

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

月経困難症治療剤

フリウエル®配合錠LD「モチダ」
フリウエル®配合錠ULD「モチダ」

FREWELL® Combination Tab. LD MOCHIDA
FREWELL® Combination Tab. ULD MOCHIDA

(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	フリウエル配合錠LD「モチダ」： 1錠中に日局 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 フリウエル配合錠ULD「モチダ」： 1錠中に日局 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（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	フリウエル配合錠LD「モチダ」 製造販売承認年月日：2017年 7月 7日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2017年12月 8日（販売名変更による） 発売年月日：2015年12月11日 フリウエル配合錠ULD「モチダ」 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：持田製薬販売株式会社 販 売：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 TEL 0120-189-522 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2020年6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 ー日本病院薬剤師会ー

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もあり、その取扱いには十分留意するべきである。

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

VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 血中濃度の推移・測定法	10
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	16
6. 排泄	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	27
8. 副作用	32
9. 高齢者への投与	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
11. 小児等への投与	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
13. 過量投与	35
14. 適用上の注意	35
15. その他の注意	35
16. その他	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	39
X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分	41
2. 有効期間又は使用期限	41
3. 貯法・保存条件	41
4. 薬剤取扱い上の注意点	41
5. 承認条件等	41
6. 包装	41
7. 容器の材質	41
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
11. 薬価基準収載年月日	42
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	42
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
14. 再審査期間	42

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	42
16. 各種コード.....	43
17. 保険給付上の注意.....	43
X I. 文献	44
1. 引用文献.....	44
2. その他の参考文献.....	47
X II. 参考資料	48
1. 主な外国での発売状況.....	48
2. 海外における臨床支援情報.....	48
X III. 備考	49
1. その他の関連資料.....	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フリウエル配合錠 LD「モチダ」は1錠中に黄体ホルモンとしてノルエチステロン 1mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール 0.035mg を含有、フリウエル配合錠 ULD「モチダ」は1錠中に黄体ホルモンとしてノルエチステロン 1mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール 0.02mg を含有する月経困難症治療剤である。

低用量経口避妊薬は英国で子宮内膜症及び月経困難症の適応が、また、ドイツで月経困難症の適応が認められ、更に米国及びカナダで期待されるヘルス・ベネフィットとしてその効果が添付文書に記載されている。

本邦では、ノーベルファーマ株式会社が低用量経口避妊薬を月経困難症治療剤として開発し、2008年に「子宮内膜症に伴う月経困難症」の適応で「ルナベル配合錠」として承認され、2010年に「機能性月経困難症」の適応が追加承認された。2013年2月に名称が「ルナベル配合錠 LD」に、同年5月に適応が「月経困難症」に変更され、さらに同年6月に卵胞ホルモンを低用量化した「ルナベル配合錠 ULD」が承認された。

持田製薬株式会社では、月経困難症の効能・効果で、フリウエル配合錠 LD を後発医薬品として開発企画した。薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 8 月に承認を取得した。

2016年9月に、持田製薬株式会社より持田製薬販売株式会社に製造販売承認の承継が行われた。2017年12月より販売名をフリウエル配合錠LDからフリウエル配合錠LD「モチダ」に変更した。

フリウエル配合錠ULD「モチダ」は、卵胞ホルモンを低用量化した「ルナベル配合錠ULD」の後発医薬品として開発企画し、薬発1121第2号(平成26年11月21日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年8月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) フリウエル配合錠 LD「モチダ」及びフリウエル配合錠 ULD「モチダ」は月経困難症治療剤である。
- (2) フリウエル配合錠 LD「モチダ」及びフリウエル配合錠 ULD「モチダ」は一相性で、黄体ホルモンとして臨床的に長期使用経験のある第一世代ノルエチステロンを使用している。
- (3) ①フリウエル配合錠 LD「モチダ」及びフリウエル配合錠 ULD「モチダ」の PTP シートにはユニバーサルデザインフォントを使用し、更に規格を大きく表示している。
②服薬アドヒアランスの向上を目的に、フリウエル配合錠 LD「モチダ」及びフリウエル配合錠 ULD「モチダ」は、それぞれの専用シートケースを用意している。
- (4) フリウエル配合錠 LD「モチダ」及びフリウエル配合錠 ULD「モチダ」は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。なお、重大な副作用は血栓症とアナフィラキシー（ともに頻度不明）である。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フリウェル配合錠 LD「モチダ」
フリウェル配合錠 ULD「モチダ」

(2) 洋名

FREWELL Combination Tab. LD MOCHIDA
FREWELL Combination Tab. ULD MOCHIDA

(3) 名称の由来

「統一ブランド名※」 + 「剤形」 + 「屋号」より命名
※日本ジェネリック医薬品学会が商標登録した後発医薬品の統一ブランド名「フリウェル」より

フリウェル：「(痛みからの)解放」を意味する free と、「良くなる、改善する」を意味する well を組み合わせた。

LD : Low Dose

ULD : Ultra Low Dose

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) , norethisterone (INN)
Ethinylestradiol (JAN) , ethinylestradiol (INN)

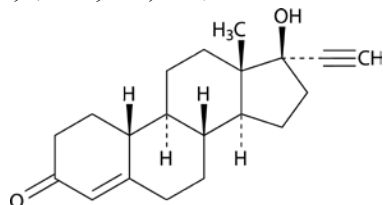
(3) ステム (Stem)

<ノルエチステロン>黄体ホルモン系ステロイド：-sterone

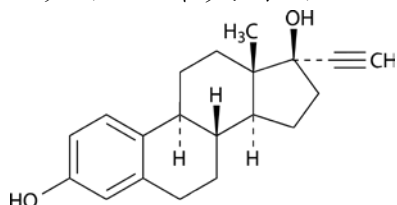
<エチニルエストラジオール>卵胞ホルモン：-estr-

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

分子式：C₂₀H₂₆O₂ 分子量：298.42

エチニルエストラジオール

分子式：C₂₀H₂₄O₂ 分子量：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

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	NE	ノルエチステロン
	EE	エチニルエストラジオール
治験番号	MDK-14	フリウエル配合錠 LD「モチダ」
	MDK-16	フリウエル配合錠 ULD「モチダ」

7. CAS 登録番号

68-22-4 (Norethisterone)

57-63-6 (Ethinylestradiol)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

	ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
(1) 外観・性状	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。	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	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。	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	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点 203～209℃	融点 180～186℃ 又は 142～146℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	比旋光度 $[\alpha]_D^{20} : -32 \sim -37^\circ$ (乾燥後、0.25g、アセトン、25mL、100mm)	比旋光度 $[\alpha]_D^{20} : -26 \sim -31^\circ$ (乾燥後、0.1g、ピリジン、25mL、100mm)

