et al. : *Am. J. Obstet. Gynecol*, 163, 396—403, 1990
- 29) Layde, P. M. et al. : *Lancet*, 1, 541—546, 1981
- 30) Stadel, B. V. : *N. Engl. J. Med*, 305, 672—677, 1981
- 31) Macgregor, E. A. et al. : *Br. J. Fam. Plan*, 24 (2), 55—60, 1998
- 32) Becker, W. J. : *Neurology*, 53 (Suppl. 1), 19—25, 1999
- 33) Samsioe, G. : *Am. J. Obstet. Gynecol*, 170, 1523—1527, 1994
- 34) Elam, M. B. et al. : *Arch. Intern. Med*, 146, 73—77, 1986
- 35) 風間睦美 : *Biomedical Perspectives*, 6, 85—89, 1997
- 36) Bloemenkamp, K. W. M. et al. : *Lancet*, 346, 1593—1596, 1995

- 37) 丸山征郎：血栓と循環, 4, 21-23, 1996
- 38) 野島順三 他：臨床病理, 46, 1181-1187, 1998
- 39) Rob : nson, G. E. et al. : Br. Med. J, 302, 269-271, 1991
- 40) Vessey, M. P. : Br. Med. J, 3, 123-126, 1970
- 41) 篠木信敏 他：medicina, 33, 1308-1310, 1996
- 42) Gibbs, N. M. : Br. J. Surg, 45, 209-236, 1957
- 43) 厚生省医薬品副作用情報, No. 28, 33-35, 1977
- 44) Edmondson, H. A. et al. : N. Engl. J. Med, 294, 470-472, 1976
- 45) Neuberger, J. et al. : Br. Med. J, 292, 1355-1357, 1986
- 46) Crook, D. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol, 158, 1612-1620, 1988
- 47) Kawasaki, T. et al. : Thrombosis Res, 79, 147-151, 1995
- 48) 高木繁夫 他：総合臨床, 34, 1115-1119, 1985
- 49) Fisch, I. R. et al. : JAMA, 237, 2499-2503, 1977
- 50) Jorge, A. et al. : Rev. Bras. Oto-Rino-Laringol, 41, 46-50, 1975
- 51) Drill, V. A. : Am. J. Obstet. Gynecol, 119, 165-174, 1974
- 52) Orellana-Alcalde, J. M. et al. : Lancet, 2, 1278-1280, 1966
- 53) Koide, S. S. et al. : J. Reprod. Med, 15, 214-224, 1975
- 54) 吉本雅昭 他：ホルモンと臨床, 44, 597-605, 1996
- 55) Jain, A. K. et al. : Studies in Family Planning, 8, 50-54, 1977
- 56) プリンシプル産科婦人科学婦人科編, p.618-623, メジカルビュー社, 1987
- 57) デソグエストレル又はゲストデン含有の経口避妊薬に関する欧州医薬品委員会 (CPMP) 声明
(Position Statement) CPMP/374/96, 1996年4月17日
- 58) Corfman, P. A. : Contraception, 37, 433-455, 1988
- 59) Godsland, I. F. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab, 74, 64-70, 1992
- 60) 二宮涼子 他：臨床, 48, 281-283, 1994
- 61) 隆旗謙一 他：最新医学, 35, 2522-2527, 1980
- 62) Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edition, p.176, p.1450, 1977
- 63) 岡田弘二：ステロイド療法のあり方 産婦人科領域, p.171, 金芳堂, 1982
- 64) Zimmerman, A. W. : Neurologic Clinics, 4, 853-861, 1986
- 65) Burckhardt, P. : Hormone Res, 6, 321-328, 1975
- 66) 乳癌検診 (日本対ガン協会編, 社会保険出版社, 1984)
- 67) 乳癌集団検診の手引き (乳癌研究会編, 篠原出版, 1987)
- 68) 乳癌の診断と治療 (医薬ジャーナル, 1995)
- 69) Morris, S. E. et al. : Contraception, 20, 61-69, 1979
- 70) Chowdhury, V. et al. : Contraception, 22, 241-247, 1980
- 71) Zondervan, K. T. et al. : Br. J. Cancer, 73, 1291-1297, 1996
- 72) Sparrow, M. J. : NZ. Med. J, 100, 102-105, 1987
- 73) エトラビリンとエチニルエストラジオール／ノルエチステロンの相互作用の検討 (ヤンセン
ファーマ株式会社, 社内資料, TMC125-C166)
- 74) Frey, B. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol, 26, 505-511, 1984
- 75) Abernethy, D. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther, 35, 792-797, 1984
- 76) セレギリン塩酸塩添付文書
- 77) シクロスポリン添付文書

- 78) Roberts, R.K. et al. : Oral contraceptive steroids impair the elimination of theophylline, *J. Lab. Clin. Med.*, 101, 821–825, 1983
- 79) Palovaara, S. et al. : The effect of ethinylloestradiol and levonorgestrel on the CYP2C19-mediated metabolism of omeprazole in healthy female subjects, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 232–237, 2003
- 80) Reimers, D. et al. : *Prax. Pneumol*, 25, 255–262, 1971
- 81) Back, D. J. et al. : *Contraception* 21, 135–143, 1980
- 82) Back, D. J. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol*, 25, 527–532, 1988
- 83) Crawford, P. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol*, 30, 892–896, 1990
- 84) van Giersbergen, P. L. M. et al. : Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol, *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 44, 113–118, 2006
- 85) Robertson, P. et al. : Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and triazolam in healthy volunteers, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 71, 46–56, 2002
- 86) Rosenfeld, W. E. et al. : Effect of Topiramate on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Norethindrone and Ethinyl Estradiol in Patients with Epilepsy, *Epilepsia*, 38, 317–323, 1997
- 87) Back, D. J. et al. : *J. Steroid. Biochem*, 16, 407–413, 1982
- 88) ネルフィナビルメシル酸塩添付文書
- 89) Sekar, V.J. et al. : Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women, *Antiviral Therapy*, 13, 563–569, 2008
- 90) ネビラピン添付文書
- 91) Ouellet, D. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol*, 46, 111–116, 1998
- 92) Ernst, E. : *Lancet*, 354, 2014–2016, 1999
- 93) Jobst, K. A. et al. : *Lancet*, 355, 575–577, 2000
- 94) ブセレリン酢酸塩添付文書
- 95) Steele, J. M. : *J. Fam. Plan. Doctors*, 3, 77, 1978
- 96) Sidhu, J. et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61, 191–199, 2005
- 97) Watson, K.J.R. et al. : The oral contraceptive pill increases morphine clearance but does not increase hepatic blood flow, *Gastroenterology*, 90, 1779, 1986
- 98) Miners, J. O. et al. : Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 22, 135–142, 1986
- 99) Hilbert, J. et al. : Evaluation of Interaction Between Fluconazole and an Oral Contraceptive in Healthy Women, *Obstetrics Gynecology*, 98, 218–223, 2001
- 100) Andrews, E. et al. : Pharmacokinetics and tolerability of voriconazole and a combination oral contraceptive co-administered in healthy female subjects, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65, 531–539, 2007

- 101) Rogers, S.M. et al. : Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids : increased plasma concentrations of ethinyloestradiol, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 23, 721–725, 1987
- 102) Mitchell, M.C. et al. : Effects of oral contraceptive steroids on acetaminophen metabolism and elimination, *Clin Pharmacol Ther*, 34, 48–53, 1983
- 103) 塩酸テルピナフィン添付文書
- 104) 檜垣祐子 : 今日の治療指針, p.713, 医学書院, 1999
- 105) Wong, Y. K. : *Br. Med. J.*, 13, 403–404, 1971
- 106) Madhavapeddi, R. et al. : *Contraception*, 32 (5), 437–443, 1985
- 107) Vange, N. et al. : *Contraception*, 41, 345–352, 1990
- 108) 野口 實 : *日産婦誌*, 40, 14–20, 1988
- 109) Schatz, D. L. et al. : *Can. Med. Assoc. J*, 99, 882–886, 1968
- 110) Position Statement : CPMP concludes it's assessment of 'Third generation' Combined Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism, 2001
- 111) Becker, T. M. et al. : *Int. J. Epidemiol*, 23, 913–922, 1994
- 112) 永井宣隆 : *臨婦産*, 51, 429–436, 1997
- 113) Rooks, J. B. et al. : *JAMA*, 242, 644–648, 1979
- 114) Mays, E. T. et al. : *Semin, Liver Dis*, 4, 147–157, 1984
- 115) Forman, D. et al. : *Br. Med. J.* 292, 1357–1361, 1986
- 116) 安田佳子 他 : *医学のあゆみ*, 98, 537–538, 1976
- 117) 安田佳子 他 : *医学のあゆみ*, 99, 611–612, 1976
- 118) Takasugi, N. et al. : *J. Natl. Cancer Inst*, 33, 855–865, 1964
- 119) 守 隆夫 : *医学のあゆみ*, 95, 599–602, 1975
- 120) Jungers. P. et al. : *Arthritis and Rheumatism*, 25 (6), 618–623, 1982
- 121) Hoornt. S. J. et al. : *Ann. Intern. Med*, 94 (3), 355–357, 1981
- 122) 今釜秀一 他 : *臨床眼科*, 41, 751–753, 1987
- 123) Tobia, A. J. et al. : *基礎と臨床* 24 (10), 4809–4840, 1990
- 124) 常見邦順 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4629–4642, 1990
- 125) 鮫島秀暢 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4643–4661, 1990
- 126) 常見邦順 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4663–4686, 1990
- 127) 常見邦順 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4687–4716, 1990
- 128) Abrutyn, D. et al. : 社内資料
- 129) 常見邦順 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4717–4735, 1990
- 130) 常見邦順 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4737–4756, 1990
- 131) 釜田 悟 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4757–4766, 1990
- 132) 常見邦順 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4767–4780, 1990
- 133) 大西瑞男 他 : *基礎と臨床* 24 (10), 4781–4788, 1990
- 134) Liem, T. et al. : 社内資料
- 135) Liem, T. et al. : 社内資料
- 136) Abrutyn. D. et al. : 社内資料

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

オーソ M は、2002 年 8 月現在、14 カ国で承認・発売されている。

国名	アメリカ
会社名	ORTHO-McNEIL Pharmaceutical, Inc.
販売名	ORTHO-NOVUM 1/35 (21 錠/28 錠)
剤形・含量	橙色錠は 1 錠中ノルエチステロン 1 mg とエチニルエストラジオール 0.035mg を含有する。 緑色錠 (28 錠中に含まれる) はプラセボ錠である。
発売年	1980 年 1 月
効能・効果	避妊
用法・用量	<p>21 日間投与方法 (日曜日服用開始)</p> <p>ORTHO-NOVUM 1/35 (21 錠) は月経開始後最初の日曜日から最初の錠剤を服用する。月経が日曜日から始まる場合はその日から服用を開始する。1 日 1 錠ずつ 21 日間服用する。それ以後の周期については、7 日間は服用せず、その次の日 (日曜日) から 1 錠ずつ服用する。第 1 周期については、最初の 7 日間の服用が終わるまで他の避妊法を併用すること。</p> <p>21 日間投与方法 (1 日目服用開始)</p> <p>最初の服用周期では、ORTHO-NOVUM 1/35 (21 錠) は月経周期の初日から 21 日目まで 1 日 1 錠ずつ服用し、月経開始の初日を「1 日目」と考える。その後の周期は、7 日間は服用せず、1 日 1 錠ずつ 21 日間服用する新しい過程を開始する。この投与方法では、その後の 7 日間の休薬期間を経て、21 日間の投薬期間が続き、投与方法は 3 週間投薬、3 週間休薬から成る。</p> <p>28 日間投与方法 (日曜日服用開始)</p> <p>ORTHO-NOVUM 1/35 (28 錠) は月経開始後最初の日曜日から最初の錠剤を服用する。月経が日曜日から始まる場合はその日から服用を開始する。1 日 1 錠ずつ 21 日間服用し、次いで緑色のプラセボ錠を 7 日間服用する。28 錠服用後、新しい周期は次の日 (日曜日) から始まる。第 1 周期については、最初の 7 日間の服用が終わるまで他の避妊法を併用すること。</p> <p>28 日間投与方法 (1 日目服用開始)</p> <p>最初の服用周期では、ORTHO-NOVUM 1/35 (28 錠) は月経周期の初日から 21 日目まで 1 日 1 錠ずつ服用し、月経開始の初日を「1 日目」と考える。次いで 7 日間、緑色のプラセボ錠を毎日 1 錠服用する。錠剤は中断なしに 28 日間服用される。28 錠服用後、翌日より新しい周期を開始する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報 (FDA)

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、授乳婦等への投与」

- 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生しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。[妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。]
- 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。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	X(2015年11月)

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

X : Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities or there is positive evidence of fetal risk based on adverse reaction reports from investigational or marketing experience. The risk of the use of the drug in a pregnant woman clearly outweighs any possible benefit.

XIII. 備考

その他の関連資料

なし