

## 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

## 月経困難症治療剤

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

**フリウエル<sup>®</sup> 配合錠LD「あすか」**  
**フリウエル<sup>®</sup> 配合錠ULD「あすか」**  
**FREWELL<sup>®</sup> COMBINATION TABLETS**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | 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<br>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<br>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<br>洋名：Norethisterone、Ethinylestradiol  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2018年8月15日<br>薬価基準収載年月日：2018年12月14日<br>販売開始年月日：2018年12月14日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元：あすか製薬株式会社<br>販売元：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<br>TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html">https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html</a> |

本IFは2023年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

|                      |    |                          |    |
|----------------------|----|--------------------------|----|
| I. 概要に関する項目          | 1  | VI. 薬効薬理に関する項目           | 16 |
| 1. 開発の経緯             | 1  | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群     | 16 |
| 2. 製品の治療学的特性         | 1  | 2. 薬理作用                  | 16 |
| 3. 製品の製剤学的特性         | 1  | VII. 薬物動態に関する項目          | 20 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性   | 1  | 1. 血中濃度の推移               | 20 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2  | 2. 薬物速度論的パラメータ           | 21 |
| 6. RMPの概要            | 2  | 3. 母集団（ポピュレーション）解析       | 22 |
| II. 名称に関する項目         | 3  | 4. 吸収                    | 22 |
| 1. 販売名               | 3  | 5. 分布                    | 22 |
| 2. 一般名               | 3  | 6. 代謝                    | 24 |
| 3. 構造式又は示性式          | 3  | 7. 排泄                    | 25 |
| 4. 分子式及び分子量          | 3  | 8. トランスポーターに関する情報        | 25 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質      | 3  | 9. 透析等による除去率             | 25 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号    | 4  | 10. 特定の背景を有する患者          | 26 |
| III. 有効成分に関する項目      | 5  | 11. その他                  | 26 |
| 1. 物理化学的性質           | 5  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 27 |
| 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             | 27 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法    | 6  | 2. 禁忌内容とその理由             | 27 |
| IV. 製剤に関する項目         | 7  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由    | 31 |
| 1. 剤形                | 7  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由    | 31 |
| 2. 製剤の組成             | 7  | 5. 重要な基本的注意とその理由         | 31 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量      | 7  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意     | 35 |
| 4. 力価                | 8  | 7. 相互作用                  | 41 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 8  | 8. 副作用                   | 43 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性   | 8  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響          | 59 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性      | 8  | 10. 過量投与                 | 60 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 8  | 11. 適用上の注意               | 60 |
| 9. 溶出性               | 8  | 12. その他の注意               | 61 |
| 10. 容器・包装            | 9  | IX. 非臨床試験に関する項目          | 64 |
| 11. 別途提供される資材類       | 9  | 1. 薬理試験                  | 64 |
| 12. その他              | 9  | 2. 毒性試験                  | 65 |
| V. 治療に関する項目          | 10 |                          |    |
| 1. 効能又は効果            | 10 |                          |    |
| 2. 効能又は効果に関連する注意     | 10 |                          |    |
| 3. 用法及び用量            | 10 |                          |    |
| 4. 用法及び用量に関連する注意     | 11 |                          |    |
| 5. 臨床成績              | 11 |                          |    |

|   |    |
|---|----|
| X. 管理的事項に関する項目 .....                          | 67 |
| 1. 規制区分 .....                                 | 67 |
| 2. 有効期間 .....                                 | 67 |
| 3. 包装状態での貯法.....                              | 67 |
| 4. 取扱い上の注意 .....                              | 67 |
| 5. 患者向け資材 .....                               | 67 |
| 6. 同一成分・同効薬.....                              | 67 |
| 7. 国際誕生年月日 .....                              | 67 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日..... | 67 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加<br>等の年月日及びその内容.....    | 68 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容 .....          | 68 |
| 11. 再審査期間.....                                | 68 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                        | 68 |
| 13. 各種コード.....                                | 68 |
| 14. 保険給付上の注意.....                             | 68 |
| X I. 文献.....                                  | 69 |
| 1. 引用文献 .....                                 | 69 |
| 2. その他の参考文献.....                              | 72 |
| X II. 参考資料 .....                              | 73 |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                           | 73 |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                         | 73 |
| X III. 備考.....                                | 74 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに<br>あたっての参考情報 .....     | 74 |
| 2. その他の関連資料.....                              | 74 |

## 略語表

| 略語               | 略語の内容  |
|------------------|--|
| ALT (GPT)        | アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸転移酵素)                     |
| ART              | 生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology)              |
| AST (GOT)        | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素)                 |
| AUC              | 薬物血清中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)                 |
| CA125            | Cancer antigen 125                                     |
| C <sub>max</sub> | 最高血清中濃度  |
| COS              | 調節卵巣刺激 (Controlled Ovarian Stimulation)                |
| CYP450           | シトクロム P 450  |
| EE               | エチニルエストラジオール   |
| FDA              | アメリカ食品医薬品局   |
| Gn-RH            | 性腺刺激ホルモン放出ホルモン   |
| HIV              | ヒト免疫不全ウイルス   |
| HUS              | 溶血性尿毒症症候群  |
| INR              | 国際標準比  |
| LD50             | 50%致死量   |
| MedDRA           | 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| NET              | ノルエチステロン   |
| pKa              | 酸解離定数  |
| PVC              | ポリ塩化ビニル  |
| RH               | 相対湿度 (Relative Humidity)                               |
| RMP              | 医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan)                      |
| SLE              | 全身性エリテマトーデス  |
| T <sub>3</sub>   | トリヨードサイロニン   |
| T <sub>4</sub>   | サイロキシン   |
| VAS              | Visual Analogue Scale                                  |
| γ-GTP            | ガンマグルタミルトランスフェラーゼ                                      |

## 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。2022 年 12 月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の「効能・効果」「用法・用量」について、追加承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 低用量および超低用量エストロゲン・プロゲステリ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) 重大な副作用として血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）、アナフィラキシーがある。主な副作用は頭痛、悪心、上腹部痛、不正性器出血、希発月経、月経過多、下腹部痛、過少月経、頻発月経、乳房痛、乳房不快感である。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 原薬、添加物および製造方法は先発医薬品と同等である。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP                          | 無  | —        |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資料  | 無  | —        |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無  | —        |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 無  | —        |
| その他                          | 有  | 患者携帯カード  |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない



## 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・バイオシ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)

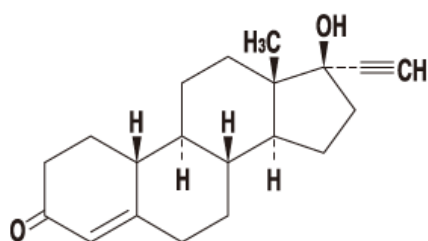
#### (3) ステム

ノルエチステロン                      ステロイド、黄体ホルモン：-sterone

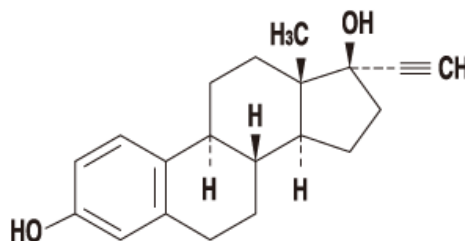
エチニルエストラジオール 卵胞ホルモン                      : -estr-

### 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<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> [298.42]

エチニルエストラジオール : C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [296.40]

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

ノルエチステロン                      : 17-Hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one (IUPAC)

エチニルエストラジオール : 19-Nor-17 $\alpha$ -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）

### 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。  
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での分配係数 (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、定量法

#### 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

#### 定量法

##### ノルエチステロン

日本薬局方「ノルエチステロン」の定量法による。

- ① 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。

- ① 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

素錠（白色）

#### (2) 製剤の外観及び性状

|      |   |   |   |  |   |   |
|------|---|---|---|--|---|---|
| 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」   |   |   |
| 色・剤形 | 白色の素錠   |   |   |  |   |   |
| 外形   | 表面  | 裏面  | 側面  | 表面   | 裏面  | 側面  |
|      |  |  |  |  |  |  |
| 大きさ  | 直径 6.5mm 厚さ 2.2mm 重量 100mg  |   |   |  |   |   |

#### (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              |

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

|      |   |  |
|------|---|--|
| 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」                             |
| 有効成分 | 1錠中<br>日局ノルエチステロン 1mg<br>日局エチニルエストラジオール 0.035mg | 1錠中<br>日局ノルエチステロン 1mg<br>日局エチニルエストラジオール 0.02mg |
| 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            |  |

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

<フリウエル配合錠 LD「あすか」>

| 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 | — | 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                               | 規格内<br>(エチニルエストラジオールの低下を認めたが、規格内であった) |     |
| 苛酷試験   | 光   | —     | — | 総照度：<br>120 万 lux・hr                | PTP(褐色 PVC フィルム/<br>アルミニウム箔) (気密容器) | —                                     | 規格内 |

試験項目：長期保存試験・性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出性、定量  
苛酷試験・性状、純度試験、溶出性、定量

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

<フリウエル配合錠 ULD「あすか」>

| 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 | — | 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                               | 規格内<br>(エチニルエストラジオールの低下を認めたが、規格内であった) |     |
| 苛酷試験   | 光   | —     | — | 総照度：<br>120 万 lux・hr                | PTP(褐色 PVC フィルム/<br>アルミニウム箔) (気密容器) | —                                     | 規格内 |

試験項目：長期保存試験・性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出性、定量  
苛酷試験・性状、純度試験、溶出性、定量

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

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

#### 9. 溶出性

<フリウエル配合錠 LD「あすか」>

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

<フリウエル配合錠 ULD 「あすか」 >

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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

フリウエル配合錠 LD 「あすか」 : 84 錠 [21 錠 (PTP) ×4、乾燥剤入り]  
210 錠 [21 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]  
フリウエル配合錠 ULD 「あすか」 : 63 錠 [21 錠 (PTP) ×3、乾燥剤入り]  
252 錠 [21 錠 (PTP) ×12、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

外 箱：紙

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

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）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の可否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。[15.1.6 参照]

(解説)

生殖補助医療における調節卵巣刺激の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与しなかった場合に比べ、投与した場合には生産率及び継続妊娠率が低いとの報告<sup>1)</sup>があることから、COSの開始時期の調整の有用性を患者に十分説明した上で、患者毎に治療上の必要性を考慮し、投与の可否を判断する旨、注意喚起を設定する。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈月経困難症〉

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。

##### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

1日1錠を毎日一定の時刻に、通常、14～21日間経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)



#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈効能共通〉

- 7.1 毎日一定の時刻に服用させること。
- 7.2 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。
- 7.3 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服用を継続すること。

###### 〈月経困難症〉

- 7.4 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。
- 7.5 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。
- 7.6 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠 ULD のエチニルエストラジオールの用量はノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠 LD 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。  
[11.2 参照]

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

＜参考＞月経困難症：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<br>31例               | 単回投与試験             |
| 予備試験 <sup>注1)</sup> | IKH-01-2 | 子宮内膜症に伴う<br>月経困難症患者<br>20例  | 非盲検試験              |
| 検証的試験               | IKH-01-4 | 子宮内膜症に伴う<br>月経困難症患者<br>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<br>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<br>月経困難症患者<br>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」の項に記載した。

<参考>月経困難症：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<br>12例               | 単回投与試験             |
| 臨床薬理試験 <sup>注2)</sup> | NPC-01-4 | 健康成人女性<br>7例                | 反復投与試験             |
| 検証的試験                 | NPC-01-2 | 月経困難症患者<br>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<br>月経困難症患者<br>148例 | 非盲検試験              |

注2) 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。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整>

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号)及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号)<sup>※</sup>に基づく申請による承認であるため該当しない。

※当該ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果についても104号通知の記2(3)に記載の「公的な研究事業の委託研究等により実施される等その実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績」と同様に取り扱うことができるものとする。

(2) 臨床薬理試験

<参考>ルナベル配合錠 LD

健康成人女性32例にノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合剤LD1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<sup>2)</sup>。

<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剤ULD1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<sup>3)</sup>。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(欧州<sup>4)</sup>、米国<sup>5)</sup>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。)

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

<参考>ルナベル配合錠 LD

##### 子宮内膜症に伴う月経困難症・国内第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<sup>注</sup>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<br>(-1周期) | 最終評価時点<br>(4周期投与後又は中止時) | 投与開始前からの<br>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<br>(95%信頼区間) |                 |                         | -1.4<br>(-2.0~-0.8) |

(平均値±標準偏差)

副作用の発現頻度は本剤群80.0% (40/50例)、プラセボ群67.3% (33/49例)であった。本剤群の主な副作用（10%以上）は、不正性器出血60.0% (30例)、悪心24.0% (12例)、希発月経20.0% (10例)、頭痛14.0% (7例)、乳房不快感10.0% (5例)であった<sup>6),7)</sup>。

##### 機能性月経困難症・国内第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<sup>注</sup>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<br>(-1周期) | 最終評価時点<br>(4周期投与後又は中止時) | 投与開始前からの<br>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<br>(95%信頼区間) |                 |                         | -1.2<br>(-1.7~-0.6) |

(平均値±標準偏差)

副作用の発現頻度は、本剤群80.7% (46/57例)、プラセボ群40.0% (22/55例)であった。本剤群の主な副作用（10%以上）は不正性器出血63.2% (36例)、悪心14.0% (8例)、希発月経12.3% (7例)であった<sup>8),9)</sup>。

<参考>ルナベル配合錠 ULD

月経困難症・国内第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<sup>注)</sup>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<br>(-1周期)  | 最終評価時点<br>(4周期投与後又は中止時) | 投与開始前からの<br>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<br>(95%信頼区間) |                  |                         | -1.0±1.58<br>(-1.47～-0.43) |

(平均値±標準偏差)

副作用の発現頻度は、本剤群 89.7% (96/107例)、プラセボ群 57.4% (31/54例)であった。本剤群の主な副作用(10%以上)は、不正性器出血 70.1% (75例)、希発月経 22.4% (24例)、頭痛 12.1% (13例)、下腹部痛 10.3% (11例)であった<sup>10)</sup>。

2) 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を対象とした長期投与試験・国内第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<sup>注)</sup>の推移は以下のとおりであった。

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

副作用の発現頻度は89.1% (114例/128例)であった。主な副作用(10%以上)は、不正性器出血 59.4% (76例)、悪心 25.8% (33例)、頭痛 15.6% (20例)、希発月経 12.5% (16例)及び上腹部痛 11.7% (15例)であった<sup>11),12)</sup>。

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  |                                 | 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日使用した    | 3   |

<参考>ルナベル配合錠 ULD

子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした長期投与試験・国内第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。副作用の発現頻度は 98.6%（145/147 例）であった。主な副作用（10%以上）は、不正性器出血 89.1%（131 例）、希発月経 45.6%（67 例）、頭痛 21.1%（31 例）、月経過多 16.3%（24 例）、過少月経 15.0%（22 例）、悪心 14.3%（21 例）、頻発月経 12.9%（19 例）であった<sup>13)</sup>。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## 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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 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

#### 18. 薬効薬理

##### 18.1 作用機序

##### <月経困難症>

18.1.1 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。

##### <生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整>

18.1.2 本剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、本剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、本剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 子宮内膜増殖抑制作用<sup>10)</sup>

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 |
| 治療薬投与周期 |       | 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なかった。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減少が認められた。

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<br>(-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<br>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<br>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<br>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       | t=-0.84 | t=-9.34 | t=-5.55 | t=-6.62 | t=-5.26 | t=0.65  |
|  | 1 標本 t 検定 | p=0.402 | p<.001  | p<.001  | p<.001  | p<.001  | 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       | t=-0.05 | t=-2.31 | t=-1.02 | t=-1.98 | t=-2.36 | t=-2.26 |
|  | 1 標本 t 検定 | p=0.959 | p=0.025 | p=0.311 | p=0.053 | p=0.022 | p=0.028 |
| 2 群比較<br>ルナベル配合錠<br>ULD 群<br>vs<br>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       | t=-0.50 | t=-4.95 | t=-2.76 | t=-3.20 | t=-2.13 | t=1.57  |
| 2 標本 t 検定                                | p=0.617   | p<.001  | p=0.006 | p=0.002 | p=0.035 | p=0.118 |         |
| ルナベル配合錠<br>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       | t=0.45  | t=-4.66 | t=-4.03 | t=-5.99 | t=-3.51 | t=-0.48 |
|  | 1 標本 t 検定 | p=0.652 | p<.001  | p<.001  | p<.001  | p=0.001 | p=0.637 |
| 2 群比較<br>ルナベル配合錠<br>LD 群<br>vs<br>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       | t=0.43  | t=-3.12 | t=-2.59 | t=-4.22 | t=-2.20 | t=0.46  |
| 2 標本 t 検定                                | p=0.668   | p=0.002 | p=0.011 | p<.001  | p=0.031 | p=0.648 |         |

## 2) 排卵抑制作用<sup>14)</sup>

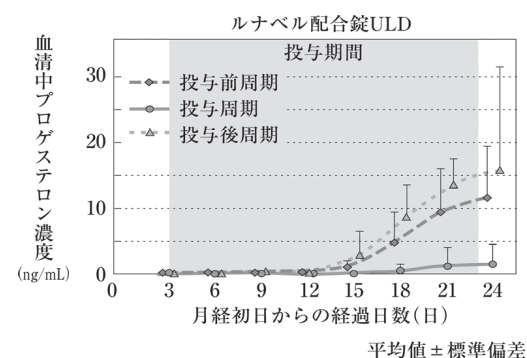
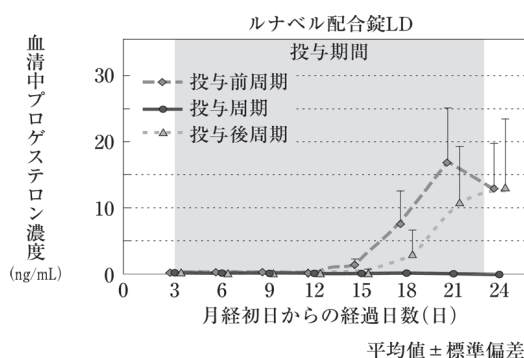
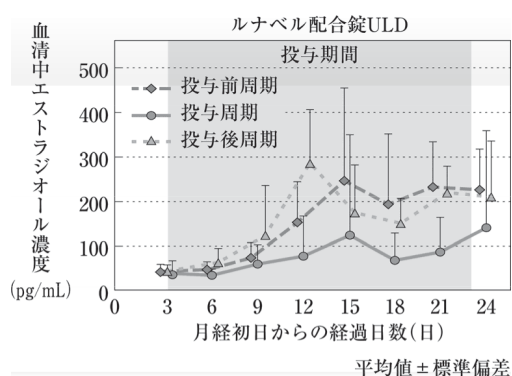
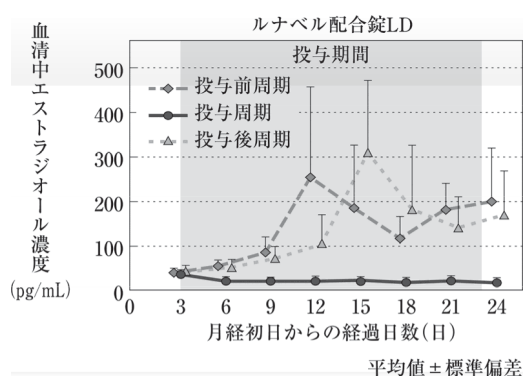
### 18.2 排卵抑制作用

健康成人女性（14例）にノルエチステロン 1mg 及びエチニルエストラジオール（0.035mg 又は 0.02mg）配合製剤を1日1回1錠21日間投与した時、いずれもエストラジオール及びプロゲステロンの分泌抑制が認められた<sup>14)</sup>。

#### 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。

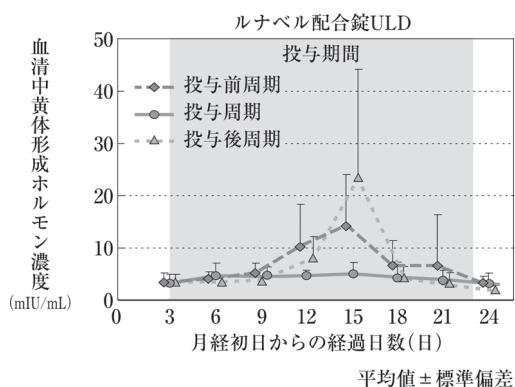
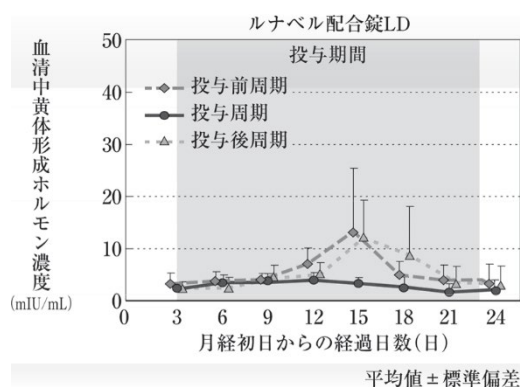
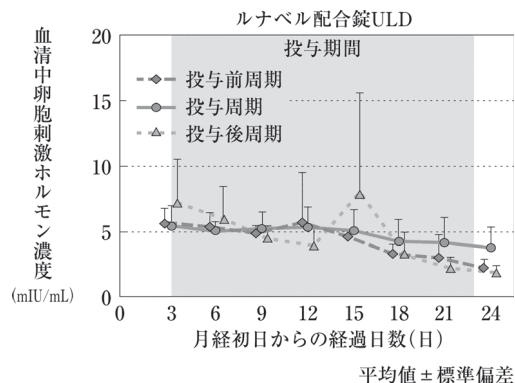
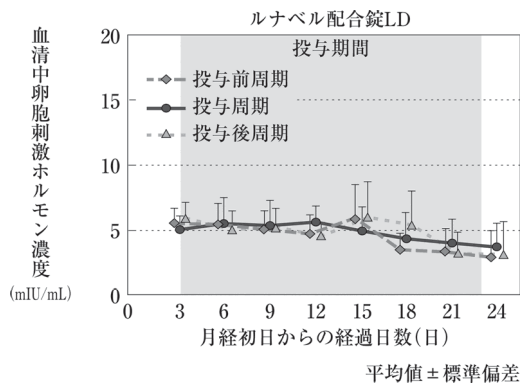




## ②卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンの血中濃度

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。



## (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

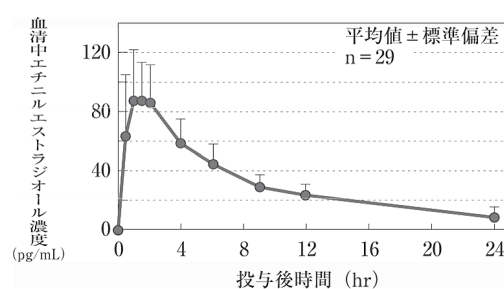
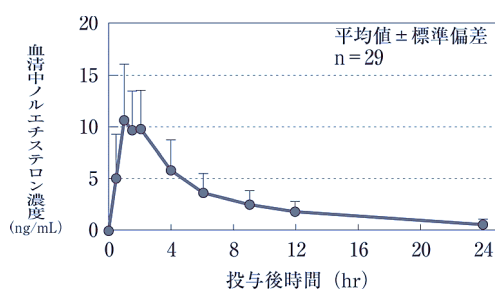
<フリウエル配合錠 LD「あすか」>

##### 1) 単回経口投与

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<sup>14)</sup>。

|              | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・hr/mL) |
|--------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| ノルエチステロン     | 12.4±4.4                    | 1.7±1.0                  | 6.8±1.1                  | 75.2±34.1                        |
| エチニルエストラジオール | 0.094±0.031                 | 1.4±0.5                  | 9.3±3.7                  | 0.923±0.357                      |

(n=29、平均値±標準偏差)



##### 2) 反復経口投与

健常成人女性 9 名に本剤と同一成分・含量である薬剤を 21 日間反復投与した場合の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>15)</sup>。

|              | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・hr/mL) |
|--------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| ノルエチステロン     | 22.4±11.1                   | 2.6±3.7                  | 9.7±2.2                  | 175.7±51.3                       |
| エチニルエストラジオール | 0.172±0.052                 | 1.3±1.0                  | 12.5±2.7                 | 1.999±0.455                      |

(n=9、平均値±標準偏差)

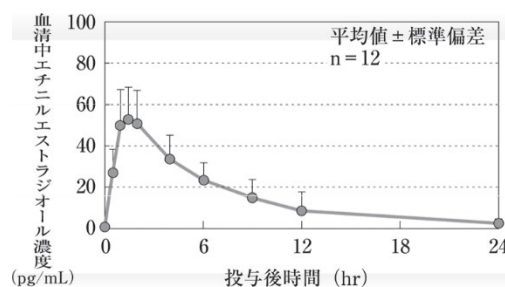
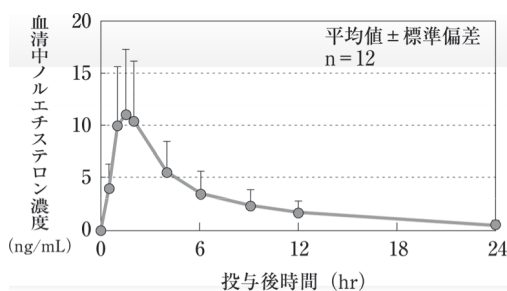
<フリウェル配合錠 ULD 「あすか」 >

1) 単回経口投与

健常成人女性 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<sup>16)</sup>。

|              | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・hr/mL) |
|--------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| ノルエチステロン     | 12.5±6.2                    | 1.8±0.8                  | 7.4±1.9                  | 69.2±36.3                        |
| エチニルエストラジオール | 0.056±0.017                 | 1.5±0.4                  | 5.5±2.2                  | 0.368±0.171                      |

(n=12、平均値±標準偏差)



2) 反復経口投与

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 薬物間相互作用

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数<sup>17)</sup>

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

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### (1) バイオアベイラビリティ

外国人において、ラジオイムノアッセイ法により測定したノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの経口投与後の生物学的利用率はそれぞれ 64%及び約 40%であった<sup>18)</sup>。

### (2) 吸収部位

消化管

<参考> [ラット]<sup>19)</sup>

雌ラットに <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット]<sup>19)</sup>

雌ラットに <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 値 = 試料中放射能 (dpm/g or mL) / 投与放射能 (dpm) / 体重 (g) × 100

## (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット] <sup>19)</sup>

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

<参考> [ラット] <sup>19)</sup>

哺乳中のラットに <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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] <sup>19)</sup>

雌ラットに <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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。

## (6) 血漿蛋白結合率 <sup>19)</sup>

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <sup>14</sup> C-ノルエチステロン     | 96.6% ( <i>in vitro</i> 、ヒト血清、ノルエチステロン 10ng/mL)     |
| <sup>14</sup> C-エチニルエストラジオール | 99.1% ( <i>in vitro</i> 、ヒト血清、エチニルエストラジオール 40ng/mL) |

## 6. 代謝

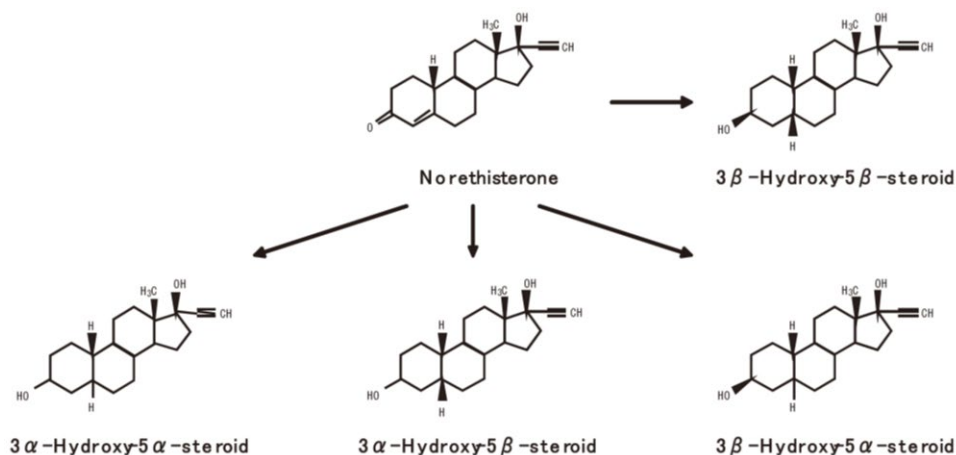
### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

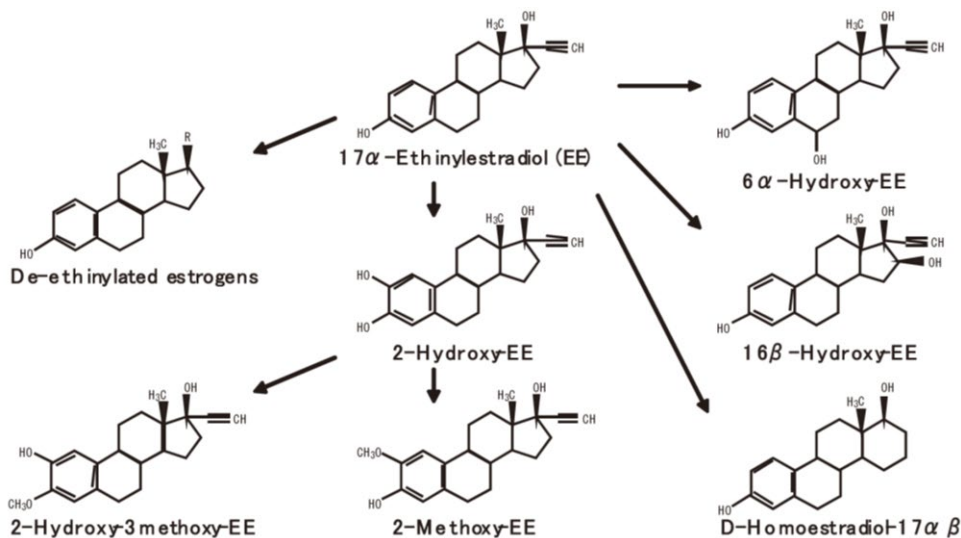
<参考>海外データ、ヒト<sup>20)</sup>

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 $\alpha$ 又は3 $\beta$ -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 $\alpha$ -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) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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<sup>19)</sup>

雌ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>14</sup>C-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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### ①排泄部位及び経路

尿中、糞中 (主に糞中)

<参考>ラット<sup>19)</sup>

ラットに経口投与した場合、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經由して、糞中に排泄された。

### ②排泄率

該当資料なし

<参考>ラット<sup>19)</sup>

雌ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>14</sup>C-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。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

(解説)

2.1 一般的な使用上の注意の記載に準じて記載した。

##### 2.2 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。] [8. 9-8. 11、8. 13 参照]

(解説)

2.2 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<sup>21)</sup>及び子宮頸癌<sup>22)-25)</sup>になる可能性が高くなるとの報告がある。

##### 2.3 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。] [8. 9、8. 11、8. 13 参照]

(解説)

2.3 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。

##### 2.4 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。] [11. 1. 1 参照]

(解説)

2.4 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<sup>26),27)</sup>、脳卒中<sup>28)-30)</sup>、心筋梗塞<sup>31),32)</sup>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<sup>33),34)</sup>。

##### 2.5 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。] [8. 7、9. 1. 2、9. 1. 5、11. 1. 1 参照]

(解説)

2.5 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<sup>35)</sup>。また、脳血管障害（脳卒中）についても喫煙する35歳以上の女性で危険率は急激に増加するとの報告がある<sup>36)</sup>。「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<sup>37)</sup>。

「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。

**2.6 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。〕[11.1.1 参照]**

（解説）

2.6 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<sup>38),39)</sup>。

**2.7 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。〕[9.1.9、11.1.1 参照]**

（解説）

2.7 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<sup>40)</sup>。

**2.8 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。〕[11.1.1 参照]**

（解説）

2.8 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。

**2.9 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。] [11.1.1 参照]**

(解説)

2.9 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<sup>41)</sup>。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<sup>42)</sup>。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、血栓が生じやすいと考えることができ<sup>43)</sup>、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。

**2.10 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。] [11.1.1 参照]**

(解説)

2.10 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<sup>44)</sup>。

**2.11 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。] [8.6、11.1.1 参照]**

(解説)

2.11 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、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<sup>45)</sup>。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<sup>46)</sup>。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<sup>47)</sup>。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<sup>48)</sup>。

**2.12 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]**

(解説)

2.12 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<sup>49)</sup>。

### 2.13 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]

(解説)

2.13 「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<sup>37)</sup>。また、長期投与により、良性肝腫瘍<sup>50)</sup>及び悪性肝腫瘍<sup>51)</sup>のリスクが上昇したとの報告もある。

### 2.14 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。][11.1.1 参照]

(解説)

2.14 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<sup>52)</sup>。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<sup>53)</sup>。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<sup>54)</sup>。

### 2.15 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。] [9.1.10、11.1.1 参照]

(解説)

2.15 「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<sup>37)</sup>。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<sup>53)</sup>。

### 2.16 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]

(解説)

2.16 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<sup>55)</sup>。

### 2.17 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)

2.17 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<sup>56)</sup>。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<sup>57)</sup>。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<sup>58)</sup>。

## 2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [9.4.1、9.4.2、9.5.1 参照]

(解説)

2.18 「Ⅷ. 6. (5)妊婦」の項参照

## 2.19 授乳婦 [9.6 参照]

<解説>

2.19 「Ⅷ. 6. (6)授乳婦」の項参照

## 2.20 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)

2.20 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<sup>59)</sup>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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

<効能共通>

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。

(解説)

8.1 本剤を避妊目的に使用しないように注意喚起した。

8.2 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。[11.1.1 参照]

(解説)

8.2 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<sup>60),61)</sup>。

**8.3** 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。[11.1.1 参照]

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)

8.3 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。

**8.4** 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。[11.1.1 参照]

(解説)

8.4 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<sup>60),61)</sup>。

**8.5** 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。[11.1.1 参照]

- ・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)

8.5 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。

**8.6** 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。[2.11、11.1.1 参照]

(解説)

8.6「VIII.2.禁忌内容とその理由 11.」及び「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」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<sup>62)</sup>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。

8.7 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。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]

8.8 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)

8.8 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。

#### <月経困難症>

8.9 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。[2.2、2.3、9.1.1 参照]

(解説)

8.9 本剤の投与に際して、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」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。

8.10 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4 参照]

(解説)

8.10 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<sup>63),64)</sup>。

8.11 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の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。[2.2、2.3 参照]

(解説)

8.11 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。

8.12 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)

8.12 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。

8.13 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、腔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。[2.2、2.3 参照]

(解説)

8.13 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<sup>65)</sup>がある。

8.14 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)

8.14 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。



8.15 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)

8.15 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<sup>66)</sup>。

#### <生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整>

8.16 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.17 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、予定した時期に消退出血が発生しない可能性があるため、医師に相談すること。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 子宮筋腫のある患者

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。筋腫の腫大を促すことがある。[8.9 参照]

(解説)

9.1.1 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ことから、「禁忌」に記載されていないが慎重な投与が必要である。

##### 9.1.2 40歳以上の患者(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)

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。筋腫の腫大を促すことがある。[8.9 参照]

(解説)

9.1.2 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<sup>67)</sup>。

### 9.1.3 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。[8.10 参照]

(解説)

9.1.3 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、慎重な投与が必要である。

### 9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者

乳癌が再発するおそれがある。[8.10 参照]

(解説)

9.1.4 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、その子供に高率に乳癌が発症するといわれている<sup>67)</sup>。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<sup>68)</sup>。

### 9.1.5 喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

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。[2.5、8.7、11.1.1 参照]

(解説)

9.1.5 「Ⅷ. 2. 禁忌の内容とその理由」の項参照

### 9.1.6 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。[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.6 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/m<sup>2</sup> 以下の女性に対し、BMI 25kg/m<sup>2</sup> 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<sup>26)</sup>。

### 9.1.7 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。[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.7 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<sup>69)</sup>。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<sup>42)</sup>。

#### 9.1.8 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。[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.8 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<sup>38),39)</sup>。

#### 9.1.9 心臓弁膜症の患者（ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、重急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと）

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。[2.7、11.1.1 参照]

(解説)

9.1.9 肺高血圧症や心房細動を合併していない場合や重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<sup>40)</sup>。

#### 9.1.10 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者

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。[2.15、11.1.1 参照]

(解説)

9.1.10 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<sup>26)</sup>。

#### 9.1.11 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）

十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

(解説)

9.1.11 「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<sup>37)</sup>。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<sup>70)</sup>。

#### 9.1.12 ポルフィリン症の患者

症状が増悪することがある。

(解説)

9.1.12 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<sup>71),72)</sup>。

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<sup>71)</sup>。

#### 9.1.13 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)

9.1.13 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<sup>73)</sup>。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<sup>74)</sup>。

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。

#### 9.1.14 てんかん患者

症状が増悪することがある。

(解説)

9.1.14 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<sup>75)</sup>。

#### 9.1.15 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

(解説)

9.1.15 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<sup>76)</sup>。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 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)

9.2.1 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<sup>73)</sup>。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<sup>74)</sup>。

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。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。[2.12 参照]

##### 9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害の患者を除く）

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)

9.3.1 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<sup>49)</sup>。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

##### 〈月経困難症〉

9.4.1 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。[2.18、9.5.1 参照]

(解説)

9.4.1 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。

9.4.2 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。[2.18、9.5.1 参照]

(解説)

9.4.2 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ため服用を中止し、妊娠していないことを確認すること。

9.4.3 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)

9.4.3 「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<sup>37)</sup>。

「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。」

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.2 参照]

(解説)

9.5.1 承認時まで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を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。

9.5.2 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)

9.5.2 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<sup>77),78)</sup>。

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<sup>79),80)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

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、乳房腫大が起こるとの報告がある。[2.19 参照]

(解説)

9.6 「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<sup>36)</sup>。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<sup>81)</sup>。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<sup>82),83)</sup>。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤の臨床試験では、小児に対する使用経験がないため、安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10. 相互作用  |                                   |  |
|---|-----------------------------------|--|
| 10.2 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<br>プレドニゾン等<br>三環系抗うつ剤<br>イミプラミン等<br>セレギリン塩酸塩<br>シクロスポリン<br>テオフィリン<br>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<br>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<br>フェノバルビタール等<br>ヒダントイン系製剤<br>フェニトインナトリウム等<br>カルバマゼピン<br>ボセンタン<br>モダフィニル<br>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。          |
| テトラサイクリン系抗生物質<br>テトラサイクリン等<br>ペニシリン系抗生物質<br>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。    |

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|---|--|--|
| 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<br>プセレリン酢酸塩等                                      | 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<br>インスリン製剤<br>スルフォニル尿素系製剤<br>スルフォアミド系製剤<br>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。<br>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<br>モルヒネ<br>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<br>ネルフィナビルメシル酸塩<br>ホスアンプレナビル<br>(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<br>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。   |
| ロビナビル・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<br>ネビラピン                                   |  | 機序不明   |
| HIV プロテアーゼ阻害剤<br>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<br>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<br>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。                                      |



| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子   |
|--|--|---|
| 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。<br>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。<br>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。<br>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。<br>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<br>(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 | 本剤の効果が減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがあるため、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

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（頻度不明）

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。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.7、9.1.2、9.1.5-9.1.10 参照]

###### 11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

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。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

|     | 5%以上 | 1～5%未満     | 頻度不明 |
|-----|------|------------|------|
| 過敏症 |      | 発疹、薬疹、顔面浮腫 |      |
| 血液  |      | 貧血         |      |

|       | 5%以上  | 1～5%未満   | 頻度不明                           |
|-------|---|--|--------------------------------|
| 内分泌代謝 |   | 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 (15.5%)  | 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   | 神経過敏、頭重、しびれ感、振戦、抑うつ            |
| 眼     |   | 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 (17.9%)、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                          | 口渇、胸やけ、食欲亢進                    |
| 肝臓    |   | 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 <sup>注1)</sup> 、脱毛症、結節性紅斑 |
| 筋・骨格  |   | 背部痛  | 四肢痛、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) (LD : 60.0%、ULD : 81.1%) <sup>注2)</sup> 、希発月経 (LD : 14.1%、ULD : 35.8%)、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、子宮類線維腫の変性、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、乳房腫瘍、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 増加、ALT 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、齲齒、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) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

注 2) [7.6 参照]

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 (%)           |
|--|-----------------|------------------|------------------|
| <b>感染症および寄生虫症</b>                          | <b>5 (2.53)</b> | <b>23 (0.56)</b> | <b>28 (0.65)</b> |
| 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)         |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物<br/>(嚢胞およびポリープを含む)</b> | <b>3 (1.52)</b> | <b>20 (0.49)</b> | <b>23 (0.54)</b> |
| 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)         |
| 卵巣癌  | 0               | 1 (0.02)         | 1 (0.02)         |
| 乳腺線維腫                                      | 0               | 1 (0.02)         | 1 (0.02)         |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                         | <b>3 (1.52)</b> | <b>23 (0.56)</b> | <b>26 (0.61)</b> |
| 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)         |
| <b>免疫系障害</b>                               | <b>0</b>        | <b>2 (0.05)</b>  | <b>2 (0.05)</b>  |
| 季節性アレルギー                                   | 0               | 2 (0.05)         | 2 (0.05)         |
| <b>内分泌障害</b>                               | <b>0</b>        | <b>1 (0.02)</b>  | <b>1 (0.02)</b>  |
| 高プロラクチン血症                                  | 0               | 1 (0.02)         | 1 (0.02)         |
| <b>代謝および栄養障害</b>                           | <b>3 (1.52)</b> | <b>6 (0.15)</b>  | <b>9 (0.21)</b>  |
| 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)         |

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

| 副作用等の種類              | 例数 (%)            | 例数 (%)           | 例数 (%)            |
|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| <b>精神障害</b>          | <b>5 (2.53)</b>   | <b>24 (0.59)</b> | <b>29 (0.68)</b>  |
| 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)          |
| <b>神経系障害</b>         | <b>44 (22.22)</b> | <b>91 (2.23)</b> | <b>135 (3.15)</b> |
| 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)          |
| <b>眼障害</b>           | <b>1 (0.51)</b>   | <b>2 (0.05)</b>  | <b>3 (0.07)</b>   |
| 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)          |
| <b>耳および迷路障害</b>      | <b>0</b>          | <b>1 (0.02)</b>  | <b>1 (0.02)</b>   |
| 突発難聴                 | 0                 | 1 (0.02)         | 1 (0.02)          |
| <b>心臓障害</b>          | <b>3 (1.52)</b>   | <b>9 (0.22)</b>  | <b>12 (0.28)</b>  |
| 動悸                   | 3 (1.52)          | 9 (0.22)         | 12 (0.28)         |
| <b>血管障害</b>          | <b>2 (1.01)</b>   | <b>23 (0.56)</b> | <b>25 (0.58)</b>  |
| 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)          |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b> | <b>1 (0.51)</b>   | <b>15 (0.37)</b> | <b>16 (0.37)</b>  |
| 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)          |

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

| 副作用等の種類              | 例数 (%)            | 例数 (%)            | 例数 (%)            |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>胃腸障害</b>          | <b>80 (40.40)</b> | <b>235 (5.76)</b> | <b>315 (7.36)</b> |
| 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)          |
| <b>肝胆道系障害</b>        | <b>1 (0.51)</b>   | <b>15 (0.37)</b>  | <b>16 (0.37)</b>  |
| 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)          |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>   | <b>13 (6.57)</b>  | <b>35 (0.86)</b>  | <b>48 (1.12)</b>  |
| 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)          |
| 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)          |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b> | <b>3 (1.52)</b>   | <b>17 (0.42)</b>  | <b>20 (0.47)</b>  |
| 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)          |

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

| 副作用等の種類                  | 例数 (%)             | 例数 (%)            | 例数 (%)             |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| <b>生殖系および乳房障害</b>        | <b>143 (72.22)</b> | <b>324 (7.94)</b> | <b>467 (10.91)</b> |
| 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)           |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>20 (10.10)</b>  | <b>89 (2.18)</b>  | <b>109 (2.55)</b>  |
| 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)           |

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

| 副作用等の種類               | 例数 (%)            | 例数 (%)           | 例数 (%)           |
|-----------------------|-------------------|------------------|------------------|
| <b>臨床検査</b>           | <b>42 (21.21)</b> | <b>45 (1.10)</b> | <b>87 (2.03)</b> |
| 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)         |
| 血中鉄増加                 | 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 (%)           |
|---------------------------------------|------------------|------------------|
| <b>感染症および寄生虫症</b>                     | <b>23 (0.56)</b> | <b>10 (0.58)</b> |
| 外陰部腭カンジダ症                             | 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)         |
| <b>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）</b> | <b>20 (0.49)</b> | <b>34 (1.96)</b> |
| 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)         |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                    | <b>23 (0.56)</b> | <b>14 (0.81)</b> |
| 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                |
| <b>免疫系障害</b>                          | <b>2 (0.05)</b>  | <b>2 (0.12)</b>  |
| 季節性アレルギー                              | 2 (0.05)         | 1 (0.06)         |
| 過敏症                                   | 0                | 1 (0.06)         |
| <b>内分泌障害</b>                          | <b>1 (0.02)</b>  | <b>1 (0.06)</b>  |
| 高プロラクチン血症                             | 1 (0.02)         | 1 (0.06)         |
| <b>代謝および栄養障害</b>                      | <b>6 (0.15)</b>  | <b>8 (0.46)</b>  |
| 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 (%)           |
|-----------------|------------------|------------------|
| <b>精神障害</b>     | <b>24 (0.59)</b> | <b>10 (0.58)</b> |
| 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)         |
| <b>神経系障害</b>    | <b>91 (2.23)</b> | <b>43 (2.48)</b> |
| 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)         |
| <b>眼障害</b>      | <b>2 (0.05)</b>  | <b>2 (0.12)</b>  |
| 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)         |
| <b>耳および迷路障害</b> | <b>1 (0.02)</b>  | <b>2 (0.12)</b>  |
| 突発難聴            | 1 (0.02)         | 1 (0.06)         |
| 回転性めまい          | 0                | 1 (0.06)         |
| <b>心臓障害</b>     | <b>9 (0.22)</b>  | <b>2 (0.12)</b>  |
| 動悸              | 9 (0.22)         | 1 (0.06)         |
| 頻脈性不整脈          | 0                | 1 (0.06)         |
| <b>血管障害</b>     | <b>23 (0.56)</b> | <b>17 (0.98)</b> |
| 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                |

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

| 副作用等の種類              | 例数 (%)            | 例数 (%)           |
|----------------------|-------------------|------------------|
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b> | <b>15 (0.37)</b>  | <b>4 (0.23)</b>  |
| 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                |
| 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)         |
| <b>胃腸障害</b>          | <b>235 (5.76)</b> | <b>34 (1.96)</b> |
| 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                |
| <b>肝胆道系障害</b>        | <b>15 (0.37)</b>  | <b>7 (0.40)</b>  |
| 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                |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>   | <b>35 (0.86)</b>  | <b>10 (0.58)</b> |
| 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)         |

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

| 副作用等の種類                  | 例数 (%)            | 例数 (%)            |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>     | <b>17 (0.42)</b>  | <b>11 (0.63)</b>  |
| 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                 |
| <b>腎および尿路障害</b>          | <b>0</b>          | <b>1 (0.06)</b>   |
| 頻尿                       | 0                 | 1 (0.06)          |
| <b>生殖系および乳房障害</b>        | <b>324 (7.94)</b> | <b>107 (6.17)</b> |
| 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)          |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>89 (2.18)</b>  | <b>27 (1.56)</b>  |
| 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                 |

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

| 副作用等の種類               | 例数 (%)           | 例数 (%)           |
|-----------------------|------------------|------------------|
| <b>臨床検査</b>           | <b>45 (1.10)</b> | <b>38 (2.19)</b> |
| 体重増加                  | 23 (0.56)        | 5 (0.29)         |
| 血圧上昇                  | 5 (0.12)         | 10 (0.58)        |
| 糖鎖抗原 125 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)         |
| 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 (%)           |
|--|-------------------|------------------|------------------|
| <b>感染症および寄生虫症</b>                          | <b>1 (1.75)</b>   | <b>0</b>         | <b>1 (0.14)</b>  |
| 外陰部腫カンジダ症                                  | 1 (1.75)          | 0                | 1 (0.14)         |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物<br/>(嚢胞およびポリープを含む)</b> | <b>0</b>          | <b>1 (0.15)</b>  | <b>1 (0.14)</b>  |
| 卵巣癌  | 0                 | 1 (0.15)         | 1 (0.14)         |
| <b>内分泌障害</b>                               | <b>0</b>          | <b>1 (0.15)</b>  | <b>1 (0.14)</b>  |
| 下垂体機能低下症                                   | 0                 | 1 (0.15)         | 1 (0.14)         |
| <b>精神障害</b>                                | <b>1 (1.75)</b>   | <b>4 (0.61)</b>  | <b>5 (0.71)</b>  |
| 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)         |
| <b>神経系障害</b>                               | <b>4 (7.02)</b>   | <b>18 (2.76)</b> | <b>22 (3.10)</b> |
| 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)         |
| <b>眼障害</b>                                 | <b>0</b>          | <b>1 (0.15)</b>  | <b>1 (0.14)</b>  |
| 眼瞼浮腫                                       | 0                 | 1 (0.15)         | 1 (0.14)         |
| <b>心臓障害</b>                                | <b>0</b>          | <b>1 (0.15)</b>  | <b>1 (0.14)</b>  |
| 動悸   | 0                 | 1 (0.15)         | 1 (0.14)         |
| <b>血管障害</b>                                | <b>0</b>          | <b>1 (0.15)</b>  | <b>1 (0.14)</b>  |
| 高血圧  | 0                 | 1 (0.15)         | 1 (0.14)         |
| <b>胃腸障害</b>                                | <b>15 (26.32)</b> | <b>33 (5.06)</b> | <b>48 (6.77)</b> |
| 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)         |
| <b>肝胆道系障害</b>                              | <b>0</b>          | <b>1 (0.15)</b>  | <b>1 (0.14)</b>  |
| 肝機能異常                                      | 0                 | 1 (0.15)         | 1 (0.14)         |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>                         | <b>2 (3.51)</b>   | <b>4 (0.61)</b>  | <b>6 (0.85)</b>  |
| 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)         |
| 多汗症  | 0                 | 1 (0.15)         | 1 (0.14)         |

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

| 副作用等の種類                  | 例数 (%)            | 例数 (%)           | 例数 (%)            |
|--------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>     | <b>0</b>          | <b>2 (0.31)</b>  | <b>2 (0.28)</b>   |
| 四肢痛                      | 0                 | 2 (0.31)         | 2 (0.28)          |
| <b>生殖系および乳房障害</b>        | <b>43 (75.44)</b> | <b>29 (4.45)</b> | <b>72 (10.16)</b> |
| 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)          |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>0</b>          | <b>18 (2.76)</b> | <b>18 (2.54)</b>  |
| 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)          |
| <b>臨床検査</b>              | <b>11 (19.30)</b> | <b>7 (1.07)</b>  | <b>18 (2.54)</b>  |
| 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>ルナベル配製剤 ULD

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

|               | 承認時迄の<br>状況** | 使用成績調査 累計                                 | 合計    |
|---------------|---------------|---|-------|
|               |               | 平成 25 年 6 月 28 日<br>～<br>平成 29 年 6 月 27 日 |       |
| 調査施設数         | 32            | 412                                       | 433   |
| 調査症例数         | 254           | 1641                                      | 1895  |
| 副作用等の発現症例数    | 241           | 355                                       | 596   |
| 副作用等の発現件数     | 689           | 456                                       | 1145  |
| 副作用等の発現症例率(%) | 94.88         | 21.63                                     | 31.45 |

| 副作用等の種類                                    | 副作用等の種類別発現症例数又は件数 率 (%) |                  |                   |
|--|-------------------------|------------------|-------------------|
| <b>感染症および寄生虫症</b>                          | <b>2 (0.79)</b>         | <b>1 (0.06)</b>  | <b>3 (0.16)</b>   |
| 胃腸炎  | 2 (0.79)                | 0                | 2 (0.11)          |
| カンジダ感染                                     | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物<br/>(嚢胞およびポリープを含む)</b> | <b>3 (1.18)</b>         | <b>5 (0.30)</b>  | <b>8 (0.42)</b>   |
| 子宮平滑筋腫                                     | 3 (1.18)                | 5 (0.30)         | 8 (0.42)          |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                         | <b>0</b>                | <b>3 (0.18)</b>  | <b>3 (0.16)</b>   |
| 鉄欠乏性貧血                                     | 0                       | 2 (0.12)         | 2 (0.11)          |
| * 凝固因子異常                                   | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| <b>内分泌障害</b>                               | <b>1 (0.39)</b>         | <b>0</b>         | <b>1 (0.05)</b>   |
| 高プロラクチン血症                                  | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)          |
| <b>代謝および栄養障害</b>                           | <b>0</b>                | <b>1 (0.06)</b>  | <b>1 (0.05)</b>   |
| 食欲減退                                       | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| <b>精神障害</b>                                | <b>2 (0.79)</b>         | <b>9 (0.55)</b>  | <b>11 (0.58)</b>  |
| * 無感情                                      | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| * 抑うつ気分                                    | 0                       | 2 (0.12)         | 2 (0.11)          |
| * うつ病                                      | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| 不眠症  | 0                       | 2 (0.12)         | 2 (0.11)          |
| 易刺激性                                       | 1 (0.39)                | 3 (0.18)         | 4 (0.21)          |
| * 落ち着きのなさ                                  | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| 睡眠障害                                       | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)          |
| 感情不安定                                      | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| 精神障害                                       | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| <b>神経系障害</b>                               | <b>56 (22.05)</b>       | <b>46 (2.80)</b> | <b>102 (5.38)</b> |
| 浮動性めまい                                     | 3 (1.18)                | 6 (0.37)         | 9 (0.47)          |
| 体位性めまい                                     | 2 (0.79)                | 0                | 2 (0.11)          |
| * 味覚異常                                     | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| 頭痛   | 44 (17.32)              | 29 (1.77)        | 73 (3.85)         |
| 知覚過敏                                       | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)          |
| 感覚鈍麻                                       | 0                       | 8 (0.49)         | 8 (0.42)          |
| 片頭痛  | 0                       | 3 (0.18)         | 3 (0.16)          |
| 前兆を伴う片頭痛                                   | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| 傾眠   | 8 (3.15)                | 4 (0.24)         | 12 (0.63)         |
| * 視野欠損                                     | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| 頭蓋内静脈洞血栓症                                  | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| <b>眼障害</b>                                 | <b>0</b>                | <b>1 (0.06)</b>  | <b>1 (0.05)</b>   |
| 霧視   | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| <b>耳および迷路障害</b>                            | <b>1 (0.39)</b>         | <b>1 (0.06)</b>  | <b>2 (0.11)</b>   |
| 耳鳴   | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)          |
| 回転性めまい                                     | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)          |
| <b>心臓障害</b>                                | <b>1 (0.39)</b>         | <b>2 (0.12)</b>  | <b>3 (0.16)</b>   |
| 動悸   | 1 (0.39)                | 2 (0.12)         | 3 (0.16)          |

※MedDRA/J ver.20.0 にて集計

| 副作用等の種類              | 副作用等の種類別発現症例数又は件数 率 (%) |                    |                    |
|----------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| <b>血管障害</b>          | <b>4 (1.57)</b>         | <b>5 (0.30)</b>    | <b>9 (0.47)</b>    |
| 高血圧                  | 0                       | 2 (0.12)           | 2 (0.11)           |
| 起立性低血圧               | 2 (0.79)                | 0                  | 2 (0.11)           |
| 血栓症                  | 0                       | 2 (0.12)           | 2 (0.11)           |
| ほてり                  | 2 (0.79)                | 0                  | 2 (0.11)           |
| 四肢静脈血栓症              | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b> | <b>0</b>                | <b>5 (0.30)</b>    | <b>5 (0.26)</b>    |
| 呼吸困難                 | 0                       | 3 (0.18)           | 3 (0.16)           |
| *  鼻出血               | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| 肺塞栓症                 | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| <b>胃腸障害</b>          | <b>76 (29.92)</b>       | <b>48 (2.93)</b>   | <b>124 (6.54)</b>  |
| 腹部不快感                | 6 (2.36)                | 1 (0.06)           | 7 (0.37)           |
| 腹部膨満                 | 2 (0.79)                | 0                  | 2 (0.11)           |
| 腹痛                   | 9 (3.54)                | 3 (0.18)           | 12 (0.63)          |
| 下腹部痛                 | 15 (5.91)               | 2 (0.12)           | 17 (0.90)          |
| 上腹部痛                 | 10 (3.94)               | 1 (0.06)           | 11 (0.58)          |
| 便秘                   | 6 (2.36)                | 0                  | 6 (0.32)           |
| 下痢                   | 5 (1.97)                | 1 (0.06)           | 6 (0.32)           |
| 消化不良                 | 5 (1.97)                | 0                  | 5 (0.26)           |
| 胃炎                   | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 悪心                   | 31 (12.20)              | 39 (2.38)          | 70 (3.69)          |
| 口内炎                  | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 嘔吐                   | 6 (2.36)                | 5 (0.30)           | 11 (0.58)          |
| 排便障害                 | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| <b>肝胆道系障害</b>        | <b>0</b>                | <b>3 (0.18)</b>    | <b>3 (0.16)</b>    |
| 肝機能異常                | 0                       | 2 (0.12)           | 2 (0.11)           |
| *  胆嚢ポリープ            | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>   | <b>16 (6.30)</b>        | <b>7 (0.43)</b>    | <b>23 (1.21)</b>   |
| ざ瘡                   | 7 (2.76)                | 2 (0.12)           | 9 (0.47)           |
| アトピー性皮膚炎             | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 薬疹                   | 2 (0.79)                | 1 (0.06)           | 3 (0.16)           |
| 皮膚乾燥                 | 2 (0.79)                | 1 (0.06)           | 3 (0.16)           |
| 湿疹                   | 2 (0.79)                | 0                  | 2 (0.11)           |
| 寝汗                   | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| 点状出血                 | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| そう痒症                 | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 紫斑                   | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 発疹                   | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 蕁麻疹                  | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b> | <b>2 (0.79)</b>         | <b>12 (0.73)</b>   | <b>14 (0.74)</b>   |
| 背部痛                  | 2 (0.79)                | 0                  | 2 (0.11)           |
| 筋痙縮                  | 0                       | 2 (0.12)           | 2 (0.11)           |
| *  筋肉痛               | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| 四肢痛                  | 0                       | 9 (0.55)           | 9 (0.47)           |
| <b>生殖系および乳房障害</b>    | <b>226 (88.98)</b>      | <b>238 (14.50)</b> | <b>464 (24.49)</b> |
| 無月経                  | 11 (4.33)               | 31 (1.89)          | 42 (2.22)          |
| 乳房腫瘍                 | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 乳房痛                  | 4 (1.57)                | 1 (0.06)           | 5 (0.26)           |
| 子宮頸管ポリープ             | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 月経困難症                | 0                       | 2 (0.12)           | 2 (0.11)           |
| 子宮内膜症                | 0                       | 1 (0.06)           | 1 (0.05)           |
| 乳汁漏出症                | 1 (0.39)                | 0                  | 1 (0.05)           |
| 過少月経                 | 29 (11.42)              | 0                  | 29 (1.53)          |
| 月経過多                 | 30 (11.81)              | 2 (0.12)           | 32 (1.69)          |
| 不正性器出血               | 206 (81.10)             | 203 (12.37)        | 409 (21.58)        |
| 希発月経                 | 91 (35.83)              | 0                  | 91 (4.80)          |
| 卵巣嚢胞                 | 3 (1.18)                | 0                  | 3 (0.16)           |

※MedDRA/J ver.20.0 にて集計



| 副作用等の種類                  | 副作用等の種類別発現症例数又は件数 率 (%) |                  |                  |
|--------------------------|-------------------------|------------------|------------------|
| 卵巣血腫                     | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 頻発月経                     | 28 (11.02)              | 0                | 28 (1.48)        |
| 月経前症候群                   | 4 (1.57)                | 2 (0.12)         | 6 (0.32)         |
| 子宮出血                     | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 子宮痛                      | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)         |
| 膣分泌物                     | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 外陰腔乾燥                    | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 乳房不快感                    | 16 (6.30)               | 0                | 16 (0.84)        |
| * 子宮内膜萎縮                 | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)         |
| 出血性卵巣嚢胞                  | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 性器出血                     | 0                       | 3 (0.18)         | 3 (0.16)         |
| 卵巣出血                     | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 異常消退出血                   | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)         |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>21 (8.27)</b>        | <b>36 (2.19)</b> | <b>57 (3.01)</b> |
| 胸部不快感                    | 0                       | 3 (0.18)         | 3 (0.16)         |
| 胸痛                       | 0                       | 7 (0.43)         | 7 (0.37)         |
| 顔面浮腫                     | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 異常感                      | 2 (0.79)                | 2 (0.12)         | 4 (0.21)         |
| 熱感                       | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 倦怠感                      | 10 (3.94)               | 9 (0.55)         | 19 (1.00)        |
| 浮腫                       | 8 (3.15)                | 12 (0.73)        | 20 (1.06)        |
| 末梢性浮腫                    | 3 (1.18)                | 5 (0.30)         | 8 (0.42)         |
| 疼痛                       | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)         |
| <b>臨床検査</b>              | <b>34 (13.39)</b>       | <b>5 (0.30)</b>  | <b>39 (2.06)</b> |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加       | 3 (1.18)                | 0                | 3 (0.16)         |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加    | 3 (1.18)                | 0                | 3 (0.16)         |
| 血中ビリルビン増加                | 2 (0.79)                | 0                | 2 (0.11)         |
| 血中コレステロール増加              | 3 (1.18)                | 0                | 3 (0.16)         |
| 血中フィブリノゲン増加              | 2 (0.79)                | 0                | 2 (0.11)         |
| 血中铁減少                    | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 血中铁増加                    | 4 (1.57)                | 0                | 4 (0.21)         |
| * 血圧低下                   | 0                       | 1 (0.06)         | 1 (0.05)         |
| 血圧上昇                     | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 血中トリグリセリド増加              | 4 (1.57)                | 0                | 4 (0.21)         |
| フィブリンDダイマー増加             | 0                       | 3 (0.18)         | 3 (0.16)         |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加       | 7 (2.76)                | 0                | 7 (0.37)         |
| プラスミノーゲン増加               | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 子宮頸部スミア異常                | 1 (0.39)                | 0                | 1 (0.05)         |
| 体重増加                     | 7 (2.76)                | 1 (0.06)         | 8 (0.42)         |
| 血小板数増加                   | 2 (0.79)                | 0                | 2 (0.11)         |
| 尿中蛋白陽性                   | 3 (1.18)                | 0                | 3 (0.16)         |

※MedDRA/J ver.20.0 にて集計

\* : 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用

\*\* : 『月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較投与臨床試験』及び『子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験』を併合した成績

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白（コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、総 T<sub>3</sub>、総 T<sub>4</sub> 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临床上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<sup>84)</sup>。なお、コルチゾールは妊娠経過に伴って上昇する<sup>85)</sup>。

[T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>：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 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub> 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 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> が上昇するが、生物活性を示さないと考えられている。なお、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> は妊娠に伴って上昇する<sup>86)</sup>。

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

PTP シートの誤飲防止のため、PTP 製剤に共通の注意事項（(平成 22 年 9 月 15 日付 医政総発 0915 第 2 号、薬食総発 0915 第 5 号、薬食安発 0915 第 1 号)として記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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ヵ月間が特に高いとの報告がある。

(解説)

15.1.1 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、発展途上国では3.25倍と報告しており<sup>25)</sup>、また、Spitzerらは4.0倍と報告している<sup>27)</sup>。

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<sup>87)</sup>。

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ヵ月間が特に高かったとの報告がある<sup>88),89)</sup>。

15.1.2 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)

15.1.2 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1.2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<sup>21)</sup>。

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<sup>21)</sup>。

#### [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<sup>22)・25)</sup>。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<sup>25)</sup>。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<sup>23)</sup>。

#### [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<sup>90),91)</sup>。

15.1.3 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<sup>32)</sup>。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<sup>37),92)</sup>。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<sup>93)</sup>。

#### [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<sup>51),94)</sup>。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<sup>37)</sup>。

15.1.4 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<sup>95)</sup>。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<sup>96)</sup>。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。

15.1.5 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)

15.1.5 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<sup>97)</sup>。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。

15.1.6 調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある<sup>1)</sup>。[5.参照]

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

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」の項参照

#### (2) 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<sup>98)</sup>。

##### 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。

### (3) 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)<sup>99)</sup>

> 2,000 mg/kg (経口、Crj:CD(SD)系雌雄ラット)<sup>99)</sup>

(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)<sup>99)</sup>

> 2,000 mg/kg (経口、カニクイザル)<sup>100)</sup>

(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)<sup>101)</sup>

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、0.1 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、 $\alpha$ 1-グロブリン分画、アルカリフォスファターゼ及び $\gamma$ -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)<sup>102)</sup>

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) 遺伝毒性試験

#### 1) 変異原性試験 (*in vitro*)<sup>103)</sup>

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) 妊娠前・妊娠初期投与試験 (ラット) <sup>104)</sup>

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) <sup>105),106)</sup>

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) <sup>107)</sup>

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。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：フリウエル配合錠 LD 「あすか」・ULD 「あすか」  
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：ノルエチステロン  
エチニルエストラジオール  
該当しない

### 2. 有効期間

使用期限：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取り扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

- (1) 患者向医薬品ガイド：あり
- (2) くすりのしおり：あり
- (3) その他の患者向け資材

・フリウエル配合錠 LD・ULD 「あすか」をお飲みになる方へ（あすか製薬株式会社 医療用医薬品情報サイト：<https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html> 参照）

### 6. 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配合錠、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデクス配合錠

### 7. 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

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                   | 承認年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載年月日   | 販売開始年月日     |
|-----------------------|------------|------------------|-------------|-------------|
| フリウエル配合錠 LD<br>「あすか」  | 2018年8月15日 | 23000AMX00787000 | 2018年12月14日 | 2018年12月14日 |
| フリウエル配合錠 ULD<br>「あすか」 | 2018年8月15日 | 23000AMX00788000 | 2018年12月14日 | 2018年12月14日 |

9. 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

効能又は効果追加

2022年12月28日「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」

用法及び用量追加

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の用法及び用量：「1日1錠を毎日一定の時刻に、通常、14～21日間経口投与する。」

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名                   | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT(9桁)<br>番号 | レセプト電算<br>処理システム<br>用コード |
|-----------------------|---------------------------|---------------------|---------------|--------------------------|
| フリウエル配合錠 LD<br>「あすか」  | 2482009F1066              | 2482009F1066        | 126608501     | 622660801                |
| フリウエル配合錠 ULD<br>「あすか」 | 2482009F2038              | 2482009F2038        | 126624501     | 622662401                |

14. 保険給付上の注意

25. 保険給付上の注意

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しないこと。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Farquhar C, et al.:Cochrane Database Syst Rev.2017; 5: CD006109. (PMID: 28540977)
- 2) 健康成人女性への単回経口投与後の血中濃度検討 (ルナベル配合錠:2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 3) 健康成人女性への単回経口投与試験 (ルナベル配合錠ULD:2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.1)
- 4) Kennedy S, et al.:Hum Reprod. 2005; 20: 2698-2704.(PMID:15980014)
- 5) ACOG practice bulletin. Int J Gynecol Obstet. 2000; 71: 183-196.(PMID:11186465)
- 6) Harada,T.et al.:Fertil.Steril.2008;90(5):1583-1588.(PMID:18164001)
- 7) 第Ⅲ相比較試験ープラセボ対照二重盲検試験 (ルナベル配合錠:2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 8) Harada,T.et al.:Fertil.Steril.2011;95(6):1928-1931.(PMID:21420678)
- 9) 第Ⅲ相比較試験ープラセボ対照二重盲検試験 (ルナベル配合錠:2010年12月21日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 10) 第Ⅲ相比較試験ープラセボ対照二重盲検試験 (ルナベル配合錠ULD:2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.3)
- 11) 百枝幹雄ほか, 産科と婦人科 2008; 75: 1165-1181.
- 12) 第Ⅲ相長期投与試験 (ルナベル配合錠LD: 2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 13) 第Ⅲ相長期投与試験 (ルナベル配合錠ULD:2013年6月28日承認、申請資料概要.7.6U.4)
- 14) 健康成人女性への反復経口投与試験 (2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.2)
- 15) 臨床第Ⅰ相試験ー反復経口投与試験 (ルナベル配合錠:2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 16) 健康成人女性への単回経口投与試験 (ルナベル配合錠ULD:2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.1)
- 17) 水野正彦ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 6907-6924.
- 18) Orme,ML'E.et al.:Clin.Pharmacokinet.1983;8(2):95-136. (PMID: 6342899)
- 19) 百瀬裕子ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4841-4872.
- 20) Wang B, et al.:Drug Metab Dispos.2004; 32: 1209-1212.(PMID:15304426)
- 21) Collaborative Group on Hormonal Factors in Brest Cancer. Lancet 1996; 347:1713-1727. (PMID:8656904)
- 22) WHO. Int J Cancer 1993; 55: 228-236.(PMID:8370621)
- 23) Ursin G, et al.:Lancet 1994; 344: 1390-1394.(PMID:7968074)
- 24) Ye Z, et al.:Int J Epidemiol. 1995; 24(1): 19-26.(PMID:7797343)
- 25) Thomas DB, et al.:Am J Epidemiol. 1996; 144: 281-289.(PMID:8686697)
- 26) WHO. Lancet 1995; 346: 1575-1582.(PMID:7500748)
- 27) Spitzer WO, et al.:BMJ. 1996; 312: 83-88.(PMID:8555935)
- 28) WHO. Lancet 1996; 348: 498-505.(PMID:8757151)
- 29) WHO. Lancet 1996; 348: 505-510.(PMID:8757152)

- 30) Petitti DB, et al.:N Engl J Med. 1996; 335(1): 8-15.(PMID:8637557)
- 31) WHO. Lancet 1997; 349: 1202-1209.(PMID:9130941)
- 32) Lewis MA, et al.:Contraception 1997; 56(3): 129-140.(PMID:9347202)
- 33) WHO Special Program of Research. Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98(11): 1117-1128.  
(PMID:1760424)
- 34) Jespersen J, et al.:Am J Obstet Gynecol. 1990; 163(1 Pt 2): 396-403.(PMID:2196812)
- 35) Layde PM, et al.:Lancet 1981; 317: 541-546.(PMID:6111642)
- 36) Stadel BV, N Engl J Med. 1981; 305: 672-677.(PMID:7022211)
- 37) Corfman PA, Contraception 1988; 37: 433-455.(PMID:3044694)
- 38) MacGregor EA, et al.:Br J Fam Plan. 1998; 24: 55-60.(PMID:9719712)
- 39) Becker WJ, Neurology 1999; 53(Suppl. 1): S19-S25.(PMID:10487509)
- 40) Elam MB, et al.:Arch Intern Med. 1986; 146: 73-77.(PMID:2935107)
- 41) 風間睦美:Biomedical Perspectives 1997; 6: 85-89.
- 42) Bloemenkamp KWM, et al.:Lancet 1995; 346: 1593-1596.(PMID:7500751)
- 43) 丸山征郎:血栓と循環 1996; 4: 21-23.
- 44) 野島順三他:臨床病理 1998; 46: 1181-1187.
- 45) Robinson GE, et al.:Br Med J. 1991; 302: 269-271.(PMID:1998792)
- 46) Vessey MP, et al.:Br Med J. 1970; 3: 123-126.(PMID:5431081)
- 47) 篠木信敏他:Medicina 1996; 33: 1308-1310.
- 48) Gibbs NM, Br J Surg. 1957; 45: 209-236.(PMID:13510687)
- 49) 厚生省医薬品副作用情報. 1977; No. 28: 33-35.
- 50) Edmondson HA, et al.:N Engl J Med. 1976; 294: 470-472.(PMID:173996)
- 51) Neuberger J, et al.:Br Med J(Clin Res Ed). 1986; 292: 1355-1357.(PMID:3101185)
- 52) Crook D, et al.:Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1612-1620.(PMID:3287933)
- 53) Fisch, I. R. et al.:JAMA.1977; 237: 2499-2503.(PMID:576962)
- 54) 高木繁夫ほか:総合臨床 1985; 34: 1115-1119.
- 55) Jorge A, et al.:Rev Bras Oto-Rino-Laringol. 1975; 41: 46-50.
- 56) Drill VA, Am J Obstet Gynecol. 1974; 119: 165-174.(PMID:4595936)
- 57) Orellana-Alcalde JM, et al.:Lancet 1966; 288: 1278-1280.(PMID:4163418)
- 58) Koide SS, et al.:J Reprod Med. 1975; 15: 214-224.(PMID:1104827)
- 59) 吉本雅昭他:ホルモンと臨床 1996; 44: 597-605.
- 60) 臨床血栓止血学. 櫻川信男ほか編, 医歯薬出版, 1994:231-236.
- 61) 大熊稔:病態血液学 南江堂, 1978:477-482.
- 62) 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  
ョナルリミテッド, 2007
- 63) 乳癌集団検診の手引き. 乳癌研究会編, 篠原出版, 1987
- 64) 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
- 65) Zondervan KT, et al.:Br J Cancer 1996; 73: 1291-1297.(PMID:8630295)
- 66) Sparrow MJ, NZ Med J. 1987; 100: 102-105.(PMID:3470667)

- 67) Jain AK, *Studies in Family Planning* 1977; 8: 50-54.(PMID:850926)
- 68) 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.
- 69) 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
- 70) Godsland IF, et al.:*J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 64-70.(PMID:1530790)
- 71) 二宮涼子他:臨床皮膚科 1994; 48: 281-283.
- 72) 隆旗謙一他:最新医学 1980; 35: 2522-2527.
- 73) *Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth Edition*, 1977:176-182,1450-1457.
- 74) 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.
- 75) Zimmerman AW, *Neurol Clin.* 1986; 4: 853-861.(PMID:3540587)
- 76) Burckhardt P, et al. *Hormone Res.* 1975; 6: 321-328.(PMID:820624)
- 77) 安田佳子他:医学のあゆみ 1976; 98: 537-538.
- 78) 安田佳子他:医学のあゆみ 1976; 99: 611-612.
- 79) Takasugi N, et al.:*J Natl Cancer Inst.* 1964; 33: 855-865.(PMID:14231158)
- 80) 守隆夫:医学のあゆみ 1975; 95: 599-602.
- 81) Nilsson S, et al.:*Contraception* 1978; 17: 131-139.(PMID:630883)
- 82) Wong YK, et al.:*Br Med J*, 1971; 4: 403-404.(PMID:5166361)
- 83) Madhavapeddi R, et al.:*Contraception* 1985; 32: 437-443.(PMID:4085247)
- 84) van derVange N, et al.:*Contraception* 1990; 41(4): 345-352.(PMID:2139843)
- 85) 野口寛, 日産婦誌 1988; 40: 14-20.
- 86) Schatz DL, et al.:*Can Med Assoc J.* 1968; 99: 882-886.(PMID:4177069)
- 87) Position Statement. CPMP concludes it's assessment of 'Third generation' Combined Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism, 2001
- 88) J.C.Dinger, et al.:*Contraception.*2007; 75(5):344-354.(PMID:17434015)
- 89) Dinger J, et al.:*Eur J Contracept Reprod Health Care.*2010;94(4 Suppl 1):S3.
- 90) Becker TM, et al.:*Int J Epidemiol.* 1994; 23: 913-922.(PMID:7860171)
- 91) 永井宣隆:臨婦産 1997; 51: 429-436.
- 92) Rooks JB, et al.:*JAMA* 1979; 242: 644-648.(PMID:221698)
- 93) Mays ET, et al.:*Semin Liver Dis.* 1984; 4: 147-157.(PMID:6087460)
- 94) Forman D, et al.:*Br Med J.* 1986; 292: 1357-1361.(PMID:3011186)
- 95) Jungers P, et al.:*Arthritis Rheum.* 1982; 25: 618-623.(PMID:7092961)
- 96) Hoorntje SJ, et al. *Ann Intern Med.* 1981; 94(3): 355-357.(PMID:7013594)
- 97) 今釜秀一他:臨床眼科 1987; 41: 751-753.
- 98) Tobia AJ, et al.:基礎と臨床 1990; 24: 4809-4840.
- 99) 常見邦順他:基礎と臨床 1990; 24: 4629-4642.
- 100) 鮫島秀暢他:基礎と臨床 1990; 24: 4643-4661.
- 101) 常見邦順他:基礎と臨床 1990; 24: 4663-4686.
- 102) 常見邦順他:基礎と臨床 1990; 24: 4687-4716.
- 103) 常見邦順他:基礎と臨床 1990; 24: 4717-4735.
- 104) 常見邦順他:基礎と臨床 1990; 24: 4737-4756.

- 105) 釜田悟他:基礎と臨床 1990; 24: 4757-4766.
- 106) 常見邦順他:基礎と臨床 1990; 24: 4767-4780.
- 107) 大西瑞男他: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

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

#### (1) 粉砕

正しく服用していただくため、添付の紙製ホルダーに PTP シートをセットしての使用を勧めている薬剤であり、錠剤を粉砕することはお勧めできない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

経管投与での使用は、想定しにくい薬剤と考えている。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし