

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

月経困難症治療剤

フリウエル[®] 配合錠LD「あすか」
フリウエル[®] 配合錠ULD「あすか」
FREWELL[®] COMBINATION TABLETS
 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	LD 1錠中日局ノルエチステロン 1mg 及び日局エチニルエストラジオール 0.035mg 含有
	ULD 1錠中日局ノルエチステロン 1mg 及び日局エチニルエストラジオール 0.02mg 含有
一般名	和名：ノルエチステロン、エチニルエストラジオール 洋名：Norethisterone、Ethinylestradiol
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	LD 製造販売承認年月日：2018年8月15日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 発売年月日：2018年12月14日
	ULD 製造販売承認年月日：2018年8月15日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 発売年月日：2018年12月14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 https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2020 年 6 月作成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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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 を掲載する医薬品医療機器総合機構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。
- 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。

[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総合機構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・一部変更)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	15
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	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	15
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	21
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	22
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	23
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	6. 排泄	24
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	25
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	25
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 ..	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	5	1. 警告内容とその理由	26
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） ..	26
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	29
IV. 製剤に関する項目	6	の理由	29
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とそ	29
2. 製剤の組成	6	の理由	29
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	5. 慎重投与内容とその理由	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	31
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	35
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	8	8. 副作用	38
7. 溶出性	8	9. 高齢者への投与	53
8. 生物学的試験法	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	53
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	11. 小児等への投与	53
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
11. 力価	8	13. 過量投与	54
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	14. 適用上の注意	54
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関	9	15. その他の注意	54
する情報	9	16. その他	56
14. その他	9		
V. 治療に関する項目	10		
1. 効能又は効果	10		
2. 用法及び用量	10		
3. 臨床成績	10		

IX. 非臨床試験に関する項目	57
1. 薬理試験	57
2. 毒性試験	58
X. 管理的事項に関する項目	60
1. 規制区分	60
2. 有効期間又は使用期限	60
3. 貯法・保存条件	60
4. 薬剤取扱い上の注意点	60
5. 承認条件等.....	60
6. 包装.....	60
7. 容器の材質.....	60
8. 同一成分・同効薬.....	61
9. 国際誕生年月日	61
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	61
11. 薬価基準収載年月日	61
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	61
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容	61
14. 再審査期間	61
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	61
16. 各種コード	62
17. 保険給付上の注意	62
X I . 文献.....	63
1. 引用文献	63
2. その他の参考文献.....	65
X II . 参考資料.....	66
1. 主な外国での発売状況	66
2. 海外における臨床支援情報	66
X III . 備考	67

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

月経困難症は、長年、中用量ホルモン製剤で治療されてきた。海外で、血栓症などの重篤な副作用の低減を目的に、経口避妊薬の卵胞ホルモンの低用量化が進んだことに鑑みて、患者団体より月経困難症治療剤の低用量化を期待する声があった。海外では、低用量経口避妊薬であるレボノルゲストレル 0.15mg/エチニルエストラジオール 0.03mg が、イギリスで月経困難症及び子宮内膜症、ドイツで月経困難症の適応を取得している以外に例がなかった。

そこで、ノーベルファーマは黄体ホルモンとして半世紀に及ぶ使用実績のあるノルエチステロンを含む低用量 EP 配合剤（ノルエチステロン 1mg・エチニルエストラジオール 0.035mg）を月経困難症治療剤として開発し、2008 年 4 月に承認された（LD 製剤）。

そして、重篤な副作用のさらなる低減を期待して、卵胞ホルモンを低用量化した製剤（ノルエチステロン 1mg・エチニルエストラジオール 0.02mg）を開発し、2013 年 6 月に承認された（ULD 製剤）。

フリウエル配合錠 LD・ULD「あすか」は、ノーベルファーマが製造販売する「ルナベル配合錠 LD・ULD」のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic：AG）としてノーベルファーマから許諾を受け、あすか製薬が開発した製品で、2018 年 8 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 低用量および超低用量エストロゲン・プロゲステロン配合剤としては日本初のオーソライズド・ジェネリックである。
- (2) 原薬、添加物および製造方法は先発医薬品と同等である。
- (3) 効能・効果、用法・用量は先発医薬品と同じである。
- (4) 規格ごとに専用の PTP シートホルダーを用意している。
- (5) 重大な副作用（頻度不明）として血栓症、アナフィラキシーがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フリウエル®配合錠 LD 「あすか」
フリウエル®配合錠 ULD 「あすか」

(2) 洋名

FREWELL® COMBINATION TABLETS

(3) 名称の由来

フリウエル®+剤形+含量+屋号

(フリウエル®は日本ジェネリック医薬品・バイオンミラー学会の商標であり、本配合剤のジェネリック統一ブランド名である。LD は Low Dose、ULD は Ultra Low Dose を示す。)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ノルエチステロン (JAN)、エチニルエストラジオール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

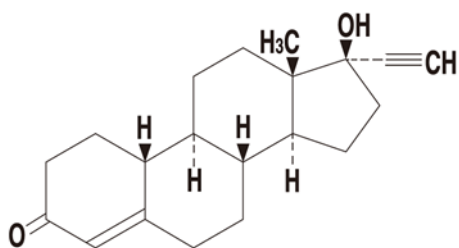
Norethisterone (JAN、INN)、Ethinylestradiol (JAN、INN)

(3) ステム

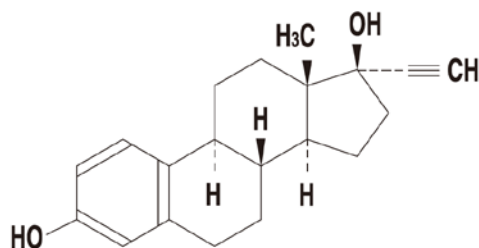
ノルエチステロン ステロイド、黄体ホルモン：-sterone
エチニルエストラジオール 卵胞ホルモン : -estr-

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)

エチニルエストラジオール : 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5 (10)-triene-20-yne-3,17-diol

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : 記号番号 (治験番号) : IKH-01 (ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 LD)、NPC-01 (ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 ULD)

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。
本品は光によって変化する。
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 : 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。
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

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 : 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°C
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

ノルエチステロン : 計算による pKa 値は-5~19 が得られた。
エチニルエストラジオール : 該当資料なし

(6) 分配係数

ノルエチステロン : ノルエチステロンの n-オクタノールと水の間の分配係数 (log P) は 2.66 を示した。
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 :
ノルエチステロン : $[\alpha]_D^{20} = -32 \sim -37^\circ$ (乾燥後、0.25g、アセトン、25mL、100mm)
エチニルエストラジオール : $[\alpha]_D^{20} = -26 \sim -31^\circ$ (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

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 不飽和ステロイドの硫酸呈色反応
- ② オキシム誘導体の融点

エチニルエストラジオール

日本薬局方「エチニルエストラジオール」の確認試験による。

- ① ステロイドのエタノール硫酸呈色反応
- ② 安息香酸エチニルエストラジオールの融点

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」の確認試験による。

水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

エチニルエストラジオール







日本薬局方「エチニルエストラジオール」の定量法による。

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

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	フリウエル配合錠 LD 「あすか」			フリウエル配合錠 ULD 「あすか」		
剤形	白色の素錠					
外形	表	側面	裏	表	側面	裏
						
	直径 6.5mm 厚さ 2.2mm 重量 100mg					

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

販売名	フリウエル配合錠 LD 「あすか」	フリウエル配合錠 ULD 「あすか」
識別コード	AK396	AK406

錠剤の上面及び PTP シートの裏面に表示

(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

フリウエル配合錠 LD 「あすか」 : 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 を含有する。

フリウエル配合錠 ULD 「あすか」 : 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 0.02mg を含有する。

(2) 添加物

無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム

(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

<LD>

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP (PVC フィルム/アルミニウム箔) / 乾燥剤入りアルミニウム袋	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP (PVC フィルム/アルミニウム箔) / 乾燥剤入りアルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	裸錠/ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃	75%RH	暗所	裸錠/ガラス瓶 (蓋なし)	3 ヶ月	変化なし
	光*	—	—	総照度 : 134.70 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー : 232.70W・hr/m ²	裸錠/シャーレ ①ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う ②ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、更にアルミホイルで遮蔽する	8 週	①ノルエチステロンは変化なし エチニルエストラジオールは2週で含量低下 ②変化なし
		—	—	総照度 : 134.60 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー : 283.79W・hr/m ²	PTP (褐色 PVC フィルム/アルミニウム箔)	8 週	変化なし

<ULD>

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP (褐色 PVC フィルム/アルミニウム箔) / 乾燥剤入りアルミピロー包装品	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP (褐色 PVC フィルム/アルミニウム箔) / 乾燥剤入りアルミピロー包装品	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	裸錠/ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	ノルエチステロンは変化なし エチニルエストラジオールは3ヶ月で含量低下
	湿度	40℃	75%RH	暗所	裸錠/ガラス瓶 (蓋なし)	3 ヶ月	変化なし
	光**	—	—	総照度 : 133.4 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー : 313.1W・hr/m ²	裸錠/シャーレ ①ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う ②ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、更にアルミホイルで遮蔽する	4 週	①ノルエチステロンは変化なし エチニルエストラジオールは4週で含量低下 ②変化なし

試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、溶出性

* D65 ランプ、1000 lux 相当

**D65 ランプ、2000 lux 相当

乾燥剤：乾燥用塩化カルシウム成型シート

—：保存条件として設定していない

(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

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

<LD>

方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）により、試験液に水 900mL を用い、毎分 50 回転で試験を行い、本品のノルエチステロンの 45 分間の溶出率が 70%以上、エチニルエストラジオールの 15 分間の溶出率が 80%以上のとき適合する。

結果：規格に適合

<ULD>

方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）により、試験液に第1液 900mL を用い、毎分 50 回転で試験を行い、本品のノルエチステロンの 45 分間の溶出率が 70%以上、エチニルエストラジオールの 15 分間の溶出率が 80%以上のとき適合する。

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

- (1) 不飽和ステロイドに対する硫酸反応（ノルエチステロンの確認）
- (2) 3位のフェノール性水酸基に基づくアゾ色素の生成反応（エチニルエストラジオールの確認）
- (3) 薄層クロマトグラフィー（標準溶液の Rf 値との同一性で確認）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

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

月経困難症

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。
- (2) 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。
- (3) 初めて服用させる場合、原則として月経第 1～5 日目に服用を開始させること。
- (4) 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2 日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の 1 錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおりに服用を継続すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<参考>ルナベル配合錠 LD

	試験番号	対象	概要
薬物動態試験	IKH-01-3	健康成人女性 31例	単回投与試験
予備試験 ^{注1)}	IKH-01-2	子宮内膜症に伴う 月経困難症患者 20例	非盲検試験
検証的試験	IKH-01-4	子宮内膜症に伴う 月経困難症患者 50例	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
	IKH-01-6	機能性月経困難症患者 57例	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
長期投与試験	IKH-01-5	子宮内膜症に伴う 月経困難症患者 128例	非盲検試験

注 1) 本試験の結果は他の臨床成績の結果と合わせて、「VIII. 8. 副作用」に記載した。

＜参考＞ルナベル配合錠 ULD

	試験番号	対象	概要
薬物動態試験	NPC-01-3	健康成人女性 12例	単回投与試験
臨床薬理試験 ^{注1)}	NPC-01-4	健康成人女性 7例	反復投与試験
検証的試験	NPC-01-2	月経困難症患者 108例	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
長期投与試験	NPC-01-1	子宮内膜症に伴う 月経困難症患者 148例	非盲検試験

注 1) 本試験の結果は「VI. 2. (2) 薬効薬理を裏付ける試験成績②排卵抑制作用」に記載した。

(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

(2) 臨床効果

＜参考＞ルナベル配合錠 LD

1) 子宮内膜症に伴う月経困難症

子宮内膜症に伴う月経困難症患者 198 例に投与された。

プラセボを対照とした二重盲検比較試験及び長期投与試験により、有効性と安全性が確認された。詳細は (5) 検証的試験の項参照。

2) 機能性月経困難症

機能性月経困難症患者 57 例に投与された。

プラセボを対照とした二重盲検比較試験により、有効性と安全性が確認された。

詳細は (5) 検証的試験の項参照。

＜参考＞ルナベル配合錠 ULD

月経困難症患者 256 例に投与された。

プラセボを対照とした二重盲検比較試験及び長期投与試験により、有効性と安全性が確認された。詳細は (5) 検証的試験の項参照。

(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

(3) 臨床薬理試験

＜参考＞ルナベル配合錠 LD

健康成人女性 31 例にノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 LD 1 錠を単回経口投与した。有害事象は、31 例中 13 例 (41.9%) 認められた。重度の有害事象が 1 例 (3.2%)、中等度が 1 例 (3.2%) 認められた。副作用は、8 例 (25.8%) 認められた。腹部不快感 1 例、腹痛 1 例、頭痛 2 例、リンパ球数減少 5 例、不正性器出血 1 例、好中球数増加 6 例、乳頭痛 1 例、眠気 1 例認められたが、いずれも軽度であった。

＜参考＞ルナベル配合錠 ULD

健康成人女性 12 例にノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 ULD 1 錠を単回経口投与した。有害事象は、12 例中 3 例 (25.0%) 認められた。中等度の有害事象が 2 例 (16.7%) 認められた。副作用は、3 例 (25.0%) 認められた。中等度の白血球数減少 1 例、軽度の不正性器出血 2 例であった。

(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

(4) 探索的試験

該当資料なし

(欧州¹⁾、米国²⁾の子宮内膜症ガイドライン等や本邦における子宮内膜症や月経困難症への適応外使用に関する報告では、低用量ピルの子宮内膜症、月経困難症での用法・用量は、いずれも避妊での用法・用量と同一であるため、この用法・用量に基づいて国内での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

<参考>ルナベル配合錠 LD

子宮内膜症に伴う月経困難症・第Ⅲ相比較試験 (プラセボ対照二重盲検試験)

子宮内膜症に伴う月経困難症患者 (本剤群: 21~44 歳、平均 31.7 歳、プラセボ群: 20~48 歳、平均 31.5 歳) を対象とした 4 周期投与のプラセボ対照比較試験において、本剤は月経困難症スコア合計^{注)} の変化量でプラセボに対して有意差 (2 標本 t 検定: $p < 0.0001$) が認められた。

	投与開始前 (-1 周期)	最終評価時点 (5 周期投与後又は中止時)	投与開始前からの 変化量
本 剤	4.4 ± 1.12 (n=49)	2.4 ± 1.43 (n=49)	-2.0 ± 1.50 (n=49)
プラセボ	4.3 ± 1.02 (n=47)	3.7 ± 1.27 (n=47)	-0.6 ± 1.42 (n=47)
群間差 (95%信頼区間)			-1.4 (-2.0 ~ -0.8)

(平均値 ± 標準偏差)

また、本剤はプラセボと比較して、子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさを有意に縮小し、血清 CA125 濃度を有意に低下させた。副作用発現率は本剤群: 80.0%、プラセボ群: 67.3%であった。10%以上認められた副作用は、本剤群では不正性器出血、悪心、希発月経、頭痛、乳房不快感であり、プラセボ群では不正性器出血、頭痛、月経過多、希発月経であった。本剤群でプラセボ群と比較して発現頻度が有意に高かった副作用は、不正性器出血($p = 0.0011$)、悪心($p = 0.0002$)であった(Fisher の直接確率法)。

機能性月経困難症・第Ⅲ相比較試験 (プラセボ対照二重盲検試験)

機能性月経困難症患者 (本剤群: 20~42 歳、平均 29.1 歳、プラセボ群: 20~44 歳、平均 29.2 歳) を対象とした 4 周期投与のプラセボ対照比較試験において、本剤は月経困難症スコア合計^{注)} の変化量でプラセボに対して有意差 (2 標本 t 検定: $p < 0.001$) が認められた。

	投与開始前 (-1 周期)	最終評価時点	投与開始前からの 変化量
本 剤	3.8±0.94 (n=52)	1.2±1.26 (n=52)	-2.6±1.42 (n=52)
プラセボ	3.6±0.71 (n=55)	2.2±1.43 (n=55)	-1.4±1.51 (n=55)
群間差 (95%信頼区間)			-1.2 (-1.7~-0.6)

(平均値±標準偏差)

副作用発現率は本剤群：80.7%、プラセボ群：40.0%であった。10%以上認められた副作用は、本剤群では不正性器出血、悪心、希発月経であり、プラセボ群では不正性器出血、希発月経であった。本剤群でプラセボ群と比較して発現頻度が有意に高かった副作用は、不正性器出血(p<0.001)、悪心(p=0.006)であった(Fisher の直接確率法)。

<参考>ルナベル配合錠 ULD

月経困難症・第Ⅲ相比較試験 (プラセボ対照二重盲検試験)

月経困難症患者(本剤群：17～50 歳、平均 32.4 歳、プラセボ群：20～48 歳、平均 30.4 歳)を対象とした 4 周期投与のプラセボ対照比較試験において、本剤は月経困難症スコア合計^{注)}の変化量でプラセボに対して有意差 (2 標本 t 検定：p<0.001) が認められた。

	投与開始前 (-1 周期)	最終評価時点 (5 周期投与後又は中止時)	投与開始前からの 変化量
本 剤	4.1±1.00 (n=105)	1.8±1.57 (n=105)	-2.3±1.59 (n=105)
プラセボ	4.2±0.95 (n=54)	2.9±1.55 (n=54)	-1.3±1.56 (n=54)
群間差 (95%信頼区間)			-1.0±1.58 (-1.47~-0.43)

(平均値±標準偏差)

副作用発現率は本剤群：89.7%、プラセボ群：57.4%であった。10%以上認められた副作用は、本剤群では不正性器出血、希発月経、頭痛、下腹部痛であり、プラセボ群では不正性器出血、希発月経であった。本剤群でプラセボ群と比較して発現頻度が有意に高かった副作用は、不正性器出血(p < 0.001)、頻発月経(p=0.030)であった(Fisher の直接確率法)。

(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

3) 安全性試験

<参考>ルナベル配合錠 LD

子宮内膜症に伴う月経困難症・第Ⅲ相長期投与試験

子宮内膜症に伴う月経困難症患者(18～45 歳、平均 30.6 歳)を対象とした、本剤 13 周期投与の長期投与試験における月経困難症スコア合計^{注)}の推移は以下のとおりであった。

投与開始前 (-1 周期)	1 周期投与後	3 周期投与後	6 周期投与後	9 周期投与後	13 周期投与後
4.3±0.99 (n=123)	2.7±1.90 (n=123)	2.1±1.67 (n=121)	1.8±1.61 (n=115)	1.5±1.64 (n=107)	1.5±1.64 (n=107)

(平均値±標準偏差)

また、第Ⅲ相比較試験と同様に子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさを有意に縮小し、血清 CA125 濃度を有意に低下させただけでなく、長期投与により月経時以外の骨盤痛も有意に改善した。長期投与に対する耐薬性の発現も認められなかった。

副作用の発現率は 89.1%であった。10%以上認められた副作用は、不正性器出血、悪心、頭痛、希発月経及び上腹部痛であった。

<参考>ルナベル配合錠 ULD

子宮内膜症に伴う月経困難症・第Ⅲ相長期投与試験

子宮内膜症に伴う月経困難症患者（20～47 歳、平均 33.2 歳）を対象とした本剤 13 周期投与の長期投与試験において、月経困難症に対する効果は本剤投与期間中持続することが確認された。また、副作用の発現率は低下傾向を示し、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

副作用の発現率は 98.6%であった。10%以上認められた副作用は、不正性器出血、希発月経、頭痛、月経過多、過少月経、悪心及び頻発月経であった。

注) 月経困難症スコア合計（月経困難症の程度＋鎮痛薬の使用）

	程 度	内 容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽 度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重 度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽 度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2
	重 度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

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

合成黄体ホルモン、合成卵胞ホルモン

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、子宮

薬理作用：本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、プロスタグランジンの産生を抑制し、子宮平滑筋収縮等による疼痛を緩和すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 子宮内膜増殖抑制作用

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 ULD の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較試験において、治験期間中の性器出血状況を以下の 5 段階で毎日評価した。

性器出血スコア	0：なし
	1：ごく少量（点状出血程度）
	2：通常の月経量より少ない
	3：通常の月経量
	4：通常の月経量より多い

治験薬はノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 ULD（対象：月経困難症患者、以下 ULD 群）、プラセボ（対象：月経困難症患者）、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 LD（対象：器質性月経困難症患者、以下 LD 群）であり、それぞれ「21 日間投与+7 日間休薬」を 1 周期として、4 周期投与した。各月経周期における月経期間中の性器出血スコアの合計を表に示した。なお、月経周期と治験薬投与周期の関係については以下のとおりである。

月経周期	-1	1	2	3	4	5	6
治験薬投与周期		1 周期目	2 周期目	3 周期目	4 周期目		
	投与開始前						

ULD 群及び LD 群では、投与開始前（-1 周期）と比較して、投与期間中（2～5 周期）、性器出血スコア合計の有意な減少が認められた。また、投与終了約 1 ヶ月後（6 周期）には、性器出血スコア合計は投与開始前と同程度まで戻った。プラセボ群では、顕著な性器出血スコア合計の減少は認められず、ULD 群及び LD 群は、プラセボ群と比較して、投与期間中（2～5 周期）、性器出血スコア合計の有意な減少を示した。

以上より、ULD 及び LD は、月経困難症患者の月経期間中の総月経血量を減少させることが確認された。子宮内膜の排出は月経血としてあらわれることから、ULD 及び LD 投与により子宮内膜増殖が抑制されると考えられた。

月経時の性器出血スコア合計の推移

	投与開始前 (-1 周期)	観察周期						
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
ルナベル配合錠 ULD 群	例数	105	105	105	104	102	101	101
	平均値	13.5	13.2	8.3	10.6	10.0	10.5	13.7
	標準偏差	3.17	3.64	5.12	4.45	5.19	5.19	3.58
	中央値	13.0	13.0	8.0	11.0	9.5	9.0	14.0
	最小値	8	6	0	0	0	0	6
	最大値	25	28	25	27	34	34	26
プラセボ群	例数	54	54	54	50	48	48	48
	平均値	14.1	14.0	13.0	13.6	13.4	13.2	13.6
	標準偏差	3.25	3.13	3.59	4.26	3.33	3.46	3.16
	中央値	13.0	14.0	13.0	14.0	13.5	13.0	13.0
	最小値	8	8	3	0	7	6	8
	最大値	22	21	20	25	21	21	21
ルナベル配合錠 LD 群	例数	47	47	47	44	44	44	44
	平均値	14.8	15.1	10.9	12.0	10.4	11.5	14.5
	標準偏差	3.60	4.77	5.32	5.06	4.35	6.06	4.36
	中央値	15.0	14.0	11.0	11.0	10.5	10.5	14.0
	最小値	7	8	0	4	0	0	8
	最大値	22	27	28	29	26	40	31

月経時の性器出血スコア合計の変化量の推移

		観察周期					
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期
ルナベル配合錠 ULD 群	例数	105	105	104	102	101	101
	平均値	-0.3	-5.2	-2.9	-3.6	-2.9	0.2
	標準偏差	3.59	5.70	5.30	5.46	5.62	3.86
	中央値	0.0	-5.0	-2.0	-4.0	-3.0	0.0
	最小値	-12	-17	-17	-15	-14	-9
	最大値	11	14	18	25	25	10
	t 値 1 標本 t 検定	$t=-0.84$ $p=0.402$	$t=-9.34$ $p<.001$	$t=-5.55$ $p<.001$	$t=-6.62$ $p<.001$	$t=-5.26$ $p<.001$	$t=0.65$ $p=0.520$
プラセボ群	例数	54	54	50	48	48	48
	平均値	0.0	-1.0	-0.6	-0.9	-1.1	-0.7
	標準偏差	2.62	3.30	3.87	3.06	3.17	2.11
	中央値	0.0	-0.5	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値	-6	-8	-15	-9	-12	-8
	最大値	6	7	8	4	4	4
	t 値 1 標本 t 検定	$t=-0.05$ $p=0.959$	$t=-2.31$ $p=0.025$	$t=-1.02$ $p=0.311$	$t=-1.98$ $p=0.053$	$t=-2.36$ $p=0.022$	$t=-2.26$ $p=0.028$
2 群比較 ルナベル配合錠 ULD 群 vs プラセボ群	群間差	-0.28	-4.16	-2.32	-2.70	-1.86	0.94
	標準偏差	3.30	5.02	4.89	4.83	4.97	3.40
	t 値 2 標本 t 検定	$t=-0.50$ $p=0.617$	$t=-4.95$ $p<.001$	$t=-2.76$ $p=0.006$	$t=-3.20$ $p=0.002$	$t=-2.13$ $p=0.035$	$t=1.57$ $p=0.118$
ルナベル配合錠 LD 群	例数	47	47	44	44	44	44
	平均値	0.3	-3.9	-2.8	-4.5	-3.3	-0.3
	標準偏差	4.18	5.73	4.68	4.93	6.31	4.75
	中央値	0.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-1.0
	最小値	-8	-20	-11	-20	-15	-11
	最大値	13	10	10	6	20	14
	t 値 1 標本 t 検定	$t=0.45$ $p=0.652$	$t=-4.66$ $p<.001$	$t=-4.03$ $p<.001$	$t=-5.99$ $p<.001$	$t=-3.51$ $p=0.001$	$t=-0.48$ $p=0.637$
2 群比較 ルナベル配合錠 LD 群 vs プラセボ群	群間差	0.30	-2.86	-2.28	-3.58	-2.26	0.35
	標準偏差	3.44	4.59	4.27	4.06	4.93	3.62
	t 値 2 標本 t 検定	$t=0.43$ $p=0.668$	$t=-3.12$ $p=0.002$	$t=-2.59$ $p=0.011$	$t=-4.22$ $p<.001$	$t=-2.20$ $p=0.031$	$t=0.46$ $p=0.648$

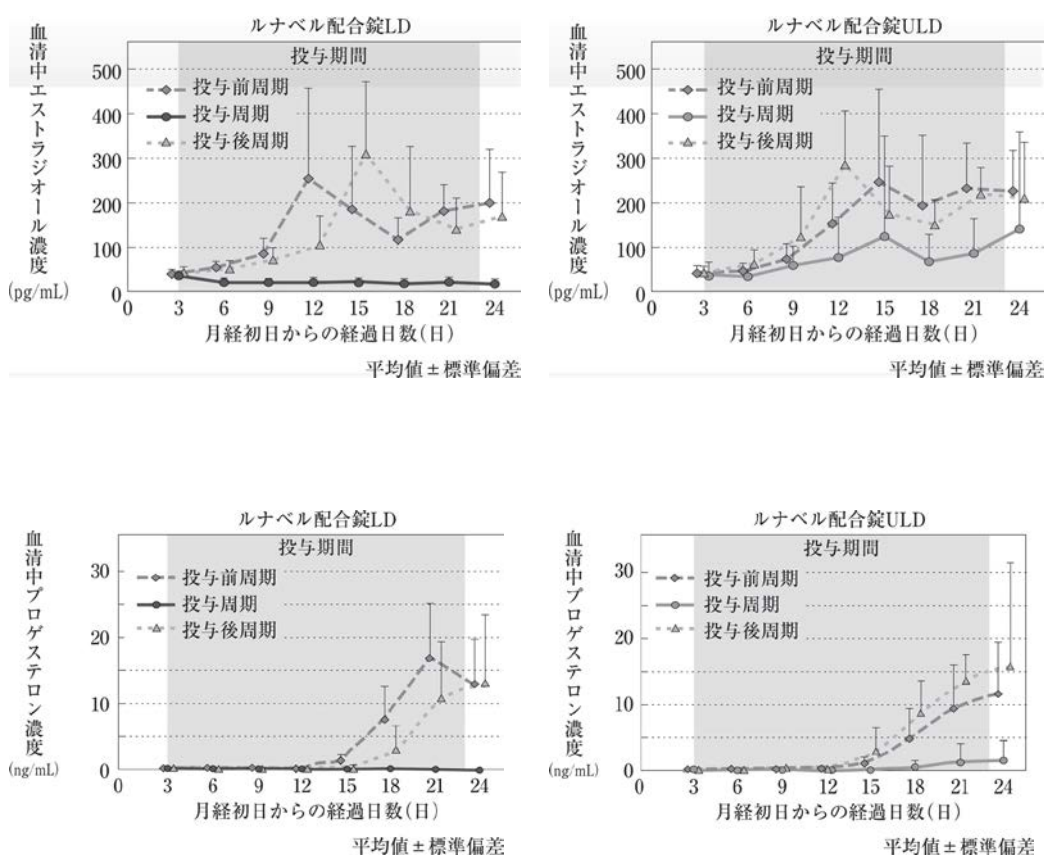
(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

