

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

経口避妊剤	
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	
ラベルフィーユ[®]21錠	
ラベルフィーユ[®]28錠	
Labellefilie [®] tablets	

剤形	錠剤（糖衣錠）				
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師の処方箋により使用すること）				
規格・含量	販売名	色調	錠数	規格・含量（1錠中）	
				レボノルゲストレル	日局エチニルエストラジオール
	ラベルフィーユ21錠/28錠 共通	赤褐色	6	0.050mg	0.030mg
		白色	5	0.075mg	0.040mg
ラベルフィーユ28錠のみ	淡黄褐色	10	0.125mg	0.030mg	
	赤色 （プラセボ錠）	7	含有せず		
一般名	和名：レボノルゲストレル（JAN）、エチニルエストラジオール（JAN） 洋名：Levonorgestrel（JAN, INN）、Ethinylestradiol（JAN, INN）				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年2月15日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 発売年月日：2012年6月26日				
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社				
医薬情報担当者の 連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：				
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土日 祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fuji-pharma.jp/home				

本 IF は、2023年7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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が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、IF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

IF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。IF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IF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、IFを利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	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
2. 製品の治療学的特性	1	5. 重要な基本的注意とその理由	29
3. 製品の製剤学的特性	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	7. 相互作用	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	8. 副作用	34
6. RMP の概要	1	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
II. 名称に関する項目	2	10. 過量投与	35
1. 販売名	2	11. 適用上の注意	35
2. 一般名	2	12. その他の注意	35
3. 構造式又は示性式	2	IX. 非臨床試験に関する項目	36
4. 分子式及び分子量	2	1. 薬理試験	36
5. 化学名（命名法）又は本質	2	2. 毒性試験	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	X. 管理的事項に関する項目	37
III. 有効成分に関する項目	3	1. 規制区分	37
1. 物理化学的性質	3	2. 有効期間	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	3. 包装状態での貯法	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	4. 取扱い上の注意	37
IV. 製剤に関する項目	4	5. 患者向け資材	37
1. 剤形	4	6. 同一成分・同効薬	37
2. 製剤の組成	5	7. 国際誕生年月日	37
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	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	37
4. 力価	5	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加之年月日及びその内容	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	11. 再審査期間	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	12. 投薬期間制限に関する情報	38
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	13. 各種コード	38
9. 溶出性	7	14. 保険給付上の注意	38
10. 容器・包装	16	X I. 文献	39
11. 別途提供される資材類	17	1. 引用文献	39
12. その他	17	2. その他の参考文献	39
V. 治療に関する項目	18	X II. 参考資料	40
1. 効能又は効果	18	1. 主な外国での発売状況	40
2. 効能又は効果に関連する注意	18	2. 海外における臨床支援情報	40
3. 用法及び用量	18	X III. 備考	41
4. 用法及び用量に関連する注意	18	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	41
5. 臨床成績	19	2. その他の関連資料	41
VI. 薬効薬理に関する項目	21		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21		
2. 薬理作用	21		
VII. 薬物動態に関する項目	22		
1. 血中濃度の推移	22		
2. 薬物速度論的パラメータ	26		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26		
4. 吸収	26		
5. 分布	26		
6. 代謝	27		
7. 排泄	27		
8. トランスポーターに関する情報	27		
9. 透析等による除去率	27		
10. 特定の背景を有する患者	27		
11. その他	27		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	28		
冒頭の注意事項	28		
1. 警告内容とその理由	28		
2. 禁忌内容とその理由	28		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

第2世代の合成黄体ホルモンであるレボノルゲストレルは、第1世代の黄体ホルモンに比べて黄体ホルモン活性が高く、また、卵胞ホルモン活性を持たないという特徴を有する。ラベルフィーユ21錠、ラベルフィーユ28錠は、黄体ホルモンとしてこのレボノルゲストレル、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオールを含有する三相性低用量経口避妊薬であり、富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発し、薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定し、加速試験、生物学的同等性試験を実施した。2012年2月に製造販売承認を取得し、同年6月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- 1投与周期中に黄体ホルモン濃度を3段階で増加させる三相性の製剤である。（「IV.2 製剤の組成」の項参照）
- 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。主な副作用として、血栓症が報告されている。（「VIII.8 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 赤褐色錠、白色錠、淡黄褐色錠からなる21錠タイプと赤色のプラセボ錠7錠も含む28錠タイプがある。（「IV.1 剤形」の項参照）

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、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として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

(2023年7月時点)

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

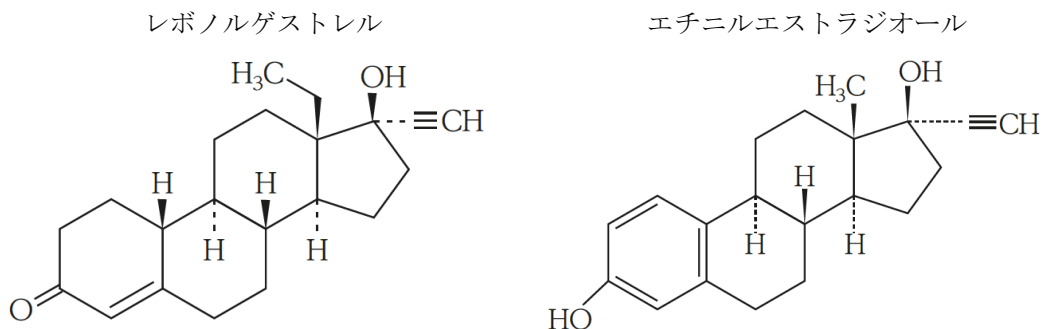
1. 販売名

- (1) 和名：ラベルフィーユ[®]21錠、ラベルフィーユ[®]28錠
- (2) 洋名：Labellefilie[®] tablets
- (3) 名称の由来：フランス語で美しい少女 (belle fille) に定冠詞「ラ」を冠して名付けられた。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)：レボノルゲストレル(JAN)、エチニルエストラジオール(JAN)
- (2) 洋名 (命名法)：Levonorgestrel (JAN, INN)、Ethinylestradiol (JAN, INN)
- (3) ステム (stem)：レボノルゲストレル ステロイド、黄体ホルモン -gest-
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



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
レボノルゲストレル	$C_{21}H_{28}O_2$	312.45
エチニルエストラジオール	$C_{20}H_{24}O_2$	296.40

5. 化学名 (命名法) 又は本質

レボノルゲストレル

(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

エチニルエストラジオール

19-Nor-17 α -pregna-1, 3, 5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：LNG (レボノルゲストレル)、EE (エチニルエストラジオール)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

	レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
(1) 外観・性状	白色の結晶又は結晶性の粉末である。	白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
(2) 溶解性	テトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。	ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。
(3) 吸湿性	該当資料なし	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点 235～241℃	融点 180～186℃ 又は 142～146℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	比旋光度 [α] _D ²⁰ : -30～-35° (乾燥後, 0.2g, クロロホルム, 10mL, 100mm)	比旋光度 [α] _D ²⁰ : -26～-31° (乾燥後, 0.1g, ピリジン, 25mL, 200mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
(1) ステロイドのエタノール硫酸呈色反応	(1) ステロイドのエタノール硫酸呈色反応
(2) 紫外可視吸光度測定法	(2) 安息香酸エチニルエストラジオールの融点
(3) 赤外吸収スペクトル測定法	

<定量法>

レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
水酸化ナトリウム液による電位差滴定法	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




ラベルフィーユ 21 錠：

赤褐色錠（6 錠）、白色錠（5 錠）及び淡黄褐色錠（10 錠）の 3 種類の糖衣錠からなる 21 錠の製剤である。

ラベルフィーユ 28 錠：

赤褐色錠（6 錠）、白色錠（5 錠）、淡黄褐色錠（10 錠）及び赤色錠（7 錠）の 4 種類の糖衣錠からなる 28 錠の製剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ラベルフィーユ 21 錠/28 錠共通			ラベルフィーユ 28 錠のみ
錠数		6 錠	5 錠	10 錠	7 錠
色調		赤褐色	白色	淡黄褐色	赤色
剤形		糖衣錠			
外形					
大きさ	直径	5.8mm			
	厚さ	3.6mm			
	質量	90.0mg			

(3) 識別コード

錠剤及び PTP に記載していない。

(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		ラベルフィーユ 21錠/28錠共通			ラベルフィーユ 28錠のみ
色調・剤形		赤褐色 糖衣錠	白色 糖衣錠	淡黄褐色 糖衣錠	赤色 糖衣錠 (プラセボ錠)
有効成分	レボノルゲストレル (1錠中)	0.050mg	0.075mg	0.125mg	含有せず
	日局 エチニルエストラ ジオール (1錠中)	0.030mg	0.040mg	0.030mg	
添加物		トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、タルク、酸化チタン、アラビアゴム末、沈降炭酸カルシウム、白糖、サラシミツロウ、カルナウバロウ			
		ヒプロメ ース、マク ロ ゴ ー ル 6000、三二酸 化鉄、黄色三 二酸化鉄	ヒプロメ ロース、マ クロゴ ール 6000	ヒプロメ ロース、 マクロゴ ー ル 6000、黄 色三二酸 化鉄	赤色 102号

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

(1) 加速試験¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、ラベルフィーユ 21 錠、ラベルフィーユ 28 錠及びラベルフィーユ 28 錠（プラセボ錠）は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

ラベルフィーユ 21 錠、28 錠 赤褐色糖衣錠の安定性試験結果

		0 ヶ月時	1 ヶ月 経過時	3 ヶ月 経過時	6 ヶ月 経過時
性状		赤褐色の糖衣錠であった			
確認試験 (1)		適合	-	-	適合
確認試験 (2)		適合	-	-	適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験		適合	-	-	適合
溶出率 (%)	レボノルゲストレル	適合	適合	適合	適合
	エチニルエストラジオール	適合	適合	適合	適合
定量値 (%)	レボノルゲストレル	98.63	97.66	98.67	97.83
	エチニルエストラジオール	98.49	96.85	97.71	97.86

ラベルフィーユ 21 錠、28 錠 白色糖衣錠の安定性試験結果

		0 ヶ月時	1 ヶ月 経過時	3 ヶ月 経過時	6 ヶ月 経過時
性状		白色の糖衣錠であった			
確認試験 (1)		適合	-	-	適合
確認試験 (2)		適合	-	-	適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験		適合	-	-	適合
溶出率 (%)	レボノルゲストレル	適合	適合	適合	適合
	エチニルエストラジオール	適合	適合	適合	適合
定量値 (%)	レボノルゲストレル	98.37	99.31	98.93	98.17
	エチニルエストラジオール	98.54	98.16	97.61	97.41

ラベルフィーユ 21 錠、28 錠 淡黄褐色糖衣錠の安定性試験結果

		0 ヶ月時	1 ヶ月 経過時	3 ヶ月 経過時	6 ヶ月 経過時
性状		淡黄褐色の糖衣錠であった			
確認試験 (1)		適合	-	-	適合
確認試験 (2)		適合	-	-	適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験		適合	-	-	適合
溶出率 (%)	レボノルゲストレル	適合	適合	適合	適合
	エチニルエストラジオール	適合	適合	適合	適合
定量値 (%)	レボノルゲストレル	99.41	98.92	98.71	98.80
	エチニルエストラジオール	98.49	97.67	96.77	96.95

ラベルフィーユ 28 錠 赤色糖衣錠（プラセボ錠）の安定性試験結果

	0 ヶ月時	1 ヶ月 経過時	3 ヶ月 経過時	6 ヶ月 経過時
性状	赤色の糖衣錠であった			
確認試験 ^{注5)}	適合	-	-	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合

—：試験無し

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出挙動における類似性²⁾

ラベルフィーユ錠の医薬品製造承認申請にあたり、標準製剤と本剤を試験製剤とし、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）に従い生物学的同等性試験を実施した。

試験法：日局 一般試験法 溶出試験法第 2 法（パドル法）

回転数：毎分 50 及び 100 回転

（赤褐色及び白色糖衣錠は pH5.0、淡黄褐色糖衣錠のみ pH4.0）

温度：37±0.5℃

試験液量：900mL

試験液：日本薬局方の溶出試験第 1 液（pH1.2）

薄めた McIlvaine の緩衝液

（赤褐色及び白色糖衣錠は pH5.0、淡黄褐色糖衣錠のみ pH4.0）

日本薬局方の溶出試験第 2 液（pH6.8）

水（日本薬局方 精製水）

ベッセル数：各 12 ベッセル

測定方法：紫外可視吸光度測定法及び液体クロマトグラフィー

結果：赤褐色糖衣錠については、LNG について、50 回転 (pH6.8, 水)、EE について、50 回転 (pH5.0, pH6.8, 水) の試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たさなかった。

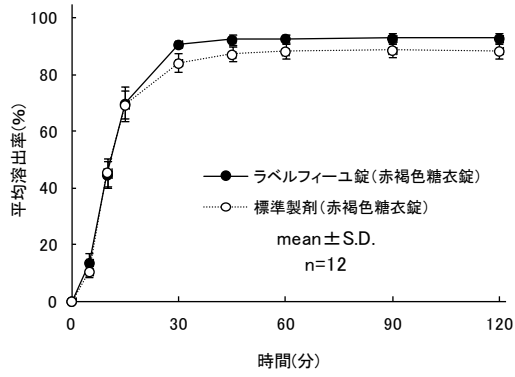
白色糖衣錠については、LNG について、50 回転 (水)、EE について、50 回転 (pH6.8, 水) の試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たさなかった。淡黄褐色糖衣錠については、LNG について、50 回転 (pH6.8, 水)、EE について、50 回転 (pH6.8, 水) の試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たさなかった。

その他の条件に関して、両製剤の溶出率はいずれの試験条件についても「生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の類似性の判定基準を満たした。

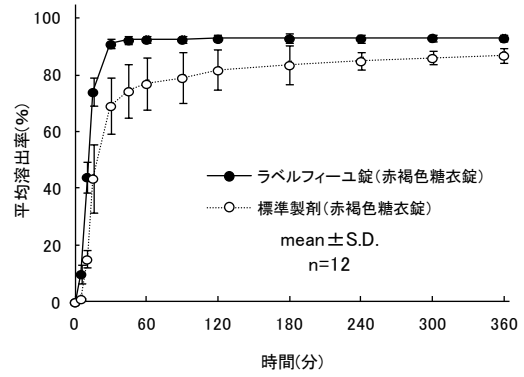
なお、今回、判定基準を満たさなかった試験条件に関して、本剤は内服製剤であることから生体内では通常胃での崩壊が起こり、その後体内に吸収されと考えられる。即ち、本剤と標準製剤の溶出挙動は pH1.2 において類似性の判定基準を満たしており、胃での崩壊は同様であると予想される。

このことから、両製剤は溶出試験においても同等であると判断した。

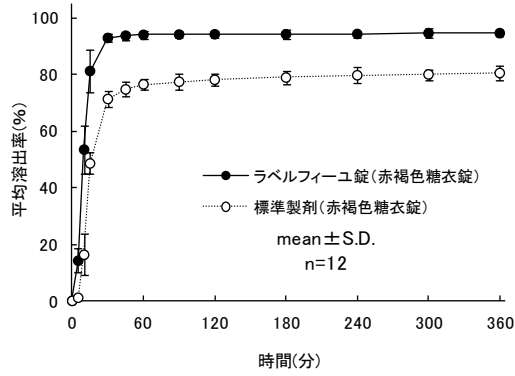
赤褐色糖衣錠におけるレボノルゲストレルに関する溶出挙動



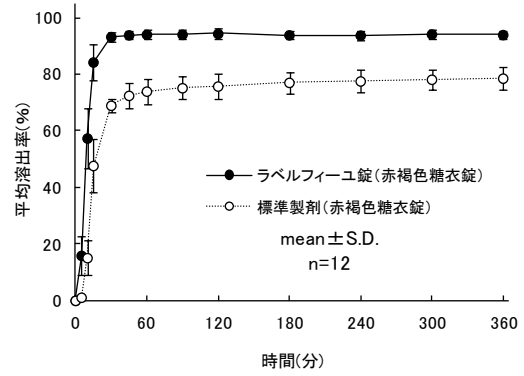
溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)



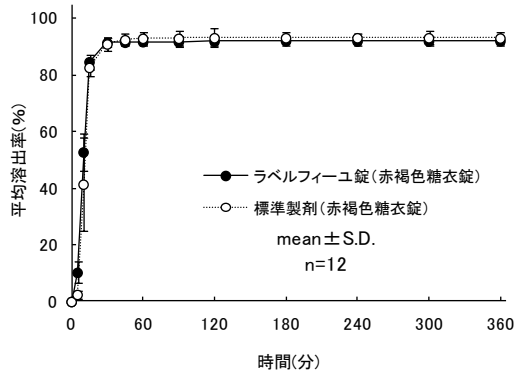
溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)



溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

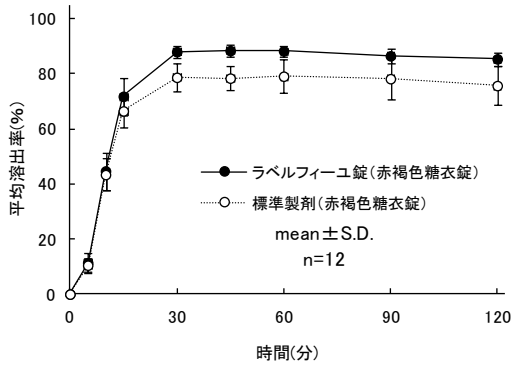


溶出試験結果 (水, 50rpm)

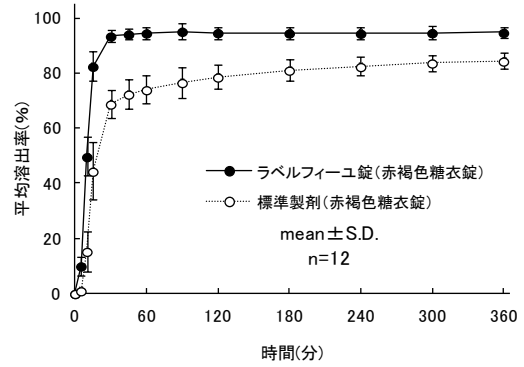


溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

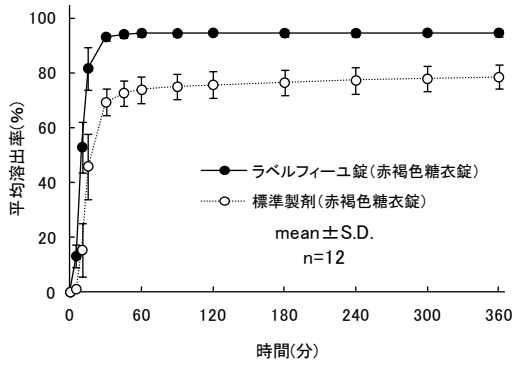
赤褐色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールに関する溶出挙動



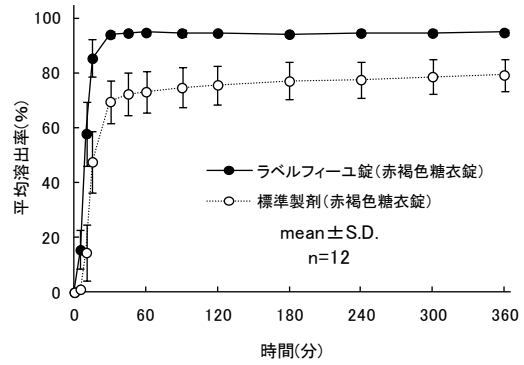
溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)



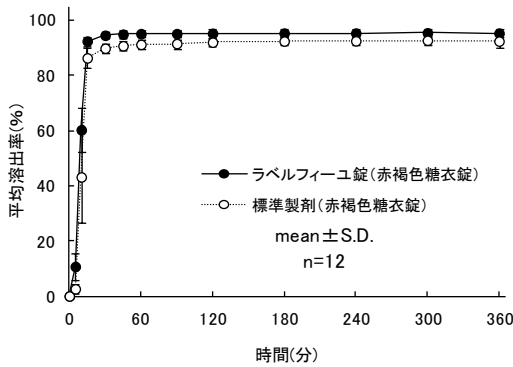
溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)



溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

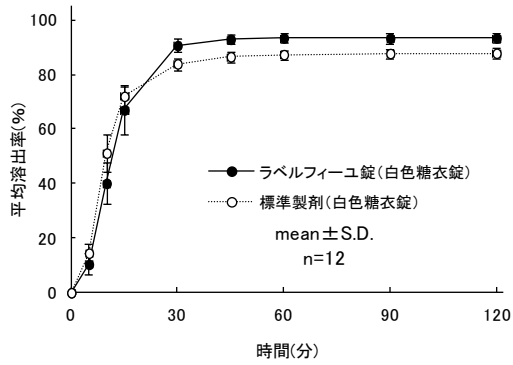


溶出試験結果 (水, 50rpm)

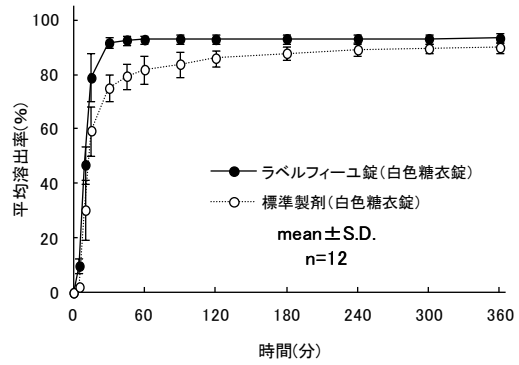


溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

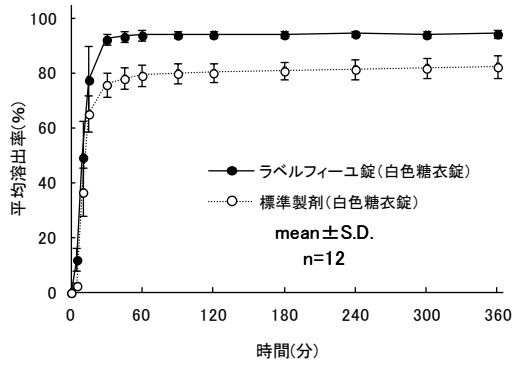
白色糖衣錠におけるレボノルゲストレルに関する溶出挙動



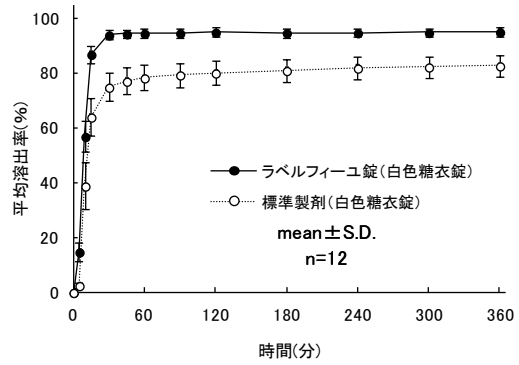
溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)



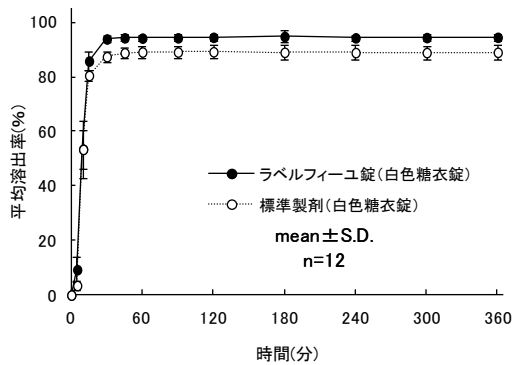
溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)



溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

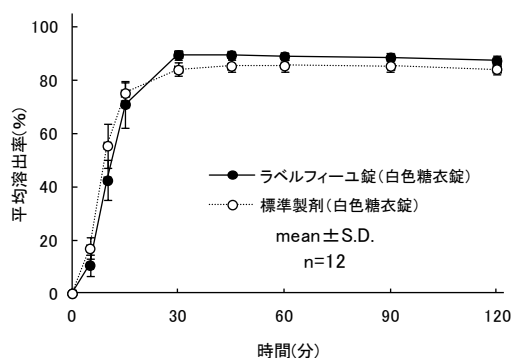


溶出試験結果 (水, 50rpm)

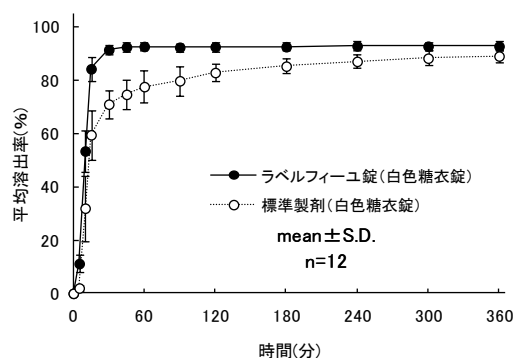


溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

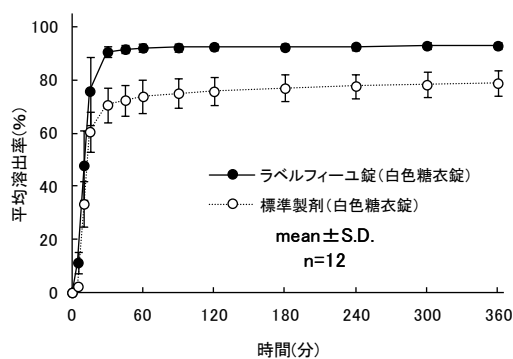
白色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールに関する溶出挙動



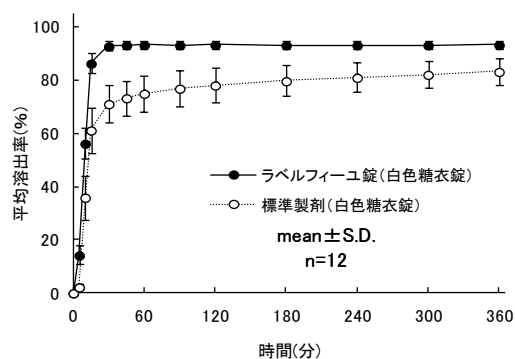
溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)



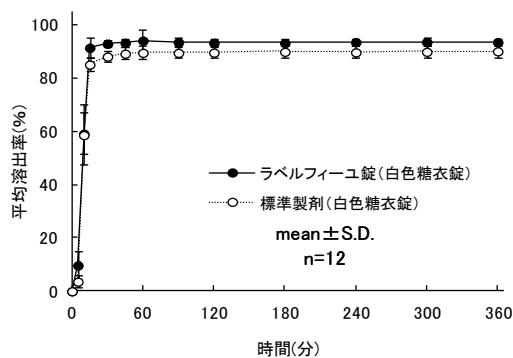
溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)



溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

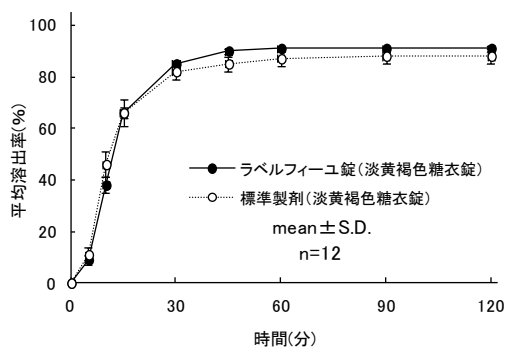


溶出試験結果 (水, 50rpm)

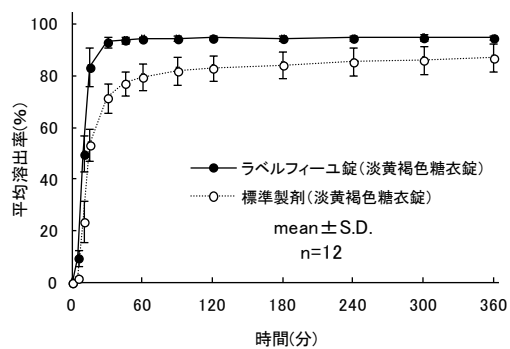


溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

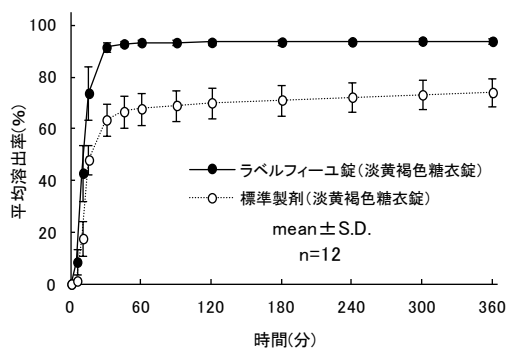
淡黄褐色糖衣錠におけるレボノルゲストレルに関する溶出挙動



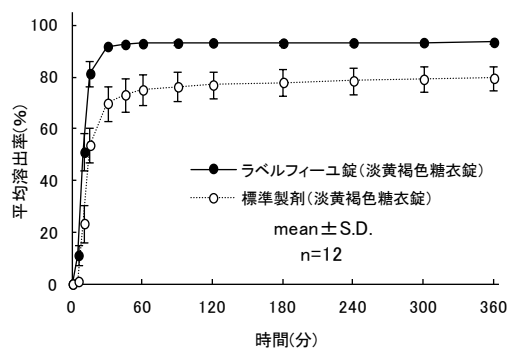
溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)



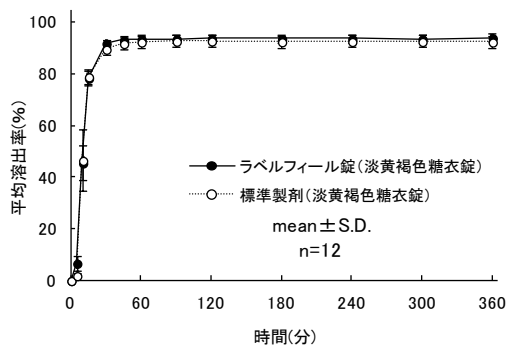
溶出試験結果 (pH4.0, 50rpm)



溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

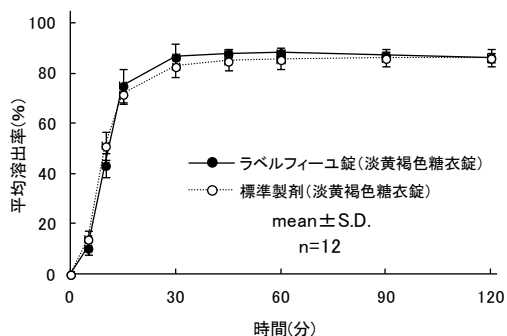


溶出試験結果 (水, 50rpm)

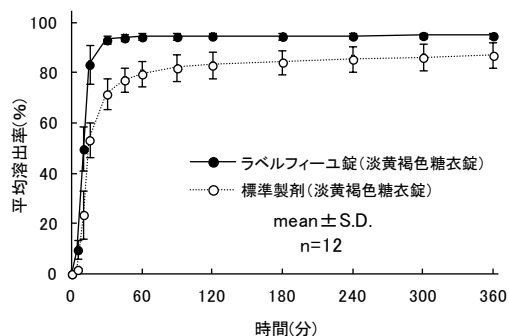


溶出試験結果 (pH4.0, 100rpm)

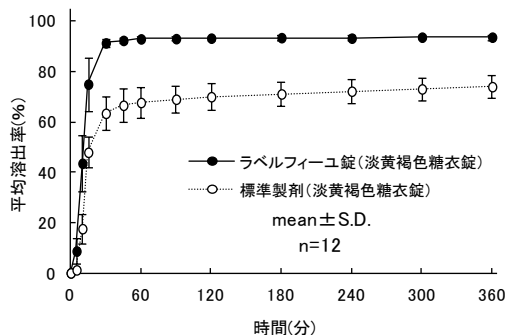
淡黄褐色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールに関する溶出挙動



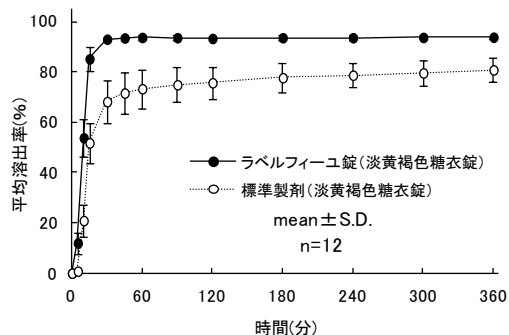
溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)



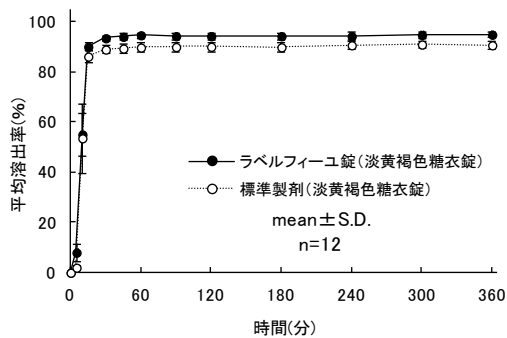
溶出試験結果 (pH4.0, 50rpm)



溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)



溶出試験結果 (水, 50rpm)



溶出試験結果 (pH4.0, 100rpm)

表. 赤褐色糖衣錠におけるレボノルゲストレルにおける溶出試験の判定結果

回転数 (回転/ 分)	試験液	ガイドラインの 判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)	判定	
					(±%)	下限~上限			
50	pH1.2	②	10	45.6	±15%以内	30.6~60.6	44.7	適合	
			30	84.2		69.2~99.2	90.8		
50	pH5.0	③, a	15	43.6	±15%以内	28.6~58.6	74.1	適合	
			240	85.0		70.0~100	93.0		f2: 47.1
50	pH6.8	③, b	15	48.6	±12%以内	36.6~60.6	81.3	f2: 28.5	不適
50	水	③, b	15	47.7	±12%以内	35.7~59.7	84.3	f2: 25.9	不適
100	pH5.0	②	10	41.5	±15%以内	26.5~56.5	52.9	適合	
			15	82.8		67.8~97.8	84.8		

表. 赤褐色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールにおける溶出試験の判定結果

回転数 (回転/ 分)	試験液	ガトリンの 判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)		判定
					(±%)	下限～上限			
50	pH1.2	③, b	10	43.4	±12%以内	31.4～55.4	44.7		適合
50	pH5.0	③, b	15	44.4	±12%以内	32.4～56.4	82.5	f2: 27.1	不適
50	pH6.8	③, b	15	46.0	±12%以内	34.0～58.0	81.8	f2: 26.9	不適
50	水	③, b	15	47.6	±12%以内	35.6～59.6	85.4	f2: 25.4	不適
100	pH5.0	①	15	86.4	85%以上		92.5		適合

表. 白色糖衣錠におけるレボノルゲストレルにおける溶出試験の判定結果

回転数 (回転/ 分)	試験液	ガトリンの 判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)		判定
					(±%)	下限～上限			
50	pH1.2	③, a	10	51.2	±15%以内	36.2～66.2	40.1		適合
			45	86.5		71.5～101.5	92.9		
50	pH5.0	③, a	10	30.3	±15%以内	15.3～45.3	46.9	f2:	適合
			120	86.0		71.0～101.0	92.9	46.9	
50	pH6.8	③, b	10	36.7	±12%以内	24.7～48.7	49.4	f2: 47.8	適合
50	水	③, b	10	38.9	±12%以内	26.9～50.9	57.0	f2: 35.2	不適
100	pH5.0	③, a	10	53.4	±15%以内	38.4～68.4	53.5		適合
			30	87.4		72.4～102.4	93.9		

表. 白色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールにおける溶出試験の判定結果

回転数 (回転/ 分)	試験液	ガトリンの 判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)		判定
					(±%)	下限～上限			
50	pH1.2	③, a	10	55.5	±15%以内	40.5～70.5	42.5		適合
			60	85.6		70.6～100.6	89.1		
50	pH5.0	③, a	10	32.0	±15%以内	17.0～47.0	53.5	f2:	適合
			180	85.4		70.4～100.4	92.7	45.3	
50	pH6.8	③, b	10	33.4	±12%以内	21.4～45.4	47.9	f2: 39.2	不適
50	水	③, b	10	35.9	±12%以内	23.9～47.9	56.2	f2: 33.0	不適
100	pH5.0	①	15	85.2	85%以上		91.5		適合

表. 淡黄褐色糖衣錠におけるレボノルゲストレルにおける溶出試験の判定結果

回転数 (回転/ 分)	試験液	ガトリンの 判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)		判定
					(±%)	下限～上限			
50	pH1.2	③, a	10	45.5	±15%以内	30.5～60.5	37.8		適合
			45	85.4		70.4～100.4	89.5		
50	pH4.0	③, a	15	46.9	±15%以内	31.9～61.9	69.6	f2:	適合
			240	85.2		70.2～100.2	93.9	48.0	
50	pH6.8	③, b	15	49.4	±12%以内	37.4～61.4	73.8	f2: 31.6	不適
50	水	③, b	15	53.7	±12%以内	41.7～65.7	81.4	f2: 31.4	不適
100	pH4.0	②	10	46.6	±15%以内	31.6～61.6	45.6		適合
			30	89.7		74.7～104.7	92.0		

表. 淡黄褐色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールにおける溶出試験の判定結果

回転数 (回転/ 分)	試験液	ガイドラインの 判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)		判定
					(±%)	下限～上限			
50	pH1.2	③, a	15	51.1	±15%以内	36.1～66.1	43.4		適合
			45	84.9		69.9～99.9	87.9		
50	pH4.0	③, a	15	53.4	±15%以内	38.4～68.4	83.5	f2:	適合
			240	85.6		70.6～100.6	94.8	46.6	
50	pH6.8	③, b	15	48.0	±12%以内	36.0～60.0	75.1	f2: 29.8	不適
50	水	③, b	15	51.8	±12%以内	39.8～63.8	85.2	f2: 27.9	不適
100	pH4.0	①	15	86.2	85%以上		90.1		適合

【参考】同等性ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」）

- ① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
- ② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
- ③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合
以下のいずれかの基準に適合する。
 - a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85% 以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
 - b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
 - c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

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
〈ラベルフィーユ 21 錠〉: 210 錠 [21 錠 (PTP) × 10]
〈ラベルフィーユ 28 錠〉: 280 錠 [28 錠 (PTP) × 10]
- (3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質

外箱：紙

ピロー包装：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

PTPシート：塩化ビニル・アルミニウムラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
避妊

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
経口避妊剤使用開始1年間の飲み忘れを含めた一般的使用における失敗率は9%との報告がある。[17.3 参照]。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈ラベルフィーユ 21錠〉
1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（赤褐色糖衣錠から開始する）21日間連続投与し、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。
〈ラベルフィーユ 28錠〉
1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（赤褐色糖衣錠から開始する）28日間連続投与する。
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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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
7.1 毎日一定の時刻に服用させること。
7.2 服用開始日
経口避妊剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、飲みはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用させること。
7.3 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。万一飲み忘れがあった場合（28錠製剤の赤色糖衣錠を除く）、翌日までに気付いたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。
2日以上連続して飲み忘れがあった場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。なお、飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。
7.4 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合
7.4.1 21錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合
前に服用していた薬剤をすべて服用し、7日間の休薬の後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。
7.4.2 28錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合
前に服用していた薬剤をすべて服用後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

避妊を希望する女性を対象とした国内一般臨床試験及び長期投与試験で、投与1周期以上の総計924例（13862周期）で避妊効果が評価された。飲み忘れがあったのは362例（943周期）であり、このうち3錠以上を飲み忘れた4例で妊娠が認められた。

薬剤効果不十分による妊娠例は認められなかった^{3) -5)}。

955例中486例（50.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心281件（29.4%）、乳房緊満感181件（19.0%）、頭痛143件（15.0%）、嘔吐100件（10.5%）、下腹部痛62件（6.5%）等であった。周期数では13943周期中、1746周期（12.5%）に副作用が認められた。周期数別副作用の発現頻度は、1周期では38.7%、6周期では12.7%、12周期では8.7%で周期が進むにつれて減少した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当しない

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

17.3 その他

各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）は以下のとおりである⁶⁾。[5. 参照]

方法	理想的な使用 ^{※1} (%)	一般的な使用 ^{※2} (%)
経口避妊剤	0.3	9
レボノルゲストレル放出 IUS	0.2	0.2
銅付加 IUD	0.6	0.8
コンドーム	2	18
リズム法	0.4~5	24
女性避妊手術	0.5	0.5
男性避妊手術	0.10	0.15
避妊せず	85	85

IUS：子宮内システム IUD：子宮内避妊用具

※1：選んだ避妊法を正しく続けて使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合

※2：選んだ避妊法を使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合（経口避妊剤については、飲み忘れを含めた場合の失敗率）

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

レボノルゲストレル：ノルゲストレル、ノルエチステロンなど

エチニルエストラジオール：エストラジオールなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠は排卵抑制作用を主作用とし、子宮内膜変化による着床阻害作用及び頸管粘液変化による精子通過阻害作用等により避妊効果を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 排卵抑制作用

健康女性（8例）でレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠投与前周期及び投与周期の血清ホルモン動態を検討した。いずれの症例においても、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）のピークは投与周期に消失した。また、エストラジオールの典型的な2峰性パターン、排卵後のプロゲステロンの上昇も投与周期において抑制され、排卵は抑制されていた⁷⁾。

18.3 子宮内膜の性状変化による着床阻害作用

健康女性（28例）でレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠投与中に子宮内膜診を行った。その組織像は周期的な変化が認められたが、正常周期のものとは異なっていた⁸⁾。

18.4 子宮頸管粘液の変化による精子通過阻害作用

健康女性（6例）でレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠投与中の子宮頸管粘液を調べた。投与中の電子顕微鏡像は黄体期と類似の構造を示し、分泌量も少なく非常に粘性が高かった。また、精子通過性は抑制されていた⁹⁾。

(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：

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 連続投与

健康女性（8名）に月経第1日より21日間連続経口投与したとき、21日目におけるレボノルゲストレルの血中濃度は、投与1.3時間後に最高値6.18ng/mLを示したのち、22.1時間の半減期で低下した。なお、エチニルエストラジオールは、投与1.6時間後に最高血中濃度121.5pg/mLを示し、半減期は11.2時間であった。

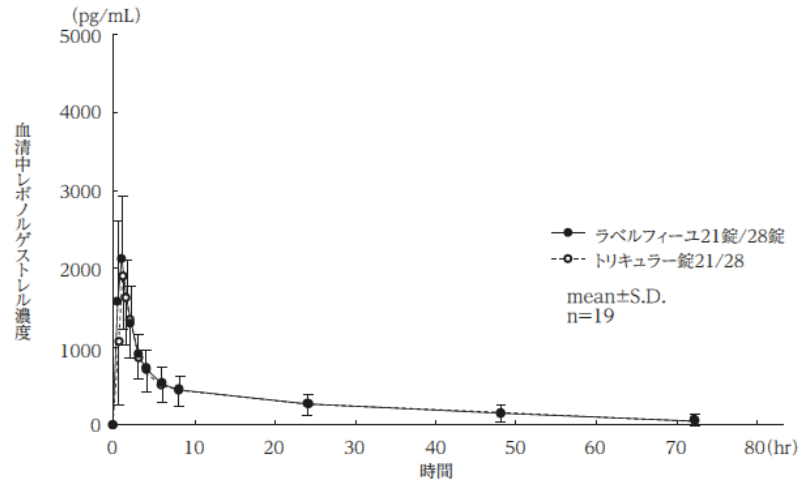
連続投与によるレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの蓄積はほとんどないものと考えられる⁷⁾。

16.1.2 生物学的同等性試験

(1) 赤褐色糖衣錠

ラベルフィーユ21錠及びラベルフィーユ28錠（赤褐色糖衣錠）とトリキュラー錠21及びトリキュラー錠28を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（レボノルゲストレル0.05mg、エチニルエストラジオール0.03mg）健康成人女性に単回経口投与し、血清中のレボノルゲストレル濃度及びエチニルエストラジオール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁰⁾。

1) レボノルゲストレル



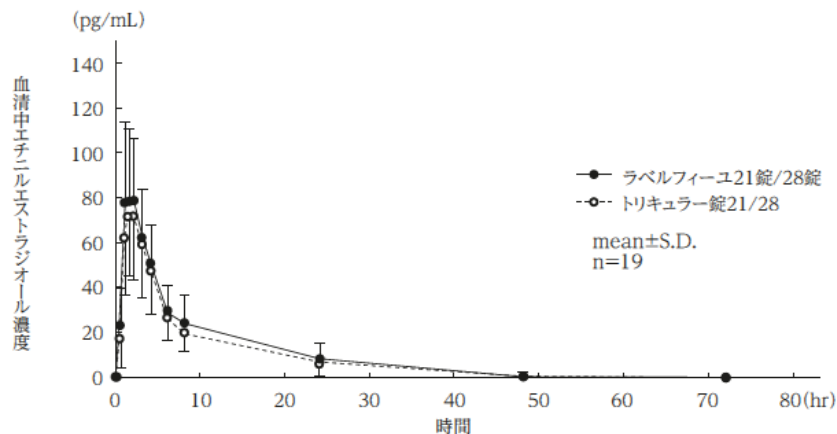
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→t} (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラベルフィーユ21錠/28錠	20565.634 ±9530.767	2280.10±772.11	1.03±0.59	27.73±8.62
トリキュラー錠21/28	20873.050 ±9353.071	2002.13±641.23	1.05±0.33	29.22±7.54

(mean±S. D., n=19)

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

2) エチニルエストラジオール



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→t} (pg · hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ラベルフィーユ 21 錠/28 錠	735.1682 ±392.4770	87.414 ±35.592	1.50 ± 0.41	9.42 ± 5.01
トリキュラー 錠 21/28	649.0037 ±319.3338	76.426 ±28.347	1.66 ± 0.47	9.74 ± 4.95

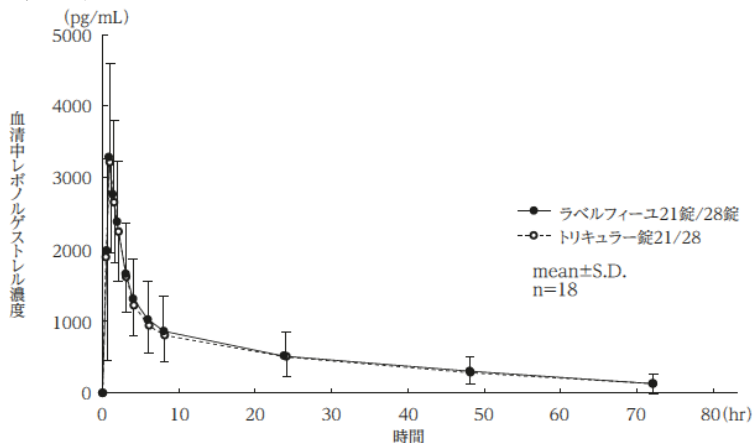
(mean ± S. D., n=19)

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

(2) 白色糖衣錠

ラベルフィーユ 21 錠及びラベルフィーユ 28 錠 (白色糖衣錠) とトリキュラー錠 21 及びトリキュラー錠 28 を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (レボノルゲストレル 0.075mg、エチニルエストラジオール 0.04mg) 健康成人女性に単回経口投与し、血清中のレボノルゲストレル濃度及びエチニルエストラジオール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 C_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁰⁾。

1) レボノルゲストレル

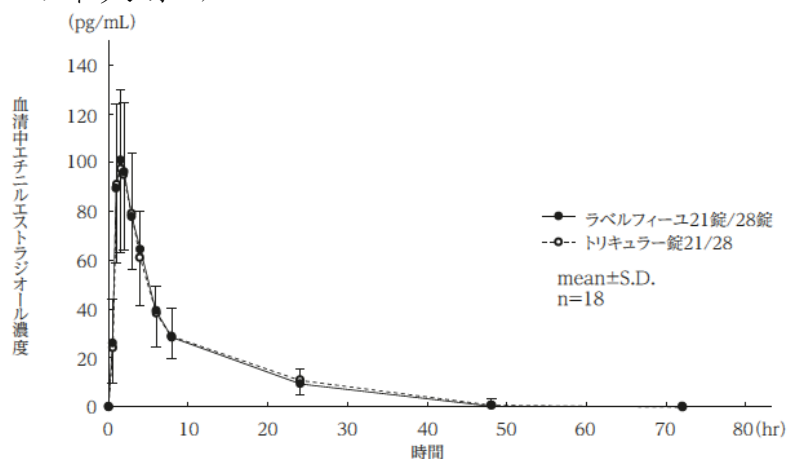


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→t} (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラベルフィーユ 21錠/28錠	39161.082 ±22221.953	3322.22±1299.02	0.97±0.21	26.50±9.15
トリキュラー錠 21/28	37494.315 ±17130.198	3319.58±1363.13	1.08±0.31	29.98±10.40

(mean±S.D., n=18)

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

2) エチニルエストラジオール



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→t} (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラベルフィーユ 21錠/28錠	884.4647 ±263.5204	105.389 ±31.421	1.67±0.34	9.45±2.99
トリキュラー錠 21/28	914.4447 ±336.8938	100.860 ±33.988	1.64±0.41	10.68±3.75

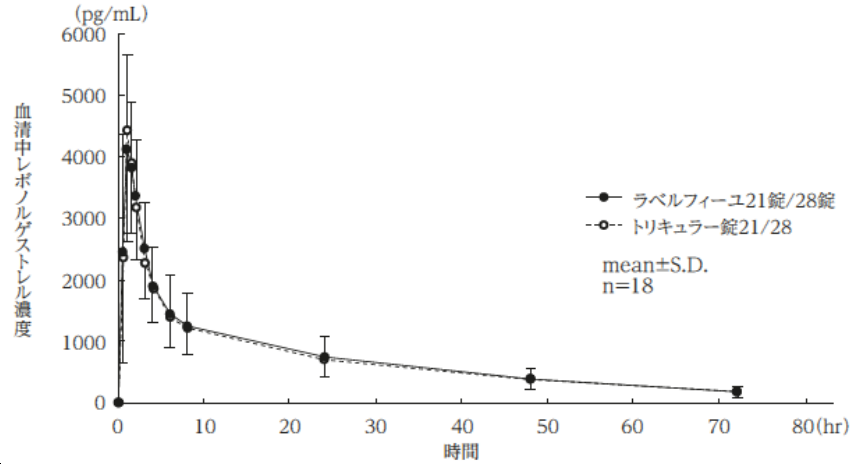
(mean±S.D., n=18)

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

(3) 淡黄褐色糖衣錠

ラベルフィーユ 21錠及びラベルフィーユ 28錠（淡黄褐色糖衣錠）とトリキュラー錠 21及びトリキュラー錠 28を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（レボノルゲストレル 0.125mg、エチニルエストラジオール 0.03mg）健康成人女性に単回経口投与し、血清中のレボノルゲストレル濃度及びエチニルエストラジオール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁰⁾。

1) レボノルゲストレル

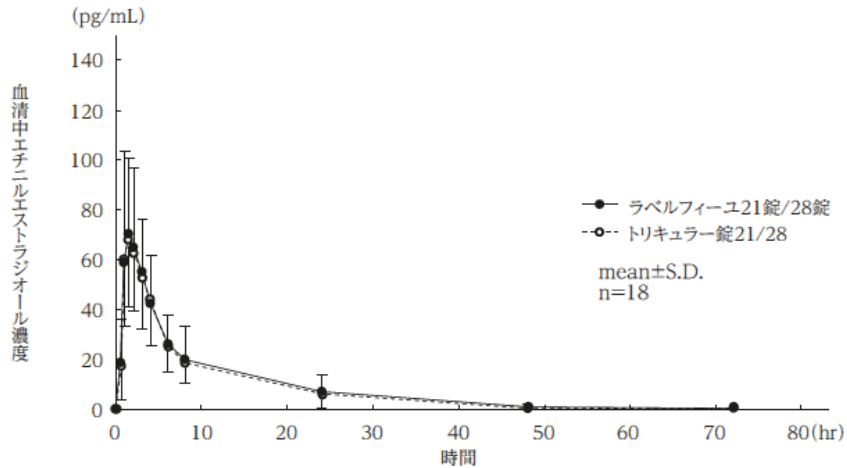


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→t} (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラベルフィーユ 21 錠/28 錠	53697.536 ±20805.210	4461.80 ± 1372.40	1.25 ± 0.43	24.88 ± 5.73
トリキュラー 錠 21/28	51963.367 ±17534.882	4530.57 ± 1225.52	1.11 ± 0.32	25.42 ± 6.91

(mean ± S.D., n=18)

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

2) エチニルエストラジオール



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→t} (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラベルフィーユ 21 錠/28 錠	644.2553 ±378.0329	71.036 ±22.408	1.53 ± 0.27	10.25 ± 6.00
トリキュラー 錠 21/28	586.0424 ±280.9568	69.261 ±22.009	1.58 ± 0.46	9.25 ± 6.52

(mean ± S.D., n=18)

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

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(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
該当資料なし

5. 分布
(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(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

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
代謝部位：肝臓

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(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：
該当資料なし

(2) 排泄率：
該当資料なし

(3) 排泄速度：
該当資料なし

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

冒頭の注意事項

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

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女性
- 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. 8-8. 10 参照]
- 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. 8、8. 10 参照]
- 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 [血液凝固能が増進され、これらの症状が増悪することがある。] [11. 1. 1 参照]
- 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. 6、9. 1. 1、9. 1. 5、11. 1. 1 参照]
- 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]
- 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]
- 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]
- 2.9 血栓性素因のある女性 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [11. 1. 1 参照]
- 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]
- 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 [血液凝固能が増進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。] [8. 5、11. 1. 1 参照]
- 2.12 重篤な肝障害のある患者 [9. 3. 1 参照]
- 2.13 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]
- 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]
- 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]
- 2.16 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]
- 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。]
- 2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9. 4. 1、9. 4. 3、9. 5. 1 参照]
- 2.19 授乳婦 [9. 6 参照]
- 2.20 骨成長が終了していない可能性がある女性 [骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

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」の項を参照すること。

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」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

緊急対応を要する血栓症の主な症状

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

本剤服用者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.1 参照]

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

8.3 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

8.4 本剤服用者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[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。

8.5 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[2.11、11.1.1 参照]

8.6 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增大するとの報告がある。従って、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照]

8.7 本剤の投与にあたっては服用者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。また、投与中は6ヵ月ごとの検診を行うこと。

8.8 本剤投与開始前及び投与中は、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.2 参照]

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

8.10 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、膣細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

- | |
|--|
| <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 40歳以上の女性（ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）
一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[2.5、8.6、11.1.1参照]</p> <p>9.1.2 子宮筋腫のある患者
子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。[8.8参照]</p> <p>9.1.3 乳癌の既往歴のある女性
乳癌が再発するおそれがある。[8.9参照]</p> <p>9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性
定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.9参照]</p> <p>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、8.6、11.1.1参照]</p> <p>9.1.6 肥満の女性
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1参照]</p> <p>9.1.7 血栓症の家族歴を持つ女性
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1参照]</p> <p>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]</p> <p>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、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]</p> <p>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]</p> <p>9.1.11 耐糖能の低下している女性（糖尿病患者及び耐糖能異常の女性）
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。</p> <p>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。</p> <p>9.1.13 心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。</p> <p>9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。</p> <p>9.1.15 テタニーのある患者
症状が増悪することがある。</p> |
|--|

(2) 腎機能障害患者

- | |
|--|
| <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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。</p> |
|--|

(3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く） 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。</p>

(4) 生殖能を有する者

<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 本剤投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。[2.18、9.5.1 参照]</p> <p>9.4.2 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること。</p> <p>9.4.3 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]</p> <p>9.4.4 本剤の服用を中止して妊娠を希望する場合には、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。</p>

(5) 妊婦

<p>9.5 妊婦</p> <p>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、9.4.3 参照]</p> <p>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。</p>
--

(6) 授乳婦

<p>9.6 授乳婦</p> <p>投与しないこと。他の避妊法をすすめるなど適切な指導をすること。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。[2.19 参照]</p>
--

(7) 小児等

設定されていない

(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 プレドニゾン 等 三環系抗うつ剤 イミプラミン 等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン オメプラゾール	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。
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃 度が上昇するおそれ がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝 酵素（CYP1A2）を阻害す ると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール 等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウ ム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及 び不正性器出血の発現 率が増大するおそれ がある。	これらの薬剤は薬物代謝酵 素を誘導し、本剤の代謝 を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生 物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及 び不正性器出血の発現 率が増大するおそれ がある。	これらの薬剤は腸内細菌叢 を変化させ、本剤の腸肝循 環による再吸収を抑制す ると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホ ルモン配合剤との併用 で、月経異常があらわ れたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を 減弱するおそれがあ る。	これらの薬剤は性ホルモ ンの分泌を低下すること により薬効を示すため、性 ホルモンである本剤の投 与によってこれらの薬剤 の効果を減弱する可能 性が考えられる。

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
血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビルン		エトラビルンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。
フルコナゾール		フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。 本剤がポリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート） 含有食品	本剤の効果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、8.1-8.6、9.1.1、9.1.5-9.1.10 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹、じん麻疹	
眼				網膜血流障害による視力障害
肝臓			肝機能異常	黄疸
電解質異常		浮腫、体重増加		
子宮	下腹部痛		帯下の増加、カンジダ膣炎	不正性器出血（破綻出血、点状出血）
乳房			乳房痛	
循環器			動悸、血圧上昇	
消化器	悪心（29.4%）、嘔吐	下痢、腹痛	便秘、食欲不振、食欲亢進、口内炎、口渇	
精神神経系	頭痛	めまい、片頭痛、神経過敏	眠気、抑うつ	
皮膚		ざ瘡	褐色斑、湿疹	色素沈着 ^{注)}
その他		腰痛、倦怠感・疲労	肩こり、息切れ、性欲減退、鼻出血	しびれ、総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇

注) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

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タンパク（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、総コレステロール、総T₃、総T₄の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

10. 過量投与

該当資料なし

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。

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

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

15.1.3 外国で、経口避妊剤を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

15.1.4 外国で、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。

15.1.5 外国で、経口避妊剤の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

(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
該当資料なし
- (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：該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験：該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験：該当資料なし
- (4) がん原性試験：該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験：該当資料なし
- (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：処方箋医薬品^注

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：患者携帯カード、患者用資材（ラベルフィーユを服用されている方へ、はじめて服用される方へ）

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

アンジュ（あすか）

トリキュラー（バイエル）

<同効薬>

デソゲストレル・エチニルエストラジオール配合剤

7. 国際誕生年月日

不明

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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラベルフィーユ 21錠	2012年2月15日	22400AMX004810 00	薬価基準未収載	2012年6月26日
ラベルフィーユ 28錠	2012年2月15日	22400AMX004820 00	薬価基準未収載	2012年6月26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
該当しない

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
本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準掲載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
ラベルフィーユ 21錠	薬価基準未掲載	254910BF1055	187688801	薬価基準未掲載
ラベルフィーユ 28錠	薬価基準未掲載	254910BF2051	187689501	薬価基準未掲載

14. 保険給付上の注意
該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (溶出性試験)
- 3) 松本清一他 : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 1155-1177
- 4) 八神喜昭他 : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 1178-1191
- 5) 黄宏駿他 : Prog Med. 1991 ; 11 : 349-361
- 6) Hatcher RA, et al. : Contraceptive Technology. Twentieth Revised Edition. New York. Ardent Media. 2011
- 7) 本庄英雄他 : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 999-1021
- 8) Brosens IA : Benefits and Risks of Hormonal Contraception. Lancaster. MTP Press. 1982 ; 135-142
- 9) Ulstein M, et al. : Acta Obstet Gynecol Scand. 1982 ; Suppl 105 : 45-49 (PMID: 6805245)
- 10) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)

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

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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 学術情報課

TEL：0120-956-792、

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。