2026年 8 月改訂（第 19 版）

日本標準商品分類番号
872549

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

経口避妊剤

レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠

トリキュラー®錠28

Triquilar tablets 28

剤形	糖衣錠				
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること				
規格・含量	販売名	色調	錠数	有効成分（1錠中）	
				レボノルゲストレル（1錠中）	日局　エチニルエストラジオール（1錠中）
	トリキュラー錠28	赤褐色	6	0.050mg	0.030mg
		白色	5	0.075mg	0.040mg
		淡黄褐色	10	0.125mg	0.030mg
		白色（大）	7	含有せず	含有せず
一般名	**和名**：レボノルゲストレル（JAN） **洋名**：Levonorgestrel（JAN、INN） **和名**：エチニルエストラジオール（JAN） **洋名**：Ethinylestradiol（JAN、INN）				
製造販売承認年月日 **薬価基準収載年月日** **販売開始年月日**	**製造販売承認年月日**：2006 年 6 月 15 日 **薬価基準収載年月日**：薬価基準未収載 **販売開始年月日**：2000 年 10 月 2 日				
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/				

本ＩＦは 2026 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
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 1
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
(1)承認条件 1
(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
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 3
３．構造式又は示性式 3
４．分子式及び分子量 4
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
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 5
３．有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目
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 8
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 8
(2)電解質等の濃度 8
(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 10
(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
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 12
４．用法及び用量に関連する注意 13
５．臨床成績 14
(1)臨床データパッケージ 14
(2)臨床薬理試験 14
(3)用量反応探索試験 14
(4)検証的試験 14
1)有効性検証試験 14
2)安全性試験 21
(5)患者・病態別試験 21
(6)治療的使用 22
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 22
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 22
(7)その他 22

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 23
２．薬理作用 23
(1)作用部位・作用機序 23
(2)薬効を裏付ける試験成績 23
(3)作用発現時間・持続時間 23

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 24
(1)治療上有効な血中濃度 24
(2)臨床試験で確認された血中濃度 24
(3)中毒域 25
(4)食事・併用薬の影響 25
２．薬物速度論的パラメータ 25
(1)解析方法 25
(2)吸収速度定数 25
(3)消失速度定数 25

目　次

(4)クリアランス 25
(5)分布容積 25
(6)その他 25
3．母集団（ポピュレーション）解析 25
(1)解析方法 25
(2)パラメータ変動要因..... 26
4．吸収 26
5．分布 26
(1)血液－脳関門通過性..... 26
(2)血液―胎盤関門通過性..... 26
(3)乳汁への移行性 26
(4)髄液への移行性 26
(5)その他の組織への移行性..... 27
(6)血漿蛋白結合率..... 27
6．代謝 27
(1)代謝部位及び代謝経路..... 27
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 28
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 28
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率. 28
7．排泄 28
8．トランスポーターに関する情報..... 28
9．透析等による除去率 28
10．特定の背景を有する患者..... 29
11．その他 29

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
1．警告内容とその理由 30
2．禁忌内容とその理由 30
3．効能又は効果に関連する注意とその理由... 35
4．用法及び用量に関連する注意とその理由... 35
5．重要な基本的注意とその理由..... 36
6．特定の背景を有する患者に関する注意..... 38
(1)合併症・既往歴等のある患者 38
(2)腎機能障害患者..... 42
(3)肝機能障害患者..... 42
(4)生殖能を有する者 42
(5)妊婦 43
(6)授乳婦..... 44
(7)小児等..... 44
(8)高齢者..... 44
7．相互作用 44
(1)併用禁忌とその理由..... 44
(2)併用注意とその理由..... 45
8．副作用 50
(1)重大な副作用と初期症状 50
(2)その他の副作用..... 50
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 57
10．過量投与 57
11．適用上の注意 57
12．その他の注意 58
(1)臨床使用に基づく情報..... 58
(2)非臨床試験に基づく情報..... 60

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 61
(1)薬効薬理試験..... 61
(2)安全性薬理試験 61
(3)その他の薬理試験 61
2．毒性試験 61
(1)単回投与毒性試験..... 61
(2)反復投与毒性試験..... 62
(3)遺伝毒性試験..... 62
(4)がん原性試験..... 62
(5)生殖発生毒性試験..... 62
(6)局所刺激性試験..... 63
(7)その他の特殊毒性..... 63

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 64
2．有効期間 64
3．包装状態での貯法..... 64
4．取扱い上の注意..... 64
5．患者向け資材..... 64
6．同一成分・同効薬..... 64
7．国際誕生年月日..... 64
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 64
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..... 65
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 65
11．再審査期間 65
12．投薬期間制限に関する情報..... 65
13．各種コード 65
14．保険給付上の注意 65

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 66
2．その他の参考文献 68

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況..... 69
2．海外における臨床支援情報..... 70

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..... 71
(1)粉砕..... 71
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 71
2．その他の関連資料..... 71

略語表

略語	略語内容
^{3}H	^{3}Hで標識した
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	濃度-時間曲線下面積
BMI	肥満度（Body Mass Index）
CAS	Chemical Abstracts Service
C_{max}	最高血清中濃度
CYP	Cytochrome P450
EE	エチニルエストラジオール
FDA	アメリカ食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration）
Gn-RH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HDL	高比重リポ蛋白
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus）
INN	医薬品国際一般名称（International Nonproprietary Name）
IUPAC	国際純正・応用化学連合（International Union of Pure and Applied Chemistry）
JAN	日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
LNG	レボノルゲストレル
pKa	酸解離定数
PTP	Press Through Pack
RH	相対湿度（Relative Humidity）
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
SD	標準偏差（Standard Deviation）
$t_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

1960年、FDA（米国食品医薬品庁）により世界で最初に認可された経口避妊剤は、効果の確実性からまたたく間に多くの女性の服用するところとなった。しかし、初期のものはホルモン含有量が多く、1960年代後半に経口避妊剤のエストロゲン含有量と血栓症との関連性が報告されて以来、避妊効果を損なうことなく、いかにホルモン含有量を少なくすることができるかが経口避妊剤開発における課題となった。

1970年代に入ってから、ホルモン含有量の少ない低用量の経口避妊剤が次々に開発されたが、不正性器出血の発現や、消退出血が不規則になるといった低用量化に伴う問題は未解決であった。

トリキュラーは、1976年シエーリングAG（現バイエル・ファーマAG：ドイツ）で開発された黄体ホルモン（レボノルゲストレル）と卵胞ホルモン（エチニルエストラジオール）の配合剤で、女性の生理的なホルモン動態に対応させた排卵抑制作用を主作用とする三相性低用量経口避妊剤である。1987年より本邦におけるトリキュラー21の開発が開始され、一般臨床試験と長期投与試験が実施された。1988年、トリキュラー28の一般臨床試験が実施され、1990年より山之内製薬（現アステラス製薬）が加わり、共同開発が進められた。1999年6月、「効能・効果」として「避妊」が承認された。2006年6月、トリキュラー錠21、トリキュラー錠28に名称変更した。

なお、トリキュラー錠21は現在販売を終了している。

「避妊」に関する3,223例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2010年6月にカテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）との再審査結果を得た。

開発会社：日本シエーリング株式会社（現バイエル薬品株式会社※）
山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）
※2007年7月1日付けにてバイエル薬品株式会社へ社名を変更

２．製品の治療学的特性

1）女性の生理的ホルモン動態に対応させた三相性の低用量経口避妊剤である。（P.24参照）
2）正しい服用に伴う「避妊効果」を有する経口避妊剤である。（P.14-17参照）
3）定期的な消退出血の発来（サイクルコントロール：月経周期調整性）を有する。（P.18-19参照）
4）重大な副作用として血栓症（頻度不明）が報告されている。（P.50参照）

３．製品の製剤学的特性

1）28錠の製剤タイプである。（P.7参照）

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

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

Ⅰ．概要に関する項目

⑵ 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

トリキュラー®錠28

(2) 洋名

Triquilar®

(3) 名称の由来

欧州初の経口避妊薬Anovlar（無排卵Anovulationより）の語尾larと、2相性経口避妊薬Sequilar（順序sequenceより）を基本とし、Sequilarのquilarに3相性の意味のtriを付けTriquilarと命名した。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

レボノルゲストレル（JAN）
エチニルエストラジオール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Levonorgestrel（JAN、INN）
Ethinylestradiol（JAN、INN）

(3) ステム

レボノルゲストレル

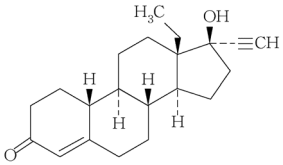
- gest-（プロゲスチン）

エチニルエストラジオール

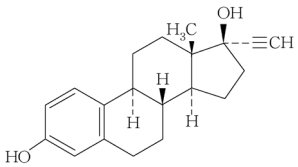
estr-（エストロゲン）

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



Ⅱ．名称に関する項目

４．分子式及び分子量

レボノルゲストレル

分子式：$C_{21}H_{28}O_2$

分子量：312.45

エチニルエストラジオール

分子式：$C_{20}H_{24}O_2$

分子量：296.40

５．化学名（命名法）又は本質

レボノルゲストレル（LNG）：

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

エチニルエストラジオール（EE）：

17α-Ethynylestra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol(IUPAC)

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略　　号：**レボノルゲストレル**：LNG

エチニルエストラジオール：EE

治験記号：SH B 264 ED（トリキュラー錠28）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

項　目	レボノルゲストレル	日局エチニルエストラジオール
(1)外観・性状	本品は白色の結晶性の粉末である。	本品は白色～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	本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）、アセトン又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。	本品はピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。 本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。
(3)吸湿性	93%RH/25±1℃（7日間）の湿度条件において吸湿を認めなかった。	該当資料なし
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	融点：235～241℃	融点：180～186℃又は142～146℃
(5)酸塩基解離定数	pK_a値：14以上（推定）	該当資料なし
(6)分配係数	1-オクタノール/水系においてlog Pow＝3.59（25±1℃）	該当資料なし
(7)その他の主な示性値	旋光度（$[\alpha]_D^{20}$） -30～-35°（乾燥後、0.2g、クロロホルム、10mL、100mm）	旋光度（$[\alpha]_D^{20}$） -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

レボノルゲストレルの安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/75%RH	無色硬質ガラス瓶＋紙箱包装	24ヵ月	規格内
苛酷試験	温　度	50℃	無色硬質ガラス瓶（閉栓）	6ヵ月	規格内
	湿　度	40℃/85%RH	無色硬質ガラス瓶（開栓）	6ヵ月	規格内
	光	室内散乱光下	ガラスシャーレ（フィルム）	6ヵ月	規格内
		白色蛍光灯下（約1,000ルクス）	ガラスシャーレ（フィルム）	200万Lx.hr	規格内
		近紫外線蛍光灯下	ガラスシャーレ（フィルム）	48時間	規格内
試験項目 性状、確認試験、旋光度、融点、乾燥減量、含量、分解生成物の確認					

エチニルエストラジオールの安定性：「日局」収載品につき、安定性試験は実施していない。

Ⅲ．有効成分に関する項目

３．有効成分の確認試験法、定量法

項　目	レボノルゲストレル	日局エチニルエストラジオール
確認試験法	呈色反応 赤外吸収スペクトル測定法	日局「エチニルエストラジオール」による
定量法	水酸化ナトリウム液による電位差滴定法	日局「エチニルエストラジオール」による

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

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

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	トリキュラー錠28			
錠数	6錠	5錠	10錠	7錠
剤形	糖衣錠			
色調	赤褐色	白色	淡黄褐色	白色（大）
直径	5.7mm			6.8mm
厚さ	3.6mm			3.7mm
質量	90mg			140mg
外形				

(3) 識別コード

錠剤には記載していない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		トリキュラー錠28			
色調		赤褐色	白色	淡黄褐色	白色（大）
錠数		6錠	5錠	10錠	7錠
有効成分	レボノルゲストレル（1錠中）	0.050mg	0.075mg	0.125mg	含有せず
	日局エチニルエストラジオール（1錠中）	0.030mg	0.040mg	0.030mg	含有せず
添加剤		ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、タルク、マクロゴール6000、モンタン酸エステルワックス、沈降炭酸カルシウム、精製白糖、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、グリセリン[*1]、酸化チタン[*1]、黄色三二酸化鉄[*1]、三二酸化鉄[*2]			

＊1：赤褐色錠及び淡黄褐色錠のみ
＊2：赤褐色錠のみ

(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

特に製剤中で規定される不純物（原薬の純度試験で規定）はない。

Ⅳ. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

トリキュラーの安定性

販売名	色・剤形	試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
トリキュラー錠28	赤褐色糖衣錠	長期保存試験		25℃/60%RH	PTP＋紙箱	60ヵ月	規格内
		加速試験	温度	40℃	PTP	6ヵ月	規格内
			湿度	40℃/75%RH	PTP	6ヵ月	規格内
					無色硬質ガラス瓶（開栓）	6ヵ月	規格内
		苛酷試験	光	室内散乱光下	PTP	6ヵ月	規格内
				白色蛍光灯下（約1,000ルクス）	ガラスシャーレ（フィルム）	200万Lx.hr	規格内
				近紫外線蛍光灯下	ガラスシャーレ（フィルム）	48時間	規格内
	白色糖衣錠	加速試験		40℃/75%RH	PTP	6ヵ月	規格内
	淡黄褐色糖衣錠			40℃/75%RH	PTP	6ヵ月	規格内
	白色糖衣錠（大）	加速試験		40℃/75%RH	PTP＋紙箱	6ヵ月	規格内
試験項目	性状、溶出試験（長期保存試験）、崩壊試験（長期保存試験以外）、含量、分解生成物の確認（プラセボ錠［白色糖衣錠(大)］は、性状、崩壊試験のみ）						

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

「日局」一般試験法　溶出試験法パドル法に従う

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

28錠（PTP）×10、28錠（PTP）×50、28錠（PTP）×90*

(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、アルミニウム箔
紙ケース：紙

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年間の飲み忘れを含めた一般的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%の失敗率との報告がある[1)]。

（17.3 その他）

各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）は以下のとおりである[1)]。

方法	理想的な使用[*1] (%)	一般的な使用[*2] (%)
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

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

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

３．用法及び用量

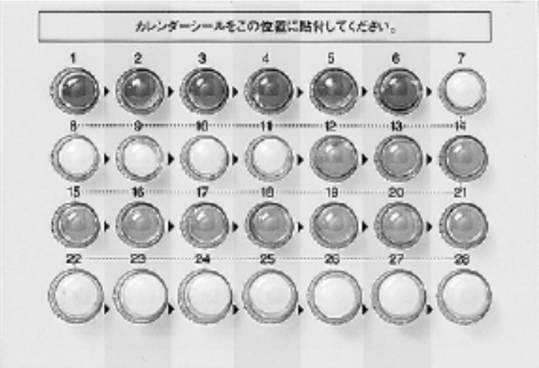
(1) 用法及び用量の解説

1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（赤褐色糖衣錠から開始する）28日間連続投与する。

以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

Ⅴ. 治療に関する項目

〔トリキュラー錠28〕



錠剤は錠剤シート表面の矢印のとおり、上段から下段へ、各段とも左端から順に取り出す。はじめは赤褐色の錠剤（1～6番目の錠剤）を6日間、次に白色の錠剤（7～11番目の錠剤）を5日間、次に淡黄褐色の錠剤（12～21番目の錠剤）を10日間、次にやや大きい白色の錠剤（22～28番目の錠剤）を7日間服用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の外国臨床試験並びに使用経験において、すでに確立されている用法・用量に基づいてわが国で臨床試験を実施した。

一般臨床試験及び長期投与試験で、投与1周期以上の総計924例（13,862周期）で避妊効果が評価された。飲み忘れがあったのは362例（943周期）であり、このうち3錠以上を飲み忘れた4例で妊娠が認められた。薬剤効果不十分による妊娠例は認められなかった[2-4]。

Ⅴ. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 服用開始日

経口避妊剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、飲みはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

（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である。

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・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、飲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. 用法及び用量に関連する注意

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（白色糖衣錠（大）を除く）、翌日までに気付いたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。

2日以上連続して飲み忘れがあった場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。なお、飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。

（解説）

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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7%と報告されている[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日飲み忘れた場合では、排卵が抑制されたとの報告があり[5)]、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では、排卵が抑制されなかったとの報告があり[6)]、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、3錠以上を飲み忘れた4例で妊娠が認められた。

「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)」（P.17）参照のこと。

Ⅴ．治療に関する項目

7. 用法及び用量に関連する注意
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）
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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

該当しない（本剤は2009年4月より前の承認品目である）。

(2) 臨床薬理試験

健康日本人女性7例に対して本剤を単回投与した結果、理学検査、臨床検査において著しい変動はみられず、臨床症状においても異常は認められなかった。また、健康日本人女性8例に本剤を1周期投与した結果、理学検査、臨床検査についてはいずれも正常範囲内の変動であり、著しい変動はみられなかった。凝固・線溶系では、凝固終了時間にやや短縮する傾向がみられたが、他のパラメータにおいては、投与による変動はみられなかった[7]。

(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

①国内第Ⅲ相一般臨床試験及び長期投与試験[2]

目的：トリキュラー錠21の有効性と安全性ならびに有用性の検討
※トリキュラー錠21は現在販売を終了している。

試験デザイン	多施設オープン試験
対象	避妊を希望する女性821例（解析対象）
主な登録基準	避妊を希望する女性
主な除外基準	◆血栓塞栓症またはその既往歴を有する者 ◆脳血管または冠動脈疾患、またはその既往歴を有する者 ◆乳癌または子宮内膜癌、その他エストロゲン依存性の癌またはその既往歴を有する者 ◆妊娠またはその疑いのある者 ◆35歳以上で、1日15本以上喫煙する者　　等
試験方法	月経出血第1日から投与を開始し、1日1錠を定められた順に従って21日間連続投与し、7日間の休薬の後、出血終了のいかんにかかわらず再び投与を開始し、以後同様に繰り返した。

Ⅴ．治療に関する項目

評価項目	◆避妊効果 ◆概括安全度（4段階で評価） 副作用なし、軽度副作用あり（処置をせずに服薬継続可能）、中等度副作用あり（処置を要するが服薬継続可能）、高度副作用あり（副作用のため、投与中止） ◆点状出血・破綻出血 ◆消退出血欠如 ◆有用度（避妊効果、点状出血・破綻出血ならびに消退出血の状況及び概括安全度を総合して5段階で評価） 極めて有用（避妊目的に使用する上で全く問題ない）、有用（避妊目的に使用する上で特に問題はない）、やや有用（多少問題はあるが避妊の目的に使用できる）、有用ではない（避妊効果は十分だが使用し難い）、好ましくない（避妊効果に疑問または副作用等により使用できない）
結果	評価対象症例821例で投与期間は1周期から最長33周期に及び、12周期及び24周期以上の例数はそれぞれ525例、292例であった。服用忘れによると思われる妊娠例4例以外、全例に避妊効果が認められた。点状出血・破綻出血の発現率は服用忘れのあった周期で18.5%（167/902周期）と高かったが、服用忘れなしでは4.1%（504/12,176周期）であった。消退出血の欠如した周期は0.8%と低かった。副作用の発現は821例中435例（53.0%）、副作用が観察された周期は全体の12.1%で認められた。 また、他覚的な所見として体重が測定された。体重が測定された周期において80%が投与前体重の±2kg以内の変動であった。2kgを超える増加が11.9%の周期に認められたが、薬剤による体重増加とされたものは821例中15例（1.8%）であった。 臨床検査の変動は脂質代謝に関して総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロールは投与前と比較して、正常範囲内でのわずかな上昇であった。また、HDL-コレステロールの各投与周期での平均値は投与前と比較して上昇した。リポ蛋白コレステロール分画、リポ蛋白トリグリセライド分画、アポリポ蛋白分画、リポ蛋白分画比濁などのパラメータも特異的な変化は認められなかった。 凝固・線溶系ではフィブリノーゲンの平均値は、投与12、24周期及び投与後1周期で投与前と比較して有意に低下したが正常範囲内の変動であった（12、24周期：$p<0.05$、投与後1周期：$p<0.01$，Paired t-test）。また、アンチトロンビンⅢはすべての周期で投与前に比べて有意に低下したが、いずれも正常範囲内であった（$p<0.01$，Paired t-test）。凝固第Ⅶ因子、第Ⅹ因子は少数例で測定され、いずれも特異的な変動はなかった。また、出血時間、凝固時間、プロトロンビン時間、プロトロンビン活性値、トロンボテスト、プラスミン活性、プラスミノーゲン等の各パラメータも特定的な変動は認められなかった。 糖代謝についても血中グルコース及び血中インスリン変動が経口糖負荷試験で測定されたが、有意な変動は認められなかった（Paired t-test）。 また、血中グルコースの各投与周期の平均値も変動はなかった。 内分泌系では、甲状腺への影響として、T3、T4は上昇する傾向を示したが、ほとんどが正常範囲内での変動であり、遊離T3、遊離T4には一定の変動は認められなかった。総コルチゾールは投与6、12、18、24周期及び投与終了後1周期で投与前値に比して有意に増加し（$p<0.01$、Paired t-test）、各投与周期の平均値も上昇した。しかし、投与終了後3周期で正常範囲内へ復しており、臨床上問題となる所見はみられなかった。 血清蛋白中のSHBGは投与6、18周期で有意に増加した（$p<0.05$、Paired t-test）。各投与周期の平均値も上昇した。 概括安全度は819例中副作用なし439例（53.6%）、軽度副作用あり311例（38.0%）、中等度副作用あり32例（3.9%）、高度副作用あり37例（4.5%）であり、有用度について極めて有用及び有用と判定されたのは738/796例（92.7%）であった。

Ⅴ．治療に関する項目

②国内第Ⅲ相一般臨床試験1[3)]

目的：トリキュラー錠28の有効性と安全性ならびに有用性の検討

試験デザイン	多施設オープン試験
対象	避妊を希望する女性82例（解析対象）
主な登録基準	避妊を希望する女性
主な除外基準	◆血栓塞栓症またはその既往歴を有する者 ◆脳血管または冠動脈疾患、またはその既往歴を有する者 ◆乳癌または子宮内膜癌、その他エストロゲン依存性の癌またはその既往歴を有する者 ◆妊娠またはその疑いのある者 ◆35歳以上で、1日15本以上喫煙する者　　等
試験方法	月経出血第1日から投与を開始し、1日1錠を定められた順に従って21日間投与し、次いでプラセボを7日間投与した。以上、28日間を投与1周期とし、出血のいかんにかかわらず29日目から次の周期の錠剤を投与した。以後同様に繰り返した。
評価項目	◆避妊効果 ◆概括安全度（4段階で評価） 副作用なし、軽度副作用あり（処置をせずに服薬継続可能）、中等度副作用あり（処置を要するが服薬継続可能）、高度副作用あり（副作用のため、投与中止） ◆点状出血・破綻出血 ◆消退出血欠如 ◆有用度（避妊効果、点状出血・破綻出血ならびに消退出血の状況及び概括安全度を総合して5段階で評価） 極めて有用（避妊目的に使用する上で全く問題ない）、有用（避妊目的に使用する上で特に問題はない）、やや有用（多少問題はあるが避妊の目的に使用できる）、有用ではない（避妊効果は十分だが使用し難い）、好ましくない（避妊効果に疑問または副作用等により使用できない）
結果	評価対象症例82例で投与期間は1周期から最長14周期で、総投与周期数は637周期であった。避妊効果は、投与期間が1周期未満を除く79例で評価され、妊娠は1例も認められず、全例に避妊効果が認められた。点状出血・破綻出血等の不正出血は15例（18.3%）、24周期（3.8%）に発現し、その発現率は、投与1～3周期でやや高かった。消退出血の欠如は、2例（2.5%）で2周期（0.3%）に見られたのみであった。副作用の発現は82例中28例（34.1%）に、636周期中105周期（16.5%）に認められた。 概括安全度は82例中副作用なし56例（68.3%）、軽度副作用あり20例（24.4%）、中等度副作用あり4例（4.9%）、高度副作用あり2例（2.4%）であり、有用度について極めて有用及び有用と判定されたのは76/79例（96.2%）であった。

③国内第Ⅲ相一般臨床試験2[4)]

目的：トリキュラー錠28の有効性ならびに安全性の検討

試験デザイン	多施設オープン試験
対象	避妊を希望する女性52例（解析対象）
主な登録基準	避妊を希望する女性
主な除外基準	◆血栓塞栓症またはその既往歴を有する者 ◆脳血管または冠動脈疾患、またはその既往歴を有する者 ◆乳癌または子宮内膜癌、その他エストロゲン依存性の癌またはその既往歴を有する者 ◆妊娠またはその疑いのある者 ◆35歳以上で、1日15本以上喫煙する者　　等
試験方法	月経出血第1日から投与を開始し、1日1錠を定められた順に従って21日間投与し、次いでプラセボを7日間投与した。以上、28日間を投与1周期とし、出血のいかんにかかわらず29日目から次の周期の錠剤を投与した。以後同様に繰り返した。
評価項目	◆総合避妊効果 ◆概括安全度（4段階で評価） 副作用なし、軽度副作用あり（処置をせずに服薬継続可能）、中等度副作用あり（処置を要するが服薬継続可能）、高度副作用あり（副作用のため、投与中止） ◆点状出血・破綻出血 ◆消退出血欠如 ◆有用度（避妊効果、点状出血・破綻出血ならびに消退出血の状況及び概括安全度を総合して5段階で評価） 極めて有用（避妊目的に使用する上で全く問題ない）、有用（避妊目的に使用する上で特に問題はない）、やや有用（多少問題はあるが避妊の目的に使用できる）、有用ではない（避妊効果は十分だが使用し難い）、好ましくない（避妊効果に疑問または副作用等により使用できない）
結果	評価対象症例52例で1周期から3周期で総投与周期数は142周期であった。総合避妊効果は49例で評価され、薬剤効果不十分による妊娠は1例も認められず、避妊効果は100%であった。点状出血・破綻出血は194周期中22周期（11.3%）に発現し、消退出血の欠如は1周期では4例（7.7%）、2周期3例（6.5%）であったが、3周期には認められなかった。副作用の発現は52例中23例（44.2%）に、142周期中49周期（34.5%）に認められた。 概括安全度は52例中副作用なし31例（59.6%）、軽度副作用あり15例（28.8%）、中等度副作用あり1例（1.9%）、高度副作用あり5例（9.6%）であり、有用度について極めて有用及び有用と判定されたのは41/49例（83.7%）であった。

以上より、避妊を希望する女性を対象とした国内一般臨床試験及び長期投与試験[2-4)]で、投与1周期以上の総計924例（13,862周期）で避妊効果が評価された。飲み忘れがあったのは362例（943周期）であり、このうち3錠以上を飲み忘れた4例で妊娠が認められた。薬剤効果不十分による妊娠例は認められなかった[2-4)]。パール指数[注)]は0.38であった。

注）パール指数=妊娠例数/総服用周期数×13（1年間の服用周期数）×100

Ⅴ. 治療に関する項目

国内一般臨床試験及び長期投与試験[2-4]の解析対象である955例、13,971周期における消退出血の発現状況等と安全性については以下の通りである[8]。
評価対象955例、13,898周期中13,788周期で消退出血が発来し、消退出血が起こらなかった周期は0.8%（13,898周期中110周期）であった。服用終了から発来までの日数は平均3.7日であり、消退出血の規則的な周期性がみられた。
周期日数は、投与前平均30.1日であったのに対し、投与中平均28.0日（第2～33周期）となり、26日～30日周期が、投与前の68.2%から投与中には98.6%（第2～33周期）に増加した。
出血持続日数は、投与前平均5.7日であったのに対し、投与中は4.8日であった。
出血量は投与により多量の症例が減少し、少量となる症例が増加した。

周期日数

周期 (%)

周　期	周期日数			合　計	平均日数±SD
	～25	26～30	31～		
投与前	59 (7.2)	561 (68.2)	203 (24.7)	823 (100.0)	30.1±5.4
1～33周期	783 (6.8)	10,699 (92.6)	78 (0.7)	11,560 (100.0)	27.7±1.4
2～33周期	72 (0.7)	10,648 (98.6)	78 (0.7)	10,798 (100.0)	28.0±0.8

（評価不能：2,411周期）

出血持続日数

周期 (%)

周　期	出血持続日数			合　計	平均日数±SD
	1～3	4～7	8～		
投与前	40 (4.7)	770 (90.7)	39 (4.6)	849 (100.0)	5.7±1.6
投与開始時	86 (9.2)	778 (83.3)	70 (7.5)	934 (100.0)	5.5±2.0
1～33周期	1,488 (11.0)	11,838 (87.7)	179 (1.3)	13,505 (100.0)	4.8±1.1

（評価不能：466周期）

出血量

周期 (%)

周　期	出血量			合　計
	少　量	中　量	多　量	
投与前	80 (9.3)	685 (79.7)	94 (10.9)	859 (100.0)
投与開始時	220 (23.4)	643 (68.4)	77 (8.2)	940 (100.0)
1～33周期	5,137 (38.1)	8,114 (60.1)	248 (1.8)	13,499 (100.0)

（評価不能：472周期）

評価対象945例、13,925周期において、点状出血は264例（27.9%）、538周期（3.9%）に、破綻出血は80例（8.5%）、120周期（0.9%）に認められた。
また、同一周期内に発現した点状出血と破綻出血は42例（4.4%）、68周期（0.5%）に認められた。
これらの発現率を投与周期別に第1周期、第2周期及び第3周期とそれ以後とで比較すると、点状出血、破綻出血、点状出血と破綻出血のいずれにおいても投与を継続するに伴って発現率の低下が認められた。また、服用忘れによる点状出血と破綻出血の発現は服用忘れのない周期に比べ高率であった（18.6% vs 4.2%）。

Ⅴ．治療に関する項目

点状出血・破綻出血

出　血	例　数 (%)			周期数 (%)
な　し	626 (66.2)			13,199 (94.8)
あ　り	319 (33.8)	点状出血	264 (27.9)	538 (3.9)
		破綻出血	80 (8.5)	120 (0.9)
		点状出血＋破綻出血	42 (4.4)	68 (0.5)
合　計	945 (100.0)			13,925 (100.0)

（評価不能：10例，46周期）

点状出血・破綻出血＜投与周期別＞

周期 (%)

投与周期 / 点状出血・破綻出血	第1周期	第2周期	第3周期	第4周期～第33周期
なし	810 (86.2)	835 (93.2)	804 (92.6)	10,750 (95.8)
点状出血	99 (10.5)	43 (4.8)	39 (4.5)	357 (3.2)
破綻出血	19 (2.0)	10 (1.1)	20 (2.3)	71 (0.6)
点状出血＋破綻出血	12 (1.3)	8 (0.9)	5 (0.6)	43 (0.4)
合　計	940 (100.0)	896 (100.0)	868 (100.0)	11,221 (100.0)

（評価不能：46周期）

点状出血・破綻出血＜服用忘れ有無別＞

周期 (%)

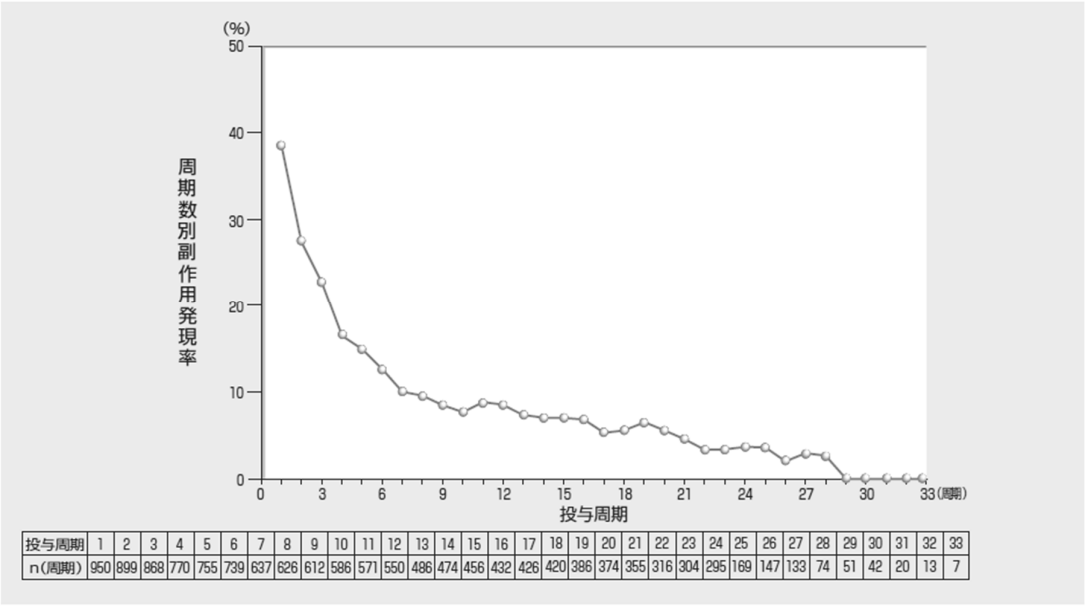
服用忘れ / 点状出血・破綻出血	な　し	あ　り	合　計
な　し	12,366 (95.8)	767 (81.4)	13,133 (94.9)
点状出血	412 (3.2)	120 (12.7)	532 (3.8)
破綻出血	87 (0.7)	29 (3.1)	116 (0.8)
点状出血＋破綻出血	39 (0.3)	26 (2.8)	65 (0.5)
合　計	12,904 (100.0)	942 (100.0)	13,846 (100.0)

（評価不能：125周期）

955例中486例（50.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心281件（29.4%）、乳房緊満感181件（19.0%）、頭痛143件（15.0%）、嘔吐100件（10.5%）、下腹部痛62件（6.5%）等であった。周期数では13,943周期中、1,746周期（12.5%）に副作用が認められた。

周期数別副作用の発現頻度は、1周期では38.7%、6周期では12.7%、12周期では8.7%で周期が進むにつれて減少した。

Ⅴ．治療に関する項目



投与周期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
n(周期)	950	899	868	770	755	739	637	626	612	586	571	550	486	474	456	432	426	420	386	374	355	316	304	295	169	147	133	74	51	42	20	13	7

副作用による服用中止状況は評価対象955例中、副作用による服用中止例は81例であり、服用中止率は8.5%であった。服用中止の主な理由は悪心51件、嘔吐22件、頭痛21件等であった。（各件数は下表参照のこと）

副作用による中止理由の内訳

内　容	件　数	内　容	件　数
悪心	51	肩こり	1
嘔吐	22	食欲不振	1
頭痛	21	いらいら	1
体重増加	10	空腹感	1
倦怠感・疲労感	9	口内炎	1
胃痛	6	性欲減退	1
乳房緊満感	5	動悸	1
眠気	4	耳閉塞	1
下腹部痛	3	湿疹	1
上腹部痛	2	肝機能障害の疑い	1
褐色斑	2	片頭痛	1
痤瘡	2	経血色の変化（鮮紅→暗褐色）	1
下痢	2	めまい	1
浮腫	2	腰痛	1
高血圧	2	微熱	1
		蕁麻疹	1
中止例数			81例

投与終了後の月経発来状況については、投与終了後に妊孕性回復調査が370例で実施された。投与終了後357例（96.5%）に月経の発来が認められ、このうち351例（94.9%）が60日以内に月経が発来した。投与終了後月経が認められなかったのは13例（3.5%）であった。このうち7例は投与終了後の排卵で妊娠に至り、2例は投与前月経不順に起因し、1例は追跡期間中に月経発来をみないまま他の経口避妊薬の投与を開始したものであった。その他3例が投与終了90日後に無月経であり、このうち1例はその後、ホルモン剤投与により月経が見られ、2例は終了後3ヵ月以後の追跡ができなかった例であった。
また、投与終了後370例中212例で基礎体温が測定された。このうち、二相性パターンを示した例は181例（85.4%）であった。

投与終了（中止）後月経発来状況

月経発来	例　数 (%)		
あ　り	357 (96.5)	～30日	64 (17.3)
		31～60日	287 (77.6)
		61～90日	4 (1.1)
		91日～	2 (0.5)
な　し	13 (3.5)		
合　計	370 (100.0)		

（評価不能：451例）

2) 安全性試験

1. 国内一般臨床試験及び長期投与試験

「Ⅴ.5. (4) 1) 有効性検証試験①」（P.14-15）参照

2. 国内一般臨床試験1

「Ⅴ.5. (4) 1) 有効性検証試験②」（P.16）参照

3. 国内一般臨床試験2

「Ⅴ.5. (4) 1) 有効性検証試験③」（P.17）参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

(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

【一般使用成績調査】

目的	日本におけるトリキュラー錠21、トリキュラー錠28の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性の調査 ※トリキュラー錠21は現在販売を終了している。
調査対象	1999年9月から2003年5月までの間に登録された、避妊を希望する女性でトリキュラー錠21及びトリキュラー錠28を承認された用法・用量に従って投与された3,223例
調査方法	国内438施設の医療機関において「中央登録方式」を用い、調査を行った。
調査項目	症例背景 服用中の所見等 安全性 有効性
解析計画	服用中止時点又は12周期経過時に有効性の評価を行い、無効（妊娠）の場合は無効の要因を調査した。設定した項目の特性に応じて、χ^2検定、Fisherの正確検定、Mann-WhitneyのU検定等を用いた。

未知の副作用、使用実態下での副作用の発生状況の把握、安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因について問題点、疑問点の有無などを把握することを目的に実施した[9,10]。

① 承認時までの副作用発現率は50.89%（486/955例）であったが、使用成績調査の安全性解析対象症例3,223例における副作用発現率は11.42%（368/3,223例）であった。

② 副作用発現状況は服用周期が進むにつれて減少傾向がみられた。

③ 長期使用（13周期以上服用）に該当する症例について検討を行った。安全性解析対象症例3,223例のうち、13周期以上服用していた症例は1,142例であった。最長服用期間は112～114周期（調査票区分）であった。13周期以上服用した症例における副作用発現率は8.93%（102/1,142例）で、主な副作用の発現率は、不正子宮出血3.50%（40/1,142例）、悪心1.93%（22/1,142例）、乳房痛0.88%（10/1,142例）、頭痛0.79%（9/1,142例）であり、長期服用者において特異的な副作用はみられなかった。

④ 安全性に影響を与えると考えられる以下の服用者背景要因別の副作用発現についてχ^2検定を用い検討を行った。有意水準5%とし、不明を除いて検定を実施したところ、基礎疾患、既往歴、喫煙歴、過敏性素因、家族歴、月経異常歴、併用薬剤の有無において有意差が認められた。その他の要因について有意差は認められなかった。（患者背景の詳細はP.55-56参照のこと）

⑤ 本剤服用中に消退出血がなかった周期は0.35%（53/15、274周期）であった。また、服用前に比べ服用中における平均出血持続日数の短縮、出血量「少ない」群の増加、月経痛「なし」群の増加がみられた。

⑥ 有効性解析対象症例3,021例において3例が「無効」と評価されたが、飲み忘れによる妊娠であった。パール指数は0.073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

該当しない

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

避妊における、黄体ホルモン作用／卵胞ホルモン作用

ノルエチステロン／エチニルエストラジオール

デソゲストレル・エチニルエストラジオール

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は排卵抑制作用を主作用とし、子宮内膜変化による着床阻害作用及び頸管粘液変化による精子通過阻害作用等により避妊効果を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 排卵抑制作用

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

2) 子宮内膜の性状変化による着床阻害作用（外国人データ）

健康な外国人女性（28例）で本剤投与中に子宮内膜診を行った。その組織像は周期的な変化が認められたが、正常周期のものとは異なっていた[11)]。

3) 子宮頸管粘液の変化による精子通過阻害作用（外国人データ）

健康な外国人女性（6例）で本剤投与中の子宮頸管粘液を調べた。投与中の電子顕微鏡像は黄体期と類似の構造を示し、分泌量も少なく非常に粘性が高かった。また、精子通過性は抑制されていた[12)]。

(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

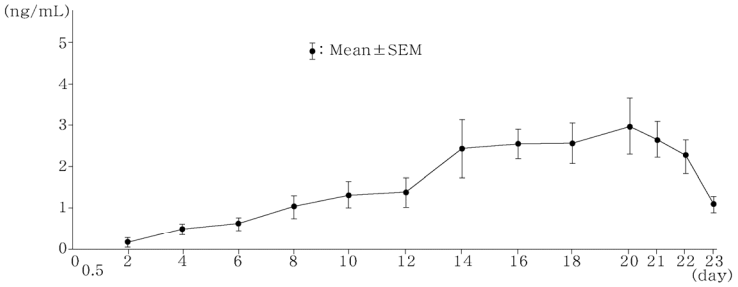
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

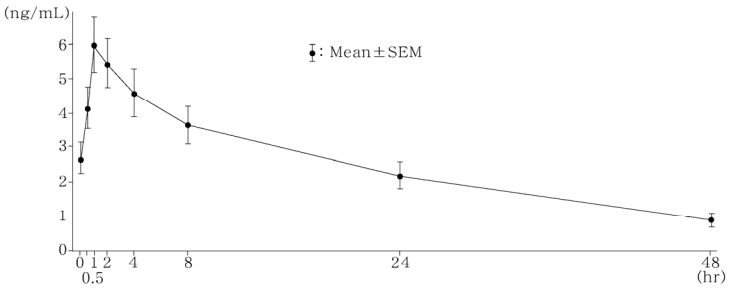
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康な日本人女性（8例）に月経第1日より21日間連続経口投与したとき、三相に相応して血漿中レボノルゲストレル（LNG）が段階的に上昇した。

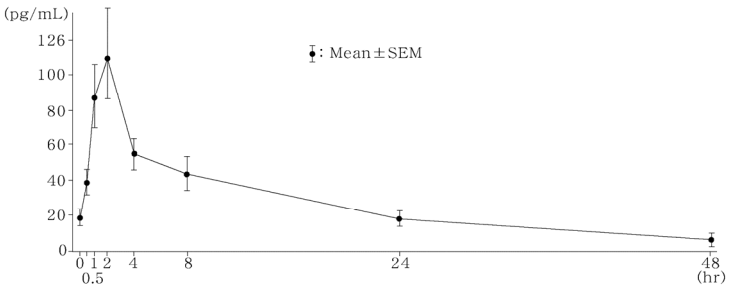
第1日より第6日までの期間の投与24時間後の平均濃度は0.45±0.10ng/mL、第7日より第11日までの平均濃度は1.21±0.30ng/mL、第12日より第21日までの期間の平均濃度は2.43±0.52ng/mLであった。第23日目（投与終了後48時間）には血漿中LNGは大幅に下降した。第21日目におけるLNGの血中濃度は、投与後1.3時間に最高値6.18ng/mLを示したのち、22.1時間の半減期で低下した。エチニルエストラジオール（EE）は投与後1.6時間に最高血中濃度121.5pg/mLを示し、半減期は11.2時間であった[7)]。



図Ⅶ-1　1周期投与時の所定日の服薬直前の8例の女性における末梢静脈血血漿中LNG濃度の推移



図Ⅶ-2　1周期投与時の第21日最終錠服薬後の8例の女性における末梢静脈血血漿中LNG濃度の推移



図Ⅶ-3　1周期投与時の第21日最終錠服薬後の8例の女性における末梢静脈血血漿中EE濃度の推移

(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
クリアランス及び分布容積については、オープン2－コンパートメントモデルを適用した[13]。

(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
レボノルゲストレル（LNG）

健康な日本人女性7例（22～34歳）に対し、周期の第1、7、13日に本剤の3剤形をそれぞれ単回経口投与した場合のクリアランス（CL）は以下の通りであった[13]。

2.0mL/min/kg（LNG：0.075mg）
1.9mL/min/kg（LNG：0.125mg）

エチニルエストラジオール（EE）

該当資料なし

(5) 分布容積
レボノルゲストレル（LNG）

健康な日本人女性7例（22～34歳）に対し、周期の第1、7、13日に本剤の3剤形をそれぞれ単回経口投与した場合の定常状態の見かけの分布容積（Vss）は以下の通りであった[13]。

90.6L（LNG：0.075mg）
85.0L（LNG：0.125mg）

エチニルエストラジオール（EE）

該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4．吸収
該当資料なし

バイオアベイラビリティ
表Ⅶ-1　トリキュラーを1周期投与時の第21日目の日本人女性8例におけるレボノルゲストレル（LNG）及びエチニルエストラジオール（EE）の薬物動態パラメータ[7)]

LNG	
T_{max}（hr）	1.3± 0.5
C_{max}（ng/mL）	6.2± 2.1
$T_{1/2}$（hr）	22.1± 5.7
$AUC_{(0\text{-}24hr)}$（ng・mL^{-1}・hr）	80.7± 34.8
AUC（ng・mL^{-1}・hr）	154.2± 69.7
EE	
T_{max}（hr）	1.6± 0.5
C_{max}（pg/mL）	121.5± 75.4
$AUC_{(0\text{-}24hr)}$（pg・mL^{-1}・hr）	973.0± 464.9

Mean±SD

〈参考〉
3例の女性（24～28歳）にLNG（0.03mg）を経口投与したところ、絶対的バイオアベイラビリティは、87±9%であった[14)]。（外国人データ）

5．分布
(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液―胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性
レボノルゲストレル（LNG）
ヒトに^{3}H-LNG（0.03mg）を経口投与2時間後の乳汁中放射活性は、血漿中濃度の1/15で、24時間以内に乳汁を介して乳児に移行する量は母親への投与量の約0.1%と算出された[15)]。（外国人データ）

エチニルエストラジオール（EE）
ヒトにEE（0.5mg）を経口投与した後、血中、乳汁中のEE濃度比は約100：25であることから、哺乳中に乳児に移行するEE量は24時間で約0.02%と算出された[16)]。（外国人データ）

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

レボノルゲストレル（LNG）

LNGはヒトの血漿蛋白と高い（99.3%）結合を示した。ヒトでの蛋白結合は、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）との親和性の高い特異的結合と、アルブミンとの非特異的結合によるもので、それぞれの蛋白に対する結合率はヒトで約80%、20%であった[17]。

エチニルエストラジオール（EE）

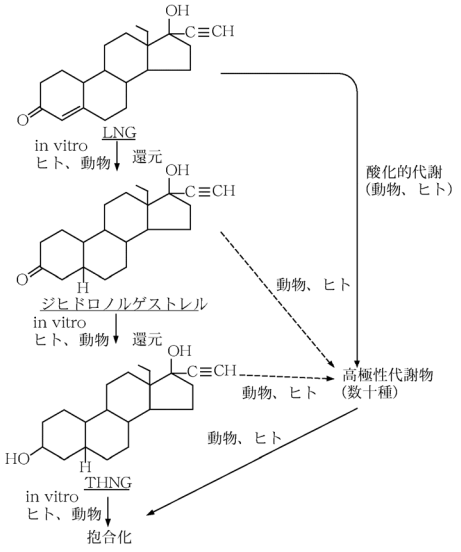
EEのヒト血漿蛋白との結合率は95%を示し、その結合蛋白はほとんどがアルブミンであり、非特異的結合である[18]。（外国人データ）

6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

レボノルゲストレル（LNG）

ヒトでのLNGの主代謝物は、A環が還元されたテトラヒドロノルゲストレル（THNG）及びその抱合体で、他に未同定代謝物の抱合体と高極性代謝物が認められた。LNGの代謝物の構造と推定代謝経路は以下の通りである[19]。（外国人データ）

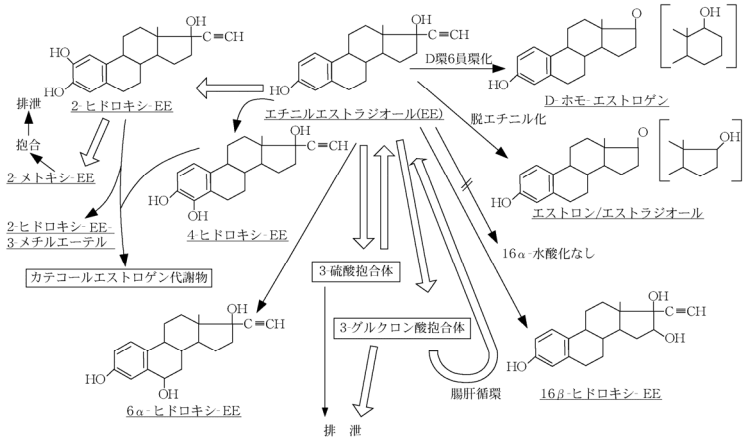


図Ⅶ-4　LNGの推定代謝経路

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

エチニルエストラジオール（EE）

ヒトでのEEの主要代謝経路は3位水酸基の抱合化（硫酸、グルクロン酸）と2位の水酸化であり、わずかではあるが、4、6、16位の水酸化も認められた。EEの代謝物の構造と推定代謝経路は以下の通りである[20]。（外国人データ）



図Ⅶ-5　EEの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7．排泄

レボノルゲストレル（LNG）

ヒトに^{3}H-LNG（0.25mg、非標識EEを配合投与）を経口投与後、8日以内に投与量の約95%が糞尿中（糞：46%、尿：49%）に排泄され、排泄半減期は糞尿共に約0.9日であった[21]。（外国人データ）

エチニルエストラジオール（EE）

ヒトに^{3}H-EE（0.05mg）を経口投与後の糞尿中排泄は、投与後10日以内に約92%で、ヒトでの糞尿への排泄比率はほぼ6：4であった[22]。（外国人データ）

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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（注意事項等情報）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】
経口避妊剤共通の注意事項である。HIVを含む性感染症防止策の啓発活動の一環として電子添文の冒頭に記載した。

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

【解説】
経口避妊剤共通の注意事項である。
一般的な注意事項等情報の記載に準じて記載した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
乳癌や子宮体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腫瘍及びその疑いのある患者にエストロゲンを含む本剤が投与されると腫瘍の増悪を招くおそれがある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者［血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。］［11.1.1参照］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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、国内の黄体ホルモン・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。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。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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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[23)]。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[24)]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.6 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者［前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1参照］

【解説】
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ため、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、虚血性脳障害のリスクが高いという報告がある[25,26)]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［9.1.9、11.1.1参照］

【解説】
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との報告がある[27)]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.8 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1参照］

【解説】

糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は高血糖により末梢の細い血管に起こった障害が主要な原因である。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が発現する可能性が高くなる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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］

【解説】

外国の疫学調査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[28]。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[29]。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[30]、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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1参照］

【解説】

経口避妊剤共通の注意事項である。

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[31]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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、11.1.1参照］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
外国において経口避妊剤を6ヵ月間服用後中止し、服用前、服用6ヵ月目（中止時点）、中止後1、4、6、8、12週間に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値の服用前への回復時期は服用中止後、4週間は必要であり、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[32]。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[33]、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[34]。
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[35]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.12 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）を比較的短期間服用すること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[36]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.13 肝腫瘍のある患者［症状が増悪することがある。］

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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[37]及び悪性肝腫瘍[38]のリスクが上昇したとの報告もある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.14 脂質代謝異常のある患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。］［11.1.1参照］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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、HDL-コレステロールなどにやや増加する傾向が認められた。異常値の大半はわずかに正常値を逸脱したものであった。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[39]。
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[40]、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[41]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.15 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。］［9.1.10、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。米国経口避妊剤添付文書のガイダンス案（2004年改訂版）では、経口避妊剤の服用により、心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中などの重篤な疾患の危険性が増大し、高血圧など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が有意に高くなるとされている。高血圧は各種循環器系疾患を引き起こす原因の一つであるので、中等度以上の高血圧患者への本剤の投与は避け、軽度の高血圧患者に本剤を投与する場合には定期的に血圧を測定する等の観察が必要である。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.16 耳硬化症の患者［症状が増悪することがある。］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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[42]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者［症状が再発するおそれがある。］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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%）は妊娠期間中に瘙痒感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告がある[43]。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%）は妊娠中に瘙痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている[44]。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[45]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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］

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.19 授乳婦［9.6参照］

【解説】
経口避妊剤共通の注意事項である。
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剤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、分娩後の経口避妊剤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剤の服用を避け、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があるため[16]、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. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
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】
経口避妊剤共通の注意事項である。
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[46]。

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」（P.11）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」（P.13-14）を参照すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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］

【解説】

エストロゲン・プロゲスチン配合剤共通の注意事項である。

本剤の服用により、リスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれる可能性があり、緊急対応を要する血栓症の主な症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行い、本剤服用者に対しても、血栓症のリスクに関する説明及び血栓症の症状があらわれた場合には、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診する旨を説明すること。

8. 重要な基本的注意

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

【解説】

本剤服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。

8. 重要な基本的注意

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］

【解説】

体を動かせない等の血栓症のリスクが高まる状態になったりした場合には服用を中止すること[47,48]。

「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.50）、「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.58）を参照のこと。

8. 重要な基本的注意

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。

【解説】

本剤服用者には、投与開始時だけでなく継続時においても、血栓症について説明すること。また、血栓症を疑い他の診療科、病院を受診する際には、本剤の使用を医師に告知するよう指導すること。

「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.50）、「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.58）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意
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］

【解説】
経口避妊剤服用者において手術が必要と判断されるケースも可能性として考えられることから、エストロゲン・プロゲスチン配合剤共通の注意事項である。
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.11」（P.33）を参照のこと。

8. 重要な基本的注意
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。従って、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。［2.5、9.1.1、9.1.5、11.1.1参照］

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.5」（P.31）を参照のこと。

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

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
本剤の「禁忌」の項目に該当しないかどうかを確認する為に病歴調査及び検診などの十分なチェックが必要である。また、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査を6ヵ月毎に実施するよう設定した。

8. 重要な基本的注意
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］

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を1年に1回以上実施、子宮頸部の細胞診の実施を1年に1回考慮いただくよう設定した。外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により血栓症、乳癌及び子宮頸癌発生の可能性が高くなるとの報告があり[注)]、投与前の病歴調査と検診及び投与中の定期検診が必要である。
[注)] 血栓症については「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.4」（P.31）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.50）、「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.58）を参照のこと。
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」（P.58）を参照のこと。

8. 重要な基本的注意
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］

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
経口避妊剤の服用により、乳癌発現のリスクが高くなるとの報告があるため、自己検診を行い、乳癌の早期発見に努めることが重要である。
「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」（P.38-39）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

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、2.3参照］

【解説】

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本剤の市販後使用成績調査において、不正子宮出血が3.8%認められた。

しかしながら、長期間不正性器出血が持続する場合は、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられ、また、外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により、子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告もある[49]ため、腟細胞診等で子宮頸癌による出血でないかを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

9.1 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］

【解説】

外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

一般に心筋梗塞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[50]。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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］

【解説】

経口避妊剤共通の注意事項である。子宮筋腫によっては卵胞ホルモンにより腫大する可能性がある。子宮筋腫のある患者に本剤を投与する場合は定期的な検査を行い、慎重に投与する必要がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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］

【解説】

乳癌の既往歴のある患者においては、乳癌の再発のおそれを否定できないため、本剤を慎重に投与する必要がある。乳癌が再発した患者は禁忌となる。

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.2」（P.30）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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］

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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[51]。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。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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］

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.5」（P.31）を参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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］

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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/m^{2}以下の女性に対し、BMI 25kg/m^{2}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[52]。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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］

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
血栓症の家族歴のある女性はない女性に比べ、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[29]。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.8 前兆を伴わない片頭痛の患者
脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。［11.1.1参照］

【解説】
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である。
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[25,26]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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］

【解説】
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である。
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[27,53]。
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.7」（P.31）を参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.10 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。［2.15、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。高血圧は各種循環器系疾患を引き起こす原因の一つであるので、中等度以上の高血圧患者への本剤の投与は避け、軽度の高血圧患者に本剤を投与する場合には定期的に血圧を測定する等の観察が必要である。また、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し、妊娠中の高血圧の既往のある患者の静脈血栓症のリスクは、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[52]。
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.15」（P.34）を参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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。

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
本剤の国内での臨床試験において、耐糖能にほとんど影響しないことが認められている。また、インスリン濃度にも影響しなかった。
一方、外国では、経口避妊剤がインスリン感受性を30～40%低下させるとの報告がある[54]。
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。

> 経口避妊剤服用者において、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剤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、経口避妊剤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剤を使用する場合は、投与期間を通し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。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.12 ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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[27]。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[55,56]。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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。

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
本症はレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留を来すことが知られている[57]。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[58]。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。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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[59]。
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。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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[60]。
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】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
本症はレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留を来すことが知られている[57]。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[58]。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。

(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]

【解説】
外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）を比較的短期間服用すること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[36]。

9.3 肝機能障害患者
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】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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[37]及び悪性肝腫瘍[38]のリスクが上昇したとの報告もある。

(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]

【解説】
経口避妊剤共通の注意事項である。
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」は禁忌とした。本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であり、妊娠中の投与は避けなければならないため、投与前に問診、内診及び必要であれば免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを確認することが重要である。

9.4 生殖能を有する者
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。

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
一般に激しい下痢、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、本剤においても有効性が減弱し、さらにその周期の排卵を抑制することができない結果、妊娠のリスクが高くなることが考えられている。
なお、外国で、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、少なくともそのどちらか一方が関与していた妊娠例は56例（34%）であったとの報告がある[61]。

9.4 生殖能を有する者
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］

【解説】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
消退出血欠如の原因として、子宮内膜の肥厚が不十分なことが考えられるが、妊娠による可能性も考えられる。正しく服用していた場合、消退出血が1回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あるので、妊娠の有無を確認すること。

9.4 生殖能を有する者
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】
外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
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］

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.18」（P.34）を参照のこと。

9.5 妊婦

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】

国内の黄体卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

エチニルエストラジオール（EE）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[62,63]。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[64,65]。

(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. 禁忌内容とその理由2.19」（P.35）を参照のこと。

(7) 小児等

設定されていない

〈参考〉

禁忌［2.20参照］：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］

(8) 高齢者

設定されていない

〈参考〉

40歳以上の女性については、一般に血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるので、これを助長するおそれがある。

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 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。

【解説】副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン等）

プレドニゾロンの体内動態に及ぼす影響について、経口避妊剤服用者で検討したところ、プレドニゾロン投与後の血漿中の総結合型及び非結合型プレドニゾロン濃度が経口避妊剤非服用者より高かったとの報告がある[66]。

【解説】三環系抗うつ剤（イミプラミン等）

経口避妊剤の長期服用者では、肝におけるイミプラミンの酸化作用が経口避妊剤により抑制されると考えられることから、イミプラミン経口投与後は絶対的バイオアベイラビリティが増加するとの報告がある[67]。

【解説】セレギリン塩酸塩[i]、シクロスポリン[68]、オメプラゾール[69]

本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられるため、併用薬の作用を増強させるおそれがある。

＜参考文献＞

i) セレギリン塩酸塩電子添文

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
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。

【解説】テオフィリン[70]、チザニジン塩酸塩[71]

本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP1A2）を阻害すると考えられるため、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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
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。

【解説】リファンピシン

経口避妊剤とリファンピシンを併用した結核患者で、不正性器出血の増加が報告されている[72]。また、リファンピシン服用中に経口避妊剤を投与し、その後、リファンピシンを中止したところ、エチニルエストラジオールのAUCは、リファンピシン中止後は有意に上昇したとの報告がある[73]。

【解説】バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）[74,75]、ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）[75]

これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられている。経口避妊剤とこれらの薬剤との併用により、妊娠した例が報告されている。

【解説】カルバマゼピン

カルバマゼピンでの治療開始前と治療開始後に経口避妊剤を単回投与し、薬物動態について検討したところ、経口避妊剤のAUCが有意に減少したとの報告がある[76]。

【解説】ボセンタン[77]、モダフィニル[78]、トピラマート[79]

これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられている。これらの薬剤と経口避妊剤の併用により、経口避妊剤のAUCが減少したとの報告がある。

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
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。

【解説】テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン等）[75]、ペニシリン系抗生物質（アンピシリン等）[75,80]

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ている。経口避妊剤とこれらの薬剤との併用により、妊娠した例が報告されている。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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
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

【解説】テルビナフィン塩酸塩

機序は不明であるが、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある[i)]。

＜参考文献＞

i) テルビナフィン塩酸塩電子添文

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
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。

【解説】Gn-RH誘導体（ブセレリン酢酸塩等）

これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下させ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はこれらの薬剤の治療効果を減弱する可能性がある[i)]。

＜参考文献＞

i) ブセレリン酢酸塩電子添文

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。

【解説】血糖降下剤（インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等）

経口避妊剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させるおそれがあるとの報告がある[81)]。

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
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。

【解説】ラモトリギン[82)]、モルヒネ[83)]、サリチル酸[84)]

これらの薬剤と経口避妊剤との併用により、併用薬の血中濃度が低下したとの報告がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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
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。

【解説】HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル[85]、ダルナビル[86]、ロピナビル・リトナビル配合剤[87]等）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン[88]）
これらの薬剤との併用により、エチニルエストラジオールのAUCが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。

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
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。

【解説】フルコナゾール
フルコナゾールと経口避妊剤の併用により、経口避妊剤の血中濃度が上昇したとの報告がある[89]。

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
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。

【解説】ボリコナゾール
ボリコナゾールとノルエチステロン・エチニルエストラジオール製剤との併用により、ボリコナゾール、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの各々の血中濃度が増加したとの報告がある[90]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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
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。

【解説】アセトアミノフェン

アセトアミノフェンとレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール製剤との併用でエチニルエストラジオールの血中濃度が上昇したとの報告がある[91)]。一方、経口避妊剤は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ため、アセトアミノフェンのクリアランスの増加が示唆されたとの報告がある[92)]。

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
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。

【解説】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

セイヨウオトギリソウ含有製品は、薬物代謝酵素（CYP3A4）を誘導し、本剤の効果を減弱化する可能性がある。経口避妊剤服用者において、セイヨウオトギリソウ含有製品投与後に不正性器出血が発現したとの報告がある[93)]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8．副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）**（頻度不明）
下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.4-2.11、2.14、2.15、8.1-8.6、9.1.1、9.1.5-9.1.10参照］

【解説】

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本剤の国内臨床試験において、血栓塞栓症は認められていないが、外国において血栓塞栓症が報告されている。また、経口避妊剤等の服用により、血栓症が発現したとする文献が多数報告されている。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）等が血栓症を疑う症状として考えられるので、このような初期症状があらわれた場合には直ちに服用を中止するとともに医師に相談するよう、患者には予め説明すること。

「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.58）を参照のこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

注)長時間太陽光を浴びないよう注意すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用頻度一覧表

承認時までの第Ⅲ相一般臨床試験及び長期投与試験の3試験における副作用発現率は50.89%（486/955例）であったが、一般使用成績調査の安全性解析対象症例3,223例における副作用発現症例率は11.42%（368/3,223例）であった[9,10]。

その種類と頻度は、表のとおりである。

MedDRA/J Ver.12.0

	承認時迄の状況	一般使用成績調査
調査症例数	955例	3,223例
副作用発現症例数	486例	368例
副作用発現件数	1,062件	543件
副作用発現症例率	50.89%	11.42%

	副作用発現症例数（%）	
副作用の種類	承認時迄の状況	一般使用成績調査
感染症および寄生虫症	7（0.73）	4（0.12）
外陰部腟カンジダ症	5（0.52）	2（0.06）
トリコモナス性外陰部腟炎	1（0.10）	0（0.00）
卵管卵巣炎	0（0.00）	1（0.03）
クラミジア性子宮頸管炎	0（0.00）	1（0.03）
口腔ヘルペス	1（0.10）	0（0.00）
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）	0（0.00）	2（0.06）
子宮平滑筋腫	0（0.00）	1（0.03）
卵巣新生物	0（0.00）	1（0.03）
血液およびリンパ系障害	0（0.00）	3（0.09）
貧　血	0（0.00）	1（0.03）
凝血異常	0（0.00）	1（0.03）
出血性素因	0（0.00）	1（0.03）
代謝および栄養障害	7（0.73）	7（0.22）
食欲不振	4（0.42）	0（0.00）
高コレステロール血症	0（0.00）	3（0.09）
高トリグリセリド血症	0（0.00）	1（0.03）
食欲亢進	2（0.21）	1（0.03）
食欲減退	1（0.10）	0（0.00）
高脂血症	0（0.00）	3（0.09）
精神障害	22（2.30）	4（0.12）
感情障害	0（0.00）	1（0.03）
抑うつ気分	9（0.94）	2（0.06）
リビドー減退	6（0.63）	0（0.00）
リビドー亢進	2（0.21）	0（0.00）
気分変化	1（0.10）	0（0.00）
神経過敏	10（1.05）	0（0.00）
不安障害	0（0.00）	1（0.03）
神経系障害	166（17.38）	32（0.99）
浮動性めまい	21（2.20）	4（0.12）
味覚異常	1（0.10）	0（0.00）
頭　痛*1	144（15.08）	24（0.74）
高血圧性脳症	0（0.00）	1（0.03）
判断力低下	1（0.10）	0（0.00）
片頭痛	18（1.88）	2（0.06）
傾　眠	9（0.94）	2（0.06）
視野欠損	0（0.00）	1（0.03）

＊1：「頭痛」には「頭重（感）」1件を含む。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

	副作用発現症例数（%）	
副作用の種類	承認時迄の状況	一般使用成績調査
眼障害	1（0.10）	3（0.09）
眼の異常感	0（0.00）	1（0.03）
眼瞼痙攣	0（0.00）	1（0.03）
眼　痛	0（0.00）	1（0.03）
眼瞼浮腫	1（0.10）	0（0.00）
涙液分泌低下	0（0.00）	1（0.03）
耳および迷路障害	1（0.10）	0（0.00）
耳不快感	1（0.10）	0（0.00）
心臓障害	3（0.31）	0（0.00）
動　悸	3（0.31）	0（0.00）
血管障害	2（0.21）	1（0.03）
高血圧	0（0.00）	1（0.03）
静脈痛	1（0.10）	0（0.00）
ほてり	1（0.10）	0（0.00）
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2（0.21）	0（0.00）
鼻出血	2（0.21）	0（0.00）
胃腸障害	342（35.81）	127（3.94）
腹部不快感	1（0.10）	1（0.03）
腹部膨満	1（0.10）	1（0.03）
腹　痛	0（0.00）	1（0.03）
下腹部痛	62（6.49）	6（0.19）
上腹部痛	16（1.68）	1（0.03）
口唇炎	0（0.00）	1（0.03）
便　秘	2（0.21）	1（0.03）
下　痢	44（4.61）	3（0.09）
腸　炎	0（0.00）	1（0.03）
口唇浮腫	0（0.00）	1（0.03）
悪　心	281（29.42）	111（3.44）
口内炎	6（0.63）	0（0.00）
嘔　吐	100（10.47）	30（0.93）
口の感覚鈍麻	0（0.00）	1（0.03）
肝胆道系障害	1（0.10）	5（0.16）
肝機能異常	0（0.00）	3（0.09）
脂肪肝	0（0.00）	1（0.03）
肝障害	1（0.10）	1（0.03）
皮膚および皮下組織障害	26（2.72）	18（0.56）
ざ　瘡	14（1.47）	5（0.16）
脱毛症	1（0.10）	2（0.06）
肝　斑	5（0.52）	0（0.00）
皮膚炎	0（0.00）	2（0.06）
薬　疹	0（0.00）	2（0.06）
皮膚乾燥	0（0.00）	2（0.06）
湿　疹	4（0.42）	3（0.09）
紅　斑	0（0.00）	1（0.03）
多汗症	0（0.00）	1（0.03）
そう痒症	0（0.00）	1（0.03）
発　疹	2（0.21）	0（0.00）
脂漏性皮膚炎	0（0.00）	1（0.03）
蕁麻疹	2（0.21）	0（0.00）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

	副作用発現症例数（%）	
副作用の種類	承認時迄の状況	一般使用成績調査
筋骨格系および結合組織障害	28（2.93）	3（0.09）
関節痛	0（0.00）	1（0.03）
背部痛	20（2.09）	0（0.00）
四肢痛	0（0.00）	1（0.03）
筋骨格硬直	8（0.84）	1（0.03）
生殖系および乳房障害	186（19.48）	175（5.43）
無月経	0（0.00）	1（0.03）
乳房痛	0（0.00）	36（1.12）
子宮頸部上皮異形成	0（0.00）	1（0.03）
月経困難症	1（0.10）	5（0.16）
乳汁漏出症	1（0.10）	0（0.00）
月経過多	0（0.00）	6（0.19）
月経障害	1（0.10）	0（0.00）
不正子宮出血	0（0.00）	123（3.82）
乳頭痛	1（0.10）	1（0.03）
子宮ポリープ	0（0.00）	1（0.03）
腟分泌物	0（0.00）	1（0.03）
腟出血	0（0.00）	1（0.03）
乳房不快感*2	181（18.95）	7（0.22）
外陰腟そう痒症	1（0.10）	0（0.00）
性器分泌物	6（0.63）	0（0.00）
乳房障害	0（0.00）	1（0.03）
性器出血	0（0.00）	4（0.12）
異常消退出血	0（0.00）	5（0.16）
全身障害および投与局所様態	33（3.46）	26（0.81）
無力症	0（0.00）	1（0.03）
悪　寒	1（0.10）	0（0.00）
顔面浮腫	1（0.10）	2（0.06）
疲　労	0（0.00）	1（0.03）
異常感	0（0.00）	2（0.06）
全身性浮腫	0（0.00）	2（0.06）
空　腹	2（0.21）	0（0.00）
倦怠感	13（1.36）	1（0.03）
浮　腫	15（1.57）	12（0.37）
末梢性浮腫	0（0.00）	4（0.12）
発　熱	1（0.10）	0（0.00）
口　渇	3（0.31）	1（0.03）

＊2：「乳房緊満感」は「乳房不快感」に含まれる。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

	副作用発現症例数（%）	
副作用の種類	承認時迄の状況	一般使用成績調査
臨床検査	18（1.88）	54（1.68）
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0（0.00）	1（0.03）
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0（0.00）	2（0.06）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	4（0.12）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	3（0.09）
血中ビリルビン増加	0（0.00）	1（0.03）
血中コレステロール異常	0（0.00）	1（0.03）
血中コレステロール増加	0（0.00）	6（0.19）
血中クレアチニン増加	0（0.00）	1（0.03）
血中ブドウ糖減少	0（0.00）	1（0.03）
血中乳酸脱水素酵素増加	0（0.00）	1（0.03）
血圧上昇	2（0.21）	3（0.09）
血中トリグリセリド増加	0（0.00）	6（0.19）
血中尿素減少	0（0.00）	3（0.09）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	6（0.19）
ヘマトクリット増加	0（0.00）	1（0.03）
ヘモグロビン減少	0（0.00）	1（0.03）
ヘモグロビン増加	0（0.00）	1（0.03）
高比重リポ蛋白増加	0（0.00）	1（0.03）
肝機能検査異常	0（0.00）	1（0.03）
総蛋白増加	0（0.00）	1（0.03）
プロトロンビン時間延長	0（0.00）	1（0.03）
子宮頸部スミア	0（0.00）	1（0.03）
体重増加	17（1.78）	18（0.56）
白血球数増加	0（0.00）	3（0.09）
血小板数増加	0（0.00）	1（0.03）
尿中蛋白陽性	0（0.00）	2（0.06）
血中アルカリホスファターゼ減少	0（0.00）	4（0.12）
細胞診	0（0.00）	1（0.03）
便潜血陽性	0（0.00）	1（0.03）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

一般使用成績調査の安全性解析対象症例3,223例における患者背景別の副作用発現率は表のとおりであった[9,10]。

服用者背景要因				症例数（%）	副作用			検定	
					発現症例数（%）	発現件数	両側95%信頼区間	χ^2検定	Fisher Exact検定
総症例数				3,223	368 (11.42)	543	10.34～12.57		
年齢	（区分1）	15歳未満		1 (0.03)	0 (0.00)	0	0.00～97.50	p=0.637	
		15～19歳		128 (3.97)	15 (11.72)	23	6.71～18.59		
		20～24歳		668 (20.73)	72 (10.78)	112	8.53～13.38		
		25～29歳		829 (25.72)	107 (12.91)	149	10.70～15.38		
		30～34歳		680 (21.10)	82 (12.06)	117	9.71～14.75		
		35～39歳		510 (15.82)	52 (10.20)	83	7.71～13.16		
		40～44歳		304 (9.43)	33 (10.86)	52	7.59～14.91		
		45～49歳		92 (2.85)	7 (7.61)	7	3.11～15.05		
		50歳以上		11 (0.34)	0 (0.00)	0	0.00～28.49		
	（区分2）	40歳未満		2,816 (87.37)	328 (11.65)	484	10.49～12.89	p=0.281	
		40歳以上		407 (12.63)	40 (9.83)	59	7.11～13.14		
BMI	18.5未満			504 (15.64)	69 (13.69)	100	10.81～17.00		p=0.334
	18.5～25未満			2,157 (66.93)	243 (11.27)	372	9.96～12.68		
	25～30未満			147 (4.56)	12 (8.16)	15	4.29～13.83		
	30～35未満			30 (0.93)	4 (13.33)	4	3.76～30.72		
	35～40未満			3 (0.09)	0 (0.00)	0	0.00～70.76		
	40以上			0 (0.00)	0 (-)	0			
	不明			382 (11.85)	40 (10.47)	52	7.59～13.99		
入院・外来	入院			11 (0.34)	1 (9.09)	1	0.23～41.28		p=0.719
	外来			3,193 (99.07)	364 (11.40)	538	10.32～12.55		
	入院⇔外来			18 (0.56)	3 (16.67)	4	3.58～41.42		
	不明			1 (0.03)	0 (0.00)	0	0.00～97.50		
基礎疾患	なし			2,816 (87.37)	282 (10.01)	392	8.93～11.18	p<0.001	
	あり			406 (12.60)	86 (21.18)	151	17.31～25.48		
	不明			1 (0.03)	0 (0.00)	0	0.00～97.50		
	肝機能障害	なし		3,204 (99.41)	364 (11.36)	539	10.28～12.51		p=0.141
		あり		18 (0.56)	4 (22.22)	4	6.41～47.64		
		不明		1 (0.03)	0 (0.00)	0	0.00～97.50		
	腎機能障害	なし		3,221 (99.94)	368 (11.43)	543	10.35～12.57		p=1.000
		あり		1 (0.03)	0 (0.00)	0	0.00～97.50		
		不明		1 (0.03)	0 (0.00)	0	0.00～97.50		
	その他	なし		2,832 (87.87)	286 (10.10)	396	9.01～11.27	p<0.001	
		あり		390 (12.10)	82 (21.03)	147	17.09～25.41		
		不明		1 (0.03)	0 (0.00)	0	0.00～97.50		
	不明			0 (0.00)	0 (-)				
既往歴	なし			2,876 (89.23)	308 (10.71)	449	9.60～11.90	p<0.001	
	あり			346 (10.74)	60 (17.34)	94	13.50～21.75		
	不明			1 (0.03)	0 (0.00)	0	0.00～97.50		
喫煙歴	なし			2,418 (75.02)	244 (10.09)	366	8.92～11.36	p<0.001	
	あり			758 (23.52)	119 (15.70)	168	13.18～18.49		
	不明			47 (1.46)	5 (10.64)	9	3.55～23.10		
	喫煙歴の詳細	喫煙本数（/日）	15本未満	393 (51.85)	63 (16.03)	92	12.54～20.04	p=0.977	
			15本以上	351 (46.31)	56 (15.95)	76	12.28～20.21		
			不明	14 (1.85)	0 (0.00)	0	0.00～23.16		
		喫煙年数	5年未満	163 (21.50)	33 (20.25)	47	14.36～27.24	p=0.625	
			5～10年未満	145 (19.13)	22 (15.17)	34	9.76～22.07		
			10～15年未満	133 (17.55)	19 (14.29)	26	8.83～21.41		
			15～20年	41 (5.41)	7 (17.07)	9	7.15～32.06		
			20年以上	31 (4.09)	4 (12.90)	8	3.63～29.83		
			不明	245 (32.32)	34 (13.88)	44	9.81～18.85		

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

服用者背景要因				症例数（%）	副作用			検定	
					発現症例数（%）	発現件数	両側95%信頼区間	χ^2検定	Fisher Exact検定
過敏性素因	なし			2,964 (91.96)	315 (10.63)	464	9.54～11.79	p<0.001	
	あり			226 (7.07)	49 (21.68)	74	16.49～27.63		
	不明			33 (1.02)	4 (12.12)	5	3.40～28.20		
	薬剤	なし		3,104 (96.31)	345 (11.11)	505	10.03～12.27	p=0.003	
		あり		84 (2.61)	18 (21.43)	32	13.22～31.74		
		不明		35 (1.09)	5 (14.29)	6	4.81～30.26		
	食物	なし		3,156 (97.92)	355 (11.25)	526	10.17～12.40		p=0.024
		あり		32 (0.99)	8 (25.00)	11	11.46～43.40		
		不明		35 (1.09)	5 (14.29)	6	4.81～30.26		
	その他	なし		3,064 (95.07)	335 (10.93)	496	9.85～12.09	p<0.001	
		あり		124 (3.85)	28 (22.58)	41	15.56～30.96		
		不明		35 (1.09)	5 (14.29)	6	4.81～30.26		
	不明			2 (0.06)	1 (50.00)	1	1.26～98.74		
家族歴	なし			2,908 (90.23)	303 (10.42)	439	9.33～11.59	p<0.001	
	あり			225 (6.98)	56 (24.89)	91	19.38～31.07		
	不明			90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68～18.14		
	血栓症	なし		3,100 (96.18)	346 (11.16)	511	10.07～12.32		p<0.001
		あり		33 (1.02)	13 (39.39)	19	22.91～57.86		
		不明		90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68～18.14		
	乳癌	なし		3,100 (96.18)	351 (11.32)	514	10.23～12.49		p=0.047
		あり		33 (1.02)	8 (24.24)	16	11.09～42.26		
		不明		90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68～18.14		
	子宮癌	なし		3,110 (96.49)	355 (11.41)	523	10.32～12.58		p=0.326
		あり		23 (0.71)	4 (17.39)	7	4.95～38.78		
		不明		90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68～18.14		
	その他	なし		2,981 (92.49)	323 (10.84)	470	9.74～12.01	p<0.001	
		あり		152 (4.72)	36 (23.68)	60	17.17～31.25		
		不明		90 (2.79)	9 (10.00)	13	4.68～18.14		
	不明			0 (0.00)	0 (-)				
月経異常歴	なし			2,726 (84.58)	269 (9.87)	383	8.77～11.05	p<0.001	
	あり			482 (14.96)	97 (20.12)	158	16.63～23.99		
	不明			15 (0.47)	2 (13.33)	2	1.66～40.46		
妊娠・分娩歴	なし			1,229 (38.13)	142 (11.55)	221	9.82～13.47	p=0.876	
	あり			1,987 (61.65)	226 (11.37)	322	10.01～12.85		
	不明			7 (0.22)	0 (0.00)	0	0.00～40.96		
	最終分娩から本剤服用までの日数		28日以内	1 (0.12)	0 (0.00)	0	0.00～97.50		p=1.000
			28日超	737 (87.12)	85 (11.53)	120	9.32～14.06		
			不明	108 (12.77)	9 (8.33)	17	3.88～15.23		
	最終流産から本剤服用までの日数		14日以内	87 (8.30)	9 (10.34)	13	4.84～18.73	p=0.570	
			14日超	860 (82.06)	107 (12.44)	146	10.31～14.84		
			不明	101 (9.64)	11 (10.89)	16	5.56～18.65		
経口避妊剤服用歴	なし			2,578 (79.99)	290 (11.25)	425	10.05～12.53	p=0.513	
	あり			641 (19.89)	78 (12.17)	118	9.74～14.95		
	不明			4 (0.12)	0 (0.00)	0	0.00～60.24		
本剤服用開始前3ヵ月以内の経口避妊剤服用	なし			2,754 (85.45)	312 (11.33)	464	10.17～12.57	p=0.767	
	あり			423 (13.12)	50 (11.82)	73	8.90～15.29		
	不明			46 (1.43)	6 (13.04)	6	4.94～26.26		
	本剤服用開始前3ヵ月以内に服用された経口避妊剤	薬剤区分	低用量経口避妊剤以外	231 (54.61)	29 (12.55)	49	8.57～17.53	p=0.570	
			低用量経口避妊剤	186 (43.97)	20 (10.75)	21	6.69～16.12		
			不明	6 (1.42)	1 (16.67)	3	0.42～64.12		
併用薬剤	なし			2,945 (91.37)	306 (10.39)	444	9.31～11.55	p<0.001	
	あり			274 (8.50)	61 (22.26)	98	17.48～27.66		
	不明			4 (0.12)	1 (25.00)	1	0.63～80.59		

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9．臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清タンパク（コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、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】

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

［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（EE）は、総コルチゾールを有意に増加させることが知られている。これはエストロゲンが肝臓でのコルチコイド結合型グロブリン（CBG）の合成を促進し、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[94]。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[95]。

［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EE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（TBG）の合成が促進され、結合型T_3ならびに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[96]。

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上問題はないと考えられる。しかし、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。

10. 過量投与

該当資料なし

〈参考〉

小児による経口避妊剤の大量摂取では、重篤な作用は報告されていない。過量投与によって、悪心及び女性では消退出血が起こることがある。（FDA添付文書ガイダンス）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

【解説】

PTPシートの誤飲対策の為に設定している。

患者がPTPシートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載している。なお、本剤のPTPシートは、服用遵守をサポートするため服用順序や開始日を記録できる紙で包まれており、切り離される可能性は少ないものの、一般のPTP包装製剤と同様の注意を記載した。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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。

【解説】

外国の疫学調査結果及び外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。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倍と報告しているが[52]、4.0倍との報告もある[97]。また、欧州規制当局の医薬品委員会（CPMP）は「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」と第三世代の経口避妊剤と静脈血栓症に関する評価の結論の中で報告している[98]。

外国での大規模市販後調査の最終報告がまとめられ、経口避妊剤を4週間以上中断した後に服用を再開した際に静脈血栓症のリスクが上昇し、さらにそのリスクは服用開始後特に3ヵ月間が高いと報告している。

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

【解説】

外国の疫学調査結果及び外国の使用上の注意をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

［乳癌］

25ヵ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乳癌が診断される可能性は、服用したことのない女性と比較して1.24倍であると報告されている[99]。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倍であり、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[100]。さらに、それ以降もいくつかの疫学調査が行われた[49,101-105]。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[100]、Ursin[101]、Ye[102]、Thomas[103]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。なお、子宮頸癌の発症リスクは、ヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある[106]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

【解説】

外国の疫学調査結果及び外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。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[107,108]。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[109]。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[107]。

［良性肝腫瘍］

外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の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年以下の服用者を1.0とすると、1～3年の服用で1.3、3～5年の服用で2.5）との報告がある[37]。また、経口避妊剤を長期間（2年以上）服用した場合の良性肝腫瘍の発生頻度は10万人当たり3.4人と推定されるとの報告がある[108]。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、腫瘍が破裂して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[109]。

［悪性肝腫瘍］

外国での疫学調査の結果、7年までの経口避妊剤の服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められていないが、8年以上の服用者では悪性肝腫瘍の発生率が増加すると報告されている[38,110]。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[111,112]。なお、米国において肝癌は極めて稀であり、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[107]。

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

【解説】

外国において、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）の報告があることから記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

［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が悪化したとの報告がある[113]。SLEは代表的な自己免疫疾患の一つで、その発症原因は不明であるが、20～30歳以上の女性で多いことから、発症に女性ホルモンの関与が考えられている。なお、抗リン脂質抗体はSLE患者の多くでみられている。

［アナフィラキシー］

外国において、経口避妊剤服用者でアナフィラキシーの発現が報告されている。アナフィラキシーはどのような薬剤でも発現する可能性があることから、一般的な注意喚起として「禁忌」に「本剤の成分に対し過敏性素因のある女性」を記載している。

［溶血性尿毒症症候群（HUS）］

経口避妊剤との関連性は明らかではないが、外国において、経口避妊剤服用者でHUSが発症した例が報告されている[114]。HUSは血栓性微小血管障害に分類される極めて稀な症候群である。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

15.1 臨床使用に基づく情報

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】

外国の添付文書をもとに記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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、角膜厚は増大し、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[115)]。また、FDA添付文書ガイダンスでは、経口避妊剤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」の項（P.23）を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

1）中枢神経系への影響

レボノルゲストレル（LNG）/エチニルエストラジオール（EE）をマウスの腹腔内に投与し、一般行動、運動・感覚機能及び自律機能を観察・測定した。50/25mg/kg投与では一般症状に変化はみられなかった。100/50mg/kg投与では、投与後30分までに運動性減少、呼吸遅延及び不規則が観察された。これらの症状は4時間後でも認められたが、24時間後には回復していた[116]。

2）脂質代謝に及ぼす影響

LNG/EEの8/5及び20/5μgを雌性ラットに約3週間皮下投与したところ、血清中のVLDL（超低比重リポ蛋白）分画中トリグリセリド量の増加、HDL（高比重リポ蛋白）分画中コレステロール量及びHDL分画中リン脂質量の減少が認められた。これらは配合剤中のEEの作用によるものと考えられた[117]。

3）血液凝固系に及ぼす影響

LNG/EEの700/170μgを雌性ラットに経口投与したところ、APTT（Activated Partial Thromboplastin Timeの延長）とα$_2$-PIC（Plasmin inhibitor）活性の増加が認められた。これらは配合剤中のEEの作用によるものと考えられた[118]。

4）心循環器系に及ぼす影響

LNG/EE（4/1mg/kg）を雌性ラットに13日間経口投与し、無束縛覚醒下で血圧及び心拍数を調べたところ、影響は認められなかった。また、LNG（4mg/kg）、EE（1mg/kg）の単独経口投与も血圧及び心拍数に影響は及ぼさなかった[116]。

(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

レボノルゲストレルとエチニルエストラジオール配合剤及びエチニルエストラジオールのLD$_{50}$値（g/kg）[119]

LNG／EE配合比	投与法	ラット（n=10／群）	
		雄	雌
配合剤A（125／30）	経口	＞5.0	＞5.0
配合剤B（ 75／40）		＞5.0	＞5.0
配合剤C（ 50／30）		＞5.0	＞5.0
EE単独		＞3.01	2.75

(2) 反復投与毒性試験

（亜急性）毒性〈ラット〉

配合比50：30、75：40、125：30のLNG/EE配合剤（0.008、0.04、0.2、1mg/kg/日）をラット（各群n=10～16）に14週間連続経口投与した。主な所見として、体重増加及び摂餌量の抑制、総コレステロール量の減少、APTTの延長、副腎重量の増加と束状帯の過形成、雄性副生殖器の重量減少・萎縮等が認められた。

また、肝重量の増加と肝細胞の肥大が主に雌に認められた。これらの変化は3週間の休薬後には雌の副腎重量増加を除き消失あるいは軽減した[120]。

（慢性）毒性〈イヌ〉

ノルゲストレル*/EE配合剤（100/10、250/25μg/kg/日）をイヌ（各群n=12）に7年間周期的（21日間投与後7日間休薬）に経口投与した。主な所見として、GPT値の上昇、フィブリノーゲン量増加、子宮肥大及び嚢胞化、乳腺小結節の発現等が認められたが、悪性腫瘍の発現は認められなかった[121]。

＊：ノルゲストレルはラセミ体で、このうち（－）－ノルゲストレル（LNG）が生物活性を有するLNGの光学対掌体である（＋）－ノルゲストレルや主要代謝物であるTHNGにはホルモン活性がないことから、ノルゲストレルのデータを使用した。

(3) 遺伝毒性試験

復帰変異試験[122]、染色体異常試験[123]及び小核試験[124]による*in vivo*あるいは*in vitro*での変異原性試験の結果、LNGは変異原性作用を有さないと考えられた。また、EEについて同様の試験を行ったところ、染色体異常試験[125]において倍数性細胞を誘発したが、復帰変異試験[126]及び*in vivo*の小核試験[127]では影響が認められなかった。

(4) がん原性試験

配合比10:1のノルゲストレル／EE配合剤を臨床使用量の3、100、400倍にし、ラットに104週間経口投与したところ、主な所見として、雄性生殖器の萎縮、肝細胞の過形成性増殖、卵巣萎縮、黄体欠損、子宮扁平上皮化生、腟の加齢性萎縮減少、乳腺腫瘍等が認められた[128]。

(5) 生殖発生毒性試験

レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合剤（125：30）を用いて試験を行った。

交配前投与試験（ラット、各群n=34）及び妊娠初期投与試験（ラット、各群n=37）において、1.0mg/kg投与群で性周期の異常、受胎率の低下、0.5mg/kg群で着床阻害作用が認められた。なお、両試験とも奇形出現率への影響は認められなかった[129,130]。器官形成期投与試験（ラット、各群n=37）において、0.5mg/kg以上の投与群で胚胎児死亡数の増加が、2.0mg/kg群で妊娠期間の延長、周産期死亡数の増加がみられた。なお、奇形出現率への影響は認められなかった[131]。

周産期投与試験（ラット、各群n=37）において、胎児毒性に関し1.0mg/kg投与群で生存胎児体重減少が認められた。出生児の観察では、1.0mg/kg投与群で妊娠期間の延長、出生児数の減少、周産期死亡数の増加及び出生率の減少が認められたが、発育分化状態、感覚機能への影響は認められなかった[132]。

授乳期投与試験（ラット、各群n=24～25）において、出生時の観察では、1.0mg/kg投与群で眼瞼開裂遅延が認められた。また、0.1及び1.0mg/kg投与群で体重増加抑制が認められたが、発育分化状態、感覚機能の発達及び学習には影響は認められなかった[133]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間　60ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり（日本語版・英語版）：有り

その他の患者向け資材

トリキュラー錠21/28患者携帯カード（日本語版、英語版）

トリキュラー錠21/28を初めてお飲みになる方へ（日本語版、英語版）

6. 同一成分・同効薬

アンジュ21錠/アンジュ28錠

7. 国際誕生年月日

1976年2月20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

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準	販売開始年月日
トリキュラー錠28	2006年6月15日	21800AMX10429	未収載	2000年10月2日

注）1999年6月16日に製造・輸入承認を取得

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

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日：2010 年 6 月 29 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10 年（1999 年 6 月 16 日～2009 年 6 月 15 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	包装単位	HOT（13桁）番号	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）	レセプト電算コード
トリキュラー錠28	28錠×10	1870435020101	該当しない	該当しない	－
	28錠×50	1870435020102			
	28錠×90*	1870435020103			

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID
1）	Cason P, et al.: Contraceptive Technology: Twenty-second Edition. Burlington. Jones-Bartlett Learning.2023	－
2）	松本清一ほか：基礎と臨床 25(4)，1155-1177(1991)	－
3）	八神喜昭ほか：基礎と臨床 25(4)，1178-1191(1991)	－
4）	黄宏駿ほか：Prog Med 11(2)，349-361(1991)	－
5）	Morris SE et al.：Contraception 20(1)，61-69(1979)	477318
6）	Chowdhury V et al.：Contraception 22(3)，241-247(1980)	7438752
7）	本庄英雄ほか：基礎と臨床 25(4)，999-1021(1991)	－
8）	バイエル薬品承認時評価資料［臨床試験成績］	
9）	藤本昇ほか：診療と新薬 48(2)，101-115(2011)	－
10）	バイエル薬品再審査報告書［使用成績調査の概要］	
11）	Brosens IA：Benefits and Risks of Hormonal Contraception (MTP)，135-142(1982)	－
12）	Ulstein M et al.：Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 105，45-49(1982)	6805245
13）	Kuhnz W et al.：Am J Obstet Gynecol 163(6pt2)，2120-2127(1990)	2124087
14）	Humpel M et al.：Contraception 17(3)，207-220(1978)	648145
15）	Mutzel W et al.：Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs:Raven press, New York，137-144(1977)	－
16）	Nilsson S：Contraception 17(2)，131-139(1978)	630883
17）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：血漿蛋白結合率］	－
18）	Akpoviroro J et al.：J Steriod Biochem 13(7)，773-779(1980)	6251312
19）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：レボノルゲストレル（LNG）の代謝］	－
20）	Bolt HM et al.：Pharmacol Ther 4(1)，155-181(1979)	379882
21）	Humpel M et al.：Contraception 16(2)，199-215(1977)	－
22）	Speck U et al.：Contraception 14(2)，151-163(1976)	949892
23）	Layde PM et al.：Lancet 317(8219)，541-546(1981)	6111642
24）	Stadel BV：NEJM 305(12)，672-677(1981)	7022211
25）	MacGregor EA et al.：Br J Fam Plan 24(2)，55-60(1998)	9719712
26）	Becker WJ：Neurology 53(Suppl 1)，S19-S25(1999)	10487509
27）	Elam MB et al.：Arch Intern Med 146(1)，73-77(1986)	2935107
28）	風間睦美：Biomedical Perspectives 6(1)，85-89(1997)	－
29）	Bloemenkamp KWM et al：Lancet 346(8990)，1593-1596(1995)	7500751
30）	丸山征郎：血栓と循環 4(1)，21-23(1996)	－
31）	野島順三ほか：臨床病理 46(12)，1181-1187(1998)	－
32）	Robinson GE et al.：BMJ 302(6771)，269-271(1991)	1998792
33）	Vessey MP et al.：BMJ 3(5715)，123-126(1970)	5431081
34）	篠木信敏ほか：Medicina 33(7)，1308-1310(1996)	－
35）	Gibbs NM：Br J Surg 45(191)，209-236(1957)	13510687
36）	厚生省医薬品副作用情報：No.28，33-35(1977)	－
37）	Edmondson HA et al.：N Engl J Med 294(9)，470-472(1976)	173996
38）	Neuberger J et al.：BMJ 292(6532)，1355-1357(1986)	3011185
39）	Crook D et al.：Am J Obstet Gynecol 158(6pt2)，1612-1620(1988)	3287933
40）	Kawasaki T et al.：Thrombosis Res 79(2)，147-151(1995)	7676401
41）	高木繁夫ほか：綜合臨床 34(6)，1115-1119(1985)	－
42）	Schwartzman JA et al.：Rev Bras Oto-Rino-Laringol 41，46-50(1975)	－
43）	Drill VA：Am J Obstet Gynecol 119(2)，165-174(1974)	4595936
44）	Orellana-Alcalde JM et al.：Lancet 288，1278-1280(1966)	－
45）	Koide SS et al.：J Reprod Med 15(6)，214-224(1975)	1104827

XI．文　献

46）吉本雅昭ほか：ホルモンと臨床 44(6)，597-605(1996)　－
47）櫻川信男ほか編：臨床血栓止血学 231-236，医歯薬出版(1994)　－
48）脇坂行一ほか：病態血液学 477-482，南江堂(1978)　－
49）Zondervan KT et al.：Br J Cancer 73(10)，1291-1297(1996)　8630295
50）Jain AK et al.：Studies in Family Planning 8(3)，50-54(1977)　850926
51）坂元正一：プリンシプル産科婦人科学婦人科編 618-623，メディカルビュー社(1987)　－
52）WHO：Lancet 346(8990)，1575-1582(1995)　7500748
53）Samsioe G：Am J Obstet Gynecol 170(5pt2)，1523-1527(1994)　8178901
54）Godsland IF et al.：J Clin Endocrinol Metab 74(1)，64-70(1992)　1530790
55）二宮涼子ほか：臨床皮膚科 48(3)，281-283(1994)　－
56）降旗謙一ほか：最新医学 35(12)，2522-2527(1980)　－
57）Harrison's Principles of Internal Medicine Eight Edition，176-182，1450-1457(1977)　－
58）岡田弘二：ステロイド療法のあり方 産婦人科領域 171-178，金芳堂(1982)　－
59）Zimmerman AW：Neurol Clin 4(4)，853-861(1986)　3540587
60）Burckhardt P et al.：Hormone Res 6(5/6)，321-328(1975)　820624
61）Sparrow MJ：N Z Med J 100(818)，102-105(1987)　3470667
62）安田佳子ほか：医学のあゆみ 98(8)，537-538(1976)　－
63）安田佳子ほか：医学のあゆみ 99(8)，611-612(1976)　－
64）Takasugi N et al.：J Natl Cancer Inst 33(5)，855-865(1964)　14231158
65）守隆夫ほか：医学のあゆみ 95(11)，599-602(1975)　－
66）Frey BM et al.:Eur J Clin Pharmacol 26(4),505-511(1984)　6734709
67）Abernethy DR et al.:Clin Pharmacol Ther 35(6),792-797(1984)　6734030
68）Deray G et al.:Lancet 1(8525),158-159(1987)　2879990
69）Palovaara S et al.:Br J Clin Pharmacol 56(2), 232-237(2003)　12895199
70）Roberts RK et al.:J Lab Clin Med 101(6),821-825(1983)　6854122
71）Granfors MT et al.:Clin Pharmacol Ther 78(4),400-411(2005)　16198659
72）Reimers D et al.:Prax Pneumol 25(5),255-262(1971)　5556355
73）Back DJ et al.:Contraception 21(2),135-143(1980)　7189454
74）Back DJ et al.:Br J Pharmacol 69(3),441-452(1980)　7397454
75）Back DJ et al.:Br J Clin Pharmacol 25(5),527-532(1988)　5408633
76）Crawford P et al.:Br J Clin Pharmacol 30(6),892-896(1990)　2126946
77）van Giersbergen PL et al.:Int J Clin Pharmacol Ther 44(3),113-118(2006)　16550733
78）Robertson P Jr et al.:Clin Pharmacol Ther 71(1),46-56(2002)　11823757
79）Rosenfeld WE et al.:Epilepsia 38(3),317-323(1997)　9070594
80）Back DJ et al.:J Steroid Biochem 16(3),407-413(1982)　7087468
81）Steele JM et al.:J Fam Plann Doctors 3,77-78(1978)　－
82）Sidhu J et al.:Br J Clin Pharmacol 61(2),191-199(2006)　16433873
83）Watson KJR et al.:Gastroenterology 90,1779(1986)　－
84）Miners JO et al.:Br J Clin Pharmacol 22(2),135-142(1986)　3756063
85）Ouellet D et al.:Br J Clin Pharmacol 46(2),111-116(1998)　9723818
86）Sekar VJ et al.:Antivir Ther 13(4),563-569(2008)　18672535
87）Vogler, M.A. et al.：J. Acquir. Immune. Defic. Syndr., 55, 473-482, 2010　20842042
88）Mildvan D et al.:J Acquir Immune Defic Syndr 29(5),471-477(2002)　11981363
89）Hilbert J et al.:Obstet Gynecol 98(2),218-223(2001)　11506836
90）Andrews E et al.:Br J Clin Pharmacol 65(4),531-539(2008)　18294327
91）Rogers SM et al.:Br J Clin Pharmacol 23(6),721-725(1987)　3111513
92）Mitchell MC et al.:Clin Pharmacol Ther 34(1),48-53(1983)　6861437
93）Bon S et al.:Schweiz Apoth Ztg 16,535-536(1999)　－
94）Van Vange N et al.：Contraception 41(4)，345-352(1990)　2139843
95）野口實：日本産婦人科学会雑誌 40(1)，14-20(1998)　－

XI．文　献

96） Schatz DL：Can Med assoc J 99(18)，882-886(1968) 4177069
97） Spitzer WO et al.：BMJ 312(7023)，83-88(1996) 8555935
98） Position Statement:CPMP concludes it's assessment of “Third generation” combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism，2001 －
99） Collaborative Group on Hormonal factors in Breast cancer：Lancet 347，1713-1727(1996) 8656904
100） WHO：Int J Cancer 55(2)，228-236(1993) 8370621
101） Ursin G et al.：Lancet 344(8934)，1390-1394(1994) 7968074
102） Ye Z et al.：Int J Epidemiol 24(1)，19-26(1995) 7797343
103） Thomas DB et al.：Am J Epidemiol 144(3)，281-289(1996) 8686697
104） Becker TM：Int J Epidemiol 23(5)，913-922(1994) 7860171
105） Parazzini F et al.：Br J Cancer 77(5)，838-841(1998) 9514067
106） 永井宣隆：臨婦産 51(4)，429-436(1997) －
107） Corfman PA et al.：Contraception 37(5)，433-455(1988) －
108） Rooks PA：JAMA 242(7)，644-648(1979) 221698
109） Mays ET et al.：Semin Liver Dis 4(2)，147-157(1984) 6087460
110） Forman D et al.：BMJ 292(6352)，1357-1361(1986) 3011186
111） WHO：Int J Cancer 43(2)，254-259(1989) 2645220
112） The Collaborative MILTS Project Team：Contraception 56(5)，275-284(1997) 9437555
113） Jungers P et al.：Arthritis Rhem 25(6)，618-623(1982) 7092961
114） Hoorntje SJ et al.：Ann Intern Med 94(3)，355-357(1981) 7013594
115） 今釜秀一ほか：臨床眼科 41(7)，751-753(1987) －
116） バイエル薬品社内資料［Triqularの一般薬理作用：中枢神経系,心循環器系,自律神経系,肝機能に及ぼす影響］ －
117） バイエル薬品社内資料［ラットの血清および血清リポ蛋白分画の脂肪に及ぼすトリキュラーの影響］ －
118） 溝川達男ほか：日獨医報 36(2)，509-514(1991) －
119） 石田小津枝ほか：日獨医報 35(3-4)，601-610(1990) －
120） 伊東一女ほか：日獨医報 35(3-4)，640-666(1990) －
121） バイエル薬品社内資料［毒性試験：反復投与（慢性）毒性〈イヌ〉］ －
122） バイエル薬品社内資料［毒性試験：変異原性（復帰変異試験）］ －
123） バイエル薬品社内資料［毒性試験：変異原性（染色体異常試験）］ －
124） バイエル薬品社内資料［毒性試験：変異原性（小核試験）］ －
125） バイエル薬品社内資料［毒性試験：変異原性（染色体異常試験）］ －
126） バイエル薬品社内資料［毒性試験：変異原性（復帰変異試験）］ －
127） バイエル薬品社内資料［毒性試験：変異原性（小核試験）］ －
128） バイエル薬品社内資料［毒性試験：発癌性］ －
129） 影山明彦ほか：日獨医報 36(1)，229-245(1991) －
130） 影山明彦ほか：日獨医報 36(1)，246-261(1991) －
131） 影山明彦ほか：日獨医報 36(1)，262-277(1991) －
132） 影山明彦ほか：日獨医報 36(1)，284-299(1991) －
133） 影山明彦ほか：日獨医報 36(1)，300-312(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

トリキュラー28はイギリス、カナダ、オーストラリア等、9ヵ国で承認・発売されている（2026年4月時点）。

イギリスにおける添付文書（2023年2月）の概要

販売名	Logynon®ED
会社名	英国・バイエル社
承認年月日／変更承認年月日	Logynon®ED：1980年6月2日／2009年3月6日
剤形・規格	（実薬）薄茶色錠(LNG 50μg/EE 30μg)：6錠、白色錠(LNG 75μg/EE 40μg)：5錠、黄土色錠(LNG 125μg/EE 30μg)：10錠 （プラセボ）白色錠：7錠
効能・効果	避妊
用法・用量	毎日、一定の時刻にシートに並んでいる順に服用すること。1周期目は、月経第1日目から服用を開始し、1日1錠を28日間服用する。実薬21錠に続いてプラセボ7錠を服用する。2周期目以降は休薬せずに続けて新しいシートを服用する。通常、避妊効果は服用後すぐに始まる。

カナダにおける添付文書（2025年7月）の概要

販売名	TRIQUILAR 28
会社名	カナダ・バイエル社
承認年月日	TRIQUILAR 28：1987年6月23日
剤形・規格	（実薬）薄茶色錠(LNG 0.05mg/EE 0.03mg)：6錠、白色錠(LNG 0.075mg/EE 0.04mg)：5錠、黄土色錠(LNG 0.125mg/EE 0.03mg)：10錠 （プラセボ）白色錠：7錠
効能・効果	避妊

用法・用量	毎日、一定の時刻にシートに並んでいる順に服用すること。月経第1日目、第5日目または月経開始後の最初の日曜日から服用を開始する。月経が日曜日から始まった場合は、その日から服用を開始する。飲みはじめの最初の7日間は他のバースコントロールの方法を併用することが推奨される。 1日1錠を28日間連続して服用する。通常、消退出血はプラセボ服用開始から2～3日以内に起こる。 2周期目以降は1周期目に服用を開始した曜日と同じ曜日に服用を開始する。出血が終わっているか続いているかに関わらず、前の周期分の服用が終了したら次の周期分の服用を開始する。“錠剤を服用しない期間”がないので周期と周期の間の日数を数える必要がない。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、用法及び用量は外国の承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果
避妊

6. 用法及び用量
1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（赤褐色糖衣錠から開始する）28日間連続投与する。
以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

トリキュラー錠28電子添文

(01)14987341104457

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

(202608)　PP-TRIQ-JP-0070-23-08