② 排卵抑制作用

(1) エストラジオール及びプロゲステロンの血清中濃度

健康成人女性 14 名にノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 LD (n=7、以下 LD) 又はノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 ULD (n=7、以下 ULD) を月経 3 日目から 21 日間反復投与し、血清中のエストラジオール、プロゲステロンの濃度を測定した。

LD 又は ULD 投与によりエストラジオール及びプロゲステロンの血清中濃度が低下したことから、LD 及び ULD は排卵を抑制することが示唆された。また、投与後周期の血清中エストラジオール、プロゲステロン濃度が、投与前周期と同様のパターンを示したことから、LD 又は ULD の休薬により速やかに排卵が回復することが示唆された。

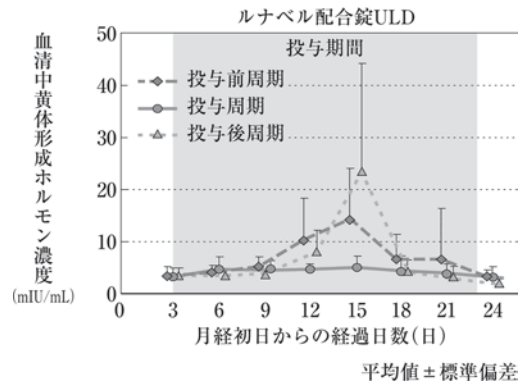
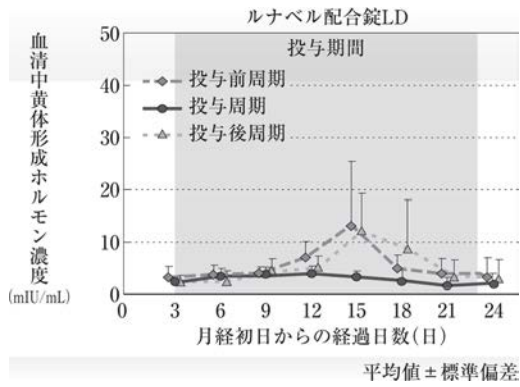
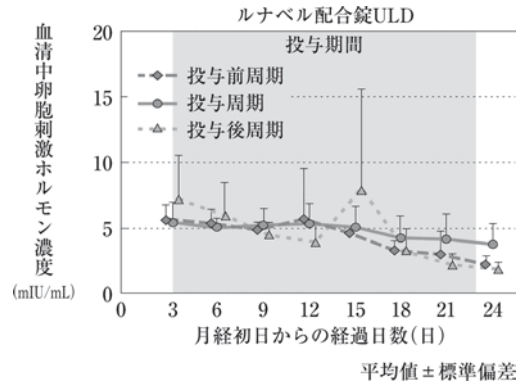
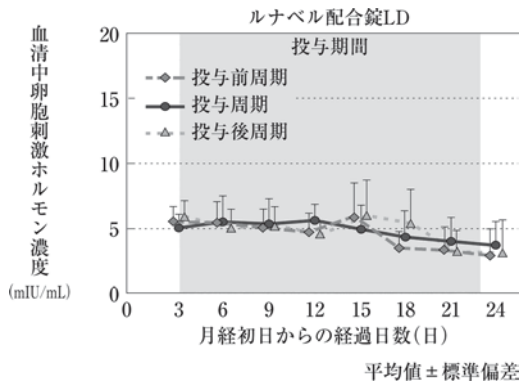


(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

(2) 卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンの血中濃度

健康成人女性 14 名に LD (n=7) 又は ULD (n=7) を月経 3 日目から 21 日間反復投与し、血清中の卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの濃度を測定した。

LD 又は ULD 投与により、血清中黄体形成ホルモン濃度の低下は認められたが、血清中卵胞刺激ホルモン濃度への影響は認められなかった。



(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

(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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

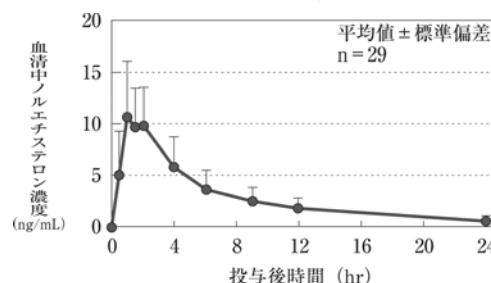
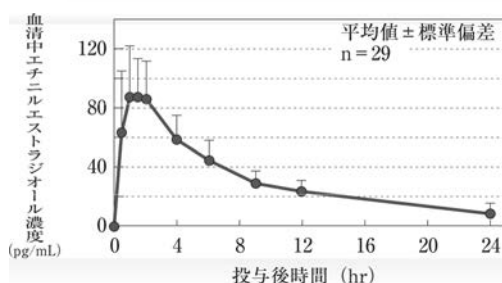
<LD>

1) 単回投与

健常成人女性 29 例への本剤（ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.035mg）単回投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ノルエチステロン	75.2±34.1	12.4±4.4	1.7±1.0	6.8±1.1
エチニルエストラジオール	0.923±0.357	0.094±0.031	1.4±0.5	9.3±3.7

(mean±S.D., n=29)



2) 反復投与

〈参考〉類薬の結果

健常成人女性 9 名にノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 LD と同一成分・含量である薬剤を 21 日間反復投与した場合、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 2.6 時間、1.3 時間でほぼ最高値に達した。血清中ノルエチステロン、血清中エチニルエストラジオールの投与後 1 時間値は、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 48 時間の両薬剤濃度は投与後 1 時間値の 5%以下になった。21 日目の薬物動態パラメータを下表に示した。

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ノルエチステロン	175.7±51.3	22.4±11.1	2.6±3.7	9.7±2.2
エチニルエストラジオール	1.999±0.455	0.172±0.052	1.3±1.0	12.5±2.7

(mean±S.D., n=9)

<ULD>

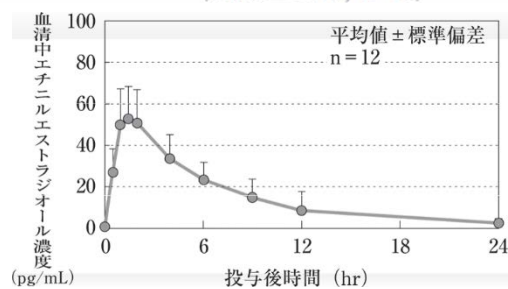
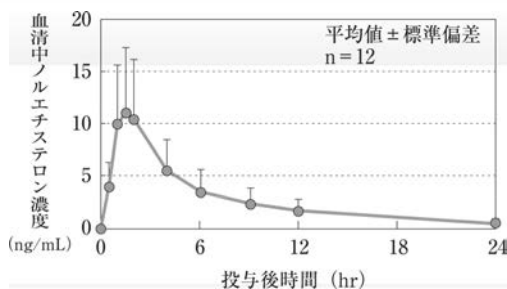
1) 単回投与

健康成人女性 12 例への本剤（ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.02mg）

単回投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ノルエチステロン	69.2±36.3	12.5±6.2	1.8±0.8	7.4±1.9
エチニルエストラジオール	0.368±0.171	0.056±0.017	1.5±0.4	5.5±2.2

(mean±S.D., n=12)



2) 反復投与

ノルエチステロン、エチニルエストラジオールともに投与 4 日目から定常状態に達すると考えられる。

(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 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³⁾

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 ~ 100µg)

(4) 消失速度定数⁴⁾

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

(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⁵⁾

¹⁴ C-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)
¹⁴ C-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

消化管より吸収

〈参考〉ラット⁵⁾

雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン(3mg/kg)と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) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与した時、両被験物質とも、速やかに吸収され、投与後 24 時間以降の血液中放射能濃度の半減期はノルエチステロン由来の成分では約 35 時間、エチニルエストラジオール由来の成分では約 50 時間であった。エチニルエストラジオール由来の成分の血液中放射能濃度では投与後 8~12 時間にかけて再上昇が認められた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット⁵⁾

雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) と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) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与した時の放射能濃度 (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。

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット⁵⁾

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) と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) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与した時、生殖器及び胎児組織中放射能濃度は低く、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール由来の成分の胎盤通過性はほとんどなかった。また、母体の放射能分布は非妊娠ラットと近似していた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット⁵⁾

哺乳中のラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) と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) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度は A 群、B 群ともに投与 4 時間後に最高に達し、血漿での消失よりやや遅れて消失した。

(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⁵⁾

雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) と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) とノルエチステロン (3mg/kg) [B 群]

を単回経口投与した時、放射能濃度は投与後 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)で放射能を示した以外、ほかの組織ではほとんど顕著な分布は認められなかった。

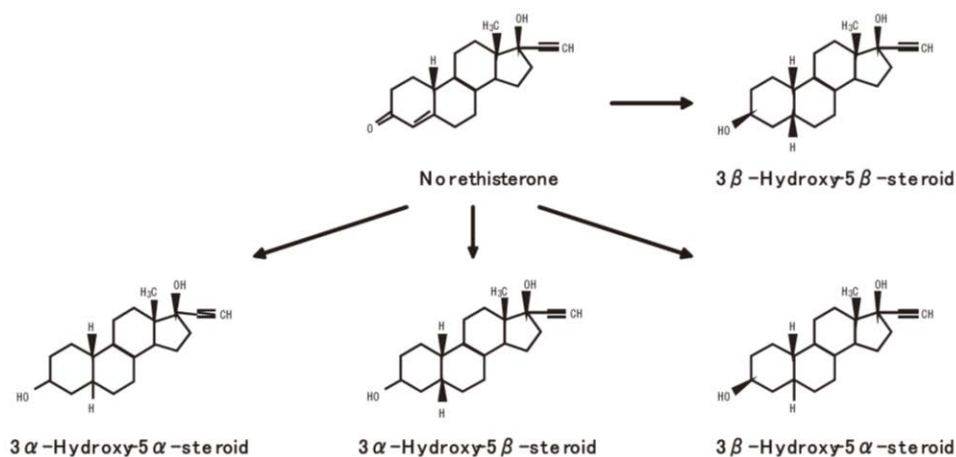
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

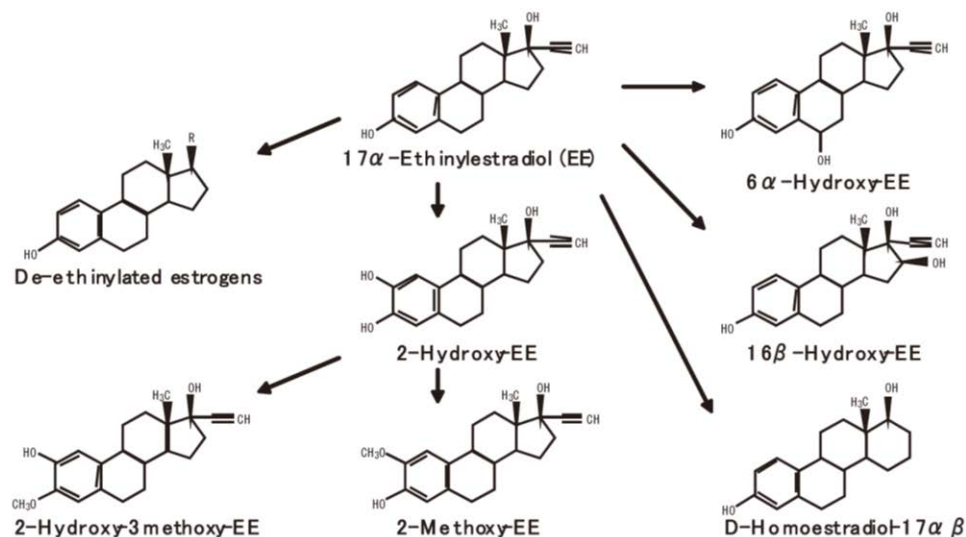
<参考>海外データ、ヒト⁵⁾

代謝部位は主に肝臓である。

ノルエチステロンは主に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。主要代謝物は 3 α 又は 3 β -hydroxy 体である。



エチニルエストラジオールは肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物に変換され、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 位の水酸化であり、主要代謝物は 2-hydroxy-17 α -ethinylestradiol とその 2 又は 3-methylether 体である。またエチニルエストラジオールは、3 位で直接硫酸及びグルクロン酸と抱合体を形成する。



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種⁶⁾

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、CYP2C9

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>ラット⁵⁾

雌ラットに¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) と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)とノルエチステロン(3mg/kg)[B 群]を単回経口投与した時、A 群では、経口投与後 30 分の早い時期でも、血漿及び肝臓中に未変化体は認められなかった。投与後 30 分の肝臓中には、5 種類の放射性代謝物が識別された。

B 群では、経口投与後 30 分の肝臓中放射性成分の 49%が未変化体として存在した。また、エチニルエストラジオールは吸収後速やかに極性の高い成分へ代謝されるものと考えられた。投与 8 時間では、肝臓中放射性成分の大部分は抱合体と推察される極性の高い成分に代謝された。

(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

尿、糞中 (主に糞中)

<参考>ラット⁵⁾

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは主に胆汁を経由して、糞中に排泄された。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>ラット⁵⁾

雌ラットに¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) と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)とノルエチステロン(3mg/kg)[B 群]を単回経口投与した時、A 群では 24 時間で尿中に 15.1%、糞中に 61.5%が排泄された。120 時間では尿中に 17.0%、糞中に 80.1%が排泄され、体内残存率は 1.7%であった。

B 群では 24 時間で尿中に 2.8%、糞中に 65.1%、120 時間で尿中に 3.2%、糞中に 92.5% が排泄され、体内残存率は 2.3%であった。両群とも投与後 120 時間までの呼気中排泄率は 1%以下であった。

(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

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)

(1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

<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>

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殖を招くおそれがある。また、外国での疫学調査の結果、経口避妊薬服用により乳癌⁷⁾及び子宮頸癌⁸⁻¹¹⁾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、経口避妊薬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薬の服用が静脈血栓症¹²⁻¹³⁾、脳卒中¹⁴⁻¹⁶⁾、心筋梗塞¹⁷⁻¹⁸⁾の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに経口避妊薬の服用により血液凝固能の亢進や血液線溶系が抑制されるとの報告がある^{19,20)}。

(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>

経口避妊薬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、心筋梗塞による死亡者の相対危険率を年齢別に喫煙、経口避妊薬服用の有無について比較した結果、経口避妊薬服用者の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²¹⁾。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報告がある²²⁾。「米国経口避妊薬添付文書ガイダンス」では警告の項に次のように記載されている²³⁾。

「喫煙は経口避妊薬使用による重篤な循環器系副作用のリスクを増大させる。このリスクは加齢とヘビースモッキング(1日15本以上)により増加し、35歳以上の女性で特に顕著である。経口避妊薬を使用する女性には禁煙を強くすすめること。」

以上のことから、経口避妊薬による血栓症等の重篤な心血管系副作用の危険性を増大させる要因として、「35歳以上」、「喫煙者(1日15本以上)」が考えられるので、本剤を服用する人には禁煙させることが望まれる。

(6) 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者〔前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。〕

<解説>

経口避妊薬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^{24,25)}。

(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、血栓塞栓症のリスクが高くなる²⁶⁾。

(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。糖尿病が進行し、血管に障害のある場合に本剤を服用すると血栓症を発現する可能性が高くなる。

(9) 血栓性素因のある患者〔血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〕

<解説>

先天性血栓性素因には多数の異常症があるが、最近では、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²⁷⁾。経口避妊薬服用と第 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²⁸⁾。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、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、血栓が生じやすくと考えることができ²⁹⁾、経口避妊薬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³⁰⁾。

(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。〕

（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(6) の項参照）

<解説>

外国において経口避妊薬を 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には服用中止後 4 週間必要との報告がある³¹⁾。また、経口避妊薬服用により、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³²⁾。手術後の血液凝固能・線溶能の異常も 2 週間でほぼ正常閾値内に戻ると考えられている³³⁾。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³⁴⁾。

(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>

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（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³⁵⁾。

(13) 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]

<解説>

「米国経口避妊薬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²³⁾。また、長期投与により、良性肝腫瘍³⁶⁾及び悪性肝腫瘍³⁷⁾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>

外国においては経口避妊薬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³⁸⁾。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³⁹⁾。さらに、経口避妊薬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⁴⁰⁾。

(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>

「米国経口避妊薬添付文書ガイダンス」では、経口避妊薬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²³⁾。また、外国の経口避妊薬服用者で血圧の上昇がみられたとの報告があります³⁹⁾。

(16) 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]

<解説>

経口避妊薬の服用により耳硬化症が悪化し、服用中止により改善したとの報告がある⁴¹⁾。

(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>

経口避妊薬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⁴²⁾。外国で50例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊薬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⁴³⁾。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薬を服用したところ、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⁴⁴⁾。

(18) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

(19) 授乳婦（「10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

(20) 骨成長が終了していない可能性がある患者 [骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

<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報告されている⁴⁵⁾ので、骨成長が終了していない可能性がある患者への投与は避けること。

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

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 子宮筋腫のある患者 [筋腫の腫大を促すことがあるので、定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。]

<解説>

子宮筋腫は、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 LD の開発時において、本剤と同一成分の経口避妊薬では「禁忌」に記載されていた。しかし、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 LD の開発時に得られた臨床試験成績で子宮筋腫の有無に関して層別解析した結果、特に安全性について問題とすべき点が認められなかったので、「慎重投与」とした。なお、現在は、本剤と同一成分の経口避妊薬においても、子宮筋腫は「慎重投与」に記載されている。

(2) 40 歳以上の患者 [一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。]

<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。外国で経口避妊薬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⁴⁶⁾。

(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。]

<解説>

エストロゲンが乳癌を再発させる可能性が否定できないことから、「慎重投与」に追記した。

(4) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者 [エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もあるので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。]

<解説>

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⁴⁷⁾。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の報告がある⁴⁷⁾。

(5) 喫煙者（「2. 禁忌内容とその理由 (5)」の項参照）

(6) 肥満の患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]

<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し、経口避妊薬非服用者でも 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¹²⁾。

(7) 血栓症の家族歴を持つ患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]

<解説>

欧州医薬品委員会の声明において、静脈血栓塞栓症の危険因子として、「静脈血栓症の家族歴」が含まれている⁶¹⁾。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、経口避妊薬服用によりそのリスクが上昇するとの報告がある²⁸⁾。

(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、経口避妊薬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薬を服用する場合は注意が必要である^{24,25)}。

(9) 心臓弁膜症の患者（「2. 禁忌内容とその理由 (7)」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ものの、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²⁶⁾。

(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（「2. 禁忌内容とその理由 (15)」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¹²⁾。

(11) 耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者） [耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。]

<解説>

「米国経口避妊薬添付文書ガイドランス」では、経口避妊薬服用者において耐糖能が低下するとの記載がある²³⁾。経口避妊薬はインスリン感受性を30～40%低下させるとの報告がある⁴⁹⁾。

(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>

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）でポルフィリン症が発症したとの報告があります^{50,51)}。ポルフィリン症は、ポルフィリン体が大量に組織に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性などの症状が生じてくると報告されている⁵⁰⁾。

(13) 肝障害のある患者（「2. 禁忌の内容とその理由 (12)」の項参照）

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

<解説>

本症はレニン-アンギオテンシン-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ことが知られている⁵²⁾。一方、経口避妊薬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⁵³⁾。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ので慎重に投与すること。

(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、経口避妊薬の服用中、特に消退出血時に発作が増悪したとの報告がある⁵⁴⁾。

(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。経口避妊薬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、血清カルシウムが低下し発症したとの報告がある⁵⁵⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。

<解説>

本剤を避妊目的に使用しないように注意喚起した。

(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず**血栓症**があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

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

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

<解説>

本剤の服用により、血栓症のリスク因子がない場合でも、血栓症があらわれたとの報告がある。本剤服用中は、リスク因子の有無にかかわらず観察を十分に行い、血栓症が疑われる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。また、患者に対しても、血栓症が疑われる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、あらかじめ十分説明すること^{56,57)}。

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

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

<解説>

本剤服用中は、観察を十分に行い、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こと。

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

<解説>

本剤服用中に、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場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと^{56,57)}。

(5) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。

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

<解説>

本剤服用患者には、投与開始時だけでなく継続時にも、血栓症について十分説明すること。また、血栓症を疑い他の診療科、医療機関を受診する際に速やかな診断・治療が受けられるように、本剤の使用を医師に告知するよう指導すること。

(6) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること（「2. 禁忌の内容とその理由」の項参照）。

<解説>

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（11）」の項参照。本剤投与を受けている患者で緊急に手術が必要になった場合には、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン⁵⁸⁾の内容を踏まえ、静脈血栓塞栓症が発生する可能性があるため、血栓塞栓症の予防に十分に配慮し、患者に十分説明すること。

(7) **年齢及び喫煙量**により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告があるので、本剤服用者には**禁煙**するよう指導すること（「2. 禁忌の内容とその理由（5）」の項参照）。

(8) 本剤の投与に際しては、患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は**6ヵ月毎の検診**を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。

<解説>

本剤の投与に際して、「禁忌」、「慎重投与」に該当するかどうかを確認するために病歴調査及び検診等十分なチェックが必要である。外国の疫学調査結果から、経口避妊薬服用により血栓症、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病歴調査及び定期検診が重要である。定期検診の頻度として、血圧測定、乳房、腹部の検査及び臨床検査を6ヵ月毎に、子宮卵巢を中心とした骨盤内臓器の検査、特に子宮頸部の細胞診の実施を1年に1回考慮するよう注意喚起した。

(9) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。

<解説>

本剤の服用により発症の可能性がある乳癌を早期に発見するために自己検診の実施が重要なので、具体的な資料を示した指導も必要と考え設定した^{59,60}。

(10) 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巢嚢胞（卵巢チョコレート嚢胞）は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。

<解説>

器質性疾患の増悪、特に卵巢がんの発生を見逃さないように、器質性月経困難症患者での定期健診を促すこと及び器質性疾患が増悪した患者への投与継続の可否や他の治療法の選択等の判断も必要であると考え記載した。

(11) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

<解説>

本剤の効果が認められないにもかかわらず漫然と投与されることを防ぐために記載した。

(12) 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に画像診断及び臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態に十分注意すること。

<解説>

臨床試験では52週を超える投与における検討が行われていないことから52週（1年）を超えての投与は漫然と行うべきでないこと及び定期的な検査実施について記載した。

(13) フリウエル配合錠 ULD「あすか」のエチニルエストラジオールの用量はフリウエル配合錠 LD「あすか」より低用量であり、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠の臨床試験においてULD製剤がLD製剤と比較して不正性器出血の発現率が高いことを踏まえ、症状や治療目標に応じて治療薬を選択すること。

<解説>

フリウエル配合錠 ULD「あすか」のエチニルエストラジオール用量はフリウエル配合錠 LD「あすか」より低用量であり、臨床試験においてノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠 LDと比較して不正性器出血の発現率の増加が認められているので、症状や治療目標に応じて治療薬を選択することが必要と考え設定した。

(14) 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、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>

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 ULD の臨床試験において、不正性器出血の発現は、服薬開始後 1 周期（～4 週間）で 42.1%に認められましたが、周期を重ねるに従い減少がみられた（ルナベル配合錠 LD・ULD データ）。しかしながら、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の可能性も考えられる。外国の疫学調査の結果、経口避妊薬服用により子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告⁶¹⁾がある。

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

<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患者」は禁忌とされている。本剤服用前のチェック事項として、問診、内診、及び必要であれば免疫学的妊娠診断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。

(16) 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられることから、患者には十分にその旨を説明すること。通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

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

<解説>

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は、1 回だけ消退出血が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てい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こと。

(18) 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良をきたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。

<解説>

外国において、経口避妊薬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⁶²⁾。

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

<解説>

「米国の経口避妊薬服用者用添付文書ガイダンス」には下記のように記載されており、本剤の服用を中止後の妊娠は、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れるとされている²³⁾。

「ピル服用中止後の妊娠：経口避妊薬の服用中止後には、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。」

(20) 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

<解説>

黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させ、また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう類薬の記載に合わせた併用注意を記載した。

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 チザニジン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。 本剤は肝の薬物代謝酵素(CYP1A2)を阻害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブチン	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素(CYP3A4等)を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート		これらの薬剤は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 誘導體 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。

(続く)

(続き)		
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、 ホスアンブレナビル (リトナビル併用時)	エチニルエストラジオールの血 中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル、 ダルナビル (リトナビル併 用時)		リトナビルは薬物代謝酵素を誘 導し、本剤の代謝を促進すると 考えられる。
ロピナビル・リトナビル配 合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導 し、本剤の代謝を促進すると考 えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそ れがある。	本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を 阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素 阻害剤 エトラビリン		この薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害すると考え られる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれ がある。	機序は解明されていないが、これ らの薬剤との併用により本剤の 代謝が亢進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそ れがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵 素 (CYP3A4) を阻害すると考 えられる。
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。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれ がある。	機序不明
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジ ョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の効果が減弱化及び不正性 器出血の発現率が増大するおそ れがあるので、本剤投与時はセ イヨウオトギリソウ含有食品を 摂取しないよう注意すること。	この食品は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。

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。

<参考>ルナベル配合製剤 LD

子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした臨床試験では、198 症例に投与され、副作用（臨床検査値異常を含む）は、全解析対象例（198 例）の 87.9%（174 例）に認められた。主なものは不正性器出血 117 例(59.1%)、悪心 52 例（26.3%）、頭痛 32 例（16.2%）、希発月経 29 例(14.6%)、上腹部痛 17 例(8.6%)、乳房不快感 16 例(8.1%)、月経過多 14 例(7.1%)であった。（承認時）

機能性月経困難症を対象とした臨床試験では、57 症例に投与され、副作用（臨床検査値異常を含む）は、全解析対象例（57 例）の 80.7%（46 例）に認められた。主なものは不正性器出血 37 例(64.9%)、悪心 8 例（14.0%）、希発月経 7 例(12.3%)、下腹部痛 4 例(7.0%)、上腹部痛 3 例(5.3%)、頭痛 3 例（5.3%）、過少月経 3 例(5.3%)、頻発月経 3 例(5.3%)、血中フィブリノゲン増加 3 例(5.3%)であった。（効能追加時）

子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（4,081 例）の 19.3%（788 例）に認められた。主なものは不正性器出血 187 例（4.6%）、悪心 147 例（3.6%）、頭痛 60 例（1.5%）であった。（再審査終了時）

子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした特定使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（1,733 例）の 16.7%（290 例）に認められた。主なものは不正性器出血 49 例（2.8%）、頭痛 33 例（1.9%）、子宮平滑筋腫 29 例（1.7%）であった。（再審査終了時）

機能性月経困難症を対象とした使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（652 例）の 13.2%（86 例）に認められた。主なものは不正性器出血 22 例（3.4%）、悪心 21 例（3.2%）、浮腫 9 例（1.4%）、嘔吐 8 例（1.2%）、頭痛 7 例（1.1%）であった。（再審査終了時）

<参考>ルナベル配合製剤 ULD

月経困難症を対象とした臨床試験では、256 症例に投与され、副作用(臨床検査値異常を含む)は、全解析対象例（254 例）の 94.9%（241 例）に認められた。主なものは不正性器出血 206 例（81.1%）、希発月経 91 例（35.8%）、頭痛 44 例（17.3%）、悪心 31 例（12.2%）、月経過多 30 例（11.8%）、過少月経 29 例（11.4%）、頻発月経 28 例（11.0%）、乳房不快感 16 例（6.3%）、下腹部痛 15 例（5.9%）であった。（承認時）

月経困難症を対象とした使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（1641 例）の 21.6%（355 例）に認められた。主なものは不正性器出血 203 例（12.4%）、悪心 39 例（2.4%）、無月経 31 例（1.9%）、頭痛 29 例（1.8%）であった。（再審査終了時）

（ルナベル配合錠 LD・ULD データ）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **血栓症**（頻度不明）：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **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

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、薬疹、顔面浮腫
血液	貧血
内分泌代謝 ^{注2)}	浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症、高脂血症
精神神経系	頭痛、倦怠感、めまい、いらいら感、ふらつき、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、眠気、不眠症、感情不安定、顔面感覚鈍麻、片頭痛、異常感、知覚過敏、睡眠障害、抑うつ、振戦、神経過敏、頭重、しびれ感
眼 ^{注2)}	霧視、視覚障害（視力低下、視野欠損等）
循環器	血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫、起立性低血圧
消化器	悪心、上腹部痛、嘔吐、腹痛、下痢、便秘、胃痛、腹部膨満、鼓腸、胃炎、過敏性腸症候群、胃不快感、歯痛、排便痛、消化管運動障害、口内炎、食欲不振、痔核、腸炎、腹部不快感、消化不良、胃腸炎、食欲亢進、口渇、胸やけ
肝臓 ^{注2)}	肝機能異常、黄疸
皮膚	ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、多形紅斑、アトピー性皮膚炎、女性陰部そう痒症、紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、紫斑、色素沈着 ^{注3)} 、脱毛症、結節性紅斑
筋・骨格	四肢痛、背部痛、筋痙縮、筋骨格硬直
腎・尿路	尿道炎、尿中蛋白陽性
卵巣	出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞、卵巣血腫、卵巣出血
子宮	不正性器出血（破綻出血、点状出血）、希発月経、月経過多、下腹部痛、過少月経、頻発月経、無月経、不規則月経、性器分泌物、子宮肥大、消退出血不規則、性交出血、子宮頸線維腫の変性、子宮平滑筋腫、子宮頸管ポリープ、月経前症候群、子宮出血、経血量の変化、帯下の増加
乳房	乳房痛、乳房不快感、乳房緊満感、乳房萎縮、乳汁分泌、乳癌、乳房腫瘤、乳汁漏出症、線維嚢胞性乳腺疾患、乳腺線維腺腫
臨床検査	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加、プラスミノーゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常、フィブリンD ダイマー増加
その他	性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、帯状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腔乾燥、アレルギー性鼻炎、多汗

注1) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<参考>ルナベル配合製剤 LD

①子宮内膜症に伴う月経困難症：承認時、使用成績調査

使用成績調査期間：6 周期

	承認時	使用成績調査	合計
安全性解析対象症例数	198	4081	4279
副作用発現症例数	174	788	962
副作用発現件数	496	1082	1578
副作用発現症例率 (%)	87.88	19.31	22.48

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	5 (2.53)	23 (0.56)	28 (0.65)
外陰部腔カンジダ症	0	10 (0.25)	10 (0.23)
胃腸炎	0	4 (0.10)	4 (0.09)
毛包炎	0	2 (0.05)	2 (0.05)
鼻咽頭炎	0	2 (0.05)	2 (0.05)
鼻炎	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
膀胱炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
帯状疱疹	1 (0.51)	0	1 (0.02)
インフルエンザ	0	1 (0.02)	1 (0.02)
卵巣炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
腹膜炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
肺炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
副鼻腔炎	1 (0.51)	0	1 (0.02)
扁桃炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿道炎	1 (0.51)	0	1 (0.02)
口腔ヘルペス	0	1 (0.02)	1 (0.02)
カンジダ感染	1 (0.51)	0	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)	3 (1.52)	20 (0.49)	23 (0.54)
子宮平滑筋腫	0	16 (0.39)	16 (0.37)
乳癌	1 (0.51)	2 (0.05)	3 (0.07)
乳腺線維腺腫	1 (0.51)	0	1 (0.02)
髄膜腫	1 (0.51)	0	1 (0.02)

※MedDRA/J ver. 17.1 にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
卵巣癌	0	1 (0.02)	1 (0.02)
乳腺線維腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	3 (1.52)	23 (0.56)	26 (0.61)
貧血	3 (1.52)	13 (0.32)	16 (0.37)
鉄欠乏性貧血	0	7 (0.17)	7 (0.16)
顆粒球減少症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血液濃縮	0	1 (0.02)	1 (0.02)
低色素性貧血	0	1 (0.02)	1 (0.02)
白血球減少症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
免疫系障害	0	2 (0.05)	2 (0.05)
季節性アレルギー	0	2 (0.05)	2 (0.05)
内分泌障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
高プロラクチン血症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
代謝および栄養障害	3 (1.52)	6 (0.15)	9 (0.21)
食欲亢進	0	3 (0.07)	3 (0.07)
食欲減退	3 (1.52)	0	3 (0.07)
アルコール不耐性	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ビタミンC欠乏	0	1 (0.02)	1 (0.02)
高脂血症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	5 (2.53)	24 (0.59)	29 (0.68)
不眠症	1 (0.51)	4 (0.10)	5 (0.12)
感情不安定	1 (0.51)	4 (0.10)	5 (0.12)
易刺激性	0	4 (0.10)	4 (0.09)
抑うつ気分	0	3 (0.07)	3 (0.07)
気分変化	3 (1.52)	0	3 (0.07)
不快気分	0	2 (0.05)	2 (0.05)
感情障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
うつ病	0	1 (0.02)	1 (0.02)
錯覚	0	1 (0.02)	1 (0.02)
抑うつ症状	0	1 (0.02)	1 (0.02)
不安障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
精神症状	0	1 (0.02)	1 (0.02)
神経系障害	44 (22.22)	91 (2.23)	135 (3.15)
頭痛	32 (16.16)	60 (1.47)	92 (2.15)
浮動性めまい	5 (2.53)	14 (0.34)	19 (0.44)
感覚鈍麻	5 (2.53)	7 (0.17)	12 (0.28)
傾眠	4 (2.02)	5 (0.12)	9 (0.21)
片頭痛	2 (1.01)	5 (0.12)	7 (0.16)
体位性めまい	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
脳梗塞	0	1 (0.02)	1 (0.02)
頸腕症候群	0	1 (0.02)	1 (0.02)
味覚異常	0	1 (0.02)	1 (0.02)
記憶障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
嗅覚錯誤	1 (0.51)	0	1 (0.02)
緊張性頭痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
振戦	0	1 (0.02)	1 (0.02)
眼障害	1 (0.51)	2 (0.05)	3 (0.07)
眼瞼色素沈着	0	1 (0.02)	1 (0.02)
霧視	1 (0.51)	0	1 (0.02)
視力障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
耳および迷路障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
突発難聴	0	1 (0.02)	1 (0.02)

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
心臓障害	3 (1.52)	9 (0.22)	12 (0.28)
動悸	3 (1.52)	9 (0.22)	12 (0.28)
血管障害	2 (1.01)	23 (0.56)	25 (0.58)
高血圧	0	14 (0.34)	14 (0.33)
ほてり	2 (1.01)	4 (0.10)	6 (0.14)
蒼白	0	1 (0.02)	1 (0.02)
骨盤静脈血栓症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
末梢冷感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
末梢血管障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血栓症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.51)	15 (0.37)	16 (0.37)
アレルギー性鼻炎	1 (0.51)	6 (0.15)	7 (0.16)
呼吸困難	0	4 (0.10)	4 (0.09)
喘息	0	2 (0.05)	2 (0.05)
咳嗽	0	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻出血	0	1 (0.02)	1 (0.02)
湿性咳嗽	0	1 (0.02)	1 (0.02)
肺塞栓症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
上気道の炎症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
痰貯留	0	1 (0.02)	1 (0.02)
胃腸障害	80 (40.40)	235 (5.76)	315 (7.36)
悪心	52 (26.26)	147 (3.60)	199 (4.65)
上腹部痛	17 (8.59)	11 (0.27)	28 (0.65)
嘔吐	5 (2.53)	23 (0.56)	28 (0.65)
下腹部痛	4 (2.02)	21 (0.51)	25 (0.58)
便秘	9 (4.55)	11 (0.27)	20 (0.47)
下痢	6 (3.03)	13 (0.32)	19 (0.44)
腹部不快感	6 (3.03)	6 (0.15)	12 (0.28)
腹痛	1 (0.51)	9 (0.22)	10 (0.23)
胃炎	1 (0.51)	8 (0.20)	9 (0.21)
口内炎	4 (2.02)	4 (0.10)	8 (0.19)
腹部膨満	2 (1.01)	2 (0.05)	4 (0.09)
胃粘膜病変	0	3 (0.07)	3 (0.07)
慢性胃炎	0	2 (0.05)	2 (0.05)
齲歯	2 (1.01)	0	2 (0.05)
胃潰瘍	0	2 (0.05)	2 (0.05)
過敏性腸症候群	2 (1.01)	0	2 (0.05)
放屁	1 (0.51)	0	1 (0.02)
痔核	1 (0.51)	0	1 (0.02)
イレウス	0	1 (0.02)	1 (0.02)
歯痛	1 (0.51)	0	1 (0.02)
心窩部不快感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
排便痛	1 (0.51)	0	1 (0.02)
消化管運動障害	1 (0.51)	0	1 (0.02)
肝胆道系障害	1 (0.51)	15 (0.37)	16 (0.37)
肝機能異常	1 (0.51)	13 (0.32)	14 (0.33)
胆汁うっ滞	0	1 (0.02)	1 (0.02)
肝炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	13 (6.57)	35 (0.86)	48 (1.12)
ざ瘡	4 (2.02)	9 (0.22)	13 (0.30)
湿疹	2 (1.01)	4 (0.10)	6 (0.14)
そう痒症	2 (1.01)	3 (0.07)	5 (0.12)
蕁麻疹	2 (1.01)	3 (0.07)	5 (0.12)
脱毛症	0	4 (0.10)	4 (0.09)

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
薬疹	0	3 (0.07)	3 (0.07)
発疹	2 (1.01)	1 (0.02)	3 (0.07)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.05)	2 (0.05)
皮膚乾燥	0	2 (0.05)	2 (0.05)
紅斑	2 (1.01)	0	2 (0.05)
色素沈着障害	0	2 (0.05)	2 (0.05)
肝斑	0	1 (0.02)	1 (0.02)
アトピー性皮膚炎	1 (0.51)	0	1 (0.02)
皮膚筋炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
多形紅斑	1 (0.51)	0	1 (0.02)
ケロイド瘢痕	0	1 (0.02)	1 (0.02)
小水疱性皮疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
全身性そう痒症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.52)	17 (0.42)	20 (0.47)
背部痛	3 (1.52)	4 (0.10)	7 (0.16)
四肢痛	0	6 (0.15)	6 (0.14)
筋痙縮	0	4 (0.10)	4 (0.09)
関節痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
骨痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
椎間板突出	0	1 (0.02)	1 (0.02)
筋骨格硬直	0	1 (0.02)	1 (0.02)
生殖系および乳房障害	143 (72.22)	324 (7.94)	467 (10.91)
不正性器出血	117 (59.09)	187 (4.58)	304 (7.10)
月経過多	14 (7.07)	22 (0.54)	36 (0.84)
乳房不快感	16 (8.08)	15 (0.37)	31 (0.72)
月経遅延	29 (14.65)	0	29 (0.68)
出血性卵巣嚢胞	5 (2.53)	19 (0.47)	24 (0.56)
無月経	2 (1.01)	20 (0.49)	22 (0.51)
月経困難症	0	15 (0.37)	15 (0.35)
性器出血	0	15 (0.37)	15 (0.35)
子宮出血	0	13 (0.32)	13 (0.30)
乳房痛	5 (2.53)	4 (0.10)	9 (0.21)
卵巣嚢胞	2 (1.01)	6 (0.15)	8 (0.19)
腺筋症	0	7 (0.17)	7 (0.16)
月経前症候群	0	4 (0.10)	4 (0.09)
子宮肥大	1 (0.51)	3 (0.07)	4 (0.09)
子宮内膜症	0	3 (0.07)	3 (0.07)
頻発月経	3 (1.52)	0	3 (0.07)
異常消退出血	1 (0.51)	2 (0.05)	3 (0.07)
過少月経	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
消退出血	0	2 (0.05)	2 (0.05)
卵巣腫瘍	0	2 (0.05)	2 (0.05)
乳房障害	2 (1.01)	0	2 (0.05)
性交出血	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
月経前痛	0	2 (0.05)	2 (0.05)
乳房腫瘍	1 (0.51)	0	1 (0.02)
乳汁漏出症	1 (0.51)	0	1 (0.02)
閉経期症状	0	1 (0.02)	1 (0.02)
不規則月経	1 (0.51)	0	1 (0.02)
希発月経	0	1 (0.02)	1 (0.02)
子宮の炎症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
膣分泌物	1 (0.51)	0	1 (0.02)
外陰膣そう痒症	1 (0.51)	0	1 (0.02)

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (10.10)	89 (2.18)	109 (2.55)
浮腫	2 (1.01)	33 (0.81)	35 (0.82)
倦怠感	8 (4.04)	19 (0.47)	27 (0.63)
末梢性浮腫	5 (2.53)	11 (0.27)	16 (0.37)
異常感	2 (1.01)	6 (0.15)	8 (0.19)
胸部不快感	1 (0.51)	4 (0.10)	5 (0.12)
発熱	2 (1.01)	3 (0.07)	5 (0.12)
疼痛	0	4 (0.10)	4 (0.09)
冷感	0	3 (0.07)	3 (0.07)
胸痛	0	2 (0.05)	2 (0.05)
疲労	0	2 (0.05)	2 (0.05)
熱感	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
悪寒	0	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
全身性浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
突然死	0	1 (0.02)	1 (0.02)
炎症性疼痛	1 (0.51)	0	1 (0.02)
臨床検査	42 (21.21)	45 (1.10)	87 (2.03)
体重増加	3 (1.52)	23 (0.56)	26 (0.61)
血中トリグリセリド増加	8 (4.04)	2 (0.05)	10 (0.23)
プラスミノーゲン増加	8 (4.04)	0	8 (0.19)
糖鎖抗原 125 増加	0	7 (0.17)	7 (0.16)
血中コレステロール増加	6 (3.03)	0	6 (0.14)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.53)	1 (0.02)	6 (0.14)
血圧上昇	0	5 (0.12)	5 (0.12)
肝機能検査異常	3 (1.52)	1 (0.02)	4 (0.09)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.51)	2 (0.05)	3 (0.07)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.07)	3 (0.07)
血中铁増加	3 (1.52)	0	3 (0.07)
インターロイキン濃度増加	3 (1.52)	0	3 (0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
C-反応性蛋白増加	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
高比重リポ蛋白増加	2 (1.01)	0	2 (0.05)
プロトロンビン時間延長	2 (1.01)	0	2 (0.05)
白血球数増加	2 (1.01)	1 (0.02)	3 (0.07)
尿中蛋白陽性	2 (1.01)	0	2 (0.05)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	0	2 (0.05)	2 (0.05)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.51)	0	1 (0.02)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.51)	0	1 (0.02)
フィブリン分解産物増加	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿中ブドウ糖	1 (0.51)	0	1 (0.02)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿中血陽性	1 (0.51)	0	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.02)	1 (0.02)
国際標準比増加	1 (0.51)	0	1 (0.02)
子宮頸部スミア異常	0	1 (0.02)	1 (0.02)
体重減少	1 (0.51)	0	1 (0.02)
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.51)	0	1 (0.02)
糖鎖抗原 19-9 増加	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板数増加	1 (0.51)	0	1 (0.02)

※MedDRA/J ver. 17.1 にて集計

②子宮内膜症に伴う月経困難症：使用成績調査、特定使用成績調査

使用成績調査期間：6 周期

特定使用成績調査期間：使用成績調査終了から 30 周期

	使用成績調査	特定使用成績調査
安全性解析対象症例数	4081	1733
副作用発現症例数	788	290
副作用発現件数	1082	408
副作用発現症例率 (%)	19.31	16.73

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	23 (0.56)	10 (0.58)
外陰部腔カンジダ症	10 (0.25)	5 (0.29)
胃腸炎	4 (0.10)	0
毛包炎	2 (0.05)	1 (0.06)
鼻咽頭炎	2 (0.05)	0
膀胱炎	1 (0.02)	1 (0.06)
口腔ヘルペス	1 (0.02)	1 (0.06)
鼻炎	1 (0.02)	0
インフルエンザ	1 (0.02)	0
肺炎	1 (0.02)	0
腹膜炎	1 (0.02)	0
卵巣炎	1 (0.02)	0
扁桃炎	1 (0.02)	0
関節結核	0	1 (0.06)
子宮頸管炎	0	1 (0.06)
細菌性膣炎	0	1 (0.06)
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)	20 (0.49)	34 (1.96)
子宮平滑筋腫	16 (0.39)	29 (1.67)
乳癌	2 (0.05)	1 (0.06)
卵巣癌	1 (0.02)	0
子宮頸部腺癌	0	1 (0.06)
乳房の良性新生物	0	1 (0.06)
乳房新生物	0	1 (0.06)
肛門性器疣贅	0	1 (0.06)
血液およびリンパ系障害	23 (0.56)	14 (0.81)
貧血	13 (0.32)	12 (0.69)
鉄欠乏性貧血	7 (0.17)	1 (0.06)
血液濃縮	1 (0.02)	1 (0.06)
顆粒球減少症	1 (0.02)	0
低色素性貧血	1 (0.02)	0
白血球減少症	1 (0.02)	0
免疫系障害	2 (0.05)	2 (0.12)
季節性アレルギー	2 (0.05)	1 (0.06)
過敏症	0	1 (0.06)
内分泌障害	1 (0.02)	1 (0.06)
高プロラクチン血症	1 (0.02)	1 (0.06)
代謝および栄養障害	6 (0.15)	8 (0.46)
食欲亢進	3 (0.07)	2 (0.12)
高脂血症	1 (0.02)	2 (0.12)
高コレステロール血症	0	2 (0.12)
アルコール不耐性	1 (0.02)	0
ビタミンC欠乏	1 (0.02)	0
過食	0	1 (0.06)
脂質異常症	0	1 (0.06)
食欲減退	0	1 (0.06)

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)
精神障害	24 (0.59)	10 (0.58)
不眠症	4 (0.10)	3 (0.17)
易刺激性	4 (0.10)	1 (0.06)
感情不安定	4 (0.10)	0
不安障害	1 (0.02)	3 (0.17)
抑うつ気分	3 (0.07)	0
うつ病	1 (0.02)	2 (0.12)
不快気分	2 (0.05)	0
感情障害	1 (0.02)	0
錯覚	1 (0.02)	0
抑うつ症状	1 (0.02)	0
精神障害	1 (0.02)	0
精神症状	1 (0.02)	0
パニック障害	0	1 (0.06)
心身症	0	1 (0.06)
神経系障害	91 (2.23)	43 (2.48)
頭痛	60 (1.47)	33 (1.90)
浮動性めまい	14 (0.34)	2 (0.12)
片頭痛	5 (0.12)	6 (0.35)
感覚鈍麻	7 (0.17)	0
傾眠	5 (0.12)	0
脳梗塞	1 (0.02)	1 (0.06)
体位性めまい	1 (0.02)	0
頸腕症候群	1 (0.02)	0
記憶障害	1 (0.02)	0
緊張性頭痛	1 (0.02)	0
振戦	1 (0.02)	0
味覚異常	1 (0.02)	0
横静脈洞血栓症	0	1 (0.06)
眼障害	2 (0.05)	2 (0.12)
眼瞼色素沈着	1 (0.02)	0
視力障害	1 (0.02)	0
視力低下	0	1 (0.06)
霧視	0	1 (0.06)
耳および迷路障害	1 (0.02)	2 (0.12)
突発難聴	1 (0.02)	1 (0.06)
回転性めまい	0	1 (0.06)
心臓障害	9 (0.22)	2 (0.12)
動悸	9 (0.22)	1 (0.06)
頻脈性不整脈	0	1 (0.06)
血管障害	23 (0.56)	17 (0.98)
高血圧	14 (0.34)	17 (0.98)
ほてり	4 (0.10)	0
血栓症	1 (0.02)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.02)	0
蒼白	1 (0.02)	0
末梢血管障害	1 (0.02)	0
末梢冷感	1 (0.02)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (0.37)	4 (0.23)
アレルギー性鼻炎	6 (0.15)	4 (0.23)
呼吸困難	4 (0.10)	0
喘息	2 (0.05)	0
咳嗽	1 (0.02)	0
湿性咳嗽	1 (0.02)	0

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)
上気道の炎症	1 (0.02)	0
肺塞栓症	1 (0.02)	0
鼻出血	1 (0.02)	0
痰貯留	1 (0.02)	0
慢性気管支炎	0	1 (0.06)
胃腸障害	235 (5.76)	34 (1.96)
悪心	147 (3.60)	6 (0.35)
嘔吐	23 (0.56)	3 (0.17)
下腹部痛	21 (0.51)	5 (0.29)
便秘	11 (0.27)	8 (0.46)
下痢	13 (0.32)	3 (0.17)
胃炎	8 (0.20)	6 (0.35)
上腹部痛	11 (0.27)	2 (0.12)
腹痛	9 (0.22)	1 (0.06)
腹部不快感	6 (0.15)	1 (0.06)
口内炎	4 (0.10)	0
腹部膨満	2 (0.05)	2 (0.12)
胃粘膜病変	3 (0.07)	0
慢性胃炎	2 (0.05)	0
胃潰瘍	2 (0.05)	0
イレウス	1 (0.02)	1 (0.06)
心窩部不快感	1 (0.02)	0
肝胆道系障害	15 (0.37)	7 (0.40)
肝機能異常	13 (0.32)	7 (0.40)
胆汁うっ滞	1 (0.02)	0
肝炎	1 (0.02)	0
皮膚および皮下組織障害	35 (0.86)	10 (0.58)
ざ瘡	9 (0.22)	2 (0.12)
湿疹	4 (0.10)	0
脱毛症	4 (0.10)	0
蕁麻疹	3 (0.07)	1 (0.06)
そう痒症	3 (0.07)	0
薬疹	3 (0.07)	0
発疹	1 (0.02)	2 (0.12)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.05)	0
皮膚乾燥	2 (0.05)	0
色素沈着障害	2 (0.05)	0
肝斑	1 (0.02)	1 (0.06)
皮膚筋炎	1 (0.02)	0
ケロイド瘢痕	1 (0.02)	0
小水疱性皮疹	1 (0.02)	0
全身性そう痒症	1 (0.02)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.06)
紅斑	0	1 (0.06)
炎症後色素沈着変化	0	1 (0.06)
接触性皮膚炎	0	1 (0.06)
筋骨格系および結合組織障害	17 (0.42)	11 (0.63)
背部痛	4 (0.10)	7 (0.40)
四肢痛	6 (0.15)	2 (0.12)
筋痙縮	4 (0.10)	0
関節痛	1 (0.02)	1 (0.06)
椎間板突出	1 (0.02)	1 (0.06)
骨痛	1 (0.02)	0
筋骨格硬直	1 (0.02)	0

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	0	1 (0.06)
頻尿	0	1 (0.06)
生殖系および乳房障害	324 (7.94)	107 (6.17)
不正性器出血	187 (4.58)	49 (2.83)
無月経	20 (0.49)	13 (0.75)
出血性卵巣嚢胞	19 (0.47)	12 (0.69)
月経過多	22 (0.54)	4 (0.23)
月経困難症	15 (0.37)	6 (0.35)
乳房不快感	15 (0.37)	2 (0.12)
性器出血	15 (0.37)	2 (0.12)
子宮出血	13 (0.32)	1 (0.06)
卵巣嚢胞	6 (0.15)	3 (0.17)
腺筋症	7 (0.17)	0
子宮内膜症	3 (0.07)	4 (0.23)
乳房痛	4 (0.10)	2 (0.12)
子宮肥大	3 (0.07)	3 (0.17)
月経前症候群	4 (0.10)	1 (0.06)
異常消退出血	2 (0.05)	1 (0.06)
卵巣腫瘍	2 (0.05)	1 (0.06)
骨盤痛	0	3 (0.17)
消退出血	2 (0.05)	0
月経前痛	2 (0.05)	0
過少月経	1 (0.02)	1 (0.06)
子宮頸部上皮異形成	0	2 (0.12)
希発月経	1 (0.02)	0
子宮の炎症	1 (0.02)	0
性交出血	1 (0.02)	0
閉経期症状	1 (0.02)	0
不規則月経	0	1 (0.06)
乳房腫瘍	0	1 (0.06)
乳房障害	0	1 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	89 (2.18)	27 (1.56)
浮腫	33 (0.81)	10 (0.58)
倦怠感	19 (0.47)	5 (0.29)
末梢性浮腫	11 (0.27)	8 (0.46)
異常感	6 (0.15)	0
胸部不快感	4 (0.10)	1 (0.06)
疼痛	4 (0.10)	1 (0.06)
冷感	3 (0.07)	1 (0.06)
発熱	3 (0.07)	0
胸痛	2 (0.05)	1 (0.06)
疲労	2 (0.05)	1 (0.06)
悪寒	1 (0.02)	1 (0.06)
顔面浮腫	1 (0.02)	0
全身性浮腫	1 (0.02)	0
突然死	1 (0.02)	0
熱感	1 (0.02)	0
臨床検査	45 (1.10)	38 (2.19)
体重増加	23 (0.56)	5 (0.29)
血圧上昇	5 (0.12)	10 (0.58)
糖鎖抗原 1 2 5 増加	7 (0.17)	2 (0.12)
血中トリグリセリド増加	2 (0.05)	4 (0.23)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.02)	4 (0.23)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.07)	1 (0.06)

※MedDRA/J ver. 17.1 にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.05)	2 (0.12)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	2 (0.05)	1 (0.06)
糖鎖抗原19-9増加	1 (0.02)	2 (0.12)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	2 (0.12)
フィブリンDダイマー増加	0	2 (0.12)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (0.12)
肝機能検査異常	1 (0.02)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.02)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.02)	0
フィブリン分解産物増加	1 (0.02)	0
グリコヘモグロビン増加	1 (0.02)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.02)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.02)	0
子宮頸部スミア異常	1 (0.02)	0
白血球数増加	1 (0.02)	0
血中コレステロール増加	0	1 (0.06)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.06)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.06)
ヘマトクリット増加	0	1 (0.06)
脂質異常	0	1 (0.06)
プロトロンビン時間短縮	0	1 (0.06)
腫瘍マーカー上昇	0	1 (0.06)
赤血球数増加	0	1 (0.06)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.06)

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

③機能性月経困難症：承認時、使用成績調査

使用成績調査期間：6 周期

	承認時	使用成績調査	合計
安全性解析対象症例数	57	652	709
副作用発現症例数	46	86	132
副作用発現件数	101	132	233
副作用発現症例率 (%)	80.70	13.19	18.62
副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	1 (1.75)	0	1 (0.14)
外陰部腔カンジダ症	1 (1.75)	0	1 (0.14)
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	1 (0.15)	1 (0.14)
卵巣癌	0	1 (0.15)	1 (0.14)
内分泌障害	0	1 (0.15)	1 (0.14)
下垂体機能低下症	0	1 (0.15)	1 (0.14)
精神障害	1 (1.75)	4 (0.61)	5 (0.71)
易刺激性	0	2 (0.31)	2 (0.28)
抑うつ症状	0	2 (0.31)	2 (0.28)
不安	0	1 (0.15)	1 (0.14)
気分動揺	1 (1.75)	0	1 (0.14)
感情不安定	0	1 (0.15)	1 (0.14)
神経系障害	4 (7.02)	18 (2.76)	22 (3.10)
頭痛	3 (5.26)	7 (1.07)	10 (1.41)
浮動性めまい	0	4 (0.61)	4 (0.56)
感覚鈍麻	0	4 (0.61)	4 (0.56)
片頭痛	0	3 (0.46)	3 (0.42)
傾眠	1 (1.75)	1 (0.15)	2 (0.28)
眼障害	0	1 (0.15)	1 (0.14)
眼瞼浮腫	0	1 (0.15)	1 (0.14)
心臓障害	0	1 (0.15)	1 (0.14)
動悸	0	1 (0.15)	1 (0.14)
血管障害	0	1 (0.15)	1 (0.14)
高血圧	0	1 (0.15)	1 (0.14)
胃腸障害	15 (26.32)	33 (5.06)	48 (6.77)
悪心	8 (14.04)	21 (3.22)	29 (4.09)
嘔吐	2 (3.51)	8 (1.23)	10 (1.41)
下腹部痛	4 (7.02)	1 (0.15)	5 (0.71)
上腹部痛	3 (5.26)	1 (0.15)	4 (0.56)
腹痛	1 (1.75)	2 (0.31)	3 (0.42)
下痢	0	2 (0.31)	2 (0.28)
腹部不快感	1 (1.75)	0	1 (0.14)
腹部膨満	1 (1.75)	0	1 (0.14)
便秘	1 (1.75)	0	1 (0.14)
消化不良	0	1 (0.15)	1 (0.14)
腸炎	1 (1.75)	0	1 (0.14)
口内炎	0	1 (0.15)	1 (0.14)
口腔粘膜剥脱	0	1 (0.15)	1 (0.14)
肝胆道系障害	0	1 (0.15)	1 (0.14)
肝機能異常	0	1 (0.15)	1 (0.14)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.51)	4 (0.61)	6 (0.85)
ざ瘡	0	2 (0.31)	2 (0.28)
皮膚乾燥	0	2 (0.31)	2 (0.28)
湿疹	2 (3.51)	0	2 (0.28)

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

副作用等の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
多汗症	0	1 (0.15)	1 (0.14)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.31)	2 (0.28)
四肢痛	0	2 (0.31)	2 (0.28)
生殖系および乳房障害	43 (75.44)	29 (4.45)	72 (10.16)
不正性器出血	36 (63.16)	22 (3.37)	58 (8.18)
希発月経	6 (10.53)	0	6 (0.85)
月経過多	2 (3.51)	3 (0.46)	5 (0.71)
過少月経	3 (5.26)	0	3 (0.42)
頻発月経	3 (5.26)	0	3 (0.42)
卵巣嚢胞	1 (1.75)	1 (0.15)	2 (0.28)
子宮出血	0	2 (0.31)	2 (0.28)
乳汁漏出症	0	1 (0.15)	1 (0.14)
月経遅延	1 (1.75)	0	1 (0.14)
乳房不快感	1 (1.75)	0	1 (0.14)
出血性卵巣嚢胞	0	1 (0.15)	1 (0.14)
性器出血	1 (1.75)	0	1 (0.14)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	18 (2.76)	18 (2.54)
浮腫	0	9 (1.38)	9 (1.27)
倦怠感	0	4 (0.61)	4 (0.56)
末梢性浮腫	0	2 (0.31)	2 (0.28)
胸部不快感	0	1 (0.15)	1 (0.14)
異常感	0	1 (0.15)	1 (0.14)
末梢腫脹	0	1 (0.15)	1 (0.14)
臨床検査	11 (19.30)	7 (1.07)	18 (2.54)
体重増加	0	5 (0.77)	5 (0.71)
血中フィブリノゲン増加	3 (5.26)	0	3 (0.42)
血中鉄減少	2 (3.51)	0	2 (0.28)
血中トリグリセリド増加	2 (3.51)	0	2 (0.28)
血小板数増加	2 (3.51)	0	2 (0.28)
尿中蛋白陽性	2 (3.51)	0	2 (0.28)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (0.15)	1 (0.14)
血中鉄増加	1 (1.75)	0	1 (0.14)
血圧低下	1 (1.75)	0	1 (0.14)
血圧上昇	0	1 (0.15)	1 (0.14)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.75)	0	1 (0.14)
プロトロンビン時間短縮	0	1 (0.15)	1 (0.14)
体重減少	1 (1.75)	0	1 (0.14)
白血球数増加	1 (1.75)	0	1 (0.14)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1 (1.75)	0	1 (0.14)

※MedDRA/J ver. 17.1にて集計

<参考>ルナベル配合製剤 ULD

月経困難症：承認時

	例数	発現率(%)
調査症例数	254	
副作用発現例数	241	94.9

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
感染症および寄生虫症	2	0.8
胃腸炎	2	0.8
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)	3	1.2
子宮平滑筋腫	2	0.8
子宮類線維腫の変性	1	0.4
内分泌障害	1	0.4
高プロラクチン血症	1	0.4
精神障害	1	0.4
睡眠障害	1	0.4
神経系障害	56	22.0
頭痛	44	17.3
傾眠（眠気）	8	3.1
浮動性めまい（めまい）	3	1.2
体位性めまい（めまい）	2	0.8
知覚過敏	1	0.4
耳および迷路障害	1	0.4
耳鳴	1	0.4
心臓障害	1	0.4
動悸	1	0.4
血管障害	4	1.6
ほてり	2	0.8
起立性低血圧	2	0.8
胃腸障害	76	29.9
悪心	31	12.2
下腹部痛	15	5.9
上腹部痛	10	3.9
腹痛	9	3.5
便秘	6	2.4
嘔吐	6	2.4
腹部不快感	6	2.4
下痢	5	2.0
消化不良	5	2.0
腹部膨満	2	0.8
口内炎	1	0.4
胃炎	1	0.4
排便痛	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	16	6.3
ざ瘡	7	2.8
湿疹	2	0.8
薬疹	2	0.8
皮膚乾燥	2	0.8
そう痒症	1	0.4
発疹	1	0.4
アトピー性皮膚炎	1	0.4
紫斑	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	2	0.8
背部痛	2	0.8

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
生殖系および乳房障害	226	89.0
不正性器出血	206	81.1
希発月経	91	35.8
月経過多	30	11.8
過少月経	29	11.4
頻発月経	28	11.0
乳房不快感	16	6.3
無月経	11	4.3
乳房痛	4	1.6
月経前症候群	4	1.6
卵巣嚢胞	3	1.2
出血性卵巣嚢胞	1	0.4
乳房腫瘍	1	0.4
乳汁漏出症	1	0.4
子宮頸管ポリープ	1	0.4
卵巣血腫	1	0.4
子宮出血	1	0.4
膣分泌物	1	0.4
外陰陰乾燥	1	0.4
卵巣出血	1	0.4
一般・全身障害および投与局所様態	22	8.7
倦怠感	10	3.9
浮腫	8	3.1
末梢性浮腫	3	1.2
異常感	2	0.8
熱感	1	0.4
顔面浮腫	1	0.4
易刺激性	1	0.4
臨床検査値異常	34	13.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（γ-GTP増加）	7	2.8
体重増加	7	2.8
血中トリグリセリド増加	4	1.6
血中鉄増加	4	1.6
血中コレステロール増加	3	1.2
尿中蛋白陽性	3	1.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT増加）	3	1.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST増加）	3	1.2
血中フィブリノゲン増加	2	0.8
血小板数増加	2	0.8
血中ビリルビン増加	2	0.8
プラスミノゲン増加	1	0.4
血中鉄減少	1	0.4
血圧上昇	1	0.4
子宮頸部スミア異常	1	0.4

※MedDRA/J ver. 13.1にて集計

(ルナベル配合錠 LD・ULD データ)

(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

該当資料なし

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) 妊婦には投与しないこと。

<解説>

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女性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。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できず、本剤が投与される可能性もある。そのため、服用中に妊娠が確認された時点で投与を中止すること。

(2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、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。]

<解説>

妊娠が確認された時点で投与を中止すること。2周期連続して消退出血が発生してい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、妊娠の有無について確認すること。

(3) 授乳中の患者には投与しないこと。[母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。]

<解説>

「米国の経口避妊薬添付文書ガイダンス」に「経口避妊薬を服用した授乳婦において母乳の量、質ともに低下するとの報告がある。」と記載されている²³⁾。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、哺乳中の乳児に移行するエチニルエストラジオール量は、24時間で母親が服用した量の0.02%に相当するとの報告がある⁶³⁾。また、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^{64,65)}。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

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 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。

<解説>

[コルチゾール]

経口避妊薬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、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⁶⁶⁾。なお、コルチゾールは妊娠経過に伴って上昇する⁶⁷⁾。

[T₃、T₄：甲状腺機能]

経口避妊薬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 T₃ 並びに T₄、が有意に上昇する。国内経口避妊薬の臨床試験においても総 T₄ の上昇が認められたが、これは経口避妊薬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 T₃、T₄ 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、T₃、T₄ は妊娠に伴って上昇する⁶⁸⁾。

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) 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬を服用している女性は服用していない女性に比し、**3.25～4.0 倍**高くなるとの報告がある。
- また、静脈血栓症のリスクは経口避妊薬服用開始の最初の 1 年間において最も高くなるとの報告がある。
- さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に服用を再開した時又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後 3 ヶ月間が特に高いとの報告がある。

<解説>

WHO は経口避妊薬を服用している女性は経口避妊薬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 倍と報告しており¹¹⁾、また、Spitzer らは 4.0 倍と報告している¹³⁾。欧州医薬品委員会が、いわゆる第三世代の経口避妊薬と静脈血栓症に関する評価の結論の中で、「経口避妊薬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⁶⁹⁾。

外国での大規模市販後調査において、4 週間以上の中断後に経口避妊薬の服用を再開した時、又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊薬に切り替えた時に、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 ヶ月間が特に高かったとの報告がある^{70,71)}。

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

<解説>

外国での疫学調査結果及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤共通の注意事項。

[乳癌]

25 カ国で行われた経口避妊薬服用者を対象とした疫学調査の結果、現在経口避妊薬を服用している女性は経口避妊薬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、経口避妊薬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 年以降では 1.01 倍に減少すると報告されている⁷⁾。

経口避妊薬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 倍でしたが、傾向検定で有意差は認められなかった⁷⁾。

[子宮頸癌]

疫学調査において、経口避妊薬を服用したことのある女性は経口避妊薬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⁸⁻¹¹⁾。なお、経口避妊薬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報告されている¹¹⁾。一方、25 歳以上の服用者を対照（リスク値 1.0）とした場合、リスクは 16 歳以下で 1.1 倍、17～20 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⁹⁾。

[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^{72,73)}。

(3) 外国で、経口避妊薬を 2 年以上服用した場合、良性肝腫瘍が 10 万人当たり 3.4 人発生するとの報告がある。

また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100 万人当たり 1 人に満たない。

<解説>

[良性肝腫瘍]

外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇（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）するとの報告がある³²⁾。また、経口避妊薬を長期間（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^{23,74)}。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ものの、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⁷⁵⁾。

[悪性肝腫瘍]

外国での疫学調査の結果、7 年までの経口避妊薬服用では悪性肝腫瘍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^{37,76)}。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、経口避妊薬服用によるリスクは 100 万人当たり 1 人に満たないと報告されている²³⁾。

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

<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、出生児の成長後、膈上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する報告がある^{77,78)}。

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、成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある^{79,80)}。

(5) 外国で、経口避妊薬の服用により全身性エリテマトーデス (SLE) の悪化、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>

[全身性エリテマトーデス (SLE) の悪化]

外国において SLE が悪化したと報告されている⁸¹⁾。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。

[溶血性尿毒症症候群 (HUS)]

外国において HUS が発症したとの報告がある⁸²⁾。経口避妊薬との関連性は明らかではない。また、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、経口避妊薬の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

<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)ことが観察されている⁸³⁾。また、FDA 添付文書ガイダンスでは、経口避妊薬服用者でコンタクトレンズを着用している場合、違和感を生ずることがあると記載されている。

16. その他

該当資料なし

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

ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの 20:1 の混合物が、臨床推定用量の 10 倍から 1,000 倍の高用量において、*in vitro* 及び *in vivo* の薬理学的試験系で、生体に対してどのような影響を及ぼすかを検討した⁸⁴⁾。

1) 中枢神経系に対する作用 (マウス)

臨床用量の約 1,000 倍量であるノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物を経口投与したところ、マウスにおいて鎮痛作用 (酢酸ライジング法) を示したほかは、一般症状、瞳孔径、rotarod 法で測定した協調運動、ヘキソバルビタールによる睡眠時間及びペンチレンテトラゾールによる痙攣に対して影響を与えなかった。

2) 循環器系に対する作用 (フェレット、イヌ)

ノルエチステロン $10^{-6}M$ とエチニルエストラジオール $5 \times 10^{-8}M$ の混合物は、フェレットの摘出乳頭筋の等尺性収縮又は摘出心房の自発拍動数に影響を与えなかった。また、麻酔開胸雑種イヌにおいて、ノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物は、動脈圧、心拍数、心収縮力、心拍出量、一回仕事量、一回拍出量又は肺動脈圧に影響しなかった。イヌの心電図検査において、催不整脈作用は認められなかった。

3) 呼吸器系に対する作用 (イヌ)

ノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物は、イヌの気道抵抗、肺コンプライアンス、呼気終末炭酸ガス及び動脈血炭酸ガス分圧に影響を与えなかった。

4) 末梢神経及び平滑筋に対する作用 (モルモット)

ノルエチステロン $10^{-6}M$ とエチニルエストラジオール $5 \times 10^{-8}M$ の混合物の局所適用はモルモットの角膜反射に対して影響しなかった。

ノルエチステロン $10^{-6}M$ とエチニルエストラジオール $5 \times 10^{-8}M$ の混合物は、モルモットの妊娠又は非妊娠摘出子宮の自発収縮又はオキシトシン誘発収縮に対して影響を与えなかった。

5) 消化器系に対する作用 (ラット、マウス)

ノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物は、軽度ではあるが、有意にラットの幽門結紮による胃酸分泌を抑制したが、胃からのガラスビーズ排出には影響しなかった。ラットのエタノールによる胃病変に対する保護作用は認められず、

マウスの炭末輸送では軽度低下が認められた。

6) その他の薬理作用 (イヌ、ラット)

ノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物は、雌ビーグル犬において、血液学的パラメータ、血液凝固系又は赤血球の溶血には影響せず、雌ラットにおいて臨床生化学的パラメータに対して変化を与えなかった。この混合物は、ラットカラゲニン足浮腫に対し、炎症促進作用も炎症抑制作用も示さなかった。

(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

LD50 > 2,000 mg/kg (経口、Crj:CD-1 系雌雄マウス)⁸⁵⁾
> 2,000 mg/kg (経口、Crj:CD(SD)系雌雄ラット)⁸⁵⁾
(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)
> 500 mg/kg (腹腔内、Crj:CD(SD)系雌雄ラット)⁸⁵⁾
> 2,000 mg/kg (経口、カニクイザル)⁸⁶⁾
(ノルエチステロン:エチニルエストラジオールの配合比=20:1)

(2) 反復投与毒性試験

1) 3 ヶ月間投与毒性試験 (ラット)⁸⁷⁾

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール (配合比 20:1) を 0.02、0.1、0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg で 3 ヶ月間経口投与すると、被験物質投与に起因する死亡例はなく、0.1 mg/kg 以上の投与群でプロトロンビン時間の延長、アルブミン/グロブリン比、アルブミン分画及び総コレステロールの低下、α1-グロブリン分画、アルカリフォスファターゼ及びγ-GTP の増加がみられた。被験物質投与による影響は休薬 1 ヶ月間で回復あるいは回復傾向を示した。無影響量は 0.02mg/kg/day と推定された。

2) 12 ヶ月間投与毒性試験 (ラット)⁸⁸⁾

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール (配合比 20:1) を 0.02、0.1、0.5 及び 2.5mg/kg で 12 ヶ月間経口投与すると、被験物質投与に起因する死亡例はなかったが、0.02mg/kg 以上投与群で貧血及び肝機能の低下を示す所見が認められたほか、血小板数の増加、0.5mg/kg 以上投与群で副腎における血栓形成等が認められた。病理組織学的検査所見では、乳腺の発達が観察された。本試験における無影響量は 0.02mg/kg/day 未満であると考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験 (ラット) ⁸⁹⁾

妊娠前及び妊娠初期の雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール (配合比 20:1) を 0.004、0.02、0.1、0.5 mg/kg で経口投与すると、0.1、0.5mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制が認められ、0.5 mg/kg 投与群で性周期の延長、着床率の低下が認められた。しかし、胎児及び出生児には影響は認められなかった。一般毒性学的無影響量は 0.02 mg/kg/day、生殖能力に関する無影響量は 0.1 mg/kg/day、胎児及び出生児に対する無影響量は 0.5 mg/kg/day であると考えられた。

2) 胎児の器官形成期経口投与試験 (ラット、ウサギ) ^{90,91)}

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール (配合比 20:1) を 0.004、0.02、0.1、0.5mg/kg で妊娠 7 日目から 17 日目まで経口投与すると、0.1、0.5mg/kg 投与群で妊娠期間及び哺育期間の母動物の体重増加抑制が認められたが、胎児及び出生児には影響は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.02mg/kg/day、胎児及び出生児に対する無影響量は 0.5mg/kg/day と考えられた。また、この配合剤を 0.01、0.04、0.16mg/kg でウサギに妊娠 6 日目から 18 日目まで経口投与すると、0.16mg/kg 投与群で摂餌量及び摂水量の減少傾向がみられ、妊娠 23 日目に流産が 1 例見られたが、胎児には影響が認められず、催奇形性作用は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.04 mg/kg/day、胎児に対する無影響量は 0.16mg/kg/day と考えられた。

3) 周産期及び授乳期経口投与試験 (ラット) ⁹²⁾

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール (配合比 20:1) を 0.02、0.1、0.5mg/kg で妊娠 17 日目から哺育 21 日目まで経口投与すると、0.1、0.5mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制が認められたが、哺育 21 日目までに回復し、分娩状態、哺育行動には影響は認められなかった。出生児に低体重が認められたが、発育分化には影響は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.02mg/kg/day、出生児に対する無影響量は 0.02mg/kg/day と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験 (in vitro) ⁹³⁾

ノルエチステロンとエチニルエストラジオール (配合比 20:1) の変異原性について検討したところ、細菌を用いる復帰変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、156.3~5,000 μ g /plate の濃度範囲で、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、50~200 μ g/mL の濃度範囲で、染色体異常誘発性は認められなかった。マウスを用いる小核試験では、500~2,000mg/kg の投与量で小核誘発作用は認められなかった。以上の結果から被験物質は変異原性を示さないと考えられた。

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：いずれも該当しない

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

遮光・気密容器・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）

「14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(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

フリウエル配合錠 LD「あすか」：PTP 84 錠（21 錠×4）、210 錠（21 錠×10）

フリウエル配合錠 ULD「あすか」：PTP 63 錠（21 錠×3）、252 錠（21 錠×12）

7. 容器の材質

外箱：紙

ピロー包装：アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム）

乾燥剤（乾燥用塩化カルシウム成型シート）

PTP シート：ポリ塩化ビニルラミネートフィルム／アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

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

同効薬：ノルゲストレル＋エチニルエストラジオール、ノルエチステロン、クロルマジノン酢酸エステル、ジドロゲステロン、ダナゾール、リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、ジエノゲスト、ドロスピレノン＋エチニルエストラジオール

9. 国際誕生年月日

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 LD : 2008 年 4 月 16 日

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤 ULD : 2013 年 6 月 28 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
フリウエル配合錠 LD 「あすか」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00787000
フリウエル配合錠 ULD 「あすか」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00788000

11. 薬価基準収載年月日

2018 年 12 月 14 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

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

該当しない

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

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
フリウエル配合錠 LD 「あすか」	2482009F1066	126608501	622660801
フリウエル配合錠 ULD 「あすか」	2482009F2038	126624501	622662401

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

本剤が避妊の目的で処方された場合には、保険給付の対象とはならない。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Kennedy S, et al. Hum Reprod. 2005; 20: 2698-2704.
- 2) ACOG practice bulletin. Int J Gynecol Obstet. 2000; 71: 183-196.
- 3) Orme MLE, et al. Clin Pharmacokinet. 1983; 8: 95-136.
- 4) 水野正彦ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 6907-6924.
- 5) 百瀬裕子ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4841-4872.
- 6) Wang B, et al. Drug Metab Dispos. 2004; 32: 1209-1212
- 7) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996; 347:1713-1727.
- 8) WHO. Int J Cancer 1993; 55: 228-236.
- 9) Ursin G, et al. Lancet 1994; 344: 1390-1394.
- 10) Ye Z, et al. Int J Epidemiol. 1995; 24: 19-26.
- 11) Thomas DB, et al. Am J Epidemiol. 1996; 144: 281-289.
- 12) WHO. Lancet 1995; 346: 1575-1582.
- 13) Spitzer WO, et al. Br Med J. 1996; 312: 83-88.
- 14) WHO. Lancet 1996; 348: 498-505.
- 15) WHO. Lancet 1996; 348: 505-510.
- 16) Petitti DB, et al. N Engl J Med. 1996; 335: 8-15.
- 17) WHO. Lancet 1997; 349: 1202-1209.
- 18) Lewis MA, et al. Contraception 1997; 56: 129-140.
- 19) WHO Special Program of Research. Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98: 1117-1128.
- 20) Jespersen J, et al. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 396-403.
- 21) Layde PM, et al. Lancet 1981; 317: 541-546.
- 22) Stadel BV, N Engl J Med. 1981; 305: 672-677.
- 23) Corfman PA, Contraception 1988; 37: 433-455.
- 24) MacGregor EA, et al. Br J Fam Plan. 1998; 24: 55-60.
- 25) Becker WJ, Neurology 1999; 53(Suppl. 1): S19-S25.
- 26) Elam MB, et al. Arch Intern Med. 1986; 146: 73-77.
- 27) 風間睦美, Biomedical Perspectives 1997; 6: 85-89.
- 28) Bloemenkamp KWM, et al. Lancet 1995; 346: 1593-1596.
- 29) 丸山征郎, 血栓と循環 1996; 4: 21-23.
- 30) 野島順三ほか, 臨床病理 1998; 46: 1181-1187.
- 31) Robinson GE, et al. Br Med J. 1991; 302: 269-271.
- 32) Vessey MP, et al. Br Med J. 1970; 3: 123-126.
- 33) 篠木信敏ほか, Medicina 1996; 33: 1308-1310.
- 34) Gibbs NM, Br J Surg. 1957; 45: 209-236.
- 35) 厚生省医薬品副作用情報. 1977; No. 28: 33-35.
- 36) Edmondson HA, et al. N Engl J Med. 1976; 294: 470-472.

- 37) Neuberger J, et al. Br Med J. 1986; 292: 1355-1357.
- 38) Crook D, et al. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1612-1620.
- 39) Fisch, I. R. et al. : JAMA, 237, 2499-2503, 1977
- 40) 高木繁夫ほか, 総合臨牀 1985; 34: 1115-1119.
- 41) Jorge A, et al. Rev Bras Oto-Rino-Laringol. 1975; 41: 46-50.
- 42) Drill VA, Am J Obstet Gynecol. 1974; 119: 165-174.
- 43) Orellana-Alcalde JM, et al. Lancet 1966; 288: 1278-1280.
- 44) Koide SS, et al. J Reprod Med. 1975; 15: 214-224.
- 45) 吉本雅昭ほか, ホルモンと臨床 1996; 44: 597-605.
- 46) Jain AK, Studies in Family Planning 1977; 8: 50-54.
- 47) プリンシプル産科婦人科学婦人科編,メジカルレビュー社, 1987; 618-623.
- 48) デソゲストレル又はゲストデン含有の経口避妊薬に関する欧州医薬品委員会(CPMP)声明
(Position Statement)CPMP/374/96, 1996 年4 月17 日
- 49) Godsland IF, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74: 64-70.
- 50) 二宮涼子ほか, 臨床皮膚科 1994; 48: 281-283.
- 51) 隆旗謙一ほか, 最新医学 1980; 35: 2522-2527.
- 52) Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth Edition, 1977; 176-182,1450-1457.
- 53) 岡田弘二, ステロイド療法のあり方 産婦人科領域 金芳堂, 1982; 171-178.
- 54) Zimmerman AW, Neurol Clin. 1986; 4: 853-861.
- 55) Burckhardt P, et al. Hormone Res. 1975; 6: 321-328.
- 56) 臨床血栓止血学. 櫻川信男ほか編, 医歯薬出版, 1994; 231-236.
- 57) 大熊稔, 病態血液学 南江堂, 1978; 477-482.
- 58) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. 肺血栓塞栓症/深部静脈血
栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会編, メディカルフロントインターナシヨナ
ルリミテッド, 2007
- 59) 乳癌集団検診の手引き. 乳癌研究会編, 篠原出版, 1987
- 60) 乳がんの診断と治療. 大阪府立成人病センター 他編, 医薬ジャーナル, 1995
- 61) Zondervan KT, et al. Br J Cancer 1996; 73: 1291-1297.
- 62) Sparrow MJ, NZ Med J. 1987; 100: 102-105.
- 63) Nilsson S, et al. Contraception 1978; 17: 131-139.
- 64) Wong YK, et al. Br Med J, 1971; 4: 403-404.
- 65) Madhavapeddi R, et al. Contraception 1985; 32: 437-443.
- 66) van derVange N, et al. Contraception 1990; 41: 345-352.
- 67) 野口寛, 日産婦誌 1988; 40: 14-20.
- 68) Schatz DL, et al. Can Med Assoc J. 1968; 99: 882-886.
- 69) Position Statement. CPMP concludes it's assessment of Third generation' Combined Oral
Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism, 2001
- 70) J.C.Dinger et al. Contraception 75(2007) 344-354
- 71) Dinger J et al. Eur J Contracept Reprod Health Care.2010;94(4 Suppl 1):S3.
- 72) Becker TM, et al. Int J Epidemiol. 1994; 23: 913-922.

- 73) 永井宣隆, 臨婦産 1997; 51: 429-436.
- 74) Rooks JB, et al. JAMA 1979; 242: 644-648.
- 75) Mays ET, et al. Semin Liver Dis. 1984; 4: 147-157.
- 76) Forman D, et al. Br Med J. 1986; 292: 1357-1361.
- 77) 安田佳子ほか, 医学のあゆみ 1976; 98: 537-538.
- 78) 安田佳子ほか, 医学のあゆみ 1976; 99: 611-612.
- 79) Takasugi N, et al. J Natl Cancer Inst. 1964; 33: 855-865.
- 80) 守隆夫, 医学のあゆみ 1975; 95: 599-602.
- 81) Jungers P, et al. Arthritis Rheum. 1982; 25: 618-623.
- 82) Hoorntje SJ, et al. Ann Intern Med. 1981; 94(3): 355-357.
- 83) 今釜秀一ほか, 臨床眼科 1987; 41: 751-753.
- 84) Tobia AJ, et al. 基礎と臨床 1990; 24: 4809-4840.
- 85) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4629-4642.
- 86) 鮫島秀暢ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4643-4661.
- 87) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4663-4686.
- 88) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4687-4716.
- 89) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4717-4735.
- 90) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4737-4756.
- 91) 釜田悟ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4757-4766.
- 92) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4767-4780.
- 93) 大西瑞男ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4781-4788.

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

該当しない

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