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

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠

シンフェーズ®T28 錠

Synphase® T28 Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 錠中 淡青色錠：日本薬局方ノルエチステロン……0.5mg 日本薬局方エチニルエストラジオール……0.035mg 白色錠：日本薬局方ノルエチステロン……1.0mg 日本薬局方エチニルエストラジオール……0.035mg だいだい色錠：プラセボ
一般名	和名：ノルエチステロン（JAN）、エチニルエストラジオール（JAN） 洋名：Norethisterone（JAN, 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：2007 年 12 月 18 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日　：1999 年 9 月 2 日（旧販売名販売開始年月日）
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社　医薬品情報サービス室 フリーダイヤル：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス：https://www.kaken.co.jp/

本 IF は 2021 年 9 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－

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，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，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．

（2020 年 4 月改訂）

目　　次

I. 概要に関する項目 ･･････････････････････････ 1
1．開発の経緯 ･･････････････････････････････ 1
2．製品の治療学的特性 ･･････････････････････ 1
3．製品の製剤学的特性 ･･････････････････････ 1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ･････････ 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ･･････ 2
（1）承認条件 ･･････････････････････････････ 2
（2）流通・使用上の制限事項 ･･････････････ 2
6．RMP の概要･･････････････････････････････ 2
II. 名称に関する項目 ･･････････････････････････ 3
1．販売名 ･･････････････････････････････････ 3
（1）和名 ･･････････････････････････････････ 3
（2）洋名 ･･････････････････････････････････ 3
（3）名称の由来 ･･････････････････････････ 3
2．一般名 ･･････････････････････････････････ 3
（1）和名（命名法） ･･････････････････････ 3
（2）洋名（命名法） ･･････････････････････ 3
（3）ステム（stem） ･･････････････････････ 3
3．構造式又は示性式 ･･････････････････････ 3
4．分子式及び分子量 ･･････････････････････ 3
5．化学名（命名法）又は本質 ･･････････････ 4
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ･･････････ 4
III. 有効成分に関する項目 ･･････････････････ 5
1．物理化学的性質 ･･････････････････････････ 5
（1）外観・性状 ･･････････････････････････ 5
（2）溶解性 ･･････････････････････････････ 5
（3）吸湿性 ･･････････････････････････････ 5
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点 ･･････････ 5
（5）酸塩基解離定数 ･･････････････････････ 5
（6）分配係数 ･･････････････････････････････ 5
（7）その他の主な示性値 ･･････････････････ 5
2．有効成分の各種条件下における安定性 ･･････ 6
3．有効成分の確認試験法、定量法 ･･････････ 6
IV. 製剤に関する項目 ･･････････････････････････ 7
1．剤形 ･･････････････････････････････････ 7
（1）剤形の区別 ･･････････････････････････ 7
（2）製剤の外観及び性状 ･･････････････････ 7
（3）識別コード ･･････････････････････････ 7
（4）製剤の物性 ･･････････････････････････ 7
（5）その他 ･･････････････････････････････ 7
2．製剤の組成 ･･････････････････････････････ 7
（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 ･･ 7
（2）電解質等の濃度 ･･････････････････････ 7
（3）熱量 ･･････････････････････････････････ 8
3．添付溶解液の組成及び容量 ･･････････････ 8
4．力価 ･･････････････････････････････････ 8
5．混入する可能性のある夾雑物･･････････････ 8
6．製剤の各種条件下における安定性･･････････ 9
7．調製法及び溶解後の安定性･･･････････････ 9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）･･････ 9
9．溶出性 ･･････････････････････････････････ 9
10．容器・包装 ･･････････････････････････････ 9
（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･･････････････････ 9
（2）包装 ･･････････････････････････････････ 9
（3）予備容量 ･･････････････････････････････ 9
（4）容器の材質 ･･････････････････････････ 10
11．別途提供される資材類･･････････････････ 10
12．その他 ･･････････････････････････････････ 10
V. 治療に関する項目 ･･････････････････････････ 11
1．効能又は効果 ･･････････････････････････ 11
2．効能又は効果に関連する注意･･････････････ 11
3．用法及び用量 ･･････････････････････････ 11
（1）用法及び用量の解説･･････････････････ 11
（2）用法及び用量の設定経緯・根拠･･････････ 11
4．用法及び用量に関連する注意･･････････････ 12
5．臨床成績 ･･････････････････････････････ 13
（1）臨床データパッケージ･･････････････････ 13
（2）臨床薬理試験･･････････････････････････ 13
（3）用量反応探索試験･･････････････････････ 13
（4）検証的試験 ･･････････････････････････ 13
（5）患者・病態別試験･･････････････････････ 14
（6）治療的使用 ･･････････････････････････ 14
（7）その他 ･･････････････････････････････ 15
VI. 薬効薬理に関する項目･･････････････････････ 16
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群････ 16
2．薬理作用 ･･････････････････････････････ 16
（1）作用部位・作用機序･･････････････････ 16
（2）薬効を裏付ける試験成績･･････････････ 16
（3）作用発現時間・持続時間･･････････････ 18
VII. 薬物動態に関する項目･･････････････････････ 19
1．血中濃度の推移 ･･････････････････････････ 19
（1）治療上有効な血中濃度･･････････････････ 19
（2）臨床試験で確認された血中濃度･･････････ 19
（3）中毒域 ･･････････････････････････････ 20
（4）食事・併用薬の影響･･････････････････ 20
2．薬物速度論的パラメータ･･････････････････ 20
（1）解析方法 ･･････････････････････････････ 20
（2）吸収速度定数･･････････････････････････ 20
（3）消失速度定数･･････････････････････････ 20
（4）クリアランス･･････････････････････････ 21
（5）分布容積 ･･････････････････････････････ 21

（6）その他 ･････････････････････････････ 21
3．母集団（ポピュレーション）解析 ･････････ 21
（1）解析方法 ･････････････････････････････ 21
（2）パラメータ変動要因 ･･････････････････ 21
4．吸収 ･････････････････････････････････ 21
5．分布 ･････････････････････････････････ 21
（1）血液－脳関門通過性 ･･････････････････ 21
（2）血液－胎盤関門通過性 ･･････････････ 21
（3）乳汁への移行性 ･･････････････････････ 21
（4）髄液への移行性 ･･････････････････････ 21
（5）その他の組織への移行性 ･･････････････ 21
（6）血漿蛋白結合率 ･･････････････････････ 22
6．代謝 ･････････････････････････････････ 23
（1）代謝部位及び代謝経路 ･･････････････ 23
（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 ･････････････････････････････ 24
（3）初回通過効果の有無及びその割合 ･･････ 24
（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ･････････････････････････････････ 24
7．排泄 ･････････････････････････････････ 24
8．トランスポーターに関する情報 ･･････････ 25
9．透析等による除去率 ･････････････････････ 25
10．特定の背景を有する患者 ･･････････････ 25
11．その他 ･･････････････････････････････ 25
VIII．安全性（使用上の注意等）に関する項目 ･･･ 26
◆冒頭部の注意事項 ･･････････････････････ 26
1．警告内容とその理由 ･････････････････････ 26
2．禁忌内容とその理由 ･････････････････････ 26
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ････ 30
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ････ 30
5．重要な基本的注意とその理由 ･･････････････ 30
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ･･････ 32
（1）合併症・既往歴等のある患者 ･･････････ 32
（2）腎機能障害患者 ･･････････････････････ 34
（3）肝機能障害患者 ･･････････････････････ 34
（4）生殖能を有する者 ･･････････････････････ 35
（5）妊婦 ･･････････････････････････････ 35
（6）授乳婦 ･･････････････････････････････ 36
（7）小児等 ･･････････････････････････････ 36
（8）高齢者 ･･････････････････････････････ 36
7．相互作用 ･････････････････････････････ 36
（1）併用禁忌とその理由 ･･････････････････ 36
（2）併用注意とその理由 ･･････････････････ 36
8．副作用 ･･････････････････････････････ 39
（1）重大な副作用と初期症状 ･･････････････ 40
（2）その他の副作用 ･･････････････････････ 40
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ･･････････････ 42
10．過量投与 ･･････････････････････････ 43
11．適用上の注意 ･･････････････････････････ 43
12．その他の注意 ･･････････････････････････ 43
（1）臨床使用に基づく情報 ･･････････････････ 43
（2）非臨床試験に基づく情報 ･･････････････ 45
IX．非臨床試験に関する項目 ･･････････････････ 46
1．薬理試験 ･･････････････････････････････ 46
（1）薬効薬理試験 ･･････････････････････････ 46
（2）安全性薬理試験 ･･････････････････････ 46
（3）その他の薬理試験 ･･････････････････････ 46
2．毒性試験 ･･････････････････････････････ 47
（1）単回投与毒性試験 ･･････････････････････ 47
（2）反復投与毒性試験 ･･････････････････････ 47
（3）遺伝毒性試験 ･･････････････････････････ 48
（4）がん原性試験 ･･････････････････････････ 48
（5）生殖発生毒性試験 ･･････････････････････ 48
（6）局所刺激性試験 ･･････････････････････ 49
（7）その他の特殊毒性 ･･････････････････････ 49
X．管理的事項に関する項目 ･･････････････････ 50
1．規制区分 ･･････････････････････････････ 50
2．有効期間 ･･････････････････････････････ 50
3．包装状態での貯法 ･･････････････････････ 50
4．取扱い上の注意 ･･････････････････････････ 50
5．患者向け資材 ･･････････････････････････ 50
6．同一成分・同効薬 ･･････････････････････ 50
7．国際誕生年月日 ･･････････････････････････ 50
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 ･･････････････ 50
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 ･･････････････････ 50
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ･･････････････････････････････ 51
11．再審査期間 ･･････････････････････････ 51
12．投薬期間制限に関する情報 ･･････････････ 51
13．各種コード ･･････････････････････････ 51
14．保険給付上の注意 ･･････････････････････ 51
XI．文献 ･･････････････････････････････････ 52
1．引用文献 ･･････････････････････････････ 52
2．その他の参考文献 ･･････････････････････ 52
XII．参考資料 ･･････････････････････････････ 53
1．主な外国での発売状況 ･･････････････････ 53
2．海外における臨床支援情報 ･･････････････ 53
XIII．備考 ･･････････････････････････････････ 54
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 ･･････････････････････ 54
（1）粉砕 ･･････････････････････････････ 54
（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 ･･････････････････････････････ 54
2．その他の関連資料 ･･････････････････････ 54
（1）提供用資料 ･･････････････････････････ 54
（2）GS1 コード ･･････････････････････････ 54

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、低用量経口避妊剤にしばしば認められる不正出血の発現を軽減させる目的で、米国シンテックス社により開発された中間増量型の 3 相性経口避妊剤である。本剤は、合成黄体ホルモンであるノルエチステロンと合成卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオールの配合剤で、排卵抑制作用を主作用とし、頸管粘液変化による精子通過性阻害、子宮内膜変化による着床阻害作用により避妊効果を発揮する。
本邦では、1987 年に第一製薬（株）（当時）と日本シンテックス（株）（1995 年に日本モンサント（株）（当時）に権利譲渡）が共同で開発を開始し、避妊効果及び安全性が高く、経口避妊剤として有用性の高い薬剤であると判断した結果、承認申請を行い、1999 年 6 月に承認された。
また、医療事故防止の観点から、販売名を「シンフェーズ®T28」から「シンフェーズ®T28 錠」に変更する承認申請を行い、2007 年 12 月に承認された。
その後、2009 年 9 月に再審査申請を行った結果、2010 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を取得した。
また、2012 年 4 月に本剤の製造販売承認を科研製薬株式会社が承継し、現在に至っている。

２．製品の治療学的特性

（1）本剤は、週末に消退出血が起こりにくいサンデースタートである（「Ⅴ．４．**用法及び用量に関連する注意**」の項参照）。
（2）本剤は、低用量経口避妊剤でしばしばみられるホルモン含量の低下に伴う不正出血の発現を軽減させる目的で開発された中間増量型の 3 相性経口避妊剤である（「Ⅴ．５．（３）**用量反応探索試験**」の項参照）。
（3）本剤の成分であるノルエチステロンは特に黄体形成ホルモン（LH）、エチニルエストラジオールは特に卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌を抑制し、これによって卵胞の発育を抑え、排卵を阻害する（「Ⅵ．２．（１）**作用部位・作用機序**」の項参照）。
（4）本剤の成分であるノルエチステロンは頸管粘液の粘度上昇等により、精子の侵入を阻害する（「Ⅵ．２．（１）**作用部位・作用機序**」の項参照）。
（5）本剤の成分であるノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは卵輸送促進作用により、子宮内膜の着床のタイミングを狂わせ、その結果として受精卵の着床を阻害する（「Ⅵ．２．（１）**作用部位・作用機序**」の項参照）。
（6）本剤の避妊効果は、99.2%（384 例/387 例）であった。また副作用発現率は 34.0%（140 例/412 例）、周期あたりの発現率は 7.3%（453 例/6,174 例）であった。主な副作用は不正出血（破綻出血、点状出血）、悪心、嘔吐、頭痛、体重増加及び浮腫であった。また、副作用発現率は周期とともに低下した。（「Ⅴ．５．（７）**その他**」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

本剤は、飲み忘れ防止の目的で 21 日間ホルモン含有錠を服用後、7 日間プラセボ錠を服用する 28 錠タイプの経口避妊剤である（「Ⅴ．４．**用法及び用量に関連する注意**」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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	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

（2021 年 9 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

シンフェーズ®T28 錠

（２）洋名

Synphase® T28 Tablets

（３）名称の由来

Syntex（シンテックス）＋phasic pill（段階型ピル）＋Triphasic pill（3 相性ピル）＋28 錠

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）

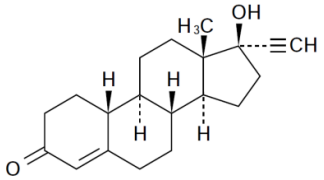
Norethisterone　　（JAN, INN）
Ethinylestradiol　（JAN, INN）

（３）ステム（stem）

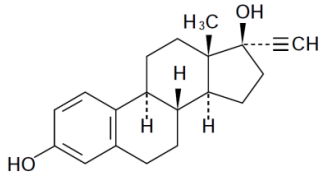
Norethisterone　　：-ster-　（プロゲステロン類ステロイド）
Ethinylestradiol　：-estr-　（卵胞ホルモン薬）

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

	分子式	分子量
ノルエチステロン	$C_{20}H_{26}O_2$	298.42
エチニルエストラジオール	$C_{20}H_{24}O_2$	296.40

５．化学名（命名法）又は本質

ノルエチステロン　　：17-Hydroxy-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one（IUPAC）
エチニルエストラジオール：19-Nor-17α-pregna-1,3,5 (10) -triene-20-yne-3,17-diol（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：
　ノルエチステロン　　：NET
　エチニルエストラジオール　　：EE

開発記号：NSD-3

III. 有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

ノルエチステロン　　：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。
エチニルエストラジオール　：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

（2）溶解性

ノルエチステロン：

溶　媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解度表記
エタノール(95)、アセトン、テトラヒドロフラン	30mL 以上　100mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	100mL 以上　1,000mL 未満	溶けにくい
水	1,000mL 以上　10,000mL 未満	極めて溶けにくい

エチニルエストラジオール：

溶　媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解度表記
ピリジン、テトラヒドロフラン	1mL 以上　10mL 未満	溶けやすい
エタノール(95)、ジエチルエーテル	10mL 以上　30mL 未満	やや溶けやすい
水	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム試液	―	溶ける

（3）吸湿性

該当資料なし

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

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

（5）酸塩基解離定数

該当資料なし

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

旋光度：
ノルエチステロン　　：$[\alpha]_D^{20}$：－32～－37°
（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～－31°
（乾燥後、0.1g、ピリジン、25mL、100mm）

２．有効成分の各種条件下における安定性

ノルエチステロン：光によって変化する。

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：

ノルエチステロン　：日本薬局方「ノルエチステロン」の確認試験法による
（不飽和ステロイドに対する硫酸反応、赤外吸収スペクトル測定法）

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」の確認試験法による
（ステロイドのエタノール硫酸呈色反応、安息香酸エステルの融点）

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
（非水滴定　終点検出：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
（非水滴定　終点検出：電位差滴定法）

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

錠剤（素錠）

（２）製剤の外観及び性状

本剤は１シートあたり、淡青色錠 12 錠、白色錠 9 錠及びだいだい色錠 7 錠を含んでいる。

錠剤	淡青色錠（12 錠）	白色錠（9 錠）	だいだい色錠（7 錠）
性状	淡青色の素錠	白色～微黄白色の素錠	だいだい色の素錠
形状	表　裏　側面 	表　裏　側面 	表　裏　側面
直径	4.8mm		
厚さ	2.1mm		
質量	50mg		

（３）識別コード

錠剤	淡青色錠	白色錠	だいだい色錠
刻印	SEARLE/ BX	SEARLE/ BX	SEARLE

（４）製剤の物性

崩壊試験：日局「一般試験法」崩壊試験法により試験を行うとき、「(1) 錠剤」の試験に適合する。ただし、補助盤は用いない。

錠剤	淡青色錠	白色錠	だいだい色錠
崩壊時間	8 分以内	7 分以内	8 分以内

（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

錠剤	淡青色錠	白色錠	だいだい色錠
有効成分	1 錠中 日局ノルエチステロン 0.5mg	1 錠中 日局ノルエチステロン 1.0mg	1 錠中 日局ノルエチステロン 0mg
	1 錠中 日局エチニルエストラジオール 0.035mg	1 錠中 日局エチニルエストラジオール 0.035mg	1 錠中 日局エチニルエストラジオール 0mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポビドン 青色 2 号（淡青色錠のみ含有） 黄色 5 号（だいだい色錠のみ含有）		

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当しない

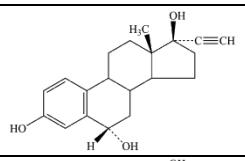
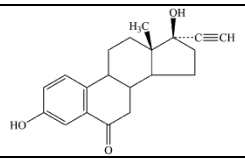
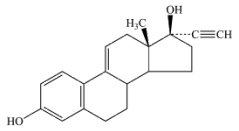
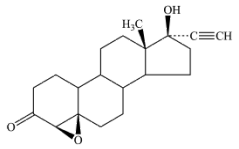
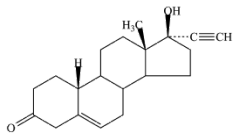
３．添付溶解液の組成及び容量

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

化学名	由　来	構造式
6-OH EE	EE 分解生成物	
6-keto EE	EE 分解生成物	
9,11-dehydro EE	EE 分解生成物	
4β, 5β NET	NET 分解生成物	
5(6)Δ NET	NET 分解生成物	

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール

６．製剤の各種条件下における安定性

保存条件			保存形態	保存期間	結　果		
					淡青色錠	白色錠	だいだい色錠
長期保存試験	室　温		PTP包装＋紙箱	60ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし
加速試験	40℃、75%RH		PTP包装	6ヵ月	6ヵ月：外観増色変化、EEの含量低下（6～8%）、EE分解物の生成	6ヵ月：外観微黄白色変化、EEの含量低下（8～9%）、EE分解物の生成	6ヵ月：外観増色変化
苛酷試験	温湿度	50℃	PTP包装	2ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし
		30℃,92%RH			2ヵ月：外観増色変化	1ヵ月：外観黄色変化	2ヵ月：外観増色変化
		25℃,75%RH	開放	30日	7日：外観増色変化	変化なし	7日：外観増色変化
	光	室内散光（白色蛍光灯）500Lux, 8時間/日照射	PTP包装	6ヵ月	1ヵ月：外観退色変化	変化なし	変化なし
			PTP包装＋紙箱	6ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし
		日照灯 2,500Lux, 連続照射	PTP包装	10日	3日：外観退色変化、10日：わずかにNET分解物の生成	10日：わずかにNET分解物の生成	3日：外観わずかに退色変化
			PTP包装＋紙箱		変化なし	変化なし	変化なし

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール

試験項目：外観、確認試験、崩壊試験、溶出試験、吸湿増量、含量、含量均一性試験及び分解物の有無
（だいだい色錠は外観、確認試験、崩壊試験のみ。長期試験では溶出試験も実施）

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）

該当資料なし

９．溶出性

淡青色錠及び白色錠について、日局溶出試験法 パドル法により試験を行うとき、これに適合する。（60 分後のエチニルエストラジオールの溶出率は 70%以上、ノルエチステロンの溶出率は 65%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

該当資料なし

（２）包装

PTP：280 錠（28 錠×10 シート）、840 錠（28 錠×30 シート）

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム
ワレットケース：ポリエチレン
個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

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］

（解説）

各種避妊法使用開始 1 年間の失敗率（妊娠率）

経口避妊剤は、飲み忘れのない理想的な服用の場合、妊娠する確率は 0.3%（1,000 人の婦人が 1 年間服用を続けた場合、3 人が妊娠する）であるが、飲み忘れを含めた一般的な服用における妊娠率は 9%となる。

各種避妊法使用開始 1 年間の失敗率（妊娠率）

方　法	理想的な使用注1)（%）	一般的な使用注2)（%）
経口避妊剤	0.3	9
レボノルゲストレル放出 IUS（子宮内システム）	0.2	0.2
銅付加 IUD（子宮内避妊用具）	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

注 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

注 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）

[出典：Hatcher RA et al.: Contraceptive Technology, Twentieth Revised Edition. New York: Ardent Media, 2011（改変）]

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

1 周期目は 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に淡青色錠から開始し、指定された順番に従い、28 日間連続経口投与する。

2 周期目は、1 周期服用開始 29 日目より 1 周期目と同様に淡青色錠から 1 日 1 錠を 28 日間連続投与し、3 周期目以降は 2 周期目と同様に投与する。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

＜参考＞

本邦においては試験を実施せず、FDA 申請資料における臨床報告、関連資料及び公表文献から検討した。1 日 1 回 1 錠を 28 日間（ノルエチステロン／エチニルエストラジオール＝0.5mg／0.035mg 錠 7 日間、1.0mg／0.035mg 錠 9 日間、0.5mg／0.035mg 錠 5 日間、プラセボ錠 7 日間）投与し、それを 1 周期とする方法は、排卵抑制と月経（消退出血）周期の定形化を確保し、不正出血を抑制する有用な用法と評価された。

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、月経が始まった次の日曜日から（月経が日曜日に始まった場合は、その日から）服用を開始させる。この場合は、飲み始めの最初の 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（だいだい色錠を除く）、翌日までに気づ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 日間の休薬期間中の日曜日から服用を開始させる。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のプラセボ錠服用期間中の日曜日から服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

（解説）

7.1 ＜服用時間設定の理由＞

FDA 添付文書ガイダンスには「毎日同時刻に 1 錠服用するのが本剤の正しい服用方法である。」との記載がある。また、「最大限に避妊効果を得るためには、経口避妊剤を指示どおり正しく服用しなければならない。」との記載があるため設定した。

7.2 ＜服用開始日設定の理由＞

日曜日から開始する方法は、毎周期すなわち 1 シート（28 錠）の服用開始日が常に日曜日になること、さらに薬剤シートに薬剤服用を指定する曜日を記載することにより、通常使われているカレンダーの曜日の順序で服用が進むので覚えやすく、その服用すべき薬剤が服用されたか否かの確認も容易に可能になることにより、服用忘れを防止することが出来る。また、日曜日から服用開始することにより、週末に消退出血が起こりにくい。

7.3 外国において経口避妊剤を飲み忘れずに服用した場合の妊娠率は 0.3%であるのに対し、飲み忘れを含めた一般的な服用における妊娠率は 9%と報告されている[参考 1)]ことから、飲み忘れがないよう服用方法を十分指導することが重要と考えられる。

また、外国において経口避妊剤を 1 日飲み忘れた場合には、排卵が抑制されたとの報告があり[参考 2)]、気づいた時点で直ちに服用する方法が広く提唱されている。

一方、2 日以上連続して飲み忘れがあった場合には、排卵が抑制されなかったとの報告があり[参考 3)]、飲み忘れによる妊娠の可能性が高まることから、その周期は他の避妊法を使用する必要がある。

本剤の国内での臨床試験においては、飲み忘れによる妊娠が疑われた症例が 3 例認められている[参考 4)]。

＜参考文献＞

1）Hatcher, RA et al.：Contraceptive Technology：Twentieth Revised Edition, p.779-861, New York：Ardent Media, 2011
2）Morris, SE et al.：Contraception, 20：61-69, 1979
3）Chowdhury, V. et al.：Contraception, 22：241-247, 1980

4）谷澤　修　他, 臨床医薬, 6：2167-2202, 1990

7.4 FDA 添付文書ガイダンスに同様の記載がある。1 シートの全錠剤を服用し終わった時と同様の服用方法である。

5．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない

（2）臨床薬理試験 [1)]

1）単回投与

健常成人女性各 6 例に、ノルエチステロン 0.5mg 及びエチニルエストラジオール 0.035mg を含有する錠剤（淡青色錠）並びにノルエチステロン 1.0mg 及びエチニルエストラジオール 0.035mg を含有する錠剤（白色錠）を空腹時単回投与した結果、何ら自覚症状はなく、理学的所見、臨床検査値に異常は認められなかった。

2）反復投与

健常成人女性 6 例に、1 日 1 回 1 錠を 21 日間（淡青色錠 7 日→白色錠 9 日→淡青色錠 5 日）、空腹時反復投与した。その結果全例に自覚症状の訴えがあり、乳房緊満 5 例、悪心 3 例、便秘、下痢各 2 例、頭痛、腹部膨満感、イライラ感、鼻出血が各 1 例認められたが、いずれも軽微であった。

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

国内第 III 相試験 [2)]

国内 142 施設で総計 435 例（延べ服薬周期数 6,148 周期）について実施された一般臨床試験の概要は次のとおりである。

対　象	健常成人女性　435 例（平均年齢 31.6±5.4 歳）
投与方法	本剤を、1 日 1 錠、毎日ほぼ同じ時刻（夕食後または就寝時）に経口投与した。投与開始は月経が始まった次の日曜日（日曜日に始まったら、その日から）とした。
投与期間	28 日間を 1 周期とし、6 周期以上 24 周期投与した。 （平均服薬周期数 14.5 周期 最長服薬周期数 33 周期）

・有効性（避妊効果）

有効性評価は、387 例（6,075 周期）を対象として行った。

有　効　率	無　効　率	パール指数*
99.2%（384/387）	0.8%（3/387）	0.59

判定基準：有効－妊娠なし、無効－妊娠

*パール指数：100 人の婦人の 1 年間に妊娠する数（1,200×妊娠例数／総投与周期）

本剤の場合：1,200×3／6,075＝0.59

・副作用

412 例における副作用発現率は、34.0%（140 例）であった。その主なものは、不正性器出血（破綻出血、点状出血）、悪心、嘔吐、頭痛、体重増加及び浮腫であった。また、副作用発現率は周期とともに低下し、第 1 周期 21.8%（90/412）、第 2 周期 12.0%（46/383）、第 3 周期 10.3%（38/369）であった。

無効（妊娠）と判定された 3 例の経過

・症例 1：28 歳

本剤を 14 周期にわたり服薬。第 1, 2, 8, 10～14 周期服薬後の消退出血なし。第 14 周期終了後妊娠と診断された。排卵時期の服薬状況は不明であるが、従来からしばしば飲み忘れが認められており、この間にも飲み忘れがあった可能性は考えられる。妊娠原因を特定することは困難であるが、飲み忘れによるものと推測された。

・症例 2：34 歳

第 9 周期までの本剤の服薬状況は良好であることが確認され、第 10 周期までは消退出血を認めていた。第 11 周期以後、消退出血を認めないまま服薬を続け、第 12 周期終了前日時点で、妊娠と診断された。第 12 周期終了前日時点で、第 10 周期以降少なくとも 15 錠の未服薬錠が残存しており、妊娠原因は服用忘れと考えられるが、どの時点でどのような飲み忘れがあったかは明らかにできなかった。

・症例 3：35 歳

本剤を 26 周期にわたり服薬。第 25 周期まで各周期に消退出血がみられた。第 26 周期服薬終了後，消退出血を認めず、妊娠と診断された。妊娠の成立した第 26 周期内に、通常午後 9 時の服薬時刻を忘れて翌朝 6 時に服薬したことが 2 回あり、また、同時期に連日の飲酒と軟便を認めていた。飲酒状況、消化器症状とも異常と判断できるものではなく、妊娠原因を特定することは困難であるが、2 度の飲み忘れ後の翌朝服薬という服薬状況に起因している可能性は否定できない。

2）安全性試験

「**Ⅴ. ５.（４）1）有効性検証試験**」参照

（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

①使用成績調査

10 年間の再審査期間中（1999 年 6 月 16 日～2009 年 6 月 15 日）、307 施設より収集した 3,826 例について、有効性および安全性について分析、評価した。

ⅰ）有効性：

有効率（%）は有効（避妊効果あり）症例数／有効性解析対象症例数×100、無効率（%）は無効（避妊効果なし）症例数／有効性解析対象症例数×100 により算出した。その結果、有効性解析対象 2,948 例のうち、有効症例は 2,944 例、無効症例は 4 例で、有効率は 99.86%、無効率は 0.14%であった。

ⅱ）安全性：

安全性解析対象 3,172 例において、副作用発現症例率は 20.4%（648/3,172 例）であった。主な副作用は、不正性器出血（破綻出血、点状出血）（8.95%）、無月経（4.13%）、悪心（3.94%）、嘔吐（1.29%）、乳房痛（1.36%）等であった（「**Ⅷ－８.（２）の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧**」参照）。

②特別調査、市販後臨床試験

該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・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．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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

シンフェーズ T28 錠の有効成分であるノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは、以下の作用機序により避妊効果を発揮すると考えられる。

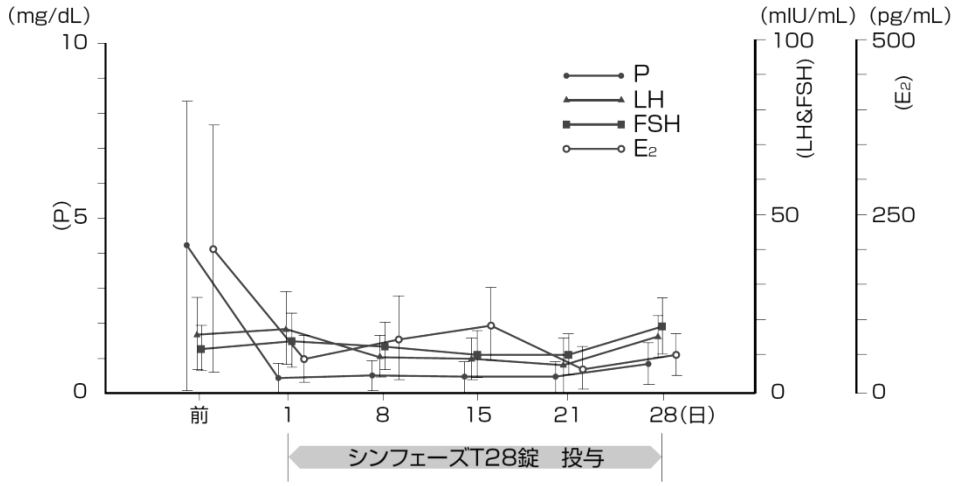
○視床下部－下垂体に作用して下垂体からのゴナドトロピンの分泌を抑制する。ノルエチステロンは主に黄体形成ホルモン（LH）、エチニルエストラジオールは主に卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌を抑え、これらホルモンに依存する卵胞の発育が抑えられ、排卵が阻害される（ラット[3)]、ヒト[4)]）。
○ノルエチステロンは頸管粘液の粘度上昇等により、精子の進入を阻害する（ヒト[4)]）。
○ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは排卵された卵の輸送を早める作用によって子宮内膜の着床準備のタイミングを狂わせ、その結果として受精卵の着床を阻害する（ラット[3)]）。
○ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは子宮内膜の性状を変化させ、受精卵の着床を阻害する（ラット[3)]）。

（２）薬効を裏付ける試験成績

1）血清ホルモン値に及ぼす影響[2)]

ゴナドトロピン分泌抑制作用
健常成人女性 6 例に 1 日 1 回 1 錠を 21 日間（淡青色錠 7 日→白色錠 9 日→淡青色錠 5 日）、空腹時投与した結果、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、プロゲステロン（P）及びエストラジオール（E_2）は低値を示し、排卵抑制作用が認められた。

反復投与による血清ホルモン値の推移

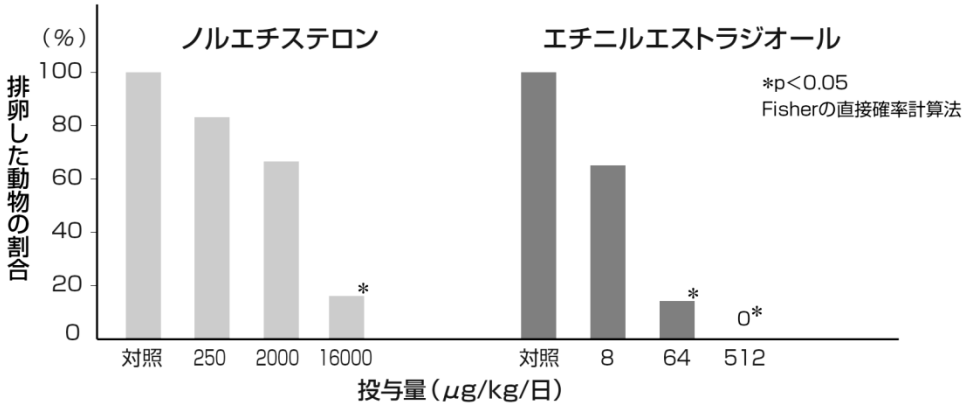


対　　象：月経周期を有する非喫煙者で、少なくとも試験前 60 日間は経口避妊薬を使用していない健常成人女性 6 例。（mean±S.D.）

2）排卵阻害作用（ラット）[3)]

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは、用量依存的に排卵が阻害される。

ラットにおける排卵抑制作用



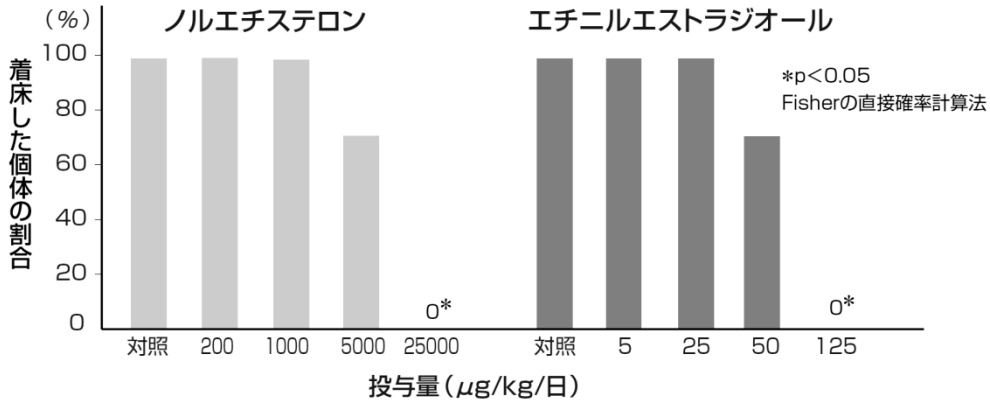
対　　象：2 周期以上の正常な性周期を示した成熟雌ラット（各 n=6）

試験方法：発情期から発情前期までの 4 日間、ノルエチステロンあるいはエチニルエストラジオールを経口投与し、第 5 日目（発情期予定日）の午前中に卵管内の卵子数を検討した。

3）受精卵着床阻害作用（ラット）[3)]

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは、受精卵の子宮内着床を阻害した。

妊娠ラットにおける着床阻害作用



対　　象：妊娠ラット（各 n=6）

試験方法：妊娠 0 日から 5 日まで、ノルエチステロンあるいはエチニルエストラジオールを経口投与し、妊娠 6 日目の子宮内の着床（子宮角に着床部位の膨隆を認めた場合を着床成立とした）について検討した。

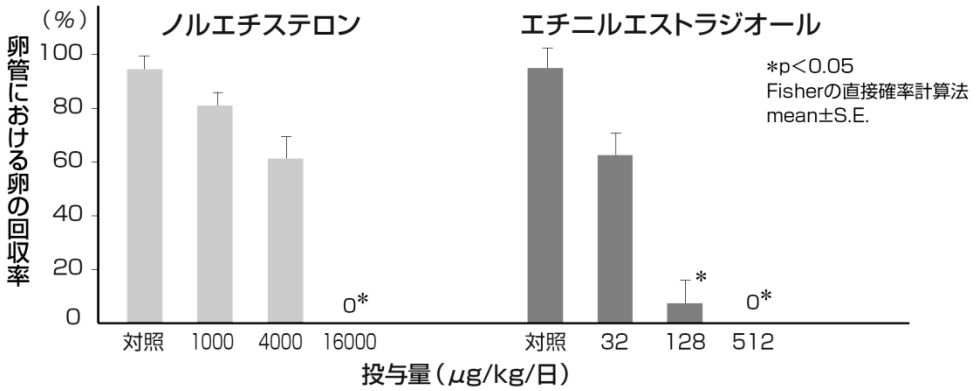
4）精子通過阻害作用（ヒト）[4)]

ノルエチステロンは頸管粘液の粘度上昇等により、精子の進入を阻害する。

5）卵輸送促進作用（ラット）[3)]

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは、卵管中における受精卵数を減少させ、卵輸送促進作用を示した。

妊娠ラットにおける卵輸送促進作用



対　　象：妊娠ラット（各 n=6-7）

試験方法：妊娠 0 日から 2 日まで、ノルエチステロン又はエチニルエストラジオールを経口投与し、妊娠 3 日目の卵管中の受精卵について検討した。

（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

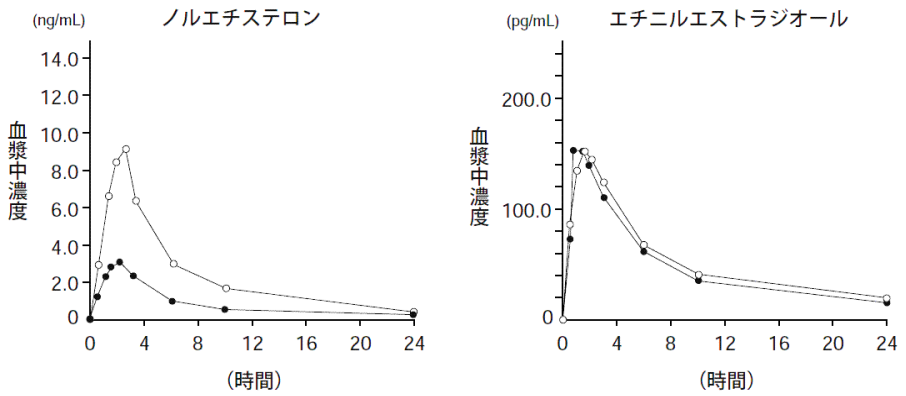
該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与

健常成人女性 6 例に本剤の淡青色錠あるいは白色錠 1 錠を空腹時単回経口投与した時、血漿中濃度は以下のように推移した※。

単回投与時の血漿中濃度推移



※各製剤の有効成分含有量は以下の通りである。

淡青色錠：ノルエチステロン 0.5mg、エチニルエストラジオール 0.035mg 含有

白 色 錠：ノルエチステロン 1.0mg、エチニルエストラジオール 0.035mg 含有

対象：18～35 歳の非喫煙者で、少なくとも試験前 60 日間は経口避妊剤を使用していない健常女性 6 例

方法：シンフェーズ T28 錠の淡青色錠あるいは白色錠を単回経口投与し、服用後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 10 及び 24 時間後の血漿中濃度を測定した。〔HPLC-RIA 法により測定〕

薬物速度論的パラメータ

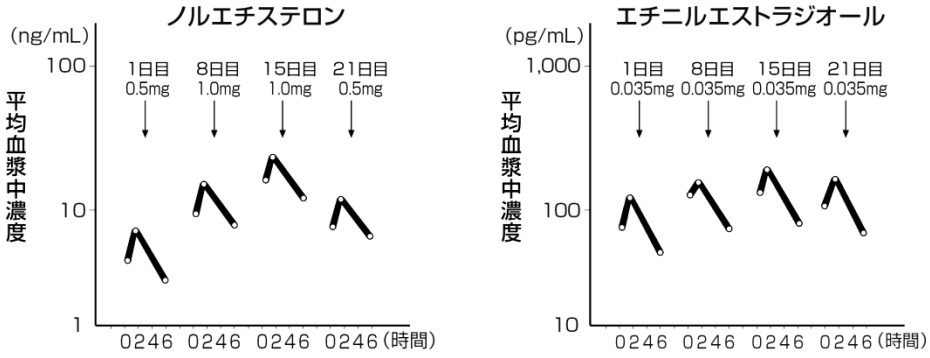
	淡青色錠		白色錠	
	NET	EE	NET	EE
$AUC_{0\text{-}24}$	20.2±9.16 (ng･hr/mL)	1,200±365 (pg･hr/mL)	59.1±14.2 (ng･hr/mL)	1,324±259 (ng･hr/mL)
$AUC_{0\text{-}\infty}$	22.3±11.2 (ng･hr/mL)	1,493±427 (pg･hr/mL)	64.8±16.6 (ng･hr/mL)	1,751±525 (ng･hr/mL)
C_{max}	3.35±0.92 (ng/mL)	172±72.7 (pg/mL)	10.3±1.96 (ng/mL)	168±31.2 (pg/mL)
t_{max} (hr)	1.75±0.69	1.17±0.26	1.75±0.42	1.83±0.61
$t_{1/2}$ (hr)	6.94±1.63	10.9±4.09	7.28±0.57	11.9±3.53

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール　(mean±S.D.)

2）反復投与

健常成人女性 6 例に 1 日 1 回 1 錠 21 日間（淡青色錠 7 日→白色錠 9 日→淡青色錠 5 日）、空腹時反復投与した時、血漿中濃度は以下のように推移した。エチニルエストラジオールの血漿中濃度は 8 日目から定常状態に達したが、ノルエチステロンについては途中で用量がかわるため、明確な定常状態が把握できなかった。蓄積性に関しては問題ないと考えられた。

反復投与時の血漿中濃度推移



対象：18～35 歳の非喫煙者で、少なくとも試験前 60 日間は経口避妊剤を使用していない健常女性 6 例
方法：シンフェーズ T28 錠を 1 周期 21 日間経口投与し、服用開始 1, 8, 15, 21 日目の服用後 0.5, 1.5 及び 6 時間後の血漿中濃度を測定した。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

「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 [5)]

健常成人女性 6 例に本剤の淡青色錠あるいは白色錠 1 錠を単回経口投与した時の各種パラメータは以下の通りである。

	淡青色錠		白色錠	
	NET	EE	NET	EE
吸収速度定数（hr^{-1}）	0.868	3.50	1.11	1.30
消失速度定数（hr^{-1}）	0.264	0.110	0.279	0.123
クリアランス（mL/min）	382	333	275	307
分布容積（L）	86.8	181	59.2	150

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール

（３）消失速度定数

「VII. ２.（２）吸収速度定数」の項参照

（４）クリアランス

「VII．２．（２）吸収速度定数」の項参照

（５）分布容積

「VII．２．（２）吸収速度定数」の項参照

（６）その他

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

バイオアベイラビリティ[6,7]
外国人女性にノルエチステロンを投与したところ、生物学的利用率は 36%であった。
一方、外国人女性にエチニルエストラジオールを静脈内投与または経口投与した時の AUC を比較検討したところ、生物学的利用率は約 40%であった。
＜参考＞
ラットにおいて、ノルエチステロンは主に小腸で吸収された。また、腸肝循環が認められた[8]。

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
＜参考＞
妊娠 55～68 日目のアカゲザル 6 例に ^{14}C-ノルエチステロンアセテート（NET-Ac）と ^{3}H-エチニルエストラジオール（EE）を併用経口投与したところ、胎盤中ノルエチステロン濃度は血漿中濃度の 30～50%であり、羊水中濃度は 3～15%であった。また、胎児に移行した放射能は投与量の 8.3×10^{-4}%であった[9]。

（３）乳汁への移行性

乳汁へ移行することが知られている。（「VII．２．禁忌内容とその理由」及び「VII．６．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

（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＞

1）**単回投与** [10)]

雌ラットに ^{3}H-ノルエチステロン（NET）及び ^{3}H-NET＋エチニルエストラジオール（EE）を単回経口投与したところ、ノルエチステロンは投与後、単独投与では 0.5 時間に、併用投与では 2 時間に最高濃度を示し、単独投与・併用投与ともに、肝で最も高く、次いで血漿、腎臓、副腎、全血液、甲状腺の順であった。

また、^{3}H-EE 及び NET＋^{3}H-EE を単回経口投与したところ、エチニルエストラジオールは単独投与・併用投与ともに投与後 0.5 時間に最高濃度を示し、肝臓で最も高く、次いで副腎、甲状腺、腎臓、肺等の順であった。

いずれも投与後 48 時間では、低濃度を示していた。

2）**反復投与** [10)]

雌ラットに ^{3}H-NET 及び ^{3}H-NET＋EE を 7 日間反復経口投与したところ、7 日間投与後 0.5 時間のノルエチステロンの組織内放射能濃度は単回投与時に比べ低値を示したが、分布パターンはほぼ同様であった。

また、^{3}H-EE 及び NET＋^{3}H-EE を 7 日間反復経口投与したところ、7 日間投与後のエチニルエストラジオール組織内放射能濃度については単回投与時と比較し、分布パターンはほぼ同様であった。最終投与後、いずれの組織においても組織内放射能濃度の上昇を認めたが、これは血中放射能濃度の消失の遅延に起因すると考えられた。

（６）血漿蛋白結合率

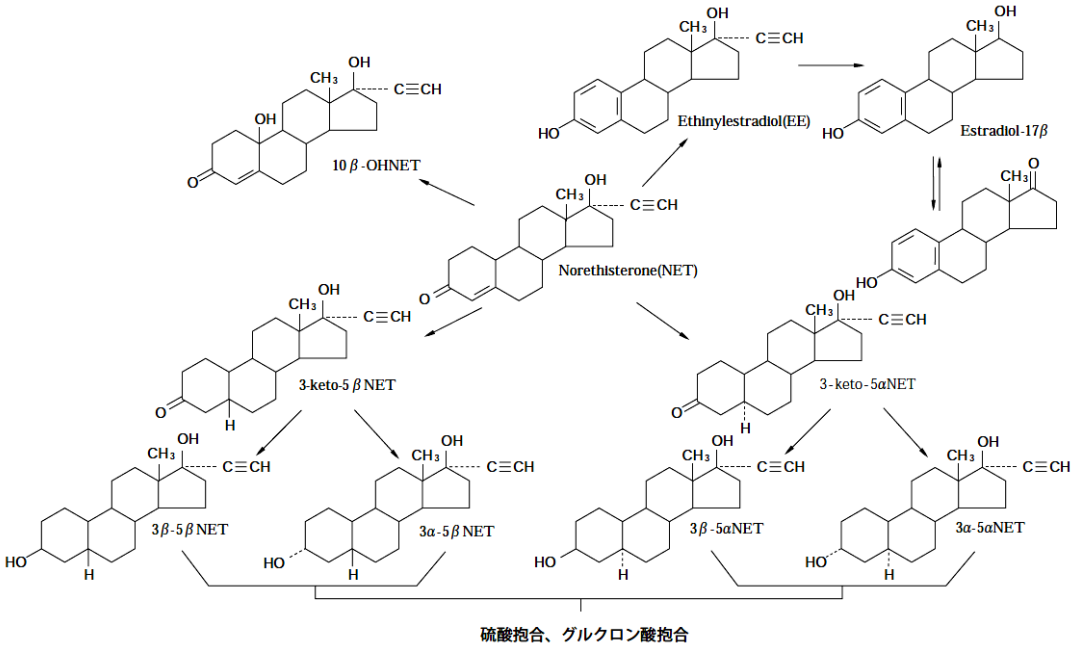
雌ラットに ^{3}H-ノルエチステロン（NET）及び ^{3}H-NET＋エチニルエストラジオール（EE）を単回経口投与したところ、単独および併用投与時の NET 蛋白結合率は投与後 5 時間までは 90%以上の結合率を示し、その後経時的に減少する傾向にあった [10)]。

また、^{3}H-EE 及び NET＋^{3}H-EE を単回経口投与したところ、^{3}H-EE 単独投与時の蛋白結合率は投与後 0.5 から 24 時間までは約 73～87%であり、その後経時的に減少する傾向にあった。併用投与時の結合率は投与後 2 から 48 時間で約 52～86%であった [10)]。

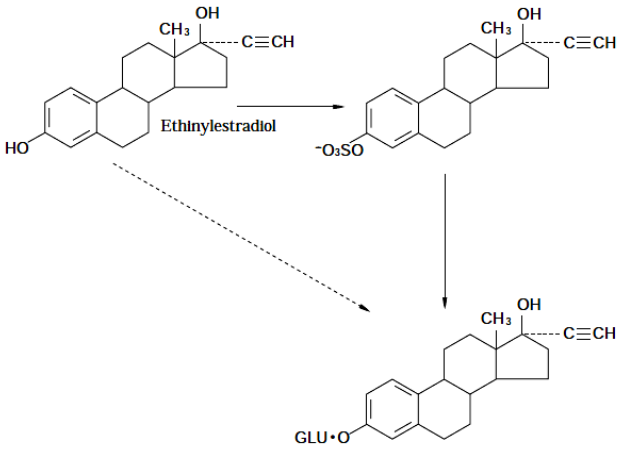
６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路 [11)]

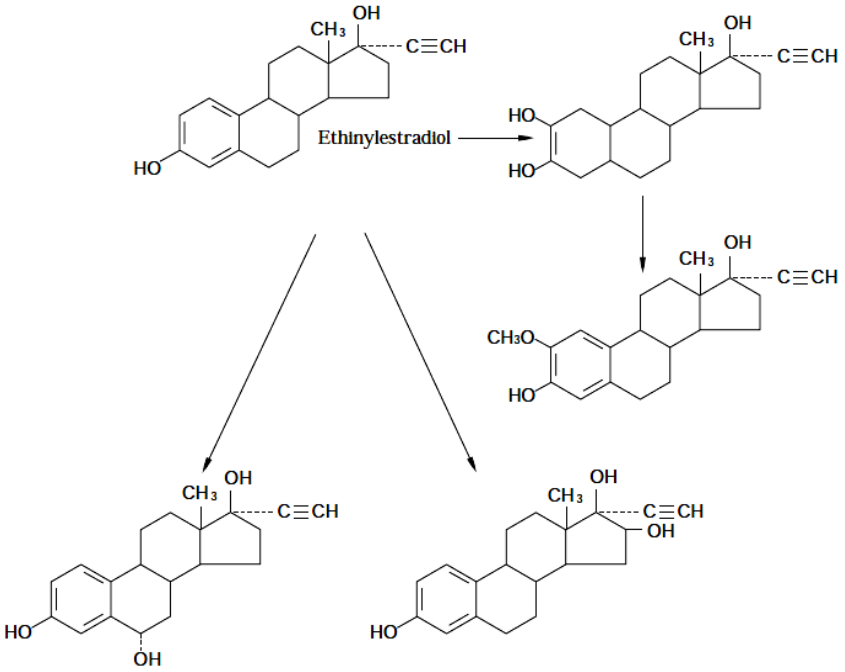
1）ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの代謝経路



2）エチニルエストラジオールの抱合反応



3）エチニルエストラジオールの水酸化代謝物への代謝



（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率[12)]

エチニルエストラジオールは、CYP3A4 により代謝されると報告されている。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは、初回通過効果を受ける。（「VII. 4. 吸収」の項参照）

（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

外国人にノルエチステロンの標識体（^{3}H-NET 又は ^{14}C-NET）を投与した結果、投与後 24 時間までに投与量の 37～80%が尿中に排泄され、尿中代謝物は、約 40%がグルクロン酸抱合体で、約 15%が硫酸抱合体であったと報告されている[13)]。
一方、外国人にエチニルエストラジオールの標識体（^{3}H-EE 又は ^{14}C-EE）を投与した結果、投与後 5 日までに投与量の 22.6～58.7%が尿中に排泄されたと報告されている[14)]。
また別の報告では、外国人に ^{3}H-EE を投与した結果、尿中の放射能の主画分は主としてグルクロン酸抱合体として検出され、その割合は尿中 ^{3}H-EE 放射能の 50～90%であったと報告されている[11)]。

＜参考＞

ラットにノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの標識体を投与したところ、主排泄経路は胆汁中であり、腸肝循環の後、糞中に排泄された[10)]。

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

◆冒頭部の注意事項

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

（解説）
経口避妊剤の一般化によりコンドーム使用率が低下し、性感染症（STD：Sexually Transmitted Disease）がより拡がる危険性を回避する方法は、啓発による服用者への意識付けが最も有用であることを踏まえ、添付文書の冒頭にて注意喚起した。

1．警告内容とその理由

該当しない

2．禁忌内容とその理由

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化を促すことがある。］［8.8 参照］,［8.9 参照］,［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化を促すことがある。］［8.8 参照］,［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］
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 参照］,［9.1.1 参照］,［9.1.5 参照］,［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 参照］,［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。］［8.5 参照］,［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 参照］,［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 参照］,［9.4.3 参照］,［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。］

（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 乳癌や子宮内膜癌等の増殖に対して、エストロゲンは明らかな促進効果を示すことが知られている。このため、エストロゲン依存性悪性腫瘍及びその疑いのある患者にエストロゲンを含む本剤が投与されると腫瘍の増強を招くおそれがある。

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ている。性器癌に罹患している場合には、経口避妊剤に含まれるエストロゲンが、それを増悪させるおそれがある。

2.4 外国の疫学的調査の結果では経口避妊剤の服用が静脈血栓症[参考 1,2]、脳卒中[参考 3-5]、心筋梗塞[参考 6,7]の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに経口避妊剤の服用により血液凝固能の亢進や血液線溶系が抑制されるとの報告がある[参考 8,9]。
本剤の国内での臨床試験ではこれらの副作用はみられなかったが、国内の黄体卵胞ホルモン剤（治療用）でこれらの副作用症例が報告されている。
よって上記疾患を合併又は既往としている場合にはもともと血液凝固能が亢進している可能性があり、これらの患者が経口避妊剤を服用すれば血栓症が発現する危険性があるので投与は避けること。
なお、上記疾患発症の危険性には年齢と喫煙本数が明らかに関連しているので**「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.5」**を、また血栓症については**「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」**の項を参照すること。

＜参考文献＞

1）WHO：Lancet, 346：1575-1582, 1995
2）Spitzer, WO et al.：Br. Med. J., 312：83-88, 1996
3）WHO：Lancet, 348：498-505, 1996
4）Petitti, DB et al.：N. Engl. J. Med., 335：8-15, 1996
5）WHO：Lancet, 348：505-510, 1996
6）Lewis, MA et al.：Contraception, 56：129-140, 1997
7）WHO：Lancet, 349：1202-1209, 1997
8）WHO Special Program of Research：Br. J. Obstet. Gynecol., 98：1117-1128, 1991
9）Jespersen, J. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol., 163：396-403, 1990

2.5 喫煙により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が増大す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、経口避妊剤服用の有無について比較した結果、経口避妊剤服用者の 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[参考 1]。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同様の報告がある[参考 2]。
FDA 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。

> 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ーキング（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。

＜参考文献＞

1）Layde, PM et al.：Lancet, 1：541-546, 1981

2）Stadel, BV：N. Engl. J. Med., 305：672-677, 1981

2.6-2.8 FDA の経口避妊剤添付文書ガイダンス改訂案（2000 年）及び WHO の避妊に関する医学的な適格基準改訂版を考慮し記載した。

＜参考文献＞

・FDA Guidance for Industry：Combined Oral Contraceptives-Labeling for Healthcare Providers and Patients：DRAFT GUIDANCE（2000）
・World Health Organization：Improving access to quality care in family planning.Medical eligibility criteria for contraceptive use. Second edition.：Low-dose combined oral contraceptives（2000）

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、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[参考 1)]。経口避妊剤服用と第Ⅴ因子 Leiden 突然変異の保有はそれぞれ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[参考 2)]。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[参考 3)]、経口避妊剤の服用により血液凝固能が亢進され血栓症の発症リスクが高くなる可能性がある。

血液凝固能と血栓症の発現については、**「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」**及び**「VIII. 8. （1）重大な副作用と初期症状」**の項参照。

＜参考文献＞

1）風間 睦美：Biomedical Perspectives, 6：85-89, 1997
2）Bloemenkamp, KWM et al.：Lancet, 346：1593-1596, 1995
3）丸山 征郎：血栓と循環, 4：21-23, 1996

2.10 抗リン脂質抗体症候群は、血栓性素因のひとつとして考えられ、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[参考 1)]。

＜参考文献＞

1）野島 順三　他：臨床病理, 46：1181-1187, 1998

2.11 外国において経口避妊剤を 6 カ月間服用後中止し、服用前、服用 6 カ月目（中止時点）、中止後 1, 2, 6, 8, 12 週間に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値が服用前値にまで回復するには服用中止後 4 週間必要であり、大手術の少なくとも 4 週間前からは経口避妊剤を服用すべきではないとの報告がある[参考 1)]。

また、外国において経口避妊剤服用により、手術後の合併症である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おり[参考 2)]、手術後の血液凝固能・線溶能の異常は 2 週間でほぼ正常閾値内に改善すると考えられている[参考 3)]。

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[参考 4)]。

＜参考文献＞

1）Robinson, GE et al.：Br. Med. J., 302：269-271, 1991
2）Vessey, MP：Br. Med. J., 3：123-126, 1970
3）篠木 信敏　他：medicina, 33：1308-1310, 1996
4）Gibbs, NM：Br. J. Surg., 45：209-236, 1957

2.12 本剤の国内での臨床試験において重篤な肝障害が発生したとの報告はないが、黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の比較的短期間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国内症例報告がある[参考 1)]。

＜参考文献＞

1）厚生省医薬品副作用情報, No.28, p.33-35, 1977

2.13 FDA 添付文書ガイダンスでは、「肝腺腫又は肝癌」は禁忌とされている。また、長期投与により、良性肝腫瘍[参考 1)]及び悪性肝腫瘍[参考 2)]のリスクが上昇したとの報告もある。

＜参考文献＞

1）Edmondson, HA et al. : N. Engl. J. Med., 294 : 470-472, 1976
2）Neuberger, J. et al. : Br. Med. J., 292 : 1355-1357, 1986

2.14 外国においては経口避妊剤服用者と高トリグリセライド血症との関連性があることが報告されている[参考1)]。
本剤の国内での臨床試験では、総コレステロール（18 周期以降）、HDL-コレステロール、トリグリセライド、総脂質及びリン脂質において、試験前値との比較で一定の増加傾向が認められており、また LDL-コレステロールは不変ないし低下傾向を示した[参考2)]。
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おり[参考3)]、さらに、経口避妊剤の服用により血清脂質、リポ蛋白の変化が生じ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[参考4)]。

＜参考文献＞
1）Crook, D. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 158 : 1612-1620, 1988
2）谷澤　修　他：臨床医薬, 6 : 2167-2202, 1990
3）Kawasaki, T. et al. : Thrombosis Res., 79 : 147-151, 1995
4）高木 繁夫　他：綜合臨床, 34 : 1115-1119, 1985

2.15 FDA 添付文書ガイダンスでは、経口避妊剤の使用により心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中等の重篤な疾患の危険性が増大し、高血圧等の危険因子の存在下では、これらの疾患の罹患及び死亡のリスクは有意に高くなるとされている。
WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、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）であると報告されている[参考1)]。
高血圧は、各種循環器系疾患を引き起こす原因の 1 つであるので、中等度以上の高血圧の患者への投与は避け、軽度の高血圧患者に投与する場合には定期的に血圧を測定するなどの観察が必要である。

＜参考文献＞
1）WHO : Lancet, 346 : 1575-1582, 1995

2.16 経口避妊剤の服用により本症が悪化し、服用中止により改善したとの報告がある[参考1)]。

＜参考文献＞
1）Jorge, A. et al. : Rev. Bras. Oto-Rino-Laringol., 41 : 46-50, 1975

2.17 経口避妊剤を服用し黄疸に罹患した 32 症例のうち 24 例（75%）は妊娠期間中にそう痒感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告がある[参考1)]。
外国で 50 例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊剤服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した 42 例の経産婦がおり、このうち 27 例（64%）は妊娠中にそう痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている[参考2)]。
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剤を服用したところ、皮疹や水疱が発生し、服用中止により軽快したとの報告がある[参考3)]。

＜参考文献＞
1）Drill, VA : Am. J. Obstet. Gynecol., 119 : 165-174, 1974
2）Orellana-Alcalde, JM et al. : Lancet, 2 : 1278-1280, 1966
3）Koide, SS et al. : J. Reprod. Med., 15 : 214-224, 1975

2.18 経口避妊剤は「避妊」を適応とする薬剤であることから、承認時までに実施された臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は対象から除外されており、安全性は確立されていない。そのため、妊婦は適応外であるが、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されず、本剤が投与される可能性もある。そのため、このような場合には服用中に妊娠が確認された時点で投与を中止することとした。

2.19 FDA 添付文書ガイダンスでは「授乳婦」の項には、次のように記載されている。

授乳婦の乳汁中に経口避妊薬のステロイドが少量検出されており、また乳児における黄疸、乳房肥大等の副作用が数件報告されている。さらに、分娩後の経口避妊薬は乳汁の量及び質

を低下させる可能性がある。可能であれば、子供が完全に離乳するまでは経口避妊薬の服用を避け、他の避妊法を選択するよう授乳婦にすすめる。

また、エチニルエストラジオール 50μg を含有する経口避妊剤を服用した母親で 1 日の乳汁摂取量を 600mL とすると、乳児には概ね 10ng/日のエチニルエストラジオールが移行することになり、これは母親が服用した量の 0.02%に相当するとの報告[参考 1)]があるため、授乳中の婦人には授乳を中止させる、経口避妊剤以外の避妊法をすすめるなど適切な指導を行う必要がある。

＜参考文献＞
1）Nilsson, S. : Contraception, 17 : 131-139, 1978

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知られている[参考 1)]ので、思春期前等、骨成長が終了していない可能性がある女性への投与は避けること。

＜参考文献＞
1）吉本 雅昭　他：ホルモンと臨床, 44 : 597-605, 1996

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」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」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（体を動かせない状態、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 参照］,［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増大するとの報告がある。したがって、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。［2.5 参照］,［9.1.1 参照］,［9.1.5 参照］,

［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ヵ月毎の検診を行うこと。
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 参照］,［2.3 参照］,［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 参照］,［9.1.3 参照］,［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、腟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 参照］,［2.3 参照］

（解説）

8.1-8.5 血栓症に関する注意事項である。本剤による血栓症はリスク因子の有無にかかわらず発現する可能性があることや、血栓症の初期症状、リスクが高まる状態について周知するとともに、本剤服用者が産婦人科以外の診療科を受診した場合に、適切な診断・治療が行われるための対応を周知する必要があると考え設定した。（**「VIII. ８.（１）重大な副作用と初期症状」、「VIII. １２.（１）臨床使用に基づく情報 15.1.1」**の項参照）。

＜参考文献＞
・櫻川 信男　他：臨床血栓止血学, p.231, 医歯薬出版, 1994
・脇坂 行一　他：病態血液学, p.477, 南江堂, 1978

8.6 **「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.5」**の項参照。

8.7 経口避妊剤の投与にあたっては、問診等により服用者の病歴調査を行い、それに基づいて、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査を 6 カ月毎に実施する。特に経口避妊剤に対する明らかな危険因子（禁忌、慎重投与の女性又は患者）をもつ場合には、状況を確認するために十分なチェックが必要である。
また、服用者向け情報提供資料、服用者向け情報提供資料（解説編）には糖尿病又はその疑いのある人が定期的に血糖値等の検査を受ける必要性について反映している。

8.8 定期検診の頻度として、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を 1 年に 1 回以上、また、子宮頸部の細胞診の 1 年に 1 回の実施を考慮するよう設定した。
外国の疫学調査結果より、経口避妊剤服用により血栓症、乳癌及び子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告[注)]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。
注）血栓症については**「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」**、乳癌、子宮頸癌については**「VIII. １２.（１）臨床使用に基づく情報 15.1.2」**の項参照

8.9 乳癌の危険因子をより回避する対策として自己検診の実施が重要なので、その指導も必要と考え設定した（**「VIII. ６. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.3、9.1.4」**の項参照）。

＜乳癌の自己検診方法についての資料例＞
乳癌検診（日本対ガン協会編, 社会保険出版社, 1984）
乳癌集団検診の手引き（乳癌研究会編, 篠原出版, 1987）
乳癌の診断と治療（医薬ジャーナル, 1995）

8.10 本剤の国内での臨床試験において、不正性器出血の発現率は、第 1 周期目 24.8%であったが、第 2 周期目 18.3%、第 3 周期目 12.8%と、第 3 周期目以降は同程度ないしはやや減少傾向を示し、第 24 周期目では 4.0%であった[参考 1)]。
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による可能性も考えられる。外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告[参考 2)]があるため、腟細胞診等で子宮頸癌による出血でないか確認する必要がある。

＜参考文献＞

1）谷澤　修　他：臨床医薬, 6：2167-2202, 1990
2）Zondervan, KT et al.：Br. J. Cancer, 73：1291-1297, 1996

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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 参照］,［8.6 参照］,［11.1.1 参照］

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］

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］

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］

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 参照］,［8.6 参照］,［11.1.1 参照］

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］

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］

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］

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 参照］,［11.1.1 参照］

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 参照］,［11.1.1 参照］

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。

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。

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。

9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。

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）

9.1.1　一般に血栓症等の心血管系障害が発生するリスクは年齢とともに上昇するとされている。外国で経口避妊剤を服用していない女性 10 万人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[参考 1)]。

＜参考文献＞

1）Jain, AK et al.：Studies in Family Planning, 8：50-54, 1977

9.1.2 子宮筋腫はエストロゲン依存性の疾患であるため、エストロゲンを含有し、かつ長期間服用する可能性の高い低用量経口避妊薬では、定期的に必要な検査を実施し注意が必要である。

9.1.3 エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告がある。

9.1.4 エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。一般に未婚者、寡産婦、高年齢初産の既往のある人、分娩しても授乳しなかった場合に乳癌が多いとされている。家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、その子供に高率に乳癌が発症するといわれている[参考 1)]。また、現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘤が大部分を占めるのでその腫瘤の初発時期、症状を聞くことが重要であると考えられるとの報告もある[参考 1)]。

＜参考文献＞

1）プリンシプル産科婦人科学婦人科編, p.618-623, メジカルビュー社, 1987

9.1.5 「VIII. 2. **禁忌内容とその理由** 2.5」の項参照。

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、経口避妊剤非服用者でも BMI 25kg/m² 以下の女性に対し、BMI 25kg/m² を超える女性の静脈血栓症のリスクは 1.52 倍（ヨーロッパ）、1.63 倍（発展途上国）となると報告されている[参考 1)]。

＜参考文献＞

1）WHO : Lancet, 346 : 1575-1582, 1995

9.1.7 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 倍であると報告されている。さらに経口避妊剤服用によりそのリスクが上昇するとの報告がある[参考 1)]。

＜参考文献＞

1）Bloemenkamp, KWM et al. : Lancet, 346 : 1593-1596, 1995

9.1.8、9.1.9

FDA の経口避妊剤添付文書ガイダンスの改訂案（2000 年）及び WHO の避妊に関する医学的な適格基準改訂版を考慮し記載した。

＜参考文献＞

・FDA Guidance for Industry : Combined Oral Contraceptives - Labeling for Healthcare Providers and Patients : DRAFT GUIDANCE（2000）
・World Health Organization : Improving access to quality care in family planning.Medical eligibility criteria for contraceptive use.Second edition. : Low-dose combined oral contraceptives（2000）

9.1.10 WHO の疫学調査で、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[参考 1)]（「VIII. 2. **禁忌内容とその理由** 2.15」の項参照）。

＜参考文献＞

1）WHO : Lancet, 346 : 1575-1582, 1995

9.1.11 本剤の国内での臨床試験において、空腹時血糖、血清インスリン、糖負荷試験による耐糖能に何ら影響は認められなかった[参考 1)]。一方、外国においては経口避妊剤はインスリン感受性を 30～40%低下させるとの報告がある[参考 2)]。
FDA 添付文書ガイダンスでは、次のように記載し注意を促している。

> 経口避妊薬服用者において、有意に高い頻度で耐糖能異常が観察されている。75μg 以上のエストロゲンを含む経口避妊薬は高インスリン血症を誘発するものの、低用量製剤では耐糖能異常の発現頻度は低くなる。プロゲストーゲンは、インスリン分泌を促進しインスリン抵抗性を発現させるが、この作用はプロゲストーゲンの種類により異なる。しかし、糖尿病以外の女性では、経口避妊薬による空腹時血糖値への影響はみられない。以上のような影響が認められるので、糖尿病及び耐糖能異常の女性に経口避妊薬を使用する場合は、投与期間を通じて慎重に観察を行う。

本剤投与に際しては、血糖値の測定等により服用者の耐糖能の状態を十分観察し、異常が認められた場合には中止するなどの適切な処置をすること。

＜参考文献＞
1）谷澤　修　他, 臨床医薬, 6：2167-2202, 1990
2）Godsland, IF et al.：J. Clin. Endocrinol. Metab., 74：64-70, 1992

9.1.12 ポルフィリン症は、ポルフィリン体が大量に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性等の症状が生じてくるといわれている。国内における臨床試験では、経口避妊剤服用によるポルフィリン症の発症はみられなかったが、黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）を服用しポルフィリン症が発症したとの報告がある[参考1,2)]。

＜参考文献＞
1）二宮 涼子　他：臨床皮膚科, 48：281-283, 1994
2）降旗 謙一　他：最新医学, 35：2522-2527, 1980

9.1.13 本症はレニンーアンギオテンシンー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[参考1)]。一方、経口避妊剤はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、水の貯留傾向・浮腫傾向がみられる[参考2)]。

＜参考文献＞
1）Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edition, p.176, p.1450, 1977
2）岡田 弘二：ステロイド療法のあり方 産婦人科領域, p.171, 金芳堂, 1982

9.1.14 月経時の本症については、経口避妊剤の服用により発作が増悪したとの報告がある[参考1)]。
また、本症の患者では体液の貯留を来しており、9.1.13 と同様、本剤を服用するとさらに症状が悪化することが考えられる。

＜参考文献＞
1）Zimmerman, AW：Neurol. Clin., 4：853-861, 1986

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く、一方、経口避妊剤はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示す。また、経口避妊剤を服用したところ、血清カルシウムが低下し本症が発症したとの報告がある[参考1)]。

＜参考文献＞
1）Burckhardt, P.：Hormone Res., 6：321-328, 1975

（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）

「**VIII. ６.（１）合併症・既往歴のある患者 9.1.13**」の項参照。

（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。

（解説）

「**VIII. ２. 禁忌内容とその理由 2.12**」の項参照。

（４）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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 参照］,［9.5.1 参照］

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。

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 参照］,［9.5.1 参照］

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。

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

9.4.2 一般的に、激しい下痢、嘔吐により経口剤の成分の吸収が阻害され、その薬剤の効果が減弱することから、経口避妊剤においても避妊効果が損なわれる可能性が高くなると考えられる。外国において、経口避妊剤を正しく服用していたにもかかわらず避妊に失敗し妊娠した 163 例について調査した結果、避妊に失敗した因子として、下痢、嘔吐が大きく関与しており、少なくともその一方が関与していた妊娠例は 56 例（34%）であったと報告されている[参考 1)]。

＜参考文献＞

1）Sparrow, MJ：NZ. Med. J., 100：102-105, 1987

9.4.3 本剤の国内での臨床試験では、通常だいだい色錠（プラセボ錠）服用中に消退出血が確認された。また、正しく服用している場合、消退出血が発来しなかった症例（無月経）は、第 1 周期目 11.5%、第 2 周期目 7.2%、第 3 周期目 4.3%と徐々に減少し、第 24 周期では 3.2%であった[参考 1)]。

消退出血欠如の発生する原因としては、子宮内膜の肥厚が不十分のためと考えられるが、妊娠による可能性も考えられる。

正しく服用していた場合は、1 回だけ消退出血が発来しないだけで必ずしも妊娠しているということはないが、2 周期連続して発来しない場合には妊娠している可能性が高いので、服用を中止し、妊娠していないことを確認するまでは他の方法で避妊させること。

＜参考文献＞

1）谷澤　修　他：臨床医薬, 6：2167-2202, 1990

9.4.4 FDA 添付文書ガイダンスには次のように記載されており、経口避妊剤服用中止後の妊娠は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましいとされている。

ピル服用中止後の妊娠：経口避妊剤の服用中止後には、とりわけ服用開始前に月経周期が不順であった女性において、妊娠の成立が多少遅れるかもしれない。ピル服用を中止して妊娠を希望する女性は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましい。ピル服用中止後まもなく妊娠が成立した場合でも、新生児に先天異常の増加はみられないようである。

（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。服用中に妊娠が確認された場合には投与を中止すること。［2.18 参照］,［9.4.1 参照］,［9.4.3 参照］

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、児の成長後腟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、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

（解説）

9.5.1 「VIII. ２．禁忌内容とその理由 2.18」の項参照

9.5.2 エチニルエストラジオールを妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後腟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[参考1,2)]。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある[参考3,4)]。

＜参考文献＞

1）安田 佳子　他：医学のあゆみ, 98：537-538, 1976
2）安田 佳子　他：医学のあゆみ, 99：611-612, 1976
3）Takasugi, N. et al.：J. Natl. Cancer Inst., 33：855-865, 1964
4）守 隆夫：医学のあゆみ, 95：599-602, 1975

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

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]

（解説）

9.6 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ことから、これら具体的症状を設定理由に追加記載した（「VIII. ２．禁忌内容とその理由 2.19」の項参照）。

（７）小児等

該当しない

＜参考＞

骨端の早期閉鎖を来すおそれがあるため、骨成長が終了していない可能性がある女性への投与は禁忌とされている（「VIII. ２．禁忌内容とその理由 2.20」の項参照）。

（８）高齢者

該当しない

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

10.2 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 　プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 　イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。

チザニジン		
リファンピシン リファブチン バルビツール酸系製剤 　フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 　フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は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。
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 ロラゼパム（注射剤）	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 　ダルナビル等（リトナビル併用時） 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 　ネビラピン	エチニルエストラジオールの AUC が低下する。	機序不明
HIV プロテアーゼ阻害剤 　アタザナビル（リトナビル非併用時）	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	アタザナビルは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考

エトラビリン		えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがあるので、これらの薬剤の投与期間中及び最終投与から１ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進することが報告されている。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
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増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は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。

＜参考文献＞

副腎皮質ホルモン
1）Frey, BM et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 26：505-511, 1984
三環系抗うつ剤
2）Abernethy, DR et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 35：792-797, 1984
セレギリン塩酸塩
3）セレギリン塩酸塩添付文書
シクロスポリン
4）シクロスポリン添付文書
テオフィリン
5）Roberts, RK et al.：J. Lab. Clin. Med., 101：821-825, 1983
オメプラゾール
6）Palovaara, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 56：232-237, 2003
チザニジン
7）Granfors, MT et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 78：400-411, 2005
リファンピシン
8）Reimers, D. et al.：Prax. Pneumol., 25：255-262, 1971
9）Back, DJ et al.：Contraception, 21：135-143, 1980
リファブチン
10）リファブチン添付文書
11）Lebel, M. et al.：J. Clin. Pharmacol., 38：1042-1050, 1998
12）Barditch-Crovo, P. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 65：428-438, 1999
バルビツール酸系製剤[13,14]、ヒダントイン系製剤[14]
13）Back, DJ et al.：Br. J. Pharmacol., 69：441-452, 1980
14）Back, DJ et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 25：527-532, 1988
ボセンタン
15）van Giersbergen PL et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 44：113-118, 2006

モダフィニル
16）Robertson, P. Jr. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 71 : 46-56, 2002
トピラマート
17）Rosenfeld, WE et al. : Epilepsia, 38 : 317-323, 1997
カルバマゼピン
18）Crawford, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 30 : 892-896, 1990
テトラサイクリン系抗生物質、ペニシリン系抗生物質
19）Back, DJ et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 25 : 527-532, 1988
20）Back, DJ et al. : J. Steroid Biochem., 16 : 407-413, 1982
テルビナフィン塩酸塩
21）テルビナフィン塩酸塩添付文書
Gn-RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩）
22）ブセレリン酢酸塩添付文書
血糖降下剤
23）Steele, JM : J. Fam. Plan. Doctors, 3 : 77-78, 1978
ラモトリギン
24）Sidhu, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 61 : 191-199, 2006
モルヒネ
25）Watson, KJR et al. : Gastroenterology, 90（5 Pt2）: 1319-1822, 1986（Annual meeting of the American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week. May 17-23, 1986, San Francisco, California. Abstract 1779）
サリチル酸
26）Miners, JO et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 22 : 135-142, 1986
ロラゼパム（注射剤）
27）Patwardhan, RV et al. : Hepatology, 3(2) : 248-253, 1983
HIV プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビルメシル酸塩[28]、リトナビル[29]、ダルナビル[30]、アタザナビル[31,32]）
28）ネルフィナビルメシル酸塩添付文書
29）Ouellet, D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46 : 111-116, 1998
30）Sekar, VJ et al. : Antivir. Ther., 13 : 563-569, 2008
31）アタザナビル添付文書
32）Tackett D. et al. : 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 2003, Abstract 543
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン[33,34]、エトラビリン[35]）
33）ネビラピン添付文書
34）Mildvan, D. et al. : J. Acquir. Immune. Defic. Syndr., 29 : 471-477, 2002
35）エトラビリン添付文書
アプレピタント[36]、ホスアプレピタント[37]
36）アプレピタント添付文書
37）ホスアプレピタント添付文書
フルコナゾール[38]、ボリコナゾール[39]
38）Hilbert, J. et al. : Obstet. Gynecol., 98 : 218-223, 2001
39）Andrews, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 65 : 531-539, 2008
アセトアミノフェン
40）Rogers, SM et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 23 : 721-725, 1987
41）Mitchell, MC et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 34 : 48-53, 1983
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
42）平成 12 年 5 月 10 日付事務連絡「医薬品の使用上の注意の改訂について」

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 参照]，[2.5 参照]，[2.6 参照]，[2.7 参照]，[2.8 参照]，[2.9 参照]，[2.10 参照]，[2.11 参照]，[2.14 参照]，[2.15 参照]，[8.1 参照]，[8.2 参照]，[8.3 参照]，[8.4 参照]，[8.5 参照]，[8.6 参照]，[9.1.1 参照]，[9.1.5 参照]，[9.1.6 参照]，[9.1.7 参照]，[9.1.8 参照]，[9.1.9 参照]，[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	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	
眼			網膜血流障害による視力障害
肝臓			黄疸、肝機能異常
電解質代謝		浮腫、体重増加	
子宮	不正性器出血（破綻出血、点状出血）(17.2%)	無月経、月経困難症、月経過多	
乳房		乳房痛、乳房緊満感	
循環器		血圧上昇	
消化器	悪心	嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、便秘、口内炎	
精神神経系		頭痛、倦怠感、眠気、めまい	抑うつ
皮膚		ざ瘡	色素沈着[注)]
その他		トリグリセリド上昇、血小板数増加	しびれ感

注）長時間太陽光を浴びないよう注意すること。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	412	3,172	3,584
副作用等の発現症例数	140	648	788
副作用等の発現件数	223	898	1,121
副作用等の発現症例率	33.98%	20.43%	21.99%
	副作用等の種類別発現症例（件数）率(%)		
感染症および寄生虫症	**－**	**5 例(0.16)**	**5 例(0.14)**
レンサ球菌感染	－	1(0.03)	1(0.03)
外陰部膣カンジダ症	－	3(0.09)	3(0.08)
膿痂疹	－	1(0.03)	1(0.03)
鼻咽頭炎	－	1(0.03)	1(0.03)
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）	**－**	**4 例(0.13)**	**4 例(0.11)**
子宮平滑筋腫	－	4(0.13)	4(0.11)
血液およびリンパ系障害	**－**	**2 例(0.06)**	**2 例(0.06)**
凝血異常	－	1(0.03)	1(0.03)
貧血	－	1(0.03)	1(0.03)
代謝および栄養障害	**10 例(2.43)**	**11 例(0.35)**	**21 例(0.59)**
高コレステロール血症	1(0.24)	6(0.19)	7(0.20)
高脂血症	－	2(0.06)	2(0.06)
食欲減退	－	1(0.03)	1(0.03)
食欲不振	8(1.94)	1(0.03)	9(0.25)
食欲亢進	1(0.24)	1(0.03)	2(0.06)
精神障害	**1 例(0.24)**	**7 例(0.22)**	**8 例(0.22)**
うつ病	－	1(0.03)	1(0.03)
リビドー減退	1(0.24)	－	1(0.03)
感情不安定	－	1(0.03)	1(0.03)
気分変化	－	2(0.06)	2(0.06)
気力低下	－	1(0.03)	1(0.03)
初期不眠症	－	1(0.03)	1(0.03)
不安障害	－	1(0.03)	1(0.03)
不眠症	－	2(0.06)	2(0.06)
神経系障害	**17 例(4.13)**	**42 例(1.32)**	**59 例(1.65)**
感覚鈍麻	－	7(0.22)	7(0.20)
傾眠	5(1.21)	6(0.19)	11(0.31)
自律神経失調	－	1(0.03)	1(0.03)
頭痛	14(3.40)	24(0.76)	38(1.06)
浮動性めまい	2(0.49)	5(0.16)	7(0.20)
眼障害	**－**	**1 例(0.03)**	**1 例(0.03)**
視力障害	－	1(0.03)	1(0.03)
耳および迷路障害	**－**	**1 例(0.03)**	**1 例(0.03)**
突発難聴	－	1(0.03)	1(0.03)
心臓障害	**1 例(0.24)**	**1 例(0.03)**	**2 例(0.06)**
動悸	1(0.24)	1(0.03)	2(0.06)
血管障害	**1 例(0.24)**	**6 例(0.19)**	**7 例(0.20)**
高血圧	－	6(0.19)	6(0.17)
静脈瘤	1(0.24)	－	1(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**－**	**2 例(0.06)**	**2 例(0.06)**
呼吸困難	－	1(0.03)	1(0.03)
上気道の炎症	－	1(0.03)	1(0.03)
胃腸障害	**45 例(10.9)**	**167 例(5.26)**	**212 例(5.92)**
悪心	25(6.07)	125(3.94)	150(4.19)
胃炎	－	3(0.09)	3(0.08)
下腹部痛	－	1(0.03)	1(0.03)
下痢	4(0.97)	5(0.16)	9(0.25)
口の感覚鈍麻	－	1(0.03)	1(0.03)
口内炎	1(0.24)	－	1(0.03)
上腹部痛	－	8(0.25)	8(0.22)
腹痛	7(1.70)	－	7(0.20)
腹部不快感	－	3(0.09)	3(0.08)
腹部膨満	－	1(0.03)	1(0.03)
便秘	2(0.49)	3(0.09)	5(0.14)
嘔吐	13(3.16)	41(1.29)	54(1.51)
肝胆道系障害	**－**	**9 例(0.28)**	**9 例(0.25)**
肝機能異常	－	8(0.25)	8(0.22)
脂肪肝	－	1(0.03)	1(0.03)
皮膚および皮下組織障害	**9 例(2.18)**	**6 例(0.19)**	**15 例(0.42)**
ざ瘡	4(0.97)	－	4(0.11)
そう痒症	1(0.24)	1(0.03)	2(0.06)
肝斑	1(0.24)	－	1(0.03)
湿疹	－	1(0.03)	1(0.03)
接触性皮膚炎	－	1(0.03)	1(0.03)
中毒性皮疹	－	1(0.03)	1(0.03)
発疹	3(0.73)	1(0.03)	4(0.11)
蕁麻疹	－	1(0.03)	1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	**1 例(0.24)**	**5 例(0.16)**	**6 例(0.17)**
関節周囲炎	－	1(0.03)	1(0.03)
筋骨格硬直	1(0.24)	－	1(0.03)
筋肉痛	－	1(0.03)	1(0.03)
頚部痛	－	1(0.03)	1(0.03)
四肢痛	－	1(0.03)	1(0.03)
背部痛	－	1(0.03)	1(0.03)
腎および尿路障害	**1 例(0.24)**	**1 例(0.03)**	**2 例(0.06)**
蛋白尿	－	1(0.03)	1(0.03)
頻尿	1(0.24)	－	1(0.03)
生殖系および乳房障害	**87 例(21.1)**	**422 例(13.3)**	**509 例(14.2)**
異常消退出血	7(1.70)	131(4.13)	138(3.85)
過少月経	－	2(0.06)	2(0.06)
外陰膣そう痒症	－	1(0.03)	1(0.03)
月経過多	1(0.24)	7(0.22)	8(0.22)
月経困難症	4(0.97)	4(0.13)	8(0.22)
乳汁漏出症	1(0.24)	－	1(0.03)
乳房腫大	1(0.24)	－	1(0.03)
乳房腫脹	－	1(0.03)	1(0.03)
乳房障害	－	1(0.03)	1(0.03)
乳房痛	4(0.97)	43(1.36)	47(1.31)
乳房不快感	3(0.73)	11(0.35)	14(0.39)
不正子宮出血	71(17.2)	284(8.95)	355(9.91)
卵巣機能不全	－	1(0.03)	1(0.03)
膣分泌物	1(0.24)	1(0.03)	2(0.06)
全身障害および投与局所様態	**14 例(3.40)**	**34 例(1.07)**	**48 例(1.34)**
異常感	1(0.24)	2(0.06)	3(0.08)
顔面浮腫	1(0.24)	2(0.06)	3(0.08)
胸痛	－	2(0.06)	2(0.06)
胸部不快感	－	2(0.06)	2(0.06)
倦怠感	7(1.70)	12(0.38)	19(0.53)
熱感	－	1(0.03)	1(0.03)
発熱	－	1(0.03)	1(0.03)
不明確な障害	－	1(0.03)	1(0.03)
浮腫	6(1.46)	10(0.32)	16(0.45)
末梢性浮腫	1(0.24)	3(0.09)	4(0.11)
冷感	－	1(0.03)	1(0.03)
臨床検査	**15 例(3.64)**	**64 例(2.02)**	**79 例(2.20)**
ｱﾗﾆﾝ・ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	－	2(0.06)	2(0.06)
ｸﾞﾙｺｺﾙﾁｺｲﾄﾞ増加	1(0.24)	－	1(0.03)
ｶｰｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	－	5(0.16)	5(0.14)
血圧上昇	3(0.73)	1(0.03)	4(0.11)
血小板数増加	1(0.24)	6(0.19)	7(0.20)
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ減少	－	1(0.03)	8(0.22)
血中ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ減少	－	1(0.03)	1(0.03)
血中ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ増加	－	3(0.09)	3(0.08)
血中ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ増加	2(0.49)	13(0.41)	15(0.42)
血中ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ増加	－	1(0.03)	1(0.03)
血中ﾌﾞﾄﾞｳ糖増加	1(0.24)	－	1(0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	－	2(0.06)	2(0.06)
高比重ﾘﾎﾟ蛋白減少	－	1(0.03)	1(0.03)
高比重ﾘﾎﾟ蛋白増加	－	3(0.09)	3(0.08)
脂質増加	1(0.24)	－	1(0.03)
総蛋白減少	－	1(0.03)	1(0.03)
体重減少	－	2(0.06)	2(0.06)
体重増加	8(1.94)	28(0.88)	36(1.00)
白血球数減少	－	3(0.09)	3(0.08)
白血球数増加	－	3(0.09)	3(0.08)

（再審査結果時）

MedDRA/J Version（12.0）のPTを用い集計

◆患者背景別副作用発現頻度

患者背景因子		症例数	副作用発現	
			症例数	症例率（%）
合計		3172	648	20.43
年　齢（歳）	20 歳未満	156	37	23.72
	20～24 歳	701	156	22.25
	25～29 歳	810	154	19.01
	30～34 歳	657	129	19.63
	35～39 歳	478	105	21.97
	40 歳以上	370	67	18.11
基礎疾患	なし	2707	517	19.10
	あり	463	130	28.08
	不明・未記載	2	1	50.00
肝機能障害	なし	3162	646	20.43
	あり	8	1	12.50
	不明・未記載	2	1	50.00
腎機能障害	なし	3167	646	20.40
	あり	3	1	33.33
	不明・未記載	2	1	50.00
既往歴	なし	2854	550	19.27
	あり	312	98	31.41
	不明・未記載	6	0	0.00
喫煙歴	なし	2577	482	18.70
	あり	559	157	28.09
	不明・未記載	36	9	25.00
過敏性素因	なし	2933	566	19.30
	あり	204	75	36.76
	不明・未記載	35	7	20.00
家族歴	なし	2822	540	19.14
	あり	227	76	33.48
	不明・未記載	123	32	26.02
妊娠・分娩歴	なし	1299	267	20.55
	あり	1864	379	20.33
	不明・未記載	9	2	22.22
月経異常歴	なし	2726	535	19.63
	あり	433	111	25.64
	不明・未記載	13	2	15.38
OC 服用歴の有無	なし	2776	552	19.88
	あり	381	91	23.88
	不明・未記載	15	5	33.33
併用薬	なし	2799	484	17.29
	あり	367	161	43.87
	不明・未記載	6	3	50.00
服用周期別	1～ 6 周期	1229	336	27.34
	7～12 周期	1041	159	15.27
	13 周期以上	902	153	16.96

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_3、総 T_4 の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

（解説）

［コルチゾール］

経口避妊剤に含まれるエチニルエストラジオールの作用により総コルチゾールが有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのコルチコイド結合型グロブリン（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し、総コルチゾールが有意に上昇するためと考えられている[参考 1)]。しかしながら、結合型コルチゾールは生理活性を示さないと考えられており、エストロゲンが高値を示す妊娠時にも総コルチゾールの上昇が認められている[参考 2)]。

国内臨床試験においても経口避妊剤服用中に総コルチゾールは有意に上昇するものの、服用終了後は服用前値に復し、これに起因する異常所見は認められていない[参考3)]。

［T_3、T_4：甲状腺機能］

甲状腺ホルモンである総 T_3 及び総 T_4 についても、コルチゾールと同様にエチニルエストラジオールの作用により有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのサイロキシン結合型グロブリン（TBG）の合成が促進され、結合型 T_3 並びに T_4 が有意に上昇するためで、これらの上昇に関しても、コルチゾールと同様、妊娠時に認められている[参考4)]。

国内臨床試験においても経口避妊剤服用中に T_3 及び T_4 は有意に上昇するものの、これに起因する異常所見は認められていない[参考3)]。

以上のことから総コルチゾール、T_3、T_4 については、検査値の変動はみられるものの特に臨床上問題はないと考えられる。しかし経口避妊剤服用者の臨床検査値を実施する場合には、この変化を認識しておく必要があると考えられる。

＜参考文献＞

1）Van Vange, N. et al.：Contraception, 41：345-352, 1990
2）野口 實：日産婦誌, 40：14-20, 1988
3）谷澤　修　他：臨床医薬, 6：2167-2202, 1990
4）Schatz, DL et al.：Can. Med. Assoc. J., 99：882-886, 1968

10. 過量投与

設定されていない

＜参考＞

小児によるエストロゲン・プロゲステロン配合剤の多量摂取例が報告されており、症状は軽度の悪心が起こる程度であった。対処法は、酸化マグネシウムクエン酸塩のような緩下剤を用いて、すみやかに未吸収成分を排出する（同種同効薬の米国 PDR 記載より引用）。

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

15.1 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、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。

（解説）

15.1.1 WHO は、経口避妊剤を服用している女性は経口避妊剤を服用していない女性と比較すると静脈血栓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[参考1)]、また、Spitzer らは 4.0 倍と報告している[参考2)]。

＜参考文献＞

1）WHO：Lancet, 346：1575-1582, 1995
2）Spitzer, WO et al.：Br. Med. J., 312：83-88, 1996

2001 年 9 月に欧州規制当局（EMA）の委員会である CPMP（Committee for Proprietary Medicinal Products）が「経口避妊剤を初めて服用する最初の 1 年間の静脈血栓症のリスクが最も高い」という記載を医師向け情報に追加するよう勧告したことから記載した。

＜参考文献＞

・Position statement：CPMP concludes its asessment of ‘third-generation’ combined oral contraceprives and the risk of venous thromboembolism, 28 September 2001.

15.1.2 ［乳癌］

25 カ国で行われた経口避妊剤服用者を対象とした疫学調査の結果、経口避妊剤を服用している女性では乳癌が診断される可能性は、服用したことのない女性に比較して 1.24 倍であると報告されている[参考1)]。また、経口避妊剤を服用中止後、乳癌になる可能性は、中止後 1～4 年で 1.16 倍、5～9 年で 1.07 倍、10 年以降で 1.01 倍となり、経口避妊剤を服用しているときに比較して、服用を中止すると低くなっている。

［子宮頸癌］

経口避妊剤と子宮頸癌については、1992 年に WHO が 1977 年から 1990 年までの 32 の試験について総合的に分析・検討を行った[参考2)]。さらに、それ以降もいくつかの疫学調査が行われた[参考3-8)]。これら WHO 以降の疫学調査も、WHO 報告で問題としてあげられた内容をすべて充足して実施されたものではないが、これらのうち WHO 報告[参考2)]、Ursin [参考3)]、Ye [参考4)]、Thomas [参考5)]らの報告から、経口避妊剤を服用したことのない女性に比較して経口避妊剤を服用したことのある女性の子宮頸癌発症リスクは 1.3～2.1 であると推定されている。

＜参考文献＞

1）Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer：Lancet, 347：1713-1727, 1996
2）WHO：Int. J. Cancer, 55：228-236, 1993
3）Ursin, G. et al.：Lancet, 344：1390-1394, 1994
4）Ye, Z. et al.：Int. J. Epidemiol., 24：19-26, 1995
5）Thomas, DB et al.：Am. J. Epidemiol., 144：281-289, 1996
6）Becker, TM et al.：Int. J. Epidemiol., 23：913-922, 1994
7）Zondervan, KT et al.：Br. J. Cancer, 73：1291-1297, 1996
8）Parazzini, F. et al.：Br. J. Cancer, 77：838-841, 1998

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[参考1,2)]。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[参考3)]。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 人に満たないとの報告がある[参考2)]。

［良性肝腫瘍］

経口避妊剤と良性肝腫瘍の関連については、2 つの疫学調査が行われている。

Edmondson ら[参考4)]は服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇する（1 年以下の服用者のリスクを 1.0 とすると、1～3 年の服用で 1.3、3～5 年で 2.5）と報告している。Rooks ら[参考1)]も同様に、経口避妊剤の 25～60 ヵ月の服用でリスクは 17、61 ヵ月以上の服用で 26 と報告しており、また、長期間服用した場合の良性肝腫瘍の発症頻度は 10 万人当たり 3.4 人

と推定している。
本症は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いが、肝腫大、右季肋部痛を訴えるケースもある。また、この疾患の特徴として、腫瘍が破裂し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[参考3)]。

［悪性肝腫瘍］
英国での疫学調査では、7年までの経口避妊剤の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症率が増加すると報告されている[参考5,6)]。
一方、肝癌の発症が比較的高いアジア諸国を含むWHOの研究並びに最近の欧州の研究においては、経口避妊剤の服用期間と肝癌の発症に因果関係は認められないと報告されている[参考7,8)]。
なお、米国においては肝癌はきわめてまれであり、経口避妊剤服用者における肝癌の発症率は100万人当たり1人に満たないと報告されている[参考2)]。

＜参考文献＞
1）Rooks, JB et al. : JAMA, 242 : 644-648, 1979
2）Corfman, PA : Contraception, 37 : 433-455, 1988
3）Mays, ET et al. : Semin. Liver Dis., 4 : 147-157, 1984
4）Edmondson, HA et al. : N. Engl. J. Med., 294 : 470-472, 1976
5）Neuberger, J. et al. : Br. Med. J., 292 : 1355-1357, 1986
6）Forman, D. et al. : Br. Med. J., 292 : 1357-1361, 1986
7）WHO : Int. J. Cancer, 43 : 254-259, 1989
8）The Collaborative MILTS : Contraception, 56 : 275-284, 1997

15.1.4 ［全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化］
外国において、経口避妊剤服用者でSLEが悪化したと報告されている[参考1)]。SLEは代表的な自己免疫疾患の一つで、その発症原因は不明であるが、20～30 歳代の女性で多いことから、発症に女性ホルモンの関与が考えられている。

［溶血性尿毒症症候群（HUS）］
外国において、経口避妊剤服用者でHUSが発現したと報告されている[参考2)]。

＜参考文献＞
1）Jungers, P. et al. : Arthritis and Rheumatism, 25 : 618-623, 1982
2）Hoornt, SJ et al. : Ann. Intern. Med, 94 : 355-357, 1981

15.1.5 性ホルモンが角膜厚に及ぼす影響を検討した結果、性周期に伴い、ある一定の変化がみられる群と変化のみられない群に分かれ、変化がみられる群では排卵前期にほぼ一定の角膜厚を示したが、排卵後数日間は角膜厚が増大し、月経開始日では減少する傾向を示した。この結果より、性ホルモンが角膜厚に影響を与えることが示唆されている[参考1)]。
また、FDA添付文書ガイダンスでは、経口避妊薬服用者でコンタクトレンズを着用している場合、違和感を生じることがあると記載されている。

＜参考文献＞
1）今釜 秀一　他：臨床眼科, 41 : 751-753, 1987

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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 [15, 16]

ノルエチステロン（NET）及びエチニルエストラジオール（EE）の一般薬理作用を検討した結果、中枢神経系、呼吸循環器系、血液凝固系、自律神経系等に対して著明な薬理作用を示唆する成績は認められなかった。

試験項目	動物種	実験方法	結　　果
中枢神経系	CD-1 系マウス 雄	経口投与	一般症状、自発運動量、ヘキソバルビタール睡眠時間、抗痙攣作用及び鎮痛作用に変化なし。
	NZW 系ウサギ 雄	経口投与	体温及び脳波に変化なし。
呼吸循環器系	ビーグル犬 雌	静脈内投与（麻酔下）	呼吸、血圧、心拍数、左心室内圧、心収縮力、股動脈血流量及び心電図に変化なし。
血液凝固系	Wistar 系ラット 雄	経口投与	全血凝固時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）及びプロトロンビン時間に変化なし。
自律神経系	雑種ネコ 雌/雄	静脈内投与（麻酔下）	瞬膜収縮、ノルエピネフリン及びアセチルコリンによる血圧反応に変化なし。
	NZW 系ウサギ 雌	経口投与	瞳孔径に変化なし。
摘出平滑筋	Dunkin-Hartley 系モルモット 雄	*in vitro*	摘出回腸、摘出気管、摘出輸精管に変化なし。
	Wistar 系ラット 雌	*in vitro*	摘出子宮（発情間期，発情期，妊娠期）に変化なし。
消化器系	CD-1 系マウス 雄	経口投与	腸管輸送能に作用なし。
	Wistar 系ラット 雄	十二指腸内投与	胃液分泌に作用なし。
	ビーグル犬 雌	静脈内投与（麻酔下）	胃腸管運動に作用なし。
肝及び腎機能	SD 系ラット 雄	経口投与	肝機能（GOT、コリンエステラーゼ、ロイシンアミノペプチターゼ、総ビリルビン）、腎機能（尿素窒素、クレアチニン）に変化なし。 NET2,000＋EE70μg/kg でアルカリフォスファターゼの軽度上昇、NET200＋EE7μg/kg で GPT の軽度上昇あり。
	Wistar 系ラット 雄	経口投与	肝機能（GOT、GPT、BSP 負荷試験）、腎機能（BUN、クレアチニン）に変化なし。
血清電解質	SD 系ラット 雄	経口投与	血清中の電解質（Na^{+}、K^{+}、Cl^{-}、Ca^{++}、無機リン）に変化なし。
尿量及び尿中電解質排泄	Wistar 系ラット 雄	経口投与	NET1,000＋EE70μg/kg で、尿量、尿中 Na^{+}及び Cl^{-}排泄の増加、NET2,000＋EE70μg/kg で、Na^{+}排泄の増加がみられた。
脂質、糖質及び蛋白質	SD 系ラット 雄	経口投与	血清中の血清β-リポプロテイン、総コレステロール、リン脂質、トリグリセライド、遊離脂肪酸、グルコース、総タンパク、アルブミン、A/G 比に作用なし。
	Wistar 系ラット 雄	経口投与	尿中蛋白質排泄に作用なし。
その他	Wistar 系ラット 雄	経口投与	NET1,000＋EE70μg/kg で軽度のカラゲニン足浮腫抑制作用がみられた。
	NZW 系ウサギ 雄	静脈内投与（麻酔下）	骨格筋収縮に作用なし。
	Dunkin-Hartley 系モルモット 雄	点眼	局所麻酔作用（角膜反射）なし。

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール

（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 [17)]

LD_{50}（mg/kg）

動物種＼配合比	淡青色錠配合比 NET：EE＝100：7	白色錠配合比 NET：EE＝200：7
ラット（雌雄）	＞5,000	＞5,000
マウス（雌雄）	＞5,000	＞5,000
イヌ（雌）	＞2,000	＞2,000

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール

（２）反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量（μg/kg）NET：EE				毒性学的無影響量（μg/kg）
			低用量	中用量	高用量	
6 週齢 CD（S.D.）系ラット 雌	13 週間経口投与	淡青色錠の配合比	5：0.35	50：3.5	500：35	50：3.5
		白色錠の配合比	10：0.35	100：3.5	1,000：35	100：3.5
9～10 カ月齢ビーグル犬 雌	13 週間経口投与	淡青色錠の配合比	10：0.7	100：7	1,000：70	100：7
		白色錠の配合比	20：0.7	200：7	2,000：70	200：7
6 週齢 CD（S.D.）系ラット 雌	52 週間経口投与	淡青色錠の配合比	2.5：0.175	25：1.75	250：17.5	2.5：0.175
		白色錠の配合比	5：0.175	50：1.75	500：17.5	5：0.175

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール

・6 週齢の CD（S.D.）系雌ラット [18)]

臨床投与量の 0.5, 5, 50 倍の投与量で１日１回、13 週間連続経口投与した。その結果、いずれの高用量群でも、脱毛、被毛汚染、体重増加抑制、摂水量の増加、血液凝固検査及び血液生化学検査項目の変化、肝、副腎重量の増加、門脈周囲の肝細胞空胞化・脂肪沈着等が認められた。更に白色錠の高用量群ではフィブリノーゲン量の増加が認められた。また、両剤の中用量及び低用量群では脾臓のヘモジデリン沈着の増加、APTT の延長、フィブリノーゲン量の増加及び血液生化学検査項目の軽度の変化が認められたが、組織学的変化を伴っておらず、毒性学的な意味は明らかではなかった。また、一般観察及び病理学的検査でみられた変化は 4 週間の休薬により回復が認められた。

・9～10 カ月齢の雌ビーグル犬 [19)]

臨床投与量の 1, 10, 100 倍の投与量で１日１回、13 週間連続経口投与した。その結果、いずれの高用量群でも、赤血球数、ヘマトクリット値の減少、好中球数及びフィブリノーゲン量の増加が認められた。更に白色錠の高用量群では、体重増加亢進、ヘモグロビン濃度の減少、APTT の短縮、小葉中心性の肝細胞空胞化、細胞質粗鬆化、囲管性細胞浸潤等が認められた。中用量及び低用量群では、生殖器系の変化以外は観察されず、血液凝固能の亢進を示唆する変化はなかった。

・6 週齢の CD（S.D.）系雌ラット[20)]
臨床投与量の 0.25, 2.5, 25 倍の投与量で 1 日 1 回、52 週間連続経口投与した。その結果、高用量及びまたは中用量群では、脱毛、被毛汚染、体重増加抑制、プロトロンビン時間の延長及び血液生化学検査項目の変化、肝、副腎重量の増加、門脈周囲の肝細胞空胞化及び下垂体前葉の過形成等が観察された。さらに、フィブリノーゲン量の増加は両剤の高用量群で、APTT の延長は白色錠の中用量群でもみられた。低用量群では、門脈周囲の肝細胞空胞化、摂水量の増加がみられたが、いずれもバックグラウンドの範囲内であった。

（３）遺伝毒性試験

ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは、復帰突然変異試験（*S.typhimurium, E.coli*）においてはいずれも陰性の成績であったが、*in vitro* 染色体異常試験（チャイニーズ・ハムスター培養細胞）では両薬物ともに高用量において染色体の構造異常又は数的異常を誘発する可能性が示唆された。しかし、これらの作用が認められた用量は臨床における最高血中濃度をはるかに上回るものであり（約 6,000～60,000 倍）、小核試験（マウス）においても陰性の成績が得られ、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは生体内でも染色体異常を誘発しないことを示唆するものであった[21)]。

（４）がん原性試験

動物	投与期間	投与量　（NET＋EE（μg/kg））
マウス	80 週間	100＋5、600＋30、2,000＋100
ラット	2 年間	100＋5、600＋30、2,000＋100
イヌ	7 年間	NET 単独、500＋25
サル	10 年間	NET 単独、1,000＋50

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール

上記条件で経口投与した結果、マウスでは高用量で、下垂体腫瘍、膀胱の移行上皮細胞ガン及び乳腺腺ガンの発生頻度の増加が認められた。数例で腟及び子宮に新生物が認められた。ラットでは用量相関的に肝細胞腫瘍及び下垂体腫瘍の増加が認められた。イヌではノルエチステロン単独では腫瘍の発生は認められなかったが、併用では乳腺、腟、及び子宮に腫瘍が頻発し、膀胱腫瘍も認められた。サルではノルエチステロン単独、併用投与とも腫瘍発生は認められなかった。
以上のように、がん原性試験では動物種差が著しく、マウスでもっとも腫瘍が発現しやすく、ついでラット、イヌの順であり、サルでは腫瘍が全く認められなかった[22)]。

（５）生殖発生毒性試験

	淡青色錠の配合比		白色錠の配合比	
成分	NET	EE	NET	EE
低用量	2.5	0.175	5	0.175
中用量	25	1.75	50	1.75
高用量	250	17.5	500	17.5

NET：ノルエチステロン　EE：エチニルエストラジオール　（μg/kg）

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[23)]
ラットに交配開始前 15 日から妊娠 7 日まで 1 日 1 回連続経口投与した結果、高用量群で親動物に摂餌量の減少、体重の増加抑制、性周期の延長、受胎率の低下及び妊娠黄体数の減少が、また胎児に着床数・生存胎児数の減少、胎盤重量増加が認められた。出生児では産児数・出生児数の減少が認められた。さらに白色錠の高用量群では、着床率の低下、胎児死亡率の増加、ならびに分娩率の低下がみられた。中用量群以下では影響は認められな

かった。

2）胚・胎児発生に関する試験[24,25]

ラットに妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回連続経口投与した結果、高用量群で母動物に立毛、体重及び摂餌量の減少が、また淡青色錠の高用量群に胎児体重の減少が認められたが、いずれの用量群でも胎児致死及び催奇形作用は認められなかった。

ウサギに妊娠 6 日から 18 日まで 1 日 1 回連続経口投与した結果、高用量群で母動物に体重減少、摂餌量の低下ならびに流早産、胎児に胎児死亡率の増加傾向が認められた以外いずれの用量群でも着床率及び胎盤重量への影響はみられず、また催奇形作用も認められなかった。

3）出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験[26]

ラットに妊娠 17 日から分娩後 21 日まで 1 日 1 回連続経口投与した結果、高用量群で親動物に食摂量の減少、体重及び卵巣重量の減少が、また出生児で体重増加抑制が認められた以外、児の成長・発達に影響は認められなかった。

（６）局所刺激性試験

該当しない

（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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

２．有効期間

有効期間：5 年（安定性試験結果に基づく）

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 小児の手の届かない場所に保管すること。

５．患者向け資材

くすりのしおり：あり
患者向医薬品ガイド：あり
その他の患者向け資材
　服用者向け情報提供資料　経口避妊薬・シンフェーズ T28 錠
　　「XIII. ２．その他の関連資料」の項参照
　服用者携帯カード　シンフェーズ T28 錠を服用している方へ
　　「XIII. ２．その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：ルナベル配合錠
同　効　薬：デソゲストレル・エチニルエストラジオール混合製剤
　　レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール混合製剤
　　レボノルゲストレル放出子宮内システム

７．国際誕生年月日

1964 年 5 月 13 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

・シンフェーズ T28 錠

製品名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月
シンフェーズ T28	1999 年 6 月 16 日	21100AMY00165000	薬価基準未収載	1999 年 9 月 2 日
シンフェーズ T28 錠	2007 年 12 月 18 日	21900AMX01800000	〃	〃

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

再審査結果通知年月：2010 年 6 月 29 日
再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

再審査期間：1999 年 6 月 16 日～2009 年 6 月 15 日（終了）

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

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	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
なし（薬価基準未収載）	254910AF1042	187008402	なし

14. 保険給付上の注意

該当しない（保険給付されない）

XI. 文献

１．引用文献

1) 水口弘司　他：臨床医薬, 6（9）：1763, 1990
2) 谷澤　修　他：臨床医薬, 6（10）：2167, 1990
3) 原田滋雄　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：797, 1991
4) R. A. Edgren, et al：経口避妊薬の作用機序（科研製薬（株）社内資料）
5) Ed. Mroszczak, et al：日本人女性におけるノルエチステロンおよびエチニルエストラジオールの単回および反復投与後の体内動態（科研製薬（株）社内資料）
6) J. W. Goldzieher, et al：Pharmacology of the Contraceptive Steroids, p.101 Raven Press, 1994
7) M. Hümpel, et al：Contraception, 19（4）：421, 1979
8) R. A. Edren, et al：実験動物におけるノルエチステロンおよびエストラジオールの吸収、分布、代謝および排泄（科研製薬（株）社内資料）
9) U. Täuber, et al：Arzneim.- Forsch./Drug Res., 34（1）：440, 1984
10) 小野健司　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：1077, 1991
11) R. A. Edgren, et al：女性におけるノルエチステロンおよびエチニルエストラジオールの吸収、分布、代謝および排泄（科研製薬（株）社内資料）
12) J. W. Goldzieher, et al：Pharmacology of the Contraceptive Steroids, p.249 Raven Press, 1994
13) J. W. Goldzieher, et al：Pharmacology of the Contraceptive Steroids, p.102 Raven Press, 1994
14) J. W. Goldzieher, et al：Pharmacology of the Contraceptive Steroids, p.143 Raven Press, 1994
15) 廣橋正章　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：1047, 1991
16) 廣橋正章　他：経口避妊薬の一般薬理（補遺）－ラット血清中脂質、糖質および蛋白質－（科研製薬（株）社内資料）
17) 大野広志　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：　835, 1991
18) 大野広志　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：　853, 1991
19) 大野広志　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：　903, 1991
20) 大野広志　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：　875, 1991
21) 伊東　悟　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：1065, 1991
22) がん原性試験に関する資料（科研製薬（株）社内資料）
23) 原田滋雄　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：　925, 1991
24) 原田滋雄　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：　965, 1991
25) 原田滋雄　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：1001, 1991
26) 原田滋雄　他：薬理と治療, 19（Suppl.4）：1019, 1991

２．その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤と同含量のノルエチステロン、エチニルエストラジオール製剤は、2012 年 8 月現在、海外 7 カ国（スウェーデン、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、ドイツ、ノルウェー、イギリス）で承認販売されている。

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

（１）粉砕

該当資料なし

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

（１）提供用資料

服用者向け情報提供資料　経口避妊薬・シンフェーズ T28 錠
服用者携帯カード　シンフェーズ T28 錠を服用している方へ
（科研製薬株式会社　医療用医薬品等情報サイト参照：
https://www.kaken.co.jp/medical/shidousen/product.html#synphase）

（２）GS1 コード

販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
シンフェーズ T28 錠	PTP28 錠×10 シート PTP28 錠×30 シート	(01)14987042 114007 (01)14987042 114038	(01)04987042 114512