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	(1) 不飽和ステロイドの硫酸呈色反応 (2) 赤外吸収スペクトル
エチニルエストラジオール	(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	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	

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 製剤の区別、外観及び性状

販売名	フリウエル配合錠 LD「モチダ」	フリウエル配合錠 ULD「モチダ」
成分・含量 (1錠中)	日局 ノルエチステロン 1mg 日局 エチニルエストラジオール 0.035mg	日局 ノルエチステロン 1mg 日局 エチニルエストラジオール 0.02mg
色調・剤形	白色の素錠	
外形 (mm)		
重量 (mg)	100	

(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「モチダ」	フリウエル配合錠 ULD「モチダ」
識別コード	MO25L	MO25R

(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

「IV-1. (1) 製剤の区別、外観及び性状」の項参照

(2) 添加物

無水乳糖、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

該当資料なし

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

フリウエル配合錠 LD「モチダ」

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された¹⁾。

試験	含 量	保存形態	保存条件	保存期間	結果
加速 試験	ノルエチステロン 1mg エチニルエストラジオール 0.035mg	PTP +ピロー包装	40±2℃ 75±5%RH	6 ヶ月	規格に 適合

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量、純度試験 類縁物質

フリウエル配合錠 ULD「モチダ」

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された²⁾。

試験	含 量	保存形態	保存条件	保存期間	結果
加速 試験	ノルエチステロン 1mg エチニルエストラジオール 0.02mg	PTP +ピロー包装	40±2℃ 75±5%RH	6 ヶ月	規格に 適合

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量、純度試験 類縁物質

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

フリウエル配合錠 LD「モチダ」

方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法〈6.10〉パドル法により試験を行う。

結果：本品 3 ロットにつき試験を行った結果、ノルエチステロンの 45 分間の溶出率はいずれも 70% 以上、エチニルエストラジオールの 15 分間の溶出率はいずれも 80%以上であった³⁾。

フリウエル配合錠 ULD「モチダ」

方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法〈6.10〉パドル法により試験を行う。

結果：本品 3 ロットにつき試験を行った結果、ノルエチステロンの 45 分間の溶出率はいずれも 70% 以上、エチニルエストラジオールの 15 分間の溶出率はいずれも 80%以上であった⁴⁾。

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

液体クロマトグラフィー／紫外吸収スペクトル

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
該当資料なし

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

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

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 : レボノルゲストレルなどの合成黄体ホルモン
エチニルエストラジオール : メストラノールなどの合成卵胞ホルモン

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

作用機序：本剤は、排卵及び子宮内膜の増殖を抑制し、経血量が減少するとともに子宮内膜からのプロスタグランジン産生を低下させることで月経痛を改善させると考えられている⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

「VII-1. (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

1) フリウエル配合錠 LD 「モチダ」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に準拠し、ルナベル®配合錠 LD を標準製剤として生物学的同等性試験を実施した⁶⁾。

<試験方法>

非盲検ランダム化 2 剤 2 期クロスオーバー法

絶食単回経口投与

健康成人女性

目標症例数 44 例（1 群 22 例）

<投与量及び投与薬剤>

第 I 期

A 群：フリウエル配合錠 LD 「モチダ」 1 錠×1 回

B 群：標準製剤 1 錠×1 回

第 II 期

A 群：標準製剤 1 錠×1 回

B 群：フリウエル配合錠 LD 「モチダ」 1 錠×1 回

<試験結果>

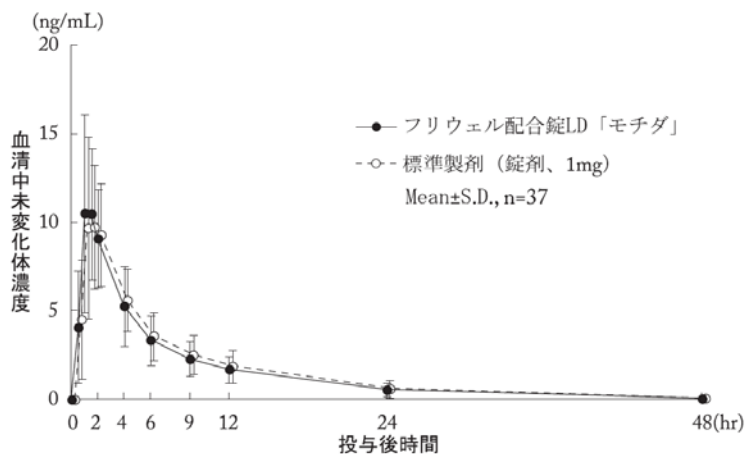
血清中ノルエチステロン（未変化体）濃度及び血清中エチニルエストラジオール（未変化体）濃度を基に薬物動態パラメータ（ AUC_{0-48} 、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は次頁に示した。

①ノルエチステロン

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フリウエル配合錠LD 「モチダ」 (1mg)	73.14±27.32	12.29±4.50	1.65±0.91	7.39±2.05
標準製剤 (錠剤、1mg)	77.37±31.83	11.26±4.58	1.68±0.71	7.55±2.13

(Mean±S.D., n=37)

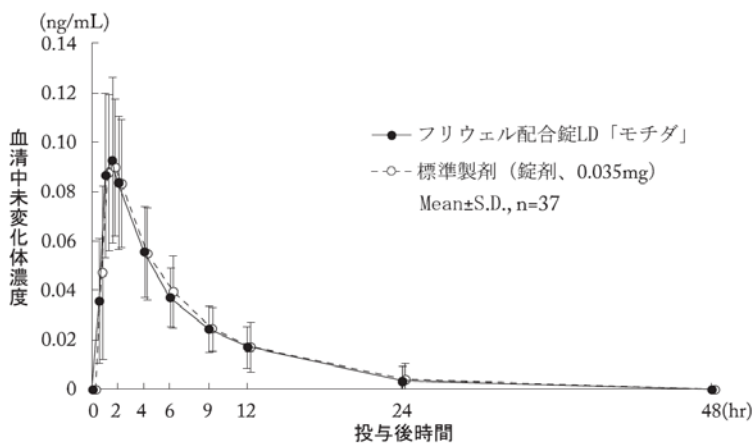


②エチニルエストラジオール

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フリウエル配合錠LD 「モチダ」 (0.035mg)	0.680±0.308	0.0965±0.0349	1.46±0.34	6.11±2.70
標準製剤 (錠剤、0.035mg)	0.703±0.317	0.0967±0.0350	1.39±0.36	7.09±4.00

(Mean±S.D., n=37)



血清中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) フリウエル配合錠 ULD「モチダ」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に準拠し、ルナベル®配合錠 ULD を標準製剤として生物学的同等性試験を実施した⁶⁾。

<試験方法>

非盲検ランダム化 2 剤 2 期クロスオーバー法

絶食単回経口投与

健康成人女性

目標症例数 30 例（1 群 15 例）

<投与量及び投与薬剤>

第 I 期

A 群：フリウエル配合錠 ULD「モチダ」 1 錠×1 回

B 群：標準製剤 1 錠×1 回

第 II 期

A 群：標準製剤 1 錠×1 回

B 群：フリウエル配合錠 ULD「モチダ」 1 錠×1 回

<試験結果>

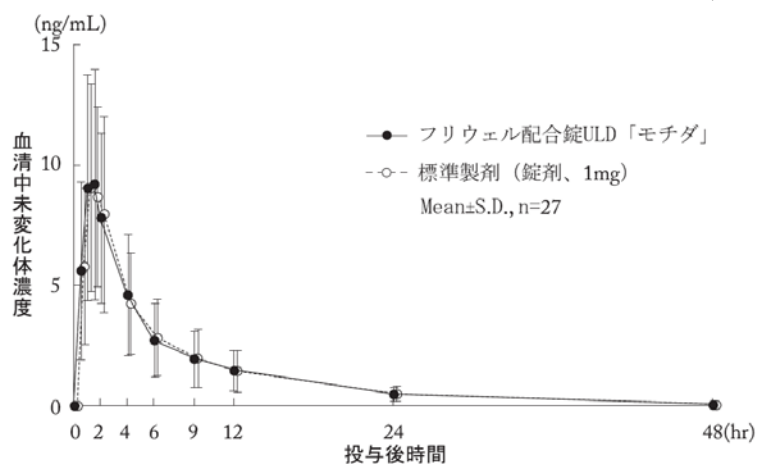
血清中ノルエチステロン（未変化体）濃度及び血清中エチニルエストラジオール（未変化体）濃度を基に薬物動態パラメータ（ AUC_{0-48} 、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は次頁に示した。

①ノルエチステロン

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フリウエル配合錠ULD 「モチダ」 (1mg)	63.60±30.65	11.26±4.25	1.80±1.12	7.59±1.42
標準製剤 (錠剤、1mg)	63.37±29.66	11.00±4.19	1.63±0.96	7.66±1.47

(Mean±S.D., n=27)

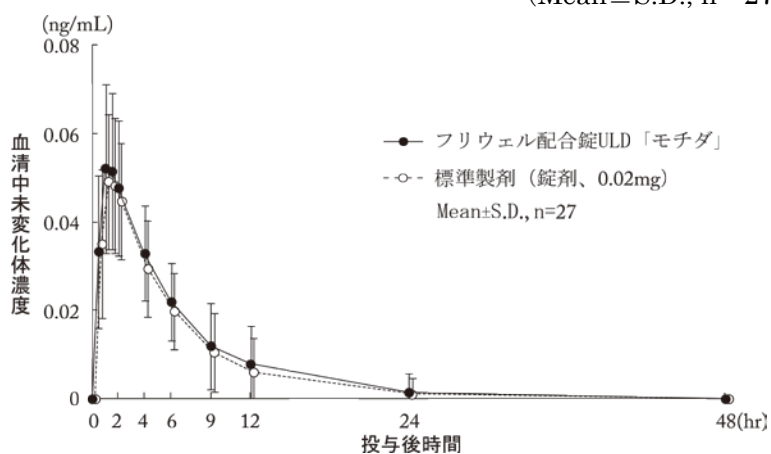


②エチニルエストラジオール

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フリウエル配合錠ULD 「モチダ」 (0.02mg)	0.371±0.221	0.0554±0.0174	1.44±0.82	5.86±4.58
標準製剤 (錠剤、0.02mg)	0.326±0.194	0.0517±0.0161	1.30±0.32	5.47±4.12

(Mean±S.D., n=27(t_{1/2}のみ n=26))



血清中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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

該当資料なし

<参考>

「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」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⁷⁾

<参考：海外データ>

ノルエチステロン	70% (平均)
エチニルエストラジオール	40~45% (平均)

(4) 消失速度定数

健康成人女性にフリウエル配合錠 LD「モチダ」を絶食単回経口投与した際のノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの消失速度定数 (kel) は、それぞれ $0.0995 \pm 0.0226 \text{ hr}^{-1}$ 及び $0.1312 \pm 0.0451 \text{ hr}^{-1}$ であった⁶⁾。

健康成人女性にフリウエル配合錠 ULD「モチダ」を絶食単回経口投与した際のノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの消失速度定数 (kel) は、それぞれ $0.0943 \pm 0.0170 \text{ hr}^{-1}$ 及び $0.1630 \pm 0.0755 \text{ hr}^{-1}$ であった⁶⁾。

(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⁸⁾

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

吸収部位：消化管

吸収率：該当資料なし

腸管循環：該当資料なし

<参考>ラット⁹⁾

雌ラットに³H-ノルエチステロン(10 μ g/kg) [A群]又は³H-エチニルエストラジオール(10 μ g/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⁸⁾

雌ラットに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。

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

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット⁸⁾

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

授乳期の健康女性に 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¹⁰⁾。

(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⁸⁾

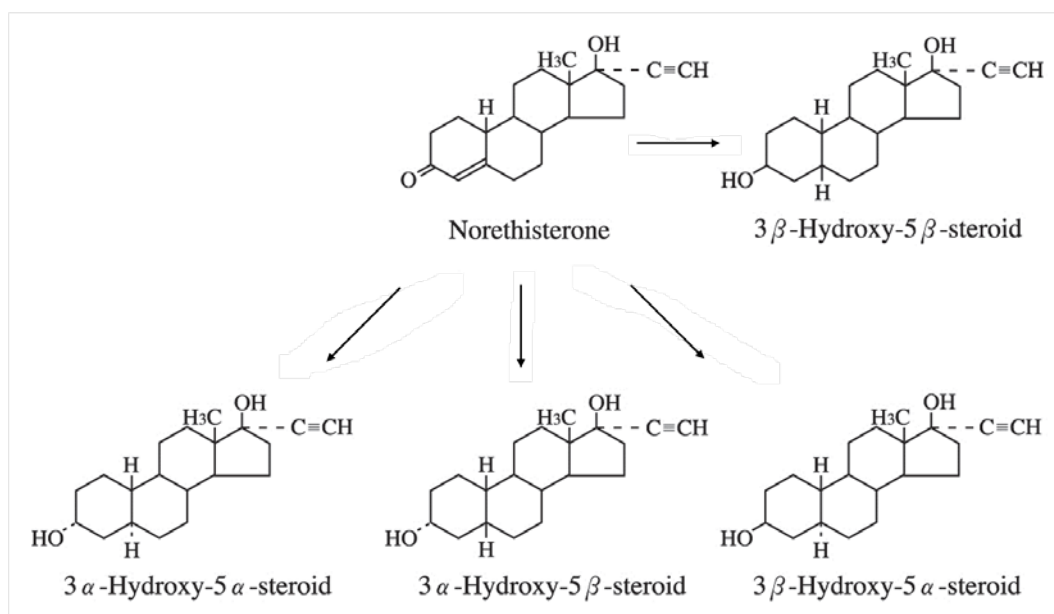
雌ラットに ¹⁴C-ノルエチステロン (3mg/kg) + エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) [A 群] 又は ¹⁴C-エチニルエストラジオール (0.15mg/kg) + ノルエチステロン (3mg/kg) [B 群] を単回経口投与したときの放射能濃度は、投与後 30 分では A 群、B 群ともに肝臓で最も高く、次いで腎臓、ハーダー氏腺、乳腺、鼻腔等の分泌腺及び結合組織に放射能の分布が認められた。投与後 8 時間では、A 群、B 群ともに小腸及び盲腸内容物、肝臓、腎臓 (A 群のみ) を除いて、他の組織ではほとんど放射能の分布は認められなかった。

5. 代謝

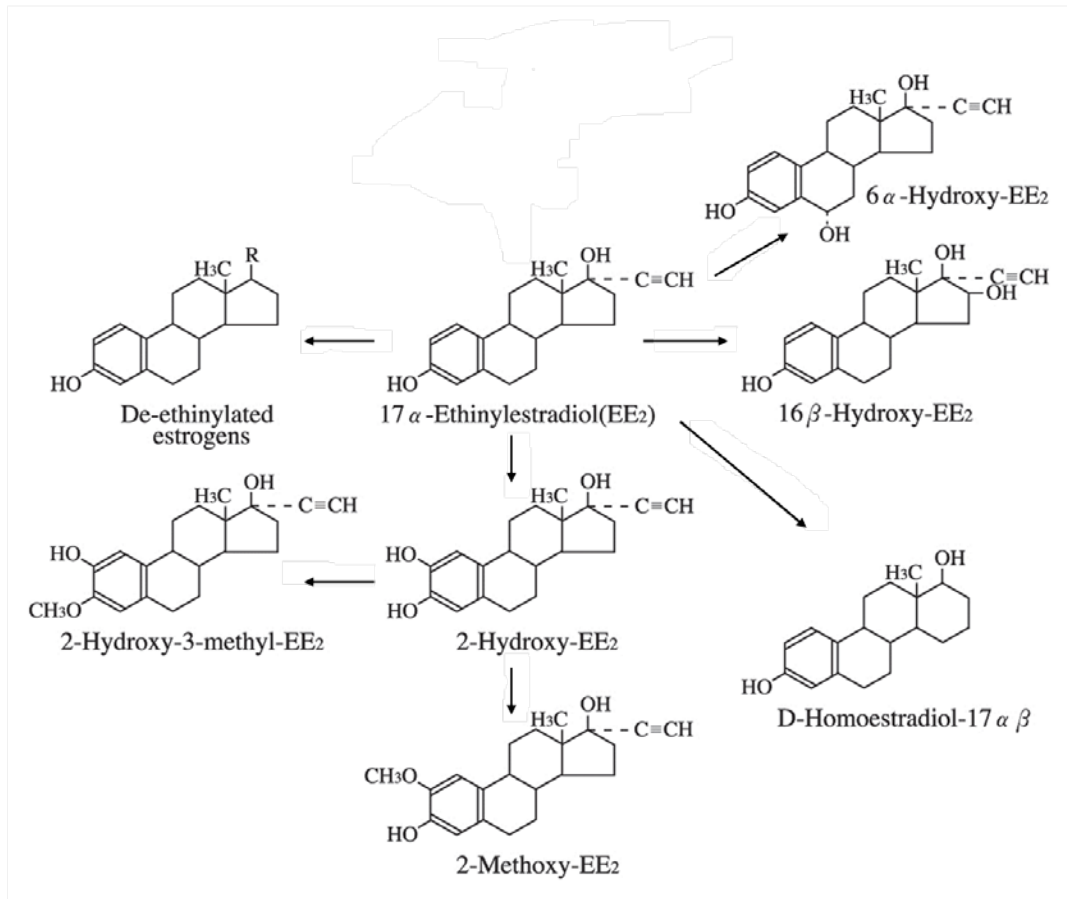
(1) 代謝部位及び代謝経路^{7,11)}

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの代謝経路は以下の通りである。

- 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 及び CYP2C9 により代謝される¹²⁾。

(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⁸⁾

雌ラットに 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

糞中及び尿中（主に糞中）

<参考>ラット⁸⁾

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⁸⁾

雌ラットに 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%が、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）

【禁忌（次の患者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患者
2. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
3. 診断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
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。]
10. 抗リン脂質抗体症候群の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
11. 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。（「重要な基本的注意」の項参照）]
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。]
13. 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]
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。]
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。]
16. 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]
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。]
18. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
19. 授乳婦（「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】

1. 一般的な使用上の注意の記載に準じた。
2. 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悪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¹³⁾及び子宮頸癌¹⁴⁻¹⁷⁾になる可能性が高くなるとの報告がある。
3. 異常性器出血をきたす疾患は多岐にわたるが、その中に性器癌も含まれる。性器癌に罹患している場合には、本剤に含まれるエストロゲンがそれを増悪されるおそれがある。
4. 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^{18,19)}、脳卒中²⁰⁻²²⁾、心筋梗塞^{23,24)}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系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^{25,26)}。
5. 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で比較した結果、経口避妊薬服用者の34歳以下の女性では相対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ことが報告されている²⁷⁾。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が急激に上昇するとの報告がある²⁸⁾。「米国経口避妊薬添付文書ガイドランス」では警告の項に下記のように記載されている²⁹⁾。
「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過度の喫煙(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、本剤を服用する患者には禁煙させることが望まれる。
6. 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がある要因であり、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^{30,31)}。
7. 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重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³²⁾。
8. 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本剤を服用すると血栓症が発現する可能性が高くなる。
9. 先天性血栓症素因には多数の異常症があるが、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³³⁾。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³⁴⁾。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、血栓が生じやすいと考えることができ³⁵⁾、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生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(SLE)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 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³⁶⁾。

11. 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、2、4、6、8、12 週目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 週間必要との報告がある³⁷⁾。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³⁸⁾。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戻ると考えられている³⁹⁾。さらに 239 例の剖検における静脈血栓症発症頻度の検討では、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⁴⁰⁾。
12. 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⁴¹⁾。
13. 「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²⁶⁾。また、長期投与により、良性肝腫瘍⁴²⁾及び悪性肝腫瘍⁴³⁾のリスクが上昇したとの報告もある。
14. 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⁴⁴⁾。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⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。
15. 「米国経口避妊薬添付文書ガイダンス」では、経口避妊薬の服用により心筋梗塞、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が有意に高くなるとされている²⁹⁾。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る⁴⁵⁾。
16. 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⁴⁷⁾。
17. 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⁴⁸⁾。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 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⁴⁹⁾。また、妊娠ヘルペス並びに妊娠中に全身性の皮疹をきた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⁵⁰⁾。
20. 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ので⁵¹⁾、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-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) 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。]

- (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。]
- (3) 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発するおそれがある。]
- (4) 乳癌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。]
- (5) 喫煙者（「禁忌」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。]
- (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。]
- (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。]
- (9) 心臓弁膜症の患者（「禁忌」の項参照）
- (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）
- (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。]
- (12) ポルフィリン症の患者[症状が増悪することがある。]
- (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。]
- (15) てんかん患者[症状が増悪することがある。]
- (16) テタニーのある患者[症状が増悪することがある。]

【解説】

- (1) 子宮筋腫は先発医薬品及び本剤と同一成分の経口避妊薬において「慎重投与」である。
- (2) 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 万人当たりの心筋梗塞による死亡者数は 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⁵²⁾。
- (3) 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」とした。
- (4) 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⁵³⁾。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ているのでその腫瘍の発症時期、症状を聞くことが重要であるとの報告がある⁵³⁾。
- (6) 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¹⁸⁾。
- (7) 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⁵⁴⁾。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³⁴⁾。
- (8) 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^{30,31)}。

- (9) 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³²⁾。
- (10) 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¹⁸⁾。
- (11) 「米国経口避妊薬添付文書ガイダンス」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²⁹⁾。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⁵⁵⁾。
- (12) 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る^{56,57)}。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⁵⁶⁾。
- (14) 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きたす⁵⁸⁾。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⁵⁹⁾。従って、このような患者が本剤を服用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) 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⁶⁰⁾。
- (16) 本症は低カルシウム血症、アルカローシスを伴うことが多くある。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⁶¹⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤を避妊目的に使用しないこと。
- (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。
- (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
- (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。
- (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。
- (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。（「禁忌」の項参照）
- (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、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。（「禁忌」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。
- (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。
- (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巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）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。本剤投与中に腫瘍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。
- (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。
- (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。
- (13) フリウエル配合錠 ULD「モチダ」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「モチダ」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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

- | |
|--|
| <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> |
|--|

【解説】

- (1) 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、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、患者に対しては、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、あらかじめ十分に説明すること^{62,63)}。
- (3) 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) 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^{62,63)}。
- (5) 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に説明すること。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に指導すること。
- (6) 本剤服用中の患者で緊急に手術が必要になった場合には、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）⁶⁴⁾の内容を踏まえ、静脈血栓症が発生する可能性があるため、血栓症の予防に十分に配慮していただき、患者に十分説明すること。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由の 11.」の項参照）
- (8) 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 ヶ月毎に、子宮卵巣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) 本剤の服用により発症の可能性の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ため、具体的な資料を示した指導も必要と考え設定した^{65,66)}。
- (10) 器質性疾患の増悪、特に卵巣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検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) 臨床試験では 52 週を越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）を越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「モチダ」のエチニルエストラジオール量は、フリウエル配合錠 LD

「モチダ」に比べて低用量のため、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合 ULD 製剤の臨床試験で見られた不正性器出血の増加が想定される。症状や治療目的に応じた治療薬の選択が必要と考え設定した。

- (14) 長期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⁶⁷⁾がある。
- (15) 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項目として、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) 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) 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%) であったとの報告がある⁶⁸⁾。
- (19) 「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²⁹⁾。

<記載内容>

「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) 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾロン 等 三環系抗うつ剤 イミプラミン 等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
チザニジン		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン 等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン 等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩 等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を増強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増強させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル（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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル配合剤	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。	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 エトラビルン		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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

【解説】

副腎皮質ホルモン（プレドニゾン等）

経口避妊薬服用者において、副腎皮質ホルモン（プレドニゾン）経口投与後の血漿中の総及び非結合型プレドニゾン濃度が経口避妊薬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⁶⁹⁾。この機序としては、経口避妊薬がプレドニゾンのクリアランスと血漿蛋白結合率を低下させるためと考えられる。

三環系抗うつ剤（イミプラミン等）

長期間の経口避妊薬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薬非服用者に比べ高くなるとの報告がある⁷⁰⁾。その機序としては、経口避妊薬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。

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

経口避妊薬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⁷¹⁾、テオフィリン⁷²⁾、オメプラゾール⁷³⁾の作用が増強するおそれがある。

リファンピシン

経口避妊薬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や妊娠例が報告されている⁷⁴⁾。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⁷⁵⁾。

バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）

リファンピシンと同様に肝の薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤の代謝を促進すると考えられる⁷⁶⁾。

ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）

リファンピシンと同様に肝の薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤の代謝を促進すると考えられる⁷⁶⁾。

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薬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⁷⁷⁾。

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、グリセオフルビンを投与されている経口避妊薬服用患者において、これらの薬剤との相互作用による経口避妊薬の血中濃度低下により妊娠した例が報告されている⁷⁶⁾。

ボセンタン

当該薬剤の効能・効果は肺動脈性肺高血圧症であり、本剤では「禁忌」に該当する疾患であるが、安全性を考慮し記載した⁷⁸⁾。

モダフィニル

エチニルエストラジオールの血中濃度及びAUCを減少させるとの報告があり、本剤の効果を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⁷⁹⁾。

トピラマート

バルプロ酸単剤で治療中の患者に本剤とトピラマートを併用した場合に、エチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄が低下したとの報告があり、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⁸⁰⁾。

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薬服用患者において、これらの薬剤との相互作用による経口避妊薬の血中濃度低下により妊娠した例が報告されている⁷⁶⁾。この機序としては、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阻害され、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したと考えられる⁸¹⁾。

テルビナフィン塩酸塩

機序は不明であるが、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⁸²⁾。

Gn-RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩等）

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効果を示すため、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）

経口避妊薬により、血糖降下剤の作用を減弱することがある⁸³⁾。

ラモトリギン、モルヒネ、サリチル酸

本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進し、AUCを減少させるとの報告があり、これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある⁸⁴⁻⁸⁶⁾。

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）

機序は不明であるが、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル及びダルナビルにより、エチニルエストラジオールのAUCが低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。また、健常女性において、リトナビル及びダルナビルとの併用によりエチニルエストラジオールのAUCの低下がみられ

たとの報告がある^{87,88)}。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン、エトラピリン）

機序は不明であるが、ネビラピンにより、エチニルエストラジオールのAUCが低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある⁸⁹⁾。

エトラピリンのCYP2C9阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、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、本剤の血中濃度が上昇する恐れがある⁹⁰⁾。

フルコナゾール

フルコナゾールは本剤の代謝酵素CYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある⁹¹⁾。

ボリコナゾール

本剤はボリコナゾールの代謝酵素CYP2C19を阻害することにより、ボリコナゾールのC_{max}が14%、AUCが46%増加したとの報告がある。ボリコナゾールは本剤の代謝酵素CYP3A4を阻害することにより、エチニルエストラジオールのC_{max}が36%、AUCが61%増加し、ノルエチステロンのC_{max}が15%、AUCが53%増加したとの報告がある⁹²⁾。

アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは本剤のエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害することにより、エチニルエストラジオールのAUCを22%増加させたとの報告があり、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある⁹³⁾。本剤はアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進することにより、アセトアミノフェンの血清クリアランスは60%上昇、血中消失半減期30%減少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⁹⁴⁾。

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3世代経口避妊薬（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⁹⁵⁾、本剤においても同様に効果が減弱する可能性がある。

この機序は、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、経口避妊薬の代謝を促進すると考えられている⁹⁶⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

該当資料なし

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

1) 血栓症

血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性

視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) アナフィラキシー

アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、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

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	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、脱毛症、色素沈着 ^{注3)} 、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、経血量的変化、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、血中フィブリノーゲン増加、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) 長期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

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者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患者

重大な副作用（頻度不明）

2) アナフィラキシー

アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、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。

その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	発疹、薬疹、顔面浮腫

注1) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

設定されていない

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。
- (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。]
- (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】

- (1) 服用前に妊娠が確認されている場合は禁忌である。しかし、妊娠初期において妊娠が確認できず、本剤が投与される可能性がある。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、妊娠の有無について確認すること。
- (3) 「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、質とも低下するとの報告がある。」と記載されている²⁹⁾。
ヒトに 50µg 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⁹⁷⁾。
また、外国において、乳汁移行により黄疸、乳房腫大が発現したとの報告がある^{98,99)}。

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）。

【解説】

<参考>

骨成長が終了していない可能性がある患者への投与は「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 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ないとされている。この血清総コルチゾールの上昇は、エストロゲンにより肝臓で合成が促進されたコルチコイド結合型グロブリン（CBG）にコルチゾールが結合するためと考えられる¹⁰⁰⁾。なお、コルチゾールは妊娠に伴って上昇する¹⁰¹⁾。

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、T₄ は有意に上昇するが、生物活性を示さないと考えられている。この上昇は、エストロゲンにより肝臓でのサイロキシン結合型グロブリン（TGB）の合成が促進されるためと考えられる。なお、T₃、T₄ は妊娠に伴って上昇する¹⁰²⁾。

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。
- (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。
- (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。

- (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。
- (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。
- (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】

- (1) 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 3.25 倍と報告しており¹⁷⁾、また、Spitzer らは 4.0 倍と報告している¹⁹⁾。
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¹⁰³⁾。
- (2) 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）の使用上の注意に基づき記載した。経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤共通の注意事項である。

[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 1.01 倍に減少すると報告されている¹³⁾。

経口避妊薬服用開始年齢別の乳癌発症リスクは、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ていない¹³⁾。

[子宮頸癌]

疫学調査において、経口避妊薬を服用したことが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¹⁴⁻¹⁷⁾。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¹⁷⁾。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¹⁵⁾。

<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^{104,105)}。

- (3) 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）の使用上の注意に基づき記載した。経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤共通の注意事項である。

[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³⁵⁾。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^{26,103)}。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¹⁰⁶⁾。

[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^{43,107)}。しかし、米国において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²⁹⁾。

- (4) 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^{108,109)}。

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^{110,111)}。

- (5) 外国での疫学調査結果に基づき記載した。

[全身エリテマトーデス（SLE）の悪化]

外国において経口避妊薬の服用によりSLEが悪化したとの報告がある¹¹²⁾。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歳以上の女性に多いことから発症に女性ホルモンの関与が考えられる。

[溶血性尿毒症症候群（HUS）]

外国において経口避妊薬の服用によりHUSが発症したとの報告がある¹¹³⁾。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) 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¹¹⁴⁾。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、違和感を生じ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

該当資料なし

(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¹¹⁵⁾。

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 > 2,000mg/kg (経口、Crj : CD-1 系雌雄マウス) ¹¹⁶⁾
> 2,000mg/kg (経口、Crj : CD(SD)系雌雄ラット) ¹¹⁶⁾
(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)
> 500mg/kg (腹腔内、Crj : CD(SD)系雌雄ラット) ¹¹⁶⁾
> 2,000mg/kg (経口、カニクイザル) ¹¹⁷⁾
(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) ¹¹⁸⁾

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 12.5mg/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、0.1mg/kg 以上の投与群でプロトンポンプ時間の延長、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、 α_1 -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 ヶ月投与毒性試験 (ラット) ¹¹⁹⁾

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 以上の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 未満と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 (ラット) ¹²⁰⁾

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 及び 0.5mg/kg で経口投与すると、0.1 及び 0.5mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制が認められ、0.5mg/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 0.02mg/kg/day、生殖能力に関する無影響量は 0.1mg/kg/day、胎児及び出生児に対する無影響量は 0.5mg/kg/day であると推定された。

2) 胎児の器官形成期経口投与試験 (ラット、ウサギ) ^{121,122)}

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 及び 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 及び 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 と推定された。また、この配合剤を 0.01、0.04 及び 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 0.04mg/kg/day、胎児に対する無影響量は 0.16mg/kg/day と推定された。

3) 周産期及び授乳期経口投与試験 (ラット) ¹²³⁾

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 及び 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 及び 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 と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験 (in vitro) ¹²⁴⁾

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、156.3～5,000µg/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、50～200µg/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	フリウエル配合錠 LD「モチダ」	処方箋医薬品 ^{注)}
	フリウエル配合錠 ULD「モチダ」	
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

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、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

特になし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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）。

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	PTP包装
フリウエル配合錠 LD「モチダ」	84錠（21錠×4シート）
	210錠（21錠×10シート）
フリウエル配合錠 ULD「モチダ」	84錠（21錠×4シート）
	210錠（21錠×10シート）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレン、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミラミネートフィルム（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）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ルナベル配合錠 LD、ルナベル配合錠 ULD（日本新薬、富士製薬工業）、シンフェーズ T28 錠（科研製薬）

同効薬：エストラジオール吉草酸エステル、エストラジオールプロピオン酸エステル、クロルマジノン酢酸エステル+メストラノール、クロルマジノン酢酸エステル、ジドロゲステロン、ドロスピレノン+エチニルエストラジオール、ノルエチステロン+メストラノール、ノルエチステロン、ノルゲストレル+エチニルエストラジオール、プロゲステロン、レボノルゲストレル放出子宮内システム

9. 国際誕生年月日

ルナベル配合錠 LD : 2008 年 4 月 16 日（ノーベルファーマ）

ルナベル配合錠 ULD : 2013 年 6 月 28 日（ノーベルファーマ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フリウエル配合錠 LD「モチダ」	2017 年 7 月 7 日（販売名変更による）	22900AMX00635000
フリウエル配合錠 ULD「モチダ」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00684000

（旧販売名）フリウエル配合錠 LD : 2015 年 8 月 17 日

11. 薬価基準収載年月日

フリウエル配合錠 LD「モチダ」 2017 年 12 月 8 日（販売名変更による）

（旧販売名）フリウエル配合錠 LD 収載年月日 : 2015 年 12 月 11 日

経過措置期間終了 : 2018 年 9 月 30 日

フリウエル配合錠 ULD「モチダ」 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

該当しない

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
フリウエル配合錠 LD「モチダ」	124522601	2482009F1058	622452202
フリウエル配合錠 ULD「モチダ」	126474601	2482009F2062	622647401

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、保険給付の対象とならない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 持田製薬販売 社内資料 (フリウエル配合錠LD「モチダ」安定性試験)
- 2) 持田製薬販売 社内資料 (フリウエル配合錠ULD「モチダ」安定性試験)
- 3) 持田製薬販売 社内資料 (フリウエル配合錠LD「モチダ」溶出試験)
- 4) 持田製薬販売 社内資料 (フリウエル配合錠ULD「モチダ」溶出試験)
- 5) 原田 省 : 産婦人科治療. **98** : 785, 2009
- 6) 持田製薬販売 社内資料 (フリウエル配合錠LD/ULD「モチダ」生物学的同等性試験)
- 7) Orme ML., et al. : Clin Pharmacokinet. **8** : 95, 1983
- 8) 百瀬裕子 他 : 基礎と臨床. **24** : 4841, 1990
- 9) Back DJ., et al. : J. Steroid Biochemistry. **9** : 527, 1978
- 10) Nilsson S. : Contraception. **17** : 131, 1978
- 11) Garattini S., et al. : Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs, p.73. Raven Press, 1977
- 12) Wang B., et al. : Drug Metab Dispos. **32** : 1209-1212, 2004
- 13) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. : Lancet **347** : 1713, 1996
- 14) WHO. : Int J. Cancer, **55** : 228, 1993
- 15) Ursin G., et al. : Lancet **344** : 1390, 1994
- 16) Ye Z., et al. : Int J Epidemiol. **24** : 19, 1995
- 17) Thomas DB., et al. : Am J Epidemiol. **144** : 281, 1996
- 18) WHO. : Lancet **346** : 1575, 1995
- 19) Spitzer WO., et al. : Br Med J. **312** : 83, 1996
- 20) WHO. : Lancet **348** : 498, 1996
- 21) WHO. : Lancet **348** : 505, 1996
- 22) Petitti DB., et al. : N Engl J Med. **335** : 8, 1996
- 23) WHO. : Lancet **349** : 1202, 1997
- 24) Lewis MA., et al. : Contraception **56** : 129, 1997
- 25) WHO Special Program of Research. : Br J Obstet Gynaecol. **98** : 1117, 1991
- 26) Jespersen J., et al. : Am J Obstet Gynecol. **163** : 396, 1990
- 27) Layde PM., et al. : Lancet **317** : 541, 1981
- 28) Stadel BV., : N Engl J Med. **305** : 672, 1981
- 29) Corfman PA., : Contraception **37** : 433, 1988
- 30) MacGregor EA., et al. : Br J Fam Plan. **24** : 55, 1998
- 31) Becker WJ., : Neurology **53**(Suppl. 1) : S19, 1999
- 32) Elam MB., et al. : Arch Intern Med. **146** : 73, 1986
- 33) 風間睦美 : Biomedical Perspectives **6** : 85, 1997
- 34) Bloemenkamp KWM., et al. : Lancet **346** : 1593, 1995
- 35) 丸山征郎 : 血栓と循環 **4** : 21, 1996
- 36) 野島順三 他 : 臨床病理 **46** : 1181, 1998
- 37) Robinson GE., et al. : Br Med J. **302** : 269, 1991
- 38) Vessey MP., et al. : Br Med J. **3** : 123, 1970
- 39) 篠木信敏 他 : Medicina **33** : 1308, 1996
- 40) Gibbs NM., : Br J Surg. **45** : 209, 1957

- 41) 厚生省医薬品副作用情報. No.28 : 33, 1977
- 42) Edmondson HA., et al. : N Engl J Med. 294 : 470, 1976
- 43) Neuberger J., et al. : Br Med J. 292 : 1355, 1986
- 44) Crook D., et al. : Am J Obstet Gynecol. 158 : 1612, 1988
- 45) Kawasaki T., et al. : Thrombosis Res. 79 : 147, 1995
- 46) 高木繁夫 他 : 総合臨牀 34 : 1115, 1985
- 47) Jorge A., et al. : Rev Bras Oto-Rino-Laringol. 41 : 46, 1975
- 48) Drill VA., : Am J Obstet Gynecol. 119 : 165, 1974
- 49) Orellana-Alcalde JM., et al. : Lancet 288 : 1278, 1966
- 50) Koide SS., et al. : J Reprod Med. 15 : 214, 1975
- 51) 吉本雅昭 他 : ホルモンと臨牀 44 : 597, 1996
- 52) Jain AK., : Studies in Family Planning 8 : 50, 1977
- 53) 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 : 618, 1987
- 54) 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
- 55) Godsland IF., et al. : J Clin Endocrinol Metab. 74 : 64, 1992
- 56) 二宮涼子 他 : 臨牀皮膚科 48 : 281, 1994
- 57) 降旗謙一 他 : 最新医学 35 : 2522, 1980
- 58) Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth Edition : 176, 1450, 1977
- 59) 岡田弘二 : ステロイド療法のあり方 産婦人科領域 金芳堂 : 171, 1982
- 60) Zimmerman AW., : Neurol Clin. 4 : 853, 1986
- 61) Burckhardt P., et al. : Hormone Res. 6 : 321, 1975
- 62) 臨牀血栓止血学. 櫻川信男他編, 医歯薬出版 : 231, 1994
- 63) 大熊稔 : 病態血液学 南江堂 : 477, 1978
- 64) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版)
- 65) 乳癌集団検診の手引き, 乳癌研究会編, 篠原出版, 1987
- 66) 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
- 67) Zondervan KT., et al. : Br J Cancer 73 : 1291, 1996
- 68) Sparrow MJ., : NZ Med J. 100 : 102, 1987
- 69) Frey BM., et al. : Eur J Clin Pharmacol. 26 : 505, 1984
- 70) Abernethy DR., et al. : Clin Pharmacol Ther. 35 : 792, 1984
- 71) Deray G., et al. : Lancet 1(8525) : 158, 1987
- 72) Roberts RK., et al. : J Lab Clin Med. 101 : 821, 1983
- 73) Palovaara S., et al. : Br J Clin Pharmacol. 56 : 232, 2003
- 74) Reimers D., et al. : Prax Pneumol. 25 : 255, 1971
- 75) Back DJ., et al. : Contraception 21 : 135, 1980
- 76) Back DJ., et al. : Br J Clin Pharmacol. 25 : 527, 1988
- 77) Crawford P., et al. : Br J Clin Pharmacol. 30 : 892, 1990
- 78) Van Giersbergen PL., et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 44 : 113, 2006
- 79) Robertson P., et al. : Clin Pharmacol Ther. 71 : 46, 2002
- 80) Rosenfeld WE., et al. : Epilepsia. 38 : 317, 1997
- 81) Back DJ., et al. : J Steroid Biochem. 16 : 407, 1982
- 82) Needham CA., et al. : Br J Dermatol. : 133 Suppl 45 : 27, 1995
- 83) Steel JM., : J Fam Plan Doctors 3 : 77, 1978

- 84) Sidhu J., et al. : Br J Clin Pharmacol. 61 : 191, 2006
- 85) Watson KJR., et al. : Gastroenterology 90 : 1779, 1986
- 86) Miners JO., et al. : Br J Clin Pharmacol. 22 : 135, 1986
- 87) Ouellet D., et al. : Br J Clin Pharmacol. 46 : 111, 1998
- 88) Sekar VJ., et al. : Antivir Ther. 13 : 563, 2008
- 89) Mildvan D., et al. : JAIDS 29 : 471, 2002
- 90) Schöller-Gyüre M., et al. : Contraception 80 : 44, 2009
- 91) Hilbert J., et al. : Obstet Gynecol. 98: 218. 2001
- 92) Andrews E., et al. : Br J Clin Pharmacol. 65 : 531, 2008
- 93) Rogers SM., et al. : Br J Clin Pharmacol. 23 : 721, 1987
- 94) Mitchell MC., et al. : Clin Pharmacol Ther. 34 : 48, 1983
- 95) Ernst E., : Lancet 354 : 2014. 1999
- 96) Jobst KA., et al. : Lancet 355 : 575, 2000
- 97) Nilsson S., et al. : Contraception 17 : 131, 1978
- 98) Wong YK., et al. : Br Med J. 4 : 403, 1971
- 99) Madhavapeddi R., et al. : Contraception 32 : 437, 1985
- 100) van der Vange N., et al. : Contraception 41 : 345, 1990
- 101) 野口寛 : 日産婦誌 40 : 14, 1988
- 102) Schatz DL., et al. : Can Med Assoc J. 99 : 882, 1968
- 103) Position Statement. CPMP concludes its assessment of 'Third generation' combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism, 2001
- 104) Becker TM., et al. : Int J Epidemiol. 23 : 913, 1994
- 105) 永井宣隆 : 臨婦産 51 : 429, 1997
- 106) Mays ET., et al. : Semin Liver Dis. 4 : 147, 1984
- 107) Forman D., et al. : Br Med J. 292 : 1357, 1986
- 108) 安田佳子 他 : 医学のあゆみ 98 : 537, 1976
- 109) 安田佳子 他 : 医学のあゆみ 99 : 611, 1976
- 110) Takasugi N., et al. : J Natl Cancer Inst. 33 : 855, 1964
- 111) 守隆夫 : 医学のあゆみ 95 : 599, 1975
- 112) Jungers P., et al. : Arthritis Rheum. 25 : 618, 1982
- 113) Hoorntje SJ., et al. : Ann Intern Med. 94 : 355, 1981
- 114) 今釜秀一 他 : 臨床眼科 41 : 751, 1987
- 115) Tobia AJ., et al. : 基礎と臨床 24 : 4809, 1990
- 116) 常見邦順 他 : 基礎と臨床 24 : 4629, 1990
- 117) 鮫島秀暢 他 : 基礎と臨床 24 : 4643, 1990
- 118) 常見邦順 他 : 基礎と臨床 24 : 4663, 1990
- 119) 常見邦順 他 : 基礎と臨床 24 : 4687, 1990
- 120) 常見邦順 他 : 基礎と臨床 24 : 4717, 1990
- 121) 常見邦順 他 : 基礎と臨床 24 : 4737, 1990
- 122) 釜田悟 他 : 基礎と臨床 24 : 4757, 1990
- 123) 常見邦順 他 : 基礎と臨床 24 : 4767, 1990
- 124) 大西瑞男 他 : 基礎と臨床 24 : 4781, 1990

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし