

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 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

アンジュ[®]21錠

アンジュ[®]28錠

ANGE[®]21 TABLETS, 28 TABLETS

剤形	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		アンジュ 21 錠、アンジュ 28 錠			
	錠剤の色調 錠剤数		赤褐色 6 錠	白色 5 錠	黄色 10 錠	赤色（28 錠のみ） 7 錠
	有効成分 （1 錠中）	レボノルゲ ストレル	0.050mg	0.075mg	0.125mg	プラセボ
		日局エチニ ルエストラ ジオール	0.030mg	0.040mg	0.030mg	
一般名	和 名：レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール 洋 名：Levonorgestrel、Ethinylestradiol					
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	21 錠	製造販売承認年月日：2009 年 7 月 1 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：2002 年 4 月 10 日				
	28 錠	製造販売承認年月日：2009 年 7 月 1 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				
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売元：武田薬品工業株式会社					
医薬情報担当者の連絡先						
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html					

本 IF は 2026 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

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

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

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

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 製品の治療学的特性	2	2. 薬理作用	18
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	20
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	21
1. 販売名	3	5. 分布	21
2. 一般名	3	6. 代謝	23
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	25
4. 分子式及び分子量	4	8. トランスポーターに関する情報	25
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	25
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	25
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	25
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由	26
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7	2. 禁忌内容とその理由	26
IV. 製剤に関する項目	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
1. 剤形	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
2. 製剤の組成	9	5. 重要な基本的注意とその理由	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..	33
4. 力価	9	7. 相互作用	37
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	8. 副作用	40
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	10. 過量投与	46
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	10	11. 適用上の注意	46
9. 溶出性	10	12. その他の注意	47
10. 容器・包装	10	IX. 非臨床試験に関する項目	49
11. 別途提供される資材類	11	1. 薬理試験	49
12. その他	11	2. 毒性試験	50
V. 治療に関する項目	12		
1. 効能又は効果	12		
2. 効能又は効果に関連する注意	12		
3. 用法及び用量	12		
4. 用法及び用量に関連する注意	13		
5. 臨床成績	14		

X. 管理的事項に関する項目	52
1. 規制区分	52
2. 有効期間	52
3. 包装状態での貯法	52
4. 取扱い上の注意	52
5. 患者向け資材	52
6. 同一成分・同効薬	52
7. 国際誕生年月日	52
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 ..	53
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	53
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	53
11. 再審査期間	53
12. 投薬期間制限に関する情報	53
13. 各種コード	53
14. 保険給付上の注意	53
X I . 文献	54
1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	57
X II . 参考資料	58
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	58
X III . 備考	61
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	61
2. その他の関連資料	62

略語集

略語	略語の内容
aCL	抗カルジオリピン抗体
BMI	ボディマス指数：肥満度
CPMP	欧州医薬品委員会
EE	エチニルエストラジオール
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	アメリカ食品医薬品局
FSH	卵胞刺激ホルモン
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HUS	溶血性尿毒症症候群
IUD	子宮内避妊用具
IUS	子宮内システム
LA	ループスアンチコアグラント
LNG	レボノルゲストレル
LH	黄体化ホルモン
SLE	全身性エリテマトーデス
T ₃	トリヨードサイロニン：甲状腺ホルモン
T ₄	サイロキシン：甲状腺ホルモン
TBG	サイロキシン結合型グロブリン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

経口避妊剤は、1960 年に米国で最初に発売されて以来、副作用を軽減するため、含有ホルモンの減量が行われてきた。1970 年代には心血管系の副作用（血栓症等）とホルモン量との関連性が明らかにされ、さらなる減量がなされた。

このように経口避妊剤の開発においては、避妊効果を維持しつつホルモンを低用量化することが課題となり、これを解決するため、より黄体ホルモン作用の強いプロゲステロゲンが開発され、さらに投与方法にも検討が加えられた。

アンジュは、プロゲステロゲンとしてレボノルゲストレル、エストロゲンとしてエチニルエストラジオールを用いた 3 相性の低用量経口避妊剤で、現在世界各国で広く使用されている。

アンジュ 21 及びアンジュ 28 は、1999 年 6 月に承認を取得している。1999 年 9 月にアンジュ 28 の販売を開始し、2002 年 4 月にアンジュ 21 の販売を開始した。

その後、医療事故防止対策の一環とした販売名変更により、2009 年 7 月に「アンジュ 21 錠」、「アンジュ 28 錠」の承認を取得した。

2010 年 6 月に再審査結果が通知され、承認された効能又は効果及び用法及び用量に変更はなかった。

[レボノルゲストレルの開発]

1963 年、ノルエチステロン¹の 13 位のメチル基をエチル基に置換した化合物（ノルゲストレル）が強力な黄体ホルモン作用を有することが見出された。そして、1966 年に 1 錠あたりノルゲストレル 0.5mg とエチニルエストラジオール 0.05mg を含有する製剤が発売され、その後、ノルゲストレルは 0.3mg、エチニルエストラジオールは 0.03mg まで減量された。

さらにその後の研究により、ノルゲストレルは光学異性体の混合物（ラセミ体）でその活性は levo 体（レボノルゲストレル）にあることが明らかにされ、レボノルゲストレルを用いることでプロゲステロゲン量を半減させた製剤が開発された。

[3 相性製剤の開発]

1970 年代になると、各種ホルモン測定法の進歩により、月経周期におけるプロゲステロンやエストラジオールの分泌パターンが明らかにされた。一方、ホルモン低用量化にともない、1 相性製剤では、消退出血の欠如や不正性器出血の発現という月経周期調節性の問題が生じてきた。そこで、この問題を解決するため、その投与方法について検討が加えられ、レボノルゲストレルの含有量を 2 段階に変化させて正常月経周期のホルモン分泌パターンに近づけた 2 相性製剤が開発された。

その後、さらにホルモンを低用量化しつつ、優れた月経周期調節性を実現するため、レボノルゲストレルとエチニルエストラジオールの含有量を 3 段階に変化させた 3 相性製剤が開発された。この製剤は 1976 年、ドイツ（当時西ドイツ）において最初に承認、発売された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 正常月経周期のホルモン分泌パターンにあわせ、レボノルゲストレルとエチニルエストラジオールの含有量を3段階に変化させた3相性の低用量経口避妊剤である。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

(2) 1周期あたりに服用する総ホルモン量は2.605mgである。

(3) 避妊効果を有し、投与終了により月経は回復する。

(「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)

(4) 月経周期調節性を示す。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(5) 重大な副作用として、血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）が報告されている。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

「アンジュ 21錠」はプラセボを含まない21錠タイプ、「アンジュ 28錠」はプラセボ7錠を含む28錠タイプの製剤である。

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」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	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
適正使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件等

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

アンジュ®21錠

アンジュ®28錠

(2) 洋名

ANGE®21 TABLETS, 28 TABLETS

(3) 名称の由来

フランス語の天使 (ANGE) に由来する。

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)

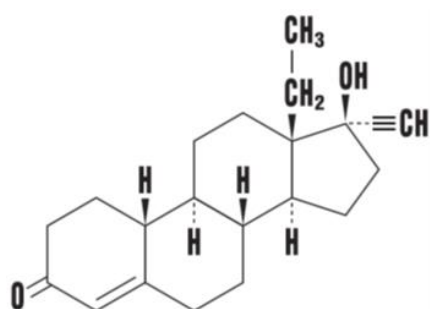
(3) ステム (stem)

レボノルゲストレル : -gest- (プロゲスチン)

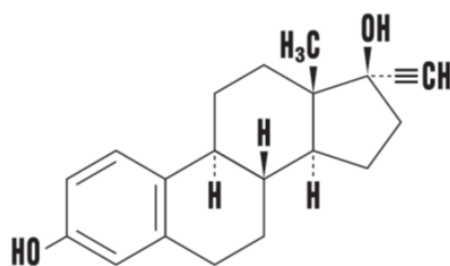
エチニルエストラジオール : -estr- (エストロゲン)

3. 構造式又は示性式

レボノルゲストレル



エチニルエストラジオール



4. 分子式及び分子量

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

治験番号 : LOC-31 (プラセボを含む 28 錠からなる組合せ薬剤)

LOC-32 (21 錠からなる組合せ薬剤)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

レボノルゲストレル : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、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

レボノルゲストレル

(測定温度 : 20℃)

溶 媒	溶解性 (mL/g)	溶解性用語
テトラヒドロフラン	20	やや溶けやすい
クロロホルム	19	やや溶けやすい
メタノール	118	溶けにくい
エタノール (99.5)	185	溶けにくい
アセトニトリル	355	溶けにくい
ジエチルエーテル	920	溶けにくい
水	>10000	ほとんど溶けない

エチニルエストラジオール

(測定温度 : 20℃)

溶 媒	溶解性 (mL/g)	溶解性用語
ピリジン	1.3	溶けやすい
テトラヒドロフラン	1.5	溶けやすい
エタノール (95)	5	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	4	やや溶けやすい
水	>10000	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム試液	400	溶ける

(3) 吸湿性

レボノルゲストレル : 40℃、75%RH、6 ヶ月保存で吸湿性を認めなかった。

エチニルエストラジオール : 40℃、75%RH、6 ヶ月保存で吸湿性を認めなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点

レボノルゲストレル : 234～240℃

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

レボノルゲストレル

(測定温度：25℃)

クロロホルム/水	70948 以上
n-オクタノール/水	13872 以上

エチニルエストラジオール

(測定温度：25℃)

pH	4	5	7	9	11
クロロホルム/Britton-Robinson 緩衝液	685	585	670	390	260

(測定温度：25℃)

クロロホルム/0.1mol/L HCl	620
クロロホルム/1mol/L HCl	640
クロロホルム/0.1mol/L NaOH	2
クロロホルム/1mol/L NaOH	0.4

(7) その他の主な示性値

旋光度

レボノルゲストレル : $[\alpha]_D^{20} = -30 \sim -35^\circ$ (乾燥後、0.2g、クロロホルム、10mL、100mm)

エチニルエストラジオール : $[\alpha]_D^{20} = -26 \sim -31^\circ$ (乾燥後、0.1g、ピリジン、25mL、200mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

レボノルゲストレル

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室 温	36 ヶ月	ポリエチレン製袋入りのアルミ缶	規格内
40℃、75%RH	6 ヶ月	シャーレ開放	規格内
110℃	30 時間	ビン（無色透明）開放	規格内
蛍光灯下	480 万 Lux・hr	シャーレ開放	分解物 LN-7*を生じ（0.11～0.16%）、融点はやや低下した
キセノン光下	72 時間	シャーレ開放	分解物 LN-7*を生じ（0.52～0.66%）、結晶が微褐色に着色した

試験項目：外観、確認試験、旋光度、融点、溶状、HPLC、乾燥 減量、定量

※LN-7：13-エチル-17 α -メチレン-D-ホモ-18-ノル-4-エストレン-3,17-ジオン

エチニルエストラジオール

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40℃、75%RH	6 ヶ月	シャーレ開放	規格内
100℃	30 時間	シャーレ開放	規格内
蛍光灯下	120 万 Lux・hr	シャーレ開放	着色がみられるが、HPLC、定量値については規格内であった
キセノン光下	72 時間	シャーレ開放	着色がみられるが、HPLC、定量値については規格内であった

試験項目：外観、確認試験、旋光度、融点、HPLC、乾燥減量、定量

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

- ① 硫酸/エタノール (99.5) 混液 (1 : 0.5) による呈色反応
- ② 紫外可視吸光度測定法 (極大吸収波長 : 238~242nm)
- ③ 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
(吸収波数 : 3350 cm^{-1} 、3270 cm^{-1} 、2940 cm^{-1} 、1655 cm^{-1} 、1618 cm^{-1} 、1067 cm^{-1} 付近)

エチニルエストラジオール

日本薬局方「エチニルエストラジオール」の確認試験による。

- ① 硫酸/エタノール (95) 混液 (1 : 1) による呈色反応
- ② 塩化ベンゾイルとの反応による合成誘導体の融点測定

定量法

レボノルゲストレル

テトラヒドロフランに溶かし、硝酸銀溶液 (1→10) を加え、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で電位差滴定にて定量する。

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。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

糖衣錠

(2) 製剤の外観及び性状

アンジュ 21 錠

本品は赤褐色錠 6 錠、白色錠 5 錠及び黄色錠 10 錠からなる 21 錠の組合せ薬剤である。

アンジュ 28 錠

本品は赤褐色錠 6 錠、白色錠 5 錠、黄色錠 10 錠及び赤色錠 7 錠からなる 28 錠の組合せ薬剤である。

販売名	アンジュ 21 錠		アンジュ 28 錠	
剤 形	糖衣錠			
色	赤褐色錠 6 錠、白色錠 5 錠、 黄色錠 10 錠		赤褐色錠 6 錠、白色錠 5 錠、 黄色錠 10 錠、赤色錠 7 錠	
外 形	表	側面		裏
				
	直径約 5.7mm 厚さ約 3.7mm 質量約 87mg			

(3) 識別コード

販売名	アンジュ 21 錠	アンジュ 28 錠
表示内容	TZ361	TZ341
表示部位	PTP シート裏面	PTP シート裏面

(4) 製剤の物性

崩壊性：日局一般試験法崩壊試験法の（2）により試験するとき、これに適合する。

(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

本剤は、1錠中に黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル、卵胞ホルモンとして日局エチニルエストラジオールを下記のように含有する。

販 売 名		アンジュ 21 錠、アンジュ 28 錠			
有 効 成 分		赤褐色	白色	黄色	赤色 (アンジュ 28 錠のみ)
	レボノルゲストレル (1 錠中)	0.050mg	0.075mg	0.125mg	プラセボ
	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 剤		乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、マクロゴール 6000、沈降炭酸カルシウム、カルナウバロウ、サラシミツロウ			
		グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄		グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	赤色 3 号、赤色 102 号

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

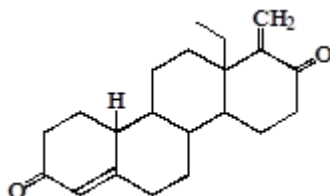
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

レボノルゲストレル原薬を蛍光灯照射下、及びキセノン光照射下で保存した結果、レボノルゲストレルの D 環が環拡大した LN-7^{*}がわずかに認められた。

※LN-7：13-エチル-17 α -メチレン-D-ホモ-18-ノル-4-エストレン-3,17-ジオン



6. 製剤の各種条件下における安定性

1) 加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃、75%RH	6 ヶ月	最終包装形態	規格内

試験項目：性状、溶出性、定量

2) 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5 年	最終包装形態	規格内

試験項目：性状、崩壊性、溶出性、定量

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）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行い、60 分間の溶出率が 65%以上のとき適合とする。

条件：回転数 75rpm

試験液 水

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

〈アンジュ 21 錠〉

252 錠 [21 錠 (PTP) × 12]

1,260 錠 [21 錠 (PTP) × 60]

〈アンジュ 28 錠〉

84 錠 [28 錠 (PTP) × 3]

336 錠 [28 錠 (PTP) × 12]

1,680 錠 [28 錠 (PTP) × 60]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装	材質
アンジュ 21 錠	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミニウム
	ピロー	アルミナ蒸着ポリエステル／ポリエチレン
アンジュ 28 錠	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミニウム
	ピロー	アルミナ蒸着ポリエステル／ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

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年間ののみ忘れを含めた一般的な使用における失敗率は7%との報告がある。[17.3 参照]

<解説>

経口避妊剤共通の注意事項である。

効能又は効果は避妊であり高い有効性を有するが、飲み忘れを含めた一般的な使用においては7%の失敗率であるとの報告がある¹⁾。

(「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<アンジュ 21 錠>

1 周期目は1日1錠を毎日一定の時刻に赤褐色錠から開始し、指定された順番に従い21日間連続経口投与し、7日間休薬する。

2 周期目は、1周期服用開始29日目より1周期目と同様に赤褐色錠から1日1錠を21日間連続投与し、7日間休薬する。

3 周期目以降は2周期目と同様に投与する。

<アンジュ 28 錠>

1 周期目は1日1錠を毎日一定の時刻に赤褐色錠から開始し、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周期目と同様に赤褐色錠から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

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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、のみはじめの最初の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のみ忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。万一のみ忘れがあった場合（28錠剤の赤色錠を除く）、翌日までに気づいたならば直ちにの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日以上連続しての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、の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。

<解説>

7.1、7.2 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

本剤は月経第1日目より服用を開始する経口避妊剤である。FDA服用者用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、FDA添付文書ガイダンスの用法及び用量の項には「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に正しく服用しなければならない。服用間隔は24時間を超えてはならない。」との記載がある。したがって、のみ忘れのないよう毎日一定の時刻（例えば就寝前）に服用させることが大切である。月経第1日目に服用を開始できなかった場合は、妊娠する可能性もあるので、最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

7.3 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

外国において経口避妊剤をの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、のみ忘れを含めた一般的な服用における妊娠率は7%と報告されている¹⁾ことから、の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日のみ忘れた場合では、排卵が抑制されたとの報告があり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日以上連続してのみ忘れがあった場合では、排卵が抑制されなかったとの報告があり³⁾、の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、1日のみ忘れによる妊娠が疑われた症例が1例認められている。

7.4.1、7.4.2 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

FDA服用者用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

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験⁴⁾

レボノルゲストレル (0.050mg) + エチニルエストラジオール (0.030mg)、レボノルゲストレル (0.075mg) + エチニルエストラジオール (0.040mg)、レボノルゲストレル (0.125mg) + エチニルエストラジオール (0.030mg) を配合した錠剤を健康成人女性各 6 名に、月経 1 日目から 6 日目の間に単回投与した結果、臨床症状、血圧・脈拍数・体温などの理化学的検査及び臨床検査の異常は認められなかった。

2) 連続投与試験⁴⁾

健康成人女性 7 名に 1 日 1 回 1 錠として月経 1 日目から 6 日目の間に投与を開始し、レボノルゲストレル (0.050mg) + エチニルエストラジオール (0.030mg) を配合した錠剤を 6 日間、レボノルゲストレル (0.075mg) + エチニルエストラジオール (0.040mg) を配合した錠剤を 5 日間、レボノルゲストレル (0.125mg) + エチニルエストラジオール (0.030mg) を配合した錠剤を 10 日間連続投与した。その結果、7 例中 3 例 (10 件) に卵胞・黄体ホルモン製剤投与時に認められる一般的な臨床症状 (消化器症状、乳房痛、頭痛、倦怠感など) が認められたが、特に臨床的に問題となる変化はなかった。また、軽度で一過的な AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇がみられた。血液凝固線溶系の亢進などが認められたが、特に臨床的に問題となる変化はなかった。

(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

<外国人でのデータ>

- ① 米国 6 施設において、38 歳未満の定期的な月経周期を持つ健康女性 322 例を対象に、レボノルゲストレルとエチニルエストラジオールを以下の 4 種類の投与群により、1 日 1 錠 21 日間投薬、7 日間休薬を 1 周期として周期調節性、避妊効果、被験者忍容性及び副作用を比較した。試験は約 1 年の期間にわたった。その結果、本剤と同一の処方 4 が周期調節性に優れており、副作用発現が最小であるなどの理由で最適であった⁵⁾。

投与群	錠剤番号	LNG (mg)	EE (mg)
処方 1	1-7	0.050	—
	8-14	0.100	0.030
	15-21	0.125	0.030
処方 2	1-7	0.050	—
	8-14	0.150	0.030
	15-21	0.150	0.030
処方 3	1-7	0.050	—
	8-14	0.150	0.030
	15-21	0.200	0.020
処方 4	1-6	0.050	0.030
	7-11	0.075	0.040
	12-21	0.125	0.030

LNG：レボノルゲストレル

EE：エチニルエストラジオール

- ② オーストラリアにおいて正常な月経周期を有する 20 歳から 28 歳の女性 12 名でレボノルゲストレルの排卵抑制境界用量を血漿中ホルモン濃度の変化から検討した。その結果、排卵抑制境界用量は 0.050mg/日と考えられた⁶⁾。

また、22 歳から 26 歳の志願女性 10 名を無作為に 5 名ずつの 2 群に分け、それぞれ以下の処方で 1 日 1 錠 21 日間投与、7 日間休薬を 1 周期として 3 周期間投与した。その結果、血漿中ホルモン濃度の変化と頸管スコアの低下から本剤と同一の処方 1 が、避妊作用をより効果的に発現することが示唆された⁶⁾。

投与群	錠剤番号	LNG (mg)	EE (mg)
処方 1	1-6	0.050	0.030
	7-11	0.075	0.040
	12-21	0.125	0.030
処方 2	1-6	0.050	0.030
	7-11	0.050	0.050
	12-21	0.125	0.040

LNG：レボノルゲストレル

EE：エチニルエストラジオール

2) 安全性試験

総投与症例 731 例、解析対象症例 690 例 9,638 周期であった^{8)、20)}。有効性評価症例 676 例 (9,375 周期) 中、妊娠例は 2 例に認められ、パール指数※は 0.28 であった。

副作用発現頻度は、解析対象 690 例 9,638 周期中 29.42% (203/690 例) で、主な副作用は消化器症状 17.54%、子宮・乳房系症状 7.83%、頭痛 7.83%等であった。

※パール指数 (Pearl index) : 100 人の婦人がその避妊法を 1 年間 (13 周期) 用いたときの妊娠数 (対 100 婦人年)

$$\text{アンジュのパール指数} = \frac{\text{妊娠総症例数 (2 例)}}{\text{有効性評価周期数 (9,375 周期)}} \times 13 \times 100 = 0.28$$

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¹⁾。

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* (%)	一般的な使用** (%)
経口避妊剤	0.3	7
レボノルゲストレル放出 IUS	0.3	0.4
銅付加 IUD	0.6	0.8
コンドーム	2	13
リズム法	0.4~5	2~23
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

* : 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

** : 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、のみ忘れを含めた場合の失敗率)

(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

使用成績調査

1999年9月～2008年5月の調査期間において、773施設の医療機関から4,954例の調査票を収集した。登録違反や初回処方以降来院しない等の931例を除いた4,023例を安全性解析対象とし、このうち、服用期間が1周期未満等で有効性評価に適さない169例を除いた3,854例（70,370周期）を有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例4,023例中490例（12.18%）に副作用が認められた。主な副作用は、不正子宮出血167件（4.15%）、乳房痛50件（1.24%）等の生殖系及び乳房障害221例（5.49%）、悪心117件（2.91%）、嘔吐41件（1.02%）等の胃腸障害143例（3.55%）等であった。

有効性解析対象症例3,854例（70,370周期）において6例の妊娠が認められ、妊娠症例は0.16%、パール指数（＝妊娠例数／総周期数×100婦人年×13周期）は0.11であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

黄体ホルモン：ノルエチステロン、ドロスピレノン、デソゲステレル、クロルマジノン酢酸エステル など

卵胞ホルモン：エストラジオール、エストリオール など

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

- ① 視床下部-下垂体系へのネガティブフィードバック作用により、下垂体からのゴナドトロピン〔黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)] 分泌を抑制し、排卵を抑制する (主作用)。
- ② 頸管粘液の性状を変化させ、子宮内への精子の通過を阻害する。
- ③ 子宮内膜の状態を変化させ、受精卵の着床を阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① ゴナドトロピン (LH、FSH) 分泌抑制作用 ⁴⁾

健康成人女性 7 例に本剤を連続 21 日間投与し、血漿中 LH、FSH 濃度を投与開始時及び排卵相当期の前後に測定した。また、血漿中プロゲステロン濃度を投与開始時及び黄体期後期に相当する時期に測定した。その結果、排卵相当期の血漿中 LH、FSH 濃度は投与開始時と同程度に抑制されており、黄体期後期に相当する時期のプロゲステロン濃度も低値を示したことから、本剤は排卵を抑制することが確認された。

② 頸管粘液に対する作用

＜外国人でのデータ ⁹⁾＞

健康成人女性 6 例に本剤と同一の製剤を連続 21 日間投与し、周期各時点における頸管粘液の性状及び粘液中の精子移動速度を非投与例と比較した。その結果、投与例の頸管粘液は密度の高い線維状構造で、非投与例の黄体期の所見に類似していた。また、投与例の精子移動速度は周期を通じて低値であった。

③ 子宮内膜に対する作用

＜外国人でのデータ ¹⁰⁾＞

健康成人女性 28 例に本剤と同一の製剤を連続 21 日間投与し、投与 2～21 日目の間に子宮内膜の形態を観察した。その結果、子宮内膜の形態は正常月経周期と比較し、より早期の分泌期様変化と腺上皮の形成不全を示すなど、受精卵の着床に適さない変化が認められた。

(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

<単回投与>

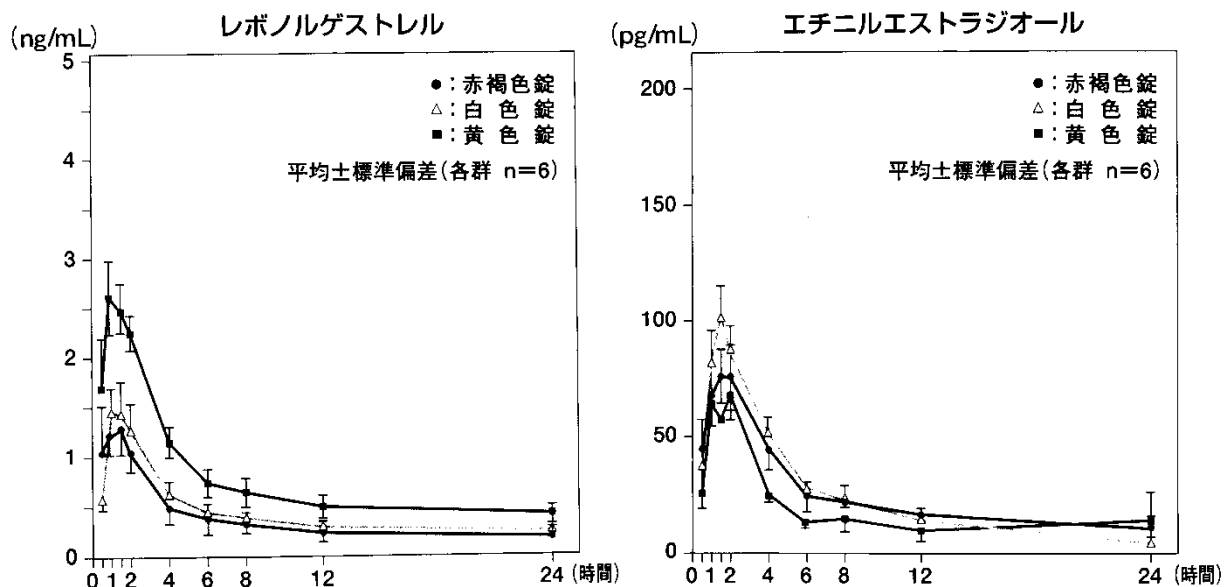
健康成人女性各 6 例に本剤の各錠剤（赤褐色錠、白色錠、黄色錠）を 1 錠経口投与し、血漿中レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール濃度を測定した。その結果、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールは投与後 1～1.5 時間で最高血漿中濃度に達し、以後ほぼ 2 相性の消失パターンを示し減少した。血漿中からの最終相消失半減期はレボノルゲストレルで 10～26 時間、エチニルエストラジオールで 4～8 時間であった。レボノルゲストレル／エチニルエストラジオールの配合比率にかかわらず、Cmax、AUC とともにほぼ用量依存性を示した。なお、エチニルエストラジオールについては投与 24 時間以後に腸肝循環による再吸収が認められた例もあった。

錠 剤	組 成	Tmax	Cmax	T _{1/2}	AUC _{0-∞}
赤褐色錠	LNG 0.050mg	1.0±0.4 hr	1.5±0.9 ng/mL	9.8±6.4 hr	10.7±9.3 ng·hr/mL
	EE 0.030mg	1.4±0.5 hr	91±48 pg/mL	7.6±4.1 hr	616±159 pg·hr/mL
白 色 錠	LNG 0.075mg	1.3±0.4 hr	1.6±0.6 ng/mL	26.3±22.1 hr	20.1±15.3 ng·hr/mL
	EE 0.040mg	1.5±0.3 hr	104±33 pg/mL	6.2±2.9 hr	633±63 pg·hr/mL
黄 色 錠	LNG 0.125mg	1.1±0.4 hr	3.0±1.0 ng/mL	18.8±3.2 hr	30.1±14.5 ng·hr/mL
	EE 0.030mg	1.3±0.4 hr	77±23 pg/mL	3.7±1.7 hr	324±45 pg·hr/mL

LNG：レボノルゲストレル EE：エチニルエストラジオール

平均±標準偏差（各群 n=6）

血漿中濃度の推移（単回投与時）



<連続投与>

健康成人女性 7 例に本剤を 1 周期 (21 日間) 連続投与し、血漿中レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール濃度を測定した。その結果、レボノルゲストレル血漿中濃度は単回投与時より推測した濃度を大きく上回った。これはエチニルエストラジオールにより誘導された性ホルモン結合グロブリンによる影響と思われた。

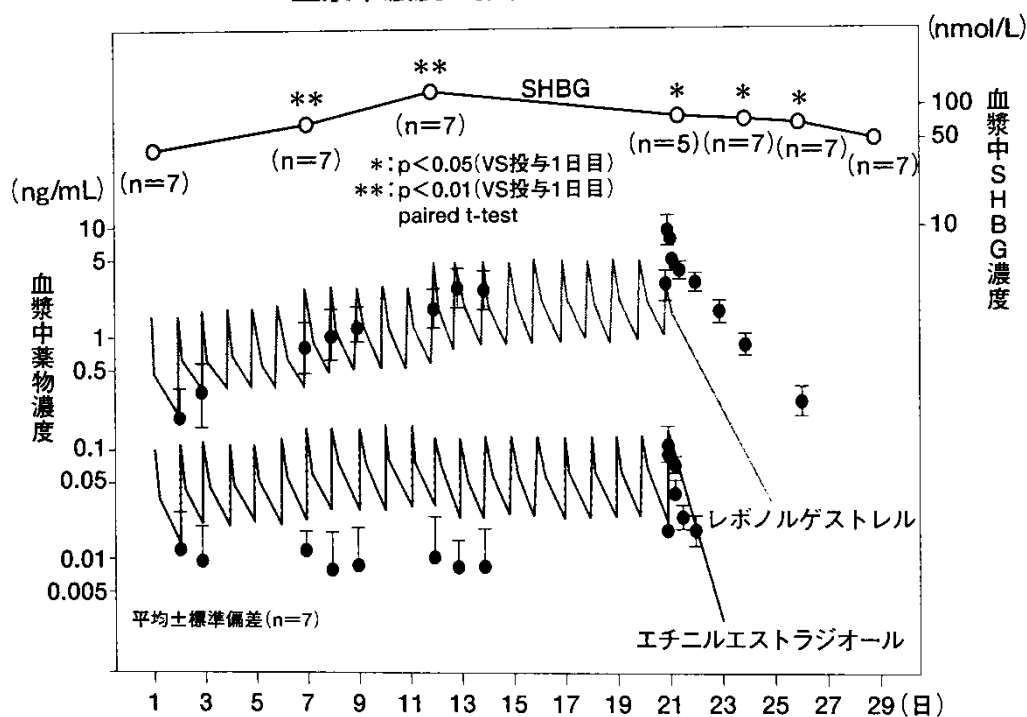
エチニルエストラジオール血漿中濃度については連続投与による薬物動態の変化は認められず、単回投与時と同様に推移した⁴⁾。

		Tmax	Cmax	T _{1/2}	AUC _{0-∞}
最終投与時	LNG	1.1±0.4 hr	7.2±1.4 ng/mL	27.6±4.6 hr	194.6±69.6 ng·hr/mL
	EE	1.6±0.5 hr	102±33 pg/mL	7.1±5.0 hr	808±243 pg·hr/mL

LNG：レボノルゲストレル EE：エチニルエストラジオール

平均±標準偏差 (n=7)

血漿中濃度の推移 (連続投与時)



(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

バイオアベイラビリティ

<外国人でのデータ¹¹⁾>

健康成人女性 5 名を対象としてレボノルゲストレル（0.250mg）＋エチニルエストラジオール（0.050mg）を配合した錠剤、レボノルゲストレル（0.150mg）＋エチニルエストラジオール（0.030mg）を配合した錠剤を単回経口投与、レボノルゲストレル（0.250mg）＋エチニルエストラジオール（0.050mg）を配合した注射剤及びレボノルゲストレル（0.150mg）＋エチニルエストラジオール（0.030mg）を配合した注射剤を静脈内投与し、血漿中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推移を検討した。経口と静脈内投与の AUC から求めたレボノルゲストレル、エチニルエストラジオールのバイオアベイラビリティはそれぞれ 89～99%、42～45%であった。

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

<参考：動物でのデータ¹²⁾>

Wistar 系妊娠ラットに ¹⁴C-レボノルゲストレル+³H-エチニルエストラジオール配合剤を経口投与し、組織内放射活性を測定した。その結果、母動物の胎盤、子宮、羊水及び胎児の放射活性は低く、胎盤通過性は低かった。

(3) 乳汁への移行性

<外国人でのデータ>

レボノルゲストレル¹³⁾

授乳女性各 5 例にレボノルゲストレル (0.25mg) +エチニルエストラジオール (0.05mg) 配合剤、レボノルゲストレル (0.15mg) +エチニルエストラジオール (0.03mg) 配合剤を経口投与し、母血漿中、母乳中及び乳児血漿中レボノルゲストレル濃度を測定した。その結果、血漿/母乳中濃度比は 100/15 であり、投与量の約 0.1%が母乳へ移行した。また、レボノルゲストレルは母乳を介して乳児にわずかに移行した。

エチニルエストラジオール¹⁴⁾

授乳女性 4 例にエチニルエストラジオール (0.5mg) を経口投与し、母乳中及び母血漿中エチニルエストラジオール濃度を測定した。その結果、血漿/母乳中濃度比は 100/25 であり、授乳女性が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、乳汁摂取量を 600mL とすると 1 日あたりの乳児の摂取量は 10ng となり、授乳女性の投与量の 0.02%程度と推測された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考：動物でのデータ¹⁵⁾>

Wistar 系雌ラットに ¹⁴C-レボノルゲストレル+エチニルエストラジオール配合剤又はレボノルゲストレル+³H-エチニルエストラジオール配合剤を経口投与し、組織内放射活性を測定した。その結果、レボノルゲストレルは胃腸管を除くと、肝、腎、副腎に多く分布し、脳、筋肉、眼球では少なかった。エチニルエストラジオールは胃腸管を除くと、肝に多く分布し、脳、筋肉では少なかった。

(6) 血漿蛋白結合率

<外国人でのデータ¹⁶⁾>

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールともに血漿中では 90%以上蛋白に結合しており、平衡透析法による分析ではレボノルゲストレル 93～95%及びエチニルエストラジオール 97～98%であった。

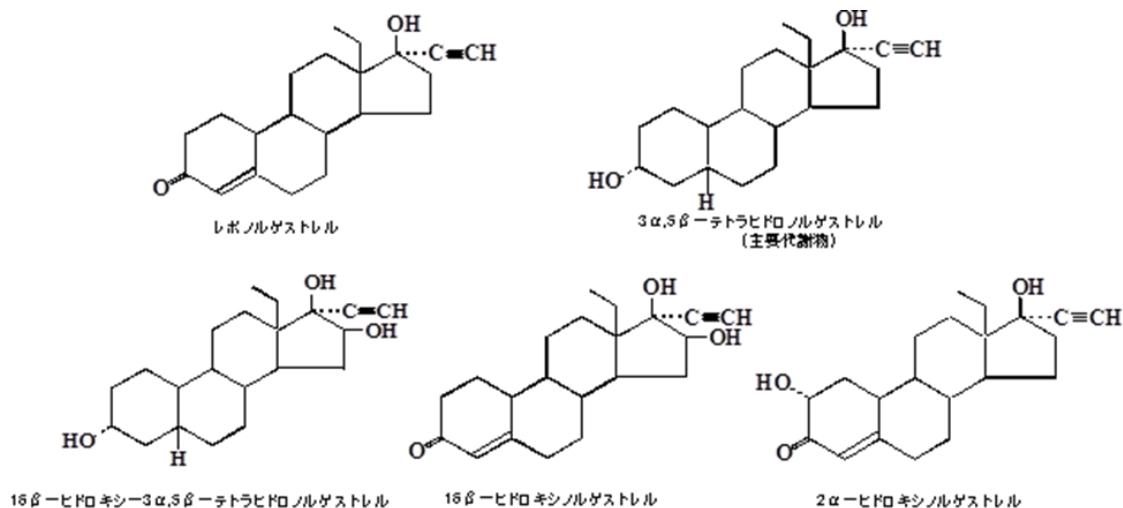
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<外国人でのデータ>

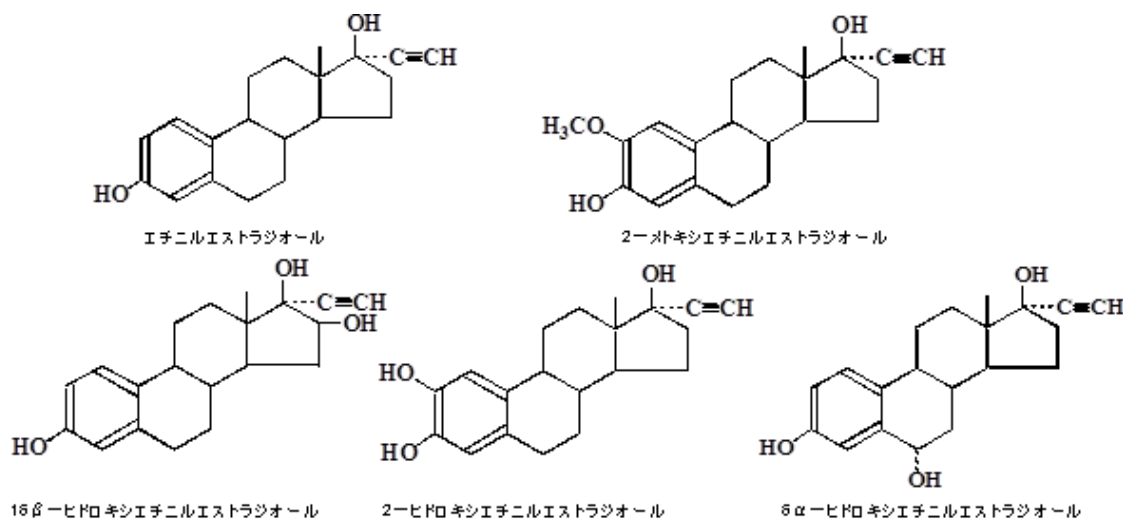
レボノルゲストレル¹⁷⁾

健康成人女性 3 例に ¹⁴C-レボノルゲストレルを経口投与し、尿中代謝物を検討した。その結果、主要代謝物は 3 α ,5 β -テトラヒドロノルゲストレルであり、ほとんどがグルクロン酸抱合体として存在した。その他、未変化体、16 β -ヒドロキシ-3 α ,5 β -テトラヒドロノルゲストレル、16 β -ヒドロキシノルゲストレル、2 α -ヒドロキシノルゲストレルなどがわずかに認められた。



エチニルエストラジオール¹⁸⁾

卵巣又は子宮摘除女性 13 例に ³H-エチニルエストラジオールを経口又は静脈内投与し、尿中代謝物を検討した。その結果、エチニル化合物（未変化体、2-メトキシエチニルエストラジオール、16β-ヒドロキシエチニルエストラジオール、2-ヒドロキシエチニルエストラジオール、6α-ヒドロキシエチニルエストラジオール）及び脱エチニル体（エストロン、17β-エストラジオール、エストリオール、2-メトキシ-17β-エストラジオール）が認められた。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

レボノルゲストレル : 該当資料なし

エチニルエストラジオール : CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<外国人でのデータ¹¹⁾>

レボノルゲストレルはほとんど初回通過効果を受けないが、エチニルエストラジオールの初回通過効果は大きい。（「Ⅶ. 4. 吸収（バイオアベイラビリティ）」の項参照）

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

<外国人でのデータ¹⁹⁾>

レボノルゲストレルのヒトでの主代謝物 3α,5β-テトラヒドロノルゲストレルのプロゲステロン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用及び蛋白同化ホルモン作用などのホルモン作用は非常に弱い。

また、3α,5β-テトラヒドロノルゲストレルは血中及び尿中においては硫酸あるいはグルクロン酸抱合体として存在することから、レボノルゲストレルの効果に対する影響は無視しうると考えられる。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率

＜外国人でのデータ＞

レボノルゲストレル¹⁷⁾

健康成人女性 5 例に ¹⁴C-レボノルゲストレルを経口投与したときの尿中及び糞中累積排泄率は、投与 7 日後までで、それぞれ 44.8±8.9%、31.6±8.2%（未変化体及び代謝物として）であった。

エチニルエストラジオール²⁰⁾

健康成人女性 3 例に ³H-エチニルエストラジオールを経口投与したときの尿中累積排泄率は、投与 8 日後までで、18.1～45.4%（未変化体及び代謝物として）であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆冒頭部の注意事項

経口避妊剤は、H I V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、膣トリコモナス症、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>

経口避妊剤共通の注意事項。

本邦における避妊法の約8割はコンドームによるとされている。このため、経口避妊剤が普及し一般化されることによりコンドーム使用率が低下し、性感染症（STD : Sexually Transmitted Disease）がより広がる可能性があることが危惧されている。また、エイズキャンペーン時のSTDの減少傾向の結果から、これらの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、添付文書の冒頭に枠囲いで挿入した。「警告」の項としての取り扱いではない。

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化を促すことがある。〕[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化を促すことがある。〕[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、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〔血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることもある。〕〔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。〕

<解説>

- 2.1 経口避妊剤共通の注意事項。一般的な使用上の注意の記載に準じて記載した。
- 2.2 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
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殖を招くおそれがあるので、投与を避けること。
乳癌及び子宮頸癌の発生に関する外国の疫学調査の結果は「Ⅷ. 12. その他の注意 15.1.2」の項を参照。
- 2.3 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
異常性器出血をきたす疾患は多岐にわたるが、その中には性器癌も含まれる。性器癌に罹患している場合には、経口避妊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。したがって、異常性器出血がある場合には、悪性疾患ではないことを確認できるまで、投与は避けること。
- 2.4 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
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^{21)、22)}、脳卒中^{23)～25)}、心筋梗塞^{26)、27)}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たとの報告がある^{28)、29)}。
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配合剤（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」の項を、また血栓症については「Ⅷ. 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照。

- 2.5 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
- 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增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³⁰⁾。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同様の報告がある³¹⁾。
- 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ッキング（1日15本以上）により増加し、35歳以上の女性で特に顕著である。経口避妊薬を使用する女性には禁煙を強くすすめること。」
- 以上のことから、経口避妊剤による血栓症等の重篤な心血管系副作用の危険性を増大させる要因として、「35歳以上」、「喫煙者（1日15本以上）」が考えられるので、経口避妊剤を服用する人には禁煙させることが望まれる。
- 血栓症については「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」「Ⅷ. 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照。
- 2.6 FDA 添付文書ガイダンス改定案（2000年）及びWHOによる避妊に関する医学的な適格基準（2000年改訂）を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
- 経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であるので、片頭痛の患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である。片頭痛は、前兆のあるものと、前兆のないものに大きく分けられる。前兆のある片頭痛は、前兆のない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告がある^{32), 33)}。
- 2.7 FDA 添付文書ガイダンス改定案（2000年）及びWHOによる避妊に関する医学的な適格基準（2000年改訂）を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
- 心臓弁膜症は、脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であるため、そのような患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である。肺高血圧症や心房細動を合併している場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある場合は、血栓塞栓症のリスクが高くなる^{34), 35)}。
- 2.8 FDA 添付文書ガイダンス改定案（2000年）及びWHOによる避妊に関する医学的な適格基準（2000年改訂）を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
- 糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は高血糖により末梢の細かい血管に起こった障害が主要な原因である。このように糖尿病が進行し、血管に障害のある場合に経口避妊剤を服用すると血栓症を発現する可能性が高くなる。
- 2.9 外国の疫学調査³⁶⁾及び本剤の重大な副作用である血栓症のリスクファクターであることから記載した。
- 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³⁷⁾。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³⁶⁾。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³⁸⁾、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。
- したがって、処方時には詳細な問診を行い血栓症の既往歴及び血栓症の前兆等を十分聴取し、リスクを回避することが最も重要であると考えられる。
- 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」「Ⅷ. 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照。
- 2.10 経口避妊剤共通の注意事項。
- 抗リン脂質抗体症候群は、血栓性素因の一つとして考えられ、全身性エリテマトーデス患者では、抗リン脂質抗体の代表的なものである抗カルジオリピン抗体（aCL）、ループスアンチコアグラント（LA）が、それぞれ36.3%、25.3%検出され、そのうちの47.2%、59.5%でそれぞれ血栓症が認められたとの報告がある³⁹⁾。
- したがってこのような患者には投与を避ける必要があると考えられる。

2. 11 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
外国において経口避妊剤を 6 ヶ月間服用後中止し、服用前、服用 6 ヶ月目（中止時点）、中止後 1、4、6、8、12 週間に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値の服用前への回復には服用中止後 4 週間必要であり、大きな手術の少なくとも 4 週間前には経口避妊剤を服用すべきではないとの報告がある⁴⁰⁾。
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⁴¹⁾、手術後の血液凝固能・線溶能の異常は 2 週間ではほぼ正常閾値内に改善すると考えられている⁴²⁾。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⁴³⁾。
以上のことから手術を予定している場合及び手術後や分娩後に、直ぐに経口避妊剤を服用することは避ける必要がある。
2. 12 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
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⁴⁴⁾。したがって、肝障害患者に投与すると更に症状が悪化するおそれがあるので投与は避けること。
2. 13 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
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⁴⁵⁾ 及び悪性肝腫瘍⁴⁶⁾ のリスクが上昇したとの報告もある。
したがって、肝腫瘍のある患者に投与するとさらに症状が悪化することが考えられるので投与は避けること。
2. 14 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
本剤の国内での臨床試験では脂質代謝異常の患者は対象から除外されており、これらに対する使用経験はないが、脂質系検査値を測定した結果、総コレステロールに有意な低下、トリグリセライドに有意な上昇がみられた（いずれも正常範囲内の変動であり臨床的に問題となるものはなかった）⁷⁾。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は関連のあることが報告されている⁴⁷⁾。
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⁴⁸⁾、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⁴⁹⁾。
したがって、脂質代謝異常のある患者への投与は避けること。
2. 15 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
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增大し、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²¹⁾。
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。
2. 16 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
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⁵⁰⁾。
したがって、耳硬化症の患者への投与は避けること。
2. 17 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
外国で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⁵¹⁾。
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 名の経産婦がおり、このうち 27 名（64%）は妊娠中にそう痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている⁵²⁾。
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⁵³⁾。
したがって、妊娠中に黄疸、そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往を有する女性には、再発することがあるので、投与は避けること。

2. 18 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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女性を対象から除外されており、安全性は確立されていない。そのため、妊婦は適応外であるが、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 経口避妊剤共通の注意事項。

FDA 添付文書ガイダンスでは「授乳婦」の項には、下記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 0.050mg 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¹⁴⁾があるため、授乳中の女性には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。

2. 20 経口避妊剤共通の注意事項。

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⁵⁴⁾ので、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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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、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、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、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]

<解説>

8.1～8.5 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

血栓症のリスクファクターのため、服用中このような症状・状態になった場合には、服用を中止させることとした。「Ⅷ. 8. 副作用（1）重大な副作用とその初期症状」の項参照。

8.6 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

8.7 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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ヵ月毎に実施する。特に経口避妊剤に対する明らかな危険因子をもつ場合（禁忌、慎重投与の女性又は患者）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。

8.8 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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、子宮頸部の細胞診を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*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。

*血栓症については「Ⅷ. 2. 禁忌の内容とその理由 2.4」の項、乳癌、子宮頸癌については「Ⅷ. 12. その他の注意 15.1.2」の項参照。

8.9 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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であるので、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 9.1.4」の項参照。）

8.10 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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 11.6%であったが、第3周期目 4.9%、第6周期目 4.4%、第12周期目 3.0%と周期を経るに従い減少する傾向がみられた⁷⁾。

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。また、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症のリスクが上昇したとの報告⁵⁹⁾があるため、腔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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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]

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、8.6、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、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、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 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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人と推定されたとの報告がある⁵⁶⁾。

したがって、40歳以上の女性に対しては心血管系の障害の発生を十分考慮し慎重に投与する必要がある。

9.1.2 経口避妊剤共通の注意事項。

再審査期間中に実施した使用成績調査の結果、不正性器出血などの副作用発現率がやや高いものの、副作用の発現傾向は全体と特に変わるものではなく、定期的に必要な検査を実施し、有害事象の発現も考慮した十分な観察のもとであれば、本剤は使用可能であり、一律的に制限する必要性は低いと判断され、「禁忌」から「特定の背景を有する患者に関する注意」に変更した。

9.1.3 経口避妊剤共通の注意事項。

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。

9.1.4 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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⁵⁷⁾。また、現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘍が大部分を占めるのでその腫瘍の初発時期、症状を聞くことが重要であると考えられるとの報告もある⁵⁷⁾。

9.1.5 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

9.1.6 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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²¹⁾。

※BMI=体重 (kg) / 身長 (m)² (肥満: 30 ≤ BMI、太りすぎ: 25 ≤ BMI < 30、正常: BMI < 25)

9.1.7 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

血栓症の家族歴のある女性はない女性に比し、深部静脈血栓症のリスクが 2.9 倍と報告されている。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³⁶⁾。

9.1.8 FDA 添付文書ガイダンス改定案 (2000 年) 及び WHO による避妊に関する医学的な適格基準 (2000 年改訂) を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であるので、片頭痛の患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である^{32)、33)}。

9.1.9 FDA 添付文書ガイダンス改定案 (2000 年) 及び WHO による避妊に関する医学的な適格基準 (2000 年改訂) を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

心臓弁膜症は、脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であるため、そのような患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である^{34)、35)}。

9.1.10 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤 (治療用) の使用上の注意を基に記載した。

WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、妊娠中の高血圧の既往により上昇すると報告されている。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²¹⁾。

9.1.11 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤 (治療用) の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

本剤の国内での臨床試験において、空腹時血糖については有意な上昇が認められたが、いずれも正常範囲内の変動であり、投与終了後には投与前値に復していた⁷⁾。また、糖負荷試験の結果でも有意な変化が認められたが、全体的に投与前とほとんど差がなく、耐糖能異常と判断された症例はなかった。一方、外国において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⁵⁸⁾。

FDA 添付文書ガイダンスでは、下記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。プロゲステロゲンは、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テロ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。

9.1.12 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤 (治療用) の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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など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^{59)、60)}。

- 9.1.13 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
本症はレニン－アンギオテンシン－アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留を来することが知られている⁶¹⁾。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⁶²⁾。
したがって、このような患者に本剤を投与すると症状が悪化することが考えられるので慎重に投与すること。
- 9.1.14 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
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。また、本症の患者では体液の貯留を来しており、前項の9.1.12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⁶³⁾。
したがって、本症を持つ女性に本剤を投与する際には注意が必要である。
- 9.1.15 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。
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⁶⁴⁾。
したがって、本症を持つ女性に本剤を投与する際には注意が必要である。

(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. 特定の背景を有する患者に関する注意 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>

9.3.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.12」の項参照

9.3.2 外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 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]
- 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、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 国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。妊婦に対する安全性は確立していないため「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」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、基礎体温の測定、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る。
- 9.4.2 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。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⁶⁵⁾。以上のことから本剤服用中に激しい下痢又は嘔吐が生じた場合には、妊娠する可能性があるので他の避妊法を併用させる必要がある。
- 9.4.3 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。本剤の国内での臨床試験では、通常7日間の休薬期間中又は赤色錠（プラセボ錠）服用中に消退出血が確認されている。また、正しく服用している場合でも、1%以下であるが消退出血がないことも確認されている⁷⁾。消退出血欠如の発生する原因として、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は、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あるので服用を中止し、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。
- 9.4.4 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。FDA 服用者用添付文書ガイダンスには「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。」との記載があり、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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.3 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、児の成長後膣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、児の成長後膣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. 禁忌理由とその内容 2.18」の項参照。

9.5.2 国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。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、児の成長後膣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⁶⁶⁾、⁶⁷⁾。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膣上皮の悪性変性を認めたとの報告がある⁶⁸⁾、⁶⁹⁾。

(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>

「Ⅷ. 2. 禁忌理由とその内容 2.19」の項参照。

外国において、乳汁移行により児において黄疸⁷⁰⁾、乳房腫大⁷¹⁾を発現したとの報告がある。

(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 アンピシリン水和物等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	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	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
（続く）		

(続き)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル、ダルナビル、 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。
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。

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）（0.1%未満）

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]

<解説>

本剤の承認時の臨床試験では発現していなかったが、市販後の使用成績調査では大脳静脈血栓症 1 件（0.02%）が認められている。また、外国の添付文書及び国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意に記載されており、経口避妊剤服用により血栓症が発現したとする文献も多数報告されており、経口避妊剤共通の注意事項である。

ふくらはぎの痛み・むくみ、手足のしびれ、鋭い胸の痛み、突然の息切れ、胸部の押しつぶされるような痛み、激しい頭痛、めまい、失神、視覚・言語障害（目のかすみ、舌のもつれ）等が初期症状として考えられるので、服用者に対しては、このような初期症状があらわれた場合には直ちに医師に相談するよう、あらかじめ説明すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%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		肝機能異常	黄疸等
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）白帯下、下腹部痛	経血量変化、カンジダ膣炎
乳房		乳汁分泌、乳房痛、乳房緊満感、乳房萎縮、乳房腫大	
循環器		血圧上昇、動悸	
消化器	悪心、嘔吐	下痢、食欲不振、胃痛、便秘	口渇、口内炎、腹痛、食欲亢進
精神神経系	頭痛	眠気、神経過敏、めまい	抑うつ
皮膚		ざ瘡	色素沈着 ^{注)}
その他		肩こり、腰痛、倦怠感	冷感、しびれ、代償性鼻出血、熱感、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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査 4,713 例中 693 例（14.70％）に副作用が認められた。主な副作用は、不正子宮出血（3.99％）、乳房痛（1.70％）等の生殖系及び乳房障害 274 例（5.81％）、悪心（4.88％）、嘔吐（1.65％）等の胃腸障害 264 例（5.60％）等であった。

承認時：国内の臨床試験 731 例中、解析対象は 690 例 9,638 周期であった。副作用発現率は 29.42％（203/690 例）で、主な症状は消化器症状 17.54％、子宮・乳房系症状 7.83％、頭痛 7.83％等であった。

再審査終了時：使用成績調査 4,023 例中 490 例（12.18％）に副作用が認められた。主な副作用は、不正子宮出血 167 件（4.15％）、乳房痛 50 件（1.24％）等の生殖系及び乳房障害 221 例（5.49％）、悪心 117 件（2.91％）、嘔吐 41 件（1.02％）等の胃腸障害 143 例（3.55％）等であった。

1) 副作用発現頻度

	承認時	使用成績調査	合 計
解 析 対 象 例 数	690 例	4,023 例	4,713 例
副 作 用 発 現 例 数	203 例	490 例	693 例
副 作 用 発 現 件 数	390 件	732 件	1,122 件
副 作 用 発 現 症 例 率	29.42％	12.18％	14.70％

副作用の種類	件数(発現率%)		
	承認時	使用成績調査	合 計
胃腸障害	121 (17.54)	143 (3.55)	264 (5.60)
腹部不快感	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.04)
腹部膨満	-	2 (0.05)	2 (0.04)
腹痛	-	2 (0.05)	2 (0.04)
下腹部痛	3 (0.43)	3 (0.07)	6 (0.13)
上腹部痛	4 (0.58)	6 (0.15)	10 (0.21)
便秘	2 (0.29)	3 (0.07)	5 (0.11)
下痢	4 (0.58)	8 (0.20)	12 (0.25)
消化不良	1 (0.14)	-	1 (0.02)
口唇浮腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
悪心	113 (16.38)	117 (2.91)	230 (4.88)
口内炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔吐	37 (5.36)	41 (1.02)	78 (1.65)
感染症および寄生虫症	-	10 (0.25)	10 (0.21)
陰部ヘルペス	-	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻咽頭炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
膿疱性皮疹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
外陰部腔カンジダ症	-	5 (0.12)	5 (0.11)
外陰部腔炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
単径部膿瘍	-	1 (0.02)	1 (0.02)
クラミジア性子宮頸管炎	-	2 (0.05)	2 (0.04)
肝胆道系障害	2 (0.29)	12 (0.30)	14 (0.30)
肝機能異常	2 (0.29)	11 (0.27)	13 (0.28)
肝障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)

太ゴシックは副作用発現例数を示す

副作用の種類	件数(発現率%)		
	承認時	使用成績調査	合 計
眼障害	－	2 (0.05)	2 (0.04)
眼の異常感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
視力障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.87)	8 (0.20)	14 (0.30)
背部痛	4 (0.58)	4 (0.10)	8 (0.17)
四肢痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
筋骨格硬直	2 (0.29)	3 (0.07)	5 (0.11)
四肢不快感	1 (0.14)	-	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	1 (0.14)	5 (0.12)	6 (0.13)
貧血	-	1 (0.02)	1 (0.02)
凝血異常	1 (0.14)	-	1 (0.02)
血液濃縮	-	1 (0.02)	1 (0.02)
白血球増加症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球増加症	-	2 (0.05)	2 (0.04)
血小板減少症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
出血性素因	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血管障害	5 (0.72)	9 (0.22)	14 (0.30)
高血圧	3 (0.43)	7 (0.17)	10 (0.21)
静脈瘤	1 (0.14)	-	1 (0.02)
ほてり	1 (0.14)	2 (0.05)	3 (0.06)
耳および迷路障害	－	3 (0.07)	3 (0.06)
メニエール病	-	1 (0.02)	1 (0.02)
耳鳴	-	2 (0.05)	2 (0.04)
心臓障害	3 (0.43)	4 (0.10)	7 (0.15)
不整脈	2 (0.29)	-	2 (0.04)
期外収縮	-	1 (0.02)	1 (0.02)
心筋梗塞	-	1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	2 (0.29)	2 (0.05)	4 (0.08)
神経系障害	56 (8.12)	51 (1.27)	107 (2.27)
大脳静脈血栓症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
浮動性めまい	2 (0.29)	10 (0.25)	12 (0.25)
体位性めまい	1 (0.14)	-	1 (0.02)
頭痛	55 (7.97)	32 (0.80)	87 (1.85)
感覚鈍麻	-	4 (0.10)	4 (0.08)
意識消失	-	1 (0.02)	1 (0.02)
片頭痛	-	2 (0.05)	2 (0.04)
傾眠	2 (0.29)	5 (0.12)	7 (0.15)
腎および尿路障害	－	1 (0.02)	1 (0.02)
血尿	-	1 (0.02)	1 (0.02)

太ゴシックは副作用発現例数を示す

副作用の種類	件数(発現率%)		
	承認時	使用成績調査	合 計
生殖系および乳房障害	53 (7.68)	221 (5.49)	274 (5.81)
無月経	-	2 (0.05)	2 (0.04)
乳房萎縮	3 (0.43)	-	3 (0.06)
乳房分泌	1 (0.14)	-	1 (0.02)
乳房腫大	6 (0.87)	-	6 (0.13)
乳房出血	-	1 (0.02)	1 (0.02)
乳房痛	30 (4.35)	50 (1.24)	80 (1.70)
乳房腫脹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
子宮頸部上皮異形成	-	2 (0.05)	2 (0.04)
月経困難症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
子宮内膜増殖症	-	3 (0.07)	3 (0.06)
乳汁漏出症	2 (0.29)	-	2 (0.04)
機能性子宮出血	-	4 (0.10)	4 (0.08)
月経過多	-	5 (0.12)	5 (0.11)
不正子宮出血	21 (3.04)	167 (4.15)	188 (3.99)
卵巣腫大	-	1 (0.02)	1 (0.02)
膣分泌物	-	1 (0.02)	1 (0.02)
乳房不快感	4 (0.58)	2 (0.05)	6 (0.13)
性器分泌物	1 (0.14)	-	1 (0.02)
乳房障害	-	2 (0.05)	2 (0.04)
異常消退出血	-	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	6 (0.87)	7 (0.17)	13 (0.28)
無感情	-	1 (0.02)	1 (0.02)
抑うつ気分	-	2 (0.05)	2 (0.04)
うつ病	-	1 (0.02)	1 (0.02)
不眠症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
リビドー減退	1 (0.14)	-	1 (0.02)
気分変化	5 (0.72)	2 (0.05)	7 (0.15)
感情不安定	-	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
全身障害および投与局所様態	18 (2.61)	33 (0.82)	51 (1.08)
胸痛	2 (0.29)	1 (0.02)	3 (0.06)
顔面浮腫	1 (0.14)	3 (0.07)	4 (0.08)
疲労	-	2 (0.05)	2 (0.04)
異常感	-	2 (0.05)	2 (0.04)
熱感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
倦怠感	9 (1.30)	11 (0.27)	20 (0.42)
浮腫	8 (1.16)	8 (0.20)	16 (0.34)
末梢性浮腫	-	8 (0.20)	8 (0.17)
発熱	1 (0.14)	-	1 (0.02)
限局性浮腫	1 (0.14)	-	1 (0.02)

太ゴシックは副作用発現例数を示す

副作用の種類	件数(発現率%)		
	承認時	使用成績調査	合 計
代謝および栄養障害	2 (0.29)	12 (0.30)	14 (0.30)
食欲不振	1 (0.14)	-	1 (0.02)
高コレステロール血症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
高尿酸血症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
低血糖症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
食欲亢進	1 (0.14)	3 (0.07)	4 (0.08)
肥満	-	2 (0.05)	2 (0.04)
高脂血症	-	5 (0.12)	5 (0.11)
妊娠、産褥および周産期の状態	-	1 (0.02)	1 (0.02)
稽留流産	-	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	24 (3.48)	17 (0.42)	41 (0.87)
ざ瘡	18 (2.61)	2 (0.05)	20 (0.42)
円形脱毛症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
アトピー性皮膚炎	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.04)
接触性皮膚炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
湿疹	5 (0.72)	4 (0.10)	9 (0.19)
そう痒症	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.04)
発疹	1 (0.14)	3 (0.07)	4 (0.08)
蕁麻疹	-	3 (0.07)	3 (0.06)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	4 (0.10)	4 (0.08)
乳房の良性新生物	-	1 (0.02)	1 (0.02)
子宮上皮内癌	-	1 (0.02)	1 (0.02)
子宮平滑筋腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
子宮平滑筋腫 ^{注)}	-	1 (0.02)	1 (0.02)

太ゴシックは副作用発現例数を示す

2) 臨床検査値異常

副作用の種類	件数(発現率%)		
	承認時	使用成績調査	合 計
臨床検査	17 (2.46)	78 (1.94)	95 (2.02)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	-	1 (0.02)	1 (0.02)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.58)	5 (0.12)	9 (0.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.43)	5 (0.12)	8 (0.17)
子宮内膜生検異常	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血中コレステロール減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血中コレステロール増加	-	13 (0.32)	13 (0.28)
血中コルチゾール増加	2 (0.29)	-	2 (0.04)
血中ブドウ糖減少	-	2 (0.05)	2 (0.04)
血中ブドウ糖増加	-	4 (0.10)	4 (0.08)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	2 (0.05)	2 (0.04)
血圧上昇	1 (0.14)	5 (0.12)	6 (0.13)
血中トリグリセリド減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血中トリグリセリド増加	-	8 (0.20)	8 (0.17)
血中尿素増加	-	1 (0.02)	1 (0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	9 (0.22)	9 (0.19)
ヘマトクリット減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘマトクリット増加	-	4 (0.10)	4 (0.08)
ヘモグロビン減少	-	2 (0.05)	2 (0.04)
高比重リポ蛋白減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能検査異常	-	1 (0.02)	1 (0.02)
プラスミノーゲン増加	1 (0.14)	-	1 (0.02)
総蛋白減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
プロトロンビン時間短縮	-	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球数増加	-	2 (0.05)	2 (0.04)
レニン増加	1 (0.14)	-	1 (0.02)
子宮頸部スミア異常	1 (0.14)	2 (0.05)	3 (0.06)
体重減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
体重増加	7 (1.01)	25 (0.62)	32 (0.68)
白血球数増加	-	3 (0.07)	3 (0.06)
血小板数増加	-	6 (0.15)	6 (0.13)
尿中ウロビリן陽性	-	1 (0.02)	1 (0.02)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.14)	-	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.14)	-	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	2 (0.05)	2 (0.04)

太ゴシックは副作用発現例数を示す

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>

外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

[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⁷²⁾。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⁷³⁾。

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、服用終了後は速やかに服用前値に復し、これに起因する異常所見は認められていない。

[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、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⁷⁴⁾。

国内臨床試験においても経口避妊剤服用中に総 T_3 及び総 T_4 は有意に上昇するものの、服用終了後は速やかに服用前値に復し、これに起因する異常所見は認められていない。

以上のことから総コルチゾール、総 T_3 、総 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。

10. 過量投与

該当資料なし

<参考>FDA 添付文書ガイダンスには下記の記載がある。

幼児が多量の経口避妊薬を一度に摂取した場合の重篤な作用については報告されていない。

過量投与により悪心が起こり、女性では消退出血が生じることがある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

PTP シートの誤飲防止対策のための PTP 製剤に共通の注意事項。

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 年間に於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 ヶ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。

<解説>

- 15.1.1 外国での疫学調査結果及び添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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ヨーロッパで 3.53 倍、発展途上国では 3.25 倍と報告しており²¹⁾、また、Spitzer らは 4.0 倍と報告している²²⁾。

欧州規制当局（EMA）の委員会である CPMP（Committee for Proprietary Medicinal Products）が、いわゆる第 3 世代の経口避妊剤と静脈血栓塞栓症に関する評価の結論の中で、「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」と報告している⁷⁵⁾。

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

[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⁷⁶⁾。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⁷⁷⁾。さらに、それ以降もいくつかの疫学調査が行われた^{55)、78)～81)}。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⁷⁷⁾、Ursin⁷⁸⁾、Ye⁷⁹⁾、Thomas⁸⁰⁾ 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 であると推定される。

15.1.3 外国での疫学調査結果及び外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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^{83),84)}。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⁸⁵⁾。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人に満たないと報告がある⁸⁴⁾。

[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⁴⁵⁾は服用期間が長くなるとリスクは上昇する（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⁸³⁾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来すことがあるので十分な注意が必要である⁸⁵⁾。

[悪性肝腫瘍]

英国での疫学調査で、7年までの経口避妊剤の服用では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悪性肝腫瘍の発症リスクが増加すると報告されている^{46),86)}。

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^{87),88)}。なお、米国において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⁸⁴⁾。

15.1.4

[全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化]

外国において報告⁸⁹⁾があることから記載した。ただし、経口避妊剤はSLEに影響しないという報告もある。

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。

[アナフィラキシー]

外国において報告（アナフィラキシー、クインケ浮腫、蕁麻疹等）があることから記載した。

[溶血性尿毒症症候群（HUS）]

外国において報告⁹⁰⁾があることから記載した。ただし、経口避妊剤との関連性は明らかではない。

15.1.5 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項。

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、月経開始日に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⁹¹⁾。

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。

(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」参照

(2) 安全性薬理試験⁹²⁾

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ及び *in vitro* の実験系を用いてレボノルゲストレル＋エチニルエストラジオール配合剤（配合比＝50：30）の中樞神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、泌尿・生殖器系、血液系及びその他に対する作用を検討した。

1) 中樞神経系

薬物代謝酵素の抑制に起因すると考えられるヘキソバルビタール睡眠延長作用（マウスへの48mg/kg以上の経口投与で延長）を除いては、影響が認められなかった。

2) 呼吸・循環器系

静脈内投与時に一過性の影響（麻酔イヌへの4.8～48mg/kgの静脈内投与で一過性の心拍数及び呼吸数の増加、麻酔ラットへの4.8～48mg/kgの静脈内投与で一過性の血圧下降）が認められたが、無麻酔イヌへの経口投与では影響が認められなかった。

3) 自律神経系

in vitro の実験系で高濃度適用時（ 5.3×10^{-6} g/mL以上）に各種 agonists によるモルモット摘出回腸の収縮を用量依存的に抑制し、 1.6×10^{-5} g/mL以上の濃度でウサギ摘出回腸の自動運動を用量依存的に抑制したことを除いては、影響が認められなかった。

4) 消化器系、泌尿・生殖器系、血液系及びその他の試験項目

高用量で一部試験項目に軽度な影響※が認められた他は影響が認められなかった。

※ラットへの160mg/kg以上の経口投与で胃液分泌を用量依存的に抑制、尿量・尿中 Na^+ 及び Cl^- 量を有意に増加、480mg/kg以上の経口投与で血清中フェノールスルホンフタレイン濃度を有意に増加など。

(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⁹³⁾

(LD₅₀, mg/kg)

配合比 LNG/EE	経口投与			
	ICR マウス		SD ラット	
	♂	♀	♂	♀
50/30	2010	2130	1140	1350
75/40	1880	2030	1190	1260
125/30	2330	2450	2150	1920

LNG：レボノルゲストレル EE：エチニルエストラジオール

(2) 反復投与毒性試験^{94)、95)}

SD 系雌ラットにレボノルゲストレル＋エチニルエストラジオール配合剤（配合比＝50：30）0.00032、0.016、0.8、40mg/kg/日を1ヵ月間、0.0004、0.04、0.4、4、40mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した。その結果、体重増加抑制、貧血、血清生化学値の変動、肝細胞肥大及び性腺系器官の変化等がみられたが、特記すべき所見は認められなかった。これらの変化はいずれも休薬により回復した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

がん原性試験（マウス、ラット、イヌ、サル）^{96)～99)}

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いて、レボノルゲストレル（一部ノルゲストレルを使用）、エチニルエストラジオール及びこれらの配合剤のがん原性を長期経口投与により検討した。その結果、マウス、ラットではエチニルエストラジオール及び配合剤投与によりリンパ肉腫、精巣間細胞腫、乳腺良性腫瘍、乳腺腺癌及び下垂体腺腫様過形成（腫瘍を含む）などの増加が認められた。イヌではレボノルゲストレル投与により乳腺良性腫瘍の増加が認められた。しかし、これらの腫瘍の増加には明らかな種差がみられ、サルではいずれの投与によっても腫瘍の増加はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験（ラット）^{100)、101)}

SD 系雌ラットにレボノルゲストレル＋エチニルエストラジオール配合剤（配合比＝50：30）0.0032、0.016、0.08mg/kg/日を経口投与した。その結果、妊娠前の0.08mg/kg/日投与群で性周期の停止が認められたが、休薬により回復し、その後の生殖機能に影響はみられなかった。また、妊娠初期の0.08mg/kg/日投与群で未着床胚や着床初期死胚の増加が認められた。

2) 器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）^{102）、103）}

レボノルゲストレル＋エチニルエストラジオール配合剤（配合比＝50：30）をSD系雌ラットに0.0032、0.016、0.08mg/kg/日、NZW系雌ウサギに0.0016、0.008、0.04mg/kg/日を経口投与した。その結果、ラットの0.016mg/kg/日以上投与群及びウサギの0.008mg/kg/日以上投与群で母体重増加の抑制や摂餌量の減少が認められた。しかし、形態異常児の発生頻度の増加や胎児の成長抑制は認められなかった。

3) 周産期・授乳期投与試験（ラット）^{104）}

SD系雌ラットにレボノルゲストレル＋エチニルエストラジオール配合剤（配合比＝50：30）0.0032、0.016、0.08mg/kg/日を経口投与した。その結果、0.08mg/kg/日投与群で母体重増加の抑制や摂餌量の減少、0.016mg/kg/日以上投与群で児体重増加の抑制が認められた。しかし、分娩や哺育は正常であり、出生児の行動、学習、精子形成、雌雄の性腺組織像及び生殖機能にも異常は認められなかった。

4) 乳汁分泌（ラット）^{105）}

SD系雌ラットにレボノルゲストレル＋エチニルエストラジオール配合剤（配合比＝50：30）0.0032、0.016、0.08mg/kg/日を経口投与した。その結果、0.016mg/kg/日以上投与群で母体重増加の抑制、0.08mg/kg/日投与群で乳汁分泌量や児体重増加の抑制が認められたが、乳腺重量及び乳腺組織像への影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験（*in vitro*、マウス）^{106）～108）}

細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を行った結果、レボノルゲストレルでは変異原性を認めなかったが、エチニルエストラジオールでは培養細胞を用いた染色体異常試験で倍数性細胞の増加を認めた。

2) 代謝物及び分解物の毒性（マウス）^{109）、110）}

マウスを用いてレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの代謝物並びにレボノルゲストレルの分解物の単回投与毒性を検討した結果、毒性発現量は極めて大量であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師の処方箋により使用すること）

有効成分：いずれも該当しない

2. 有効期間

有効期間：4 年 6 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

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：なし

その他の患者向け資材：有り（服用者携帯カード「アンジュ 21 錠・28 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：トリキュラー錠 21・28、ラベルフィーユ 21 錠・28 錠

同 効 薬：ノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠

デソゲストレル・エチニルエストラジオール錠

ドロスピレノン錠

7. 国際誕生年月日

3 相性製剤：1976 年 2 月 27 日（ドイツ）

[1 相性製剤：1974 年 11 月 1 日（ベルギー）]

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アンジュ 21錠	2009年7月1日	22100AMX01782000	薬価基準未収載	2002年4月10日
アンジュ 21 (旧販売名)	1999年6月16日	21100AMZ00528000	薬価基準未収載	
アンジュ 28錠	2009年7月1日	22100AMX01783000	薬価基準未収載	1999年9月2日
アンジュ 28 (旧販売名)	1999年6月16日	21100AMZ00529000	薬価基準未収載	

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

結果通知日：2010年6月29日

再審査結果：薬事法第14条第2項3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。（承認事項に変更なし）

11. 再審査期間

10年〔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

本剤は投与期間の制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 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) コード	レセプト電算 処理システム用 コード
アンジュ 21錠	該当しない	254910BF3058	187032902	該当しない
アンジュ 28錠	該当しない	254910BF4054	187033602	該当しない

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Cason, P. et al.: Contraceptive Technology: Twenty-second Edition. Burlington. Jones-Bartlett Learning. 2023 (改変)
- 2) Morris, S.E. et al. : Contraception, 1979 ; 20 (1) : 61-69 (PMID : 477318)
- 3) Chowdhury, V. et al. : Contraception, 1980 ; 22 (3) : 241-247 (PMID : 7438752)
- 4) 落合和徳 他 : 臨床医薬, 1990 ; 6 (12) : 2553-2572
- 5) 日本ワイスレダリー株式会社 社内資料 (FDA申請資料)
- 6) Spona, J. et al. : The Development of a New Triphasic Oral Contraceptive, 1980 : 51
- 7) 水野正彦 他 : 臨床医薬, 1991 ; 7 (3) : 579-616
- 8) 水野正彦 他 : 臨床医薬, 1992 ; 8 (5) : 1033-1048
- 9) Ulstein, M. et al. : Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1982 ; 105 (Suppl) : 45-49 (PMID : 6805245)
- 10) Brosens, I. et al. : New Considerations in Oral Contraception, Ed by Brosens, I., New York, Biomedical Information Corporation, 1982 : 181
- 11) Back, D.J. et al. : Contraception, 1981 ; 23 (3) : 229-239 (PMID : 6786829)
- 12) 塚本國雄 他 : 薬理と治療, 1992 ; 20 (6) : 2145-2153
- 13) Nilsson S. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 1977 ; 129 (2) : 178-184 (PMID : 900181)
- 14) Nilsson S. et al. : Contraception, 1978 ; 17 (2) : 131-139 (PMID : 630883)
- 15) 塚本國雄 他 : 薬理と治療, 1992 ; 20 (6) : 2107-2129
- 16) Orme, M. L' E. et al : Clinical Pharmacokinetics, 1983 ; 8 (2) : 95-136 (PMID : 6342899)
- 17) Sisenwine, S.F. et al. : Drug Metabolism and Disposition, 1975 ; 3 (3) : 180-188 (PMID : 238817)
- 18) Williams, M.C. et al. : Steroids, 1975 ; 25 (2) : 229-246 (PMID : 164063)
- 19) Edgren, R. A. : 日本ワイスレダリー株式会社 社内資料
- 20) Hümpel, M. et al. : Contraception, 1979 ; 19 (4) : 421-432 (PMID : 455989)
- 21) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception : Lancet, 1995 ; 346 : 1575-1582 (PMID : 7500748)
- 22) Spitzer, W.O. et al. : Br. Med. J., 1996 ; 312 : 83-88 (PMID : 8555935)
- 23) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception : Lancet, 1996 ; 348 : 498-505 (PMID : 8757151)
- 24) Petitti, D.B. et al. : N. Engl. J. Med., 1996 ; 335 (1) : 8-15 (PMID : 8637557)
- 25) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception : Lancet, 1996 ; 348 : 505-510 (PMID : 8757152)
- 26) Lewis, M.A. et al. : Contraception, 1997 ; 56 (3) : 129-140 (PMID : 9347202)
- 27) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception : Lancet, 1997 ; 349 : 1202-1209 (PMID : 9130941)
- 28) WHO Special Program of Research : Br. J. Obstet. Gynecol., 1991 ; 98 (11) : 1117-1128 (PMID : 1760424)
- 29) Jespersen, J. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 1990 ; 163 : 396-403 (PMID : 2196812)

- 30) Layde, PM and Beral, V. : Lancet, 1981 ; 1 : 541-546 (PMID : 6111642)
- 31) Stadel, BV : N. Engl. J. Med., 1981 ; 305 (12) : 672-677 (PMID : 7022211)
- 32) MacGregor EA et al : Br. J. Family Planning, 1998 ; 24 (2) : 55-60 (PMID : 9719712)
- 33) Becker WJ : Neurology, 1999 ; 53 (4 Suppl 1) : S19-S25 (PMID : 10487509)
- 34) Samsioe G : Am. J. Obstet. Gynecol., 1994 ; 170 : 1523-1527 (PMID : 8178901)
- 35) Elam MB et al : Arch. Intern. Med., 1986 ; 146 (1) : 73-77 (PMID : 2935107)
- 36) Bloemenkamp, KWM et al. : Lancet, 1995 ; 346 : 1593-1596 (PMID : 7500751)
- 37) 風間睦美 : Biomedical Perspectives, 1997 ; 6 : 85-89
- 38) 丸山征郎 : 血栓と循環, 1996 ; 4 : 21-23
- 39) 野島順三 他 : 臨床病理, 1998 ; 46 : 1181-1187
- 40) Robinson, GE et al. : Br. Med. J., 1991 ; 302 : 269-271 (PMID : 1998792)
- 41) Vessey, MP et al. : Br. Med. J., 1970 ; 3 : 123-126 (PMID : 5431081)
- 42) 篠木信敏 他 : Medicina, 1996 ; 33 : 1308-1310
- 43) Gibbs, NM : Br. J. Surg., 1957 ; 45 : 209-236 (PMID : 13510687)
- 44) 厚生労働省医薬品副作用情報, 1977 ; №28 : p.33
- 45) Edmondson, HA et al. : N. Engl. J. Med., 1976 ; 294 (9) : 470-472 (PMID : 173996)
- 46) Neuberger, J. et al. : Br. Med. J., 1986 ; 292 : 1355-1357 (PMID : 3011185)
- 47) Crook, D. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 1988 ; 158 : 1612-1620 (PMID : 3287933)
- 48) Kawasaki, T. et al. : Thrombosis Res., 1995 ; 79 (2) : 147-151 (PMID : 7676401)
- 49) 高木繁夫 他 : 総合臨床, 1985 ; 34 : 1115-1119
- 50) Schwartzman, JA et al. : Rev. Bras. Oto-Rino-Laringol., 1975 ; 41 : 46-50
- 51) Drill, VA : Am. J. Obstet. Gynecol., 1974 ; 119 (2) : 165-174 (PMID : 4595936)
- 52) Orellana-Alcalde, JM et al. : Lancet, 1966 ; 288 : 1278-1280 (PMID : 4163418)
- 53) Koide, SS et al. : J. Reprod. Med., 1975 ; 15 (6) : 214-224 (PMID : 1104827)
- 54) 吉本雅昭 他 : ホルモンと臨床, 1996 ; 44 : 597-605
- 55) Zondervan, KT et al. : Br. J. Cancer, 1996 ; 73 (10) : 1291-1297 (PMID : 8630295)
- 56) Jain, AK et al. : Studies in Family Planning, 1977 ; 8 (3) : 50-54 (PMID : 850926)
- 57) プリンシプル産科婦人科学婦人科編 (メジカルレビュー社). 1987 : p.618
- 58) Godsland, IF et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992 ; 74 (1) : 64-70 (PMID : 1530790)
- 59) 二宮涼子 他 : 臨床皮膚科, 1994 ; 48 : 281-283
- 60) 降旗謙一 他 : 最新医学, 1980 ; 35 : 2522-2527
- 61) Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edition, 1977 : p.176, p.1450
- 62) 岡田弘二 : ステロイド療法のあり方 産婦人科領域 (金芳堂). 1982 : p.171
- 63) Zimmerman, AW : Neurol. Clin., 1986 ; 4 (4) : 853-861 (PMID : 3540587)
- 64) Burckhardt, P. : Hormone Res., 1975 ; 6 (5-6) : 321-328 (PMID : 820624)
- 65) Sparrow, MJ : NZ. Med. J., 1987 ; 100 : 102-105 (PMID : 3470667)
- 66) 安田佳子 他 : 医学のあゆみ, 1976 ; 98 : 537-538
- 67) 安田佳子 他 : 医学のあゆみ, 1976 ; 99 : 611-612
- 68) Takasugi, N. et al. : J. Nat. Cancer Inst., 1964 ; 33 : 855-865 (PMID : 14231158)
- 69) 守 隆夫 : 医学のあゆみ, 1975 ; 95 : 599-602

- 70) Wong YK : Bri. Med. J., 1971 ; 4 : 403-404 (PMID : 5166361)
- 71) Madhavapeddi R et al : Contraception, 1985 ; 32 (5) : 437-443 (PMID : 4085247)
- 72) Van del Vange, N. et al. : Contraception, 1990 ; 41 (4) : 345-352 (PMID : 2139843)
- 73) 野口 實 : 日産婦誌, 1988 ; 40 : 14-20
- 74) Schatz, DL et al. : Can. Med. Assoc. J., 1968 ; 99 (18) : 882-886 (PMID : 4177069)
- 75) EMEA Position statement : CPMP concludes its assessment of 'third-generation' combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism, 28 September 2001
- 76) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Lancet, 1996 ; 347 : 1713-1727 (PMID : 8656904)
- 77) WHO Collaboratives Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives : Int. J. Cancer, 1993 ; 55 (2) : 228-236 (PMID : 8370621)
- 78) Ursin, G. et al. : Lancet, 1994 ; 344 : 1390-1394 (PMID : 7968074)
- 79) Ye, Z. et al. : Int. J. Epidemiol., 1995 ; 24 (1) : 19-26 (PMID : 7797343)
- 80) Thomas, DB et al. : Am. J. Epidemiol., 1996 ; 144 (3) : 281-289 (PMID : 8686697)
- 81) Becker, TM et al. : Int. J. Epidemiol., 1994 ; 23 (5) : 913-922 (PMID : 7860171)
- 82) Parazzini, F. et al. : Br. J. Cancer, 1998 ; 77 (5) : 838-841 (PMID : 9514067)
- 83) Rooks, JB et al. : JAMA, 1979 ; 242 (7) : 644-648 (PMID : 221698)
- 84) Corfman, PA : Contraception, 1988 ; 37 : 433-455
- 85) Mays, ET et al. : Semin. Liver Dis., 1984 ; 4 (2) : 147-157 (PMID : 6087460)
- 86) Forman, D. et al. : Br. Med. J., 1986 ; 292 : 1357-1361 (PMID : 3011186)
- 87) WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives : Int. J. Cancer, 1989 ; 43 (2) : 254-259 (PMID : 2645220)
- 88) The Collaborative MILTS Project Team : Contraception, 1997 ; 56 (5) : 275-284 (PMID : 9437555)
- 89) Jungers P et al : Arthritis and Rheumatism, 1982 ; 25 (6) : 618-623 (PMID : 7092961)
- 90) Hoornt SJ. et al : Ann. Intern. Med., 1981 ; 92 (3) : 355-357 (PMID : 7013594)
- 91) 今釜秀一 他 : 臨床眼科, 1987 ; 41 : 751-753
- 92) 宮坂克彦 他 : 薬理と治療, 1990 ; 18 (8) : 2973-3005
- 93) 牧野正雄 他 : 応用薬理, 1991 ; 41 : 295
- 94) 仲澤政雄 他 : 社内資料
- 95) 白井哲夫 他 : 応用薬理, 1991 ; 41 : 389
- 96) Hamerslag, F.E. : 社内資料
- 97) Hamerslag, F.E. : 社内資料
- 98) France, E.S. et al. : 社内資料
- 99) Oswald, T. et al. : 社内資料
- 100) Kwarta, R.F. et al. : 応用薬理, 1991 ; 42 : 313
- 101) Kwarta, R.F. et al. : 応用薬理, 1991 ; 42 : 327-340
- 102) Kwarta, R.F. et al. : 応用薬理, 1991 ; 42 : 341
- 103) Kwarta, R.F. et al. : 応用薬理, 1991 ; 42 : 351
- 104) Hite, M. et al. : 社内資料

- 105) Hite, M. et al. : 社内資料
- 106) 久田 茂 他 : 社内資料
- 107) 梶原美次 他 : 社内資料
- 108) 安心院祥三 他 : 社内資料
- 109) 牧野正雄 他 : 社内資料
- 110) 牧野正雄 他 : 社内資料

2. その他の参考文献

該当なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2009 年 6 月現在、世界 34 カ国で承認されており、ドイツ、フランス、オーストラリアなど 27 カ国で市販されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

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]

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、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。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.3 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。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016 年 5 月)	Pregnancy Pregnancy Category X. <分類の概要> Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits. Nursing Mothers Small amounts of oral-contraceptive steroids and/or metabolites have been identified in the milk of nursing mothers, and a few adverse effects on the child have been reported, including jaundice and breast enlargement. In addition, combination oral contraceptives given in the postpartum period may interfere with lactation by decreasing the quantity and quality of breast milk. If possible, the nursing mother should be advised not to use combination oral contraceptives but to use other forms of contraception until she has completely weaned her child.
オーストラリア分類 (2020 年 6 月)	Category B3 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) <分類の概要> Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

設定されていない

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016 年 5 月)	Pediatric Use Safety and efficacy of levonorgestrel and ethinyl estradiol tablets — triphasic regimen have been established in women of reproductive age. Safety and efficacy are expected to be the same for postpubertal adolescents under the age of 16 and users 16 and older. Use of this product before menarche is not indicated.

X Ⅲ . 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

成分含量の異なる錠剤を順番に服用することで効果が得られる薬剤のため、錠剤の粉碎は勧められない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

経管投与での使用は、想定しにくい。

2. その他の関連資料

服用者携帯カード

服用者携帯カード 経口避妊剤 アンジュ® 21錠・28錠 を服用している方へ	
● アンジュ®21錠・28錠を服用すると、血栓症(血管内に血のかたまりが詰まる病気)を発現する可能性があります。 ● 血栓症の早期発見のためにも定期的な診察を受けてください。 ● 次のような症状があらわれた場合は、すぐに救急医療機関を受診してください。	
● 突然の足の痛み・腫れ ● 手足の脱力・まひ ● 突然の息切れ、押しつぶされるような胸の痛み ● 激しい頭痛、舌のもつれ・しゃべりにくい ● 突然の視力障害(見えにくいところがある、視野が狭くなる) など	
他の診療科、医療機関を受診する際には、このカードを必ず提示してください。	
服用者携帯カード 経口避妊剤 アンジュ® 21錠・28錠 を服用している方へ	
● 次のような症状があらわれた場合は、血栓症の疑いがあります。症状が軽くても飲むのをやめてすぐに医師に相談してください。	
足の痛み・腫れ・しびれ・発赤・ほてり 頭痛、嘔吐(おうと)・吐き気 など	
● 次のような状態になった場合、飲むのをやめてすぐに医師に相談してください。	
体を動かさない、脱水 など	
長時間同じ姿勢でいたり、水分が不足したりすると血栓症が起こりやすくなります。適度に体を動かしたり、こまめに水分をとるようにしましょう。	
受診医療機関の先生方へ	
● この患者さんはアンジュ®21錠・28錠(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)を服用しています。 ● 患者さんが本カードの赤枠内に記載されている症状を訴えて受診した場合には、卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤に関連した血栓症*の可能性を念頭においた診察をお願いします。 ※主に下肢静脈血栓症、肺血栓塞栓症、まれに頭蓋内静脈洞血栓症、脳梗塞、腸間膜血栓症、網膜血栓症、心筋梗塞等 ● 異常な症状があれば必要に応じて処方医にご相談ください。	
医療機関使用欄	
アンジュ®21錠・28錠服用開始日 年 月 日	アンジュ®21錠・28錠に関するお問い合わせ あすか製薬株式会社 くすり相談室 電話番号 0120-848-339 受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日および当社休日を除く)
201402A01	