

 **Triquilar®** <薬価基準未収載> 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21

# トリキュラー錠28

処方箋医薬品 注意-医師の処方箋により使用すること

## 総合製品情報概要

2020年6月作成

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、脛トリコモナス症、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。

### ■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
- 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
- 3 診断の確定していない異常性器出血のある患者
- 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
- 5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者
- 6 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者
- 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
- 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)
- 9 血栓性素因のある女性
- 10 抗リン脂質抗体症候群の患者
- 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
- 12 重篤な肝障害のある患者
- 13 肝腫瘍のある患者
- 14 脂質代謝異常のある患者
- 15 高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)
- 16 耳硬化症の患者
- 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
- 18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 19 授乳婦
- 20 骨成長が終了していない可能性がある女性

# C o n t e n t s

開発の経緯	①
特 徴 (特性)	③
製品情報(ドラッグインフォメーション)	⑤
禁忌	5
組成・性状	7
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	8
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	8
重要な基本的注意	9
特定の背景を有する患者に関する注意	10
相互作用	11
副作用	13
臨床検査結果に及ぼす影響	14
適用上の注意	14
その他の注意	14
臨床成績	⑮
国内第Ⅲ相臨床試験	15
使用成績調査	⑲
薬物動態	⑳
血漿中濃度	36
代 謝	41
排 泄	42
薬効薬理	④③
臨床薬理	43
臨床薬理試験	44
安全性薬理試験及び毒性試験	④⑦
安全性薬理試験	47
毒性試験	47
有効成分に関する理化学的知見	④⑨
製剤学的事項	⑤①
取扱い上の注意	⑤①
包装・関連情報	⑤①
関連情報	⑤①
主要文献	⑤②
製造販売業者の氏名または名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	⑤③

## 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。

トリキュラー錠は、レボノルゲストレルとエチニルエストラジオールを、女性の生理的なホルモン動態に対応させ三段階に配合することにより、ホルモン含有量の低用量化とサイクルコントロール(月経周期調節性)の向上を目指した三相性の低用量経口避妊剤である。

## バイエル薬品 経口避妊剤開発の歩み

(発売年はドイツ国内を示す。)

- 1923 ● ヒト性ホルモンの研究を開始
- 1929 ● 共同研究者であるButenandtがエストロゲン(エストロン)の分離に成功
- 1932 ● HohlwegとJunkmannが下垂体機能の中枢神経系制御に関する論文を発表
- 1933 ● エストロンより6倍の効力があるエストラジオールを合成
- 1938 ● InhoffenとHohlwegが最初の経口エストロゲンであるエチニルエストラジオールを合成  
また、Inhoffenはプロゲステルゲン成分の前駆物質であるエチステロンの分離に成功
- 1939 ● Butenandtが性ホルモンの研究によってノーベル賞を受賞
- 1956 ● JunkmannとSchenckが酢酸ノルエチステロンを合成
- 1958 ● 本格的な経口避妊剤の研究に着手
- 1961 ● 最初の経口避妊剤をヨーロッパにおいて発売
- 1966 ● プロゲステルゲン成分としてノルゲストレルを含有した経口避妊剤を発売
- 1970 ● プロゲステルゲン成分としてレボノルゲストレルを含有した初の経口避妊剤を発売
- 1971 ● プロゲステルゲン成分のみの経口避妊剤を発売
- 1973 ● 世界初の低用量経口避妊剤を発売
- 1974 ● 二相性経口避妊剤を発売
- 1979 ● 世界で最初の三相性低用量経口避妊剤「トリキュラー錠」を発売  
以後トリキュラー錠は世界約90ヵ国における臨床使用経験を有し、現在に至るまで  
海外の臨床使用は続いている

# 特徴 (特性)

1

## 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 (P.4)

プロゲステゲン成分であるレボノルゲストレルと、エストロゲン成分であるエチニルエストラジオールの両成分を、女性の生理的ホルモン動態に対応させ三段階に配合することにより、ホルモン含有量の低用量化とサイクルコントロール(月経周期調節性)の向上を目指した三相性低用量経口避妊剤である。

2

## 正しい服用に伴う避妊効果<sup>1-3)</sup> (P.16、19)

国内第Ⅲ相臨床試験において924例13,862周期中、服用忘れによる妊娠が4例に認められたが、それ以外の妊娠は認められなかった。

使用成績調査においては、有効性解析対象症例3,021例において、3例に妊娠が認められ、パール指数\*は0.073であった。なお、本調査の3例の妊娠例はいずれも医師により「飲み忘れ」による妊娠と判定された。

\* : 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

3

## 定期的な消退出血の発来 (サイクルコントロール：月経周期調節性)<sup>1-3)</sup> (P.18、20、30)

国内第Ⅲ相臨床試験におけるトリキュラー錠投与例では消退出血は定期的に発来し、消退出血が認められなかった周期は0.8%(13,898周期中110周期)であった。また、点状出血および破綻出血などの不正性器出血が認められた周期は5.2%(13,925周期中726周期)であった。

使用成績調査においては、安全性解析対象症例3,223例における服用中第1～6周期の合計15,247周期中、消退出血ありは94.6%(14,426/15,247周期)、消退出血なしは0.4%(53/15,247周期)であった。<sup>4)</sup>

4

## 〈21錠〉と〈28錠〉の2つの製剤タイプ (P.7)

トリキュラー錠21は有効成分を含有する錠剤21錠(赤褐色・白色・淡黄褐色)を1シートに、トリキュラー錠28はトリキュラー錠21にプラセボ錠(白色(大))7錠を加えた28錠を1シートに収めた製剤である。トリキュラー錠21は1シート服用後7日間の休薬を、トリキュラー錠28は休薬する代わりにプラセボ錠を7日間服用するもので、いずれも28日間を1周期として服用を繰り返す。

5

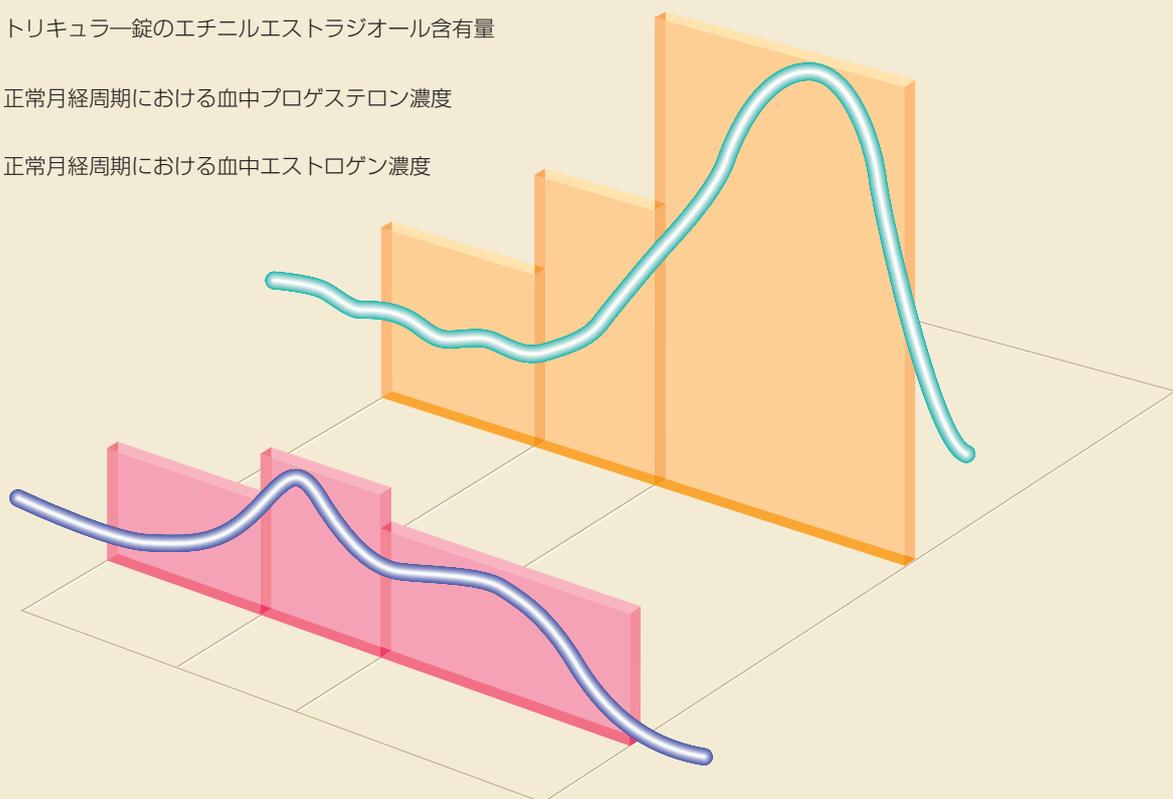
## 重大な副作用として血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)(頻度不明)があらわれることがある。

主な副作用は下腹部痛、乳房緊満感、悪心(29.4%)、嘔吐、頭痛などであった。

添付文書の副作用および臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

## 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

-  トリキュラー錠のレボノルゲストレル含有量
-  トリキュラー錠のエチニルエストラジオール含有量
-  正常月経周期における血中プロゲステロン濃度
-  正常月経周期における血中エストロゲン濃度



### プロゲストーゲン成分としてレボノルゲストレルを配合

ラセミ体であるノルゲストレルの活性成分、レボノルゲストレルをプロゲストーゲン成分として配合、不活性体を除去することにより、プロゲストーゲン成分の低用量化を実現した。

# 製品情報（ドラッグインフォメーション）

「禁忌を含む使用上の注意」等の改訂に十分ご留意ください。

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、脛トリコモナス症、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。

## \* ■禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 1 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
- 2 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者  
[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。] [[重要な基本的注意] の項参照]
- 3 診断の確定していない異常性器出血のある患者  
[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。] [[重要な基本的注意] の項参照]
- 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。] [[副作用] の項参照]
- 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。] [[重要な基本的注意]、[特定の背景を有する患者に関する注意]、[副作用] の項参照]
- 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。] [[副作用] の項参照]
- 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。] [[特定の背景を有する患者に関する注意]、[副作用] の項参照]
- 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。] [[副作用] の項参照]
- 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。] [[副作用] の項参照]
- 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。] [[副作用] の項参照]
- 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可能性がある。] [[重要な基本的注意]、[副作用] の項参照]

## \* 2020年6月改訂(第1版)

- 12 重篤な肝障害のある患者  
[「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照]
- 13 肝腫瘍のある患者  
[症状が増悪することがある。]
- 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。] [「副作用」の項参照]
- 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。] [「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照]
- 16 耳硬化症の患者  
[症状が増悪することがある。]
- 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。]
- 18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性  
[「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の項参照]
- 19 授乳婦  
[「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照]
- 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。]

## 組成・性状

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

トリキュラー錠28：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。

販売名		トリキュラー錠21/28共通			トリキュラー錠28のみ
色調		赤褐色	白色	淡黄褐色	白色(大)
剤形		糖衣錠			
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 <sup>※1</sup> 、酸化チタン <sup>※1</sup> 、黄色三二酸化鉄 <sup>※1</sup> 、三二酸化鉄 <sup>※2</sup>			
		グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	—	グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	—
直径		5.7mm			6.8mm
厚さ		3.6mm			3.7mm
質量		90mg			140mg
外形		○ ○ ○			○

※1：赤褐色錠及び淡黄褐色錠のみ

※2：赤褐色錠のみ

### トリキュラー錠21 <実物大>



### トリキュラー錠28 <実物大>



## 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

避妊

### 効能又は効果に関連する注意

経口避妊剤使用開始1年間の飲み忘れを含めた一般的使用における失敗率は9%との報告がある。  
 【「臨床成績」の項参照】

## 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

### 〈トリキュラー錠21〉

1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（赤褐色糖衣錠から開始する）21日間連続投与し、7日間休薬する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

### 〈トリキュラー錠28〉

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。

### 用法及び用量に関連する注意

1. 毎日一定の時刻に服用させること。
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。
3. 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。万一飲み忘れがあった場合（28錠製剤の白色糖衣錠（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。
4. 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合  
 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。  
 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。

## 重要な基本的注意

- 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。【副作用】1(1)の項参照
- 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。  
【副作用】1(1)の項参照  
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
- 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。【副作用】1(1)の項参照
- 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。【副作用】1(1)の項参照  
・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。
- 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。【禁忌】11、【副作用】1(1)の項参照
- 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。【禁忌】5、「特定の背景を有する患者に関する注意」1(1)、(5)、【副作用】1(1)の項参照
- 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カ月ごとの検診を行うこと。
- 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。【禁忌】2-3、「特定の背景を有する患者に関する注意」1(2)の項参照
- 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。【禁忌】2、「特定の背景を有する患者に関する注意」1(3)、(4)の項参照
- 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、腔細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。【禁忌】2-3の項参照

## 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

- (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。[「禁忌」5、「重要な基本的注意」6、「副作用」1(1)の項参照]
- (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。[「重要な基本的注意」8の項参照]
- (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。[「重要な基本的注意」9の項参照]
- (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。[「重要な基本的注意」9の項参照]
- (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。[「禁忌」5、「重要な基本的注意」6、「副作用」1(1)の項参照]
- (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。[「副作用」1(1)の項参照]
- (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。[「副作用」1(1)の項参照]
- (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。[「副作用」1(1)の項参照]
- (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。[「禁忌」7、「副作用」1(1)の項参照]
- (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。[「禁忌」15、「副作用」1(1)の項参照]
- (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。
- (12) **ポルフィリン症の患者**  
症状が増悪することがある。
- (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。
- (14) **てんかん患者**  
症状が増悪することがある。
- (15) **テタニーのある患者**  
症状が増悪することがある。

### 2 腎機能障害患者

- (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。

### 3 肝機能障害患者

- (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。[「禁忌」12の項参照]
- (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。

## 4 生殖能を有する者

- (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。【「禁忌」18、「特定の背景を有する患者に関する注意」5(1)の項参照】
- (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。
- (3) 服用中に消退出血が2周期連続して発生しなかった場合、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。【「禁忌」18、「特定の背景を有する患者に関する注意」5(1)の項参照】
- (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。

## 5 妊婦

- (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。【「禁忌」18、「特定の背景を有する患者に関する注意」4(1)、(3)の項参照】
- (2) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後腔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、児の成長後腔上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

## 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。【「禁忌」19の項参照】

## \* 相互作用

### \* 1 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素（CYP1A2）を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明

Gn-RH誘導体 プセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤、 スルフォンアミド系製剤、 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、 ダルナビル、ホスアンプレナビル (リトナビル併用時)、 ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がポリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ ワート)含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が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。

## 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

#### (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。【禁忌】4-11、14、15、「重要な基本的注意」1-6、「特定の背景を有する患者に関する注意」1(1)、(5)-(10)の項参照]

### 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、蕁麻疹	
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、カンジダ腔炎	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 <sup>注)</sup>
その他		腰痛、倦怠感・疲労	肩こり、息切れ、性欲減退、 鼻出血	しびれ、総コレステロール上昇、 トリグリセリド上昇

注) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

## 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<sub>3</sub>、総T<sub>4</sub>の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

## 適用上の注意

### 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。

## その他の注意

### 臨床使用に基づく情報

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

# 臨床成績

禁忌を含む使用上の注意については、5～14頁をご参照ください。

## 国内第Ⅲ相臨床試験

試験	目的	対象	方法	評価項目	解析計画	
承認時第Ⅲ相臨床試験	一般臨床および長期投与試験 <sup>1)</sup>	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	国内143施設に避妊を希望して来院した女性821例、13,192周期	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。	避妊効果 点状出血・破綻出血 消退出血欠如 概括安全度 有用度	消退出血の周期日数および持続日数は、各周期の日数から投与前の日数の差をPaired t検定で行い、さらに95%信頼限界を求めた。点状出血・破綻出血については、1周期の点状出血の有無と各周期の点状出血・破綻出血とを対応させて、各周期毎に符号検定(両側検定)を行った。また、服用忘れの有無別の点状出血・破綻出血の発現については各周期毎にFisherの正確検定(両側)を行った。臨床検査値は、投与前値と各周期の測定値の差についてPaired t検定を行った。
	一般臨床試験 <sup>2)</sup>	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	国内24施設に避妊を希望して来院した女性82例、637周期	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、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、以後同様に繰り返した。	避妊効果 点状出血・破綻出血 消退出血欠如 概括安全度 有用度	投与前後の臨床検査値の変動の検定は、Paired t検定を用いた。有意水準は危険率5%未満( $p < 0.05$ )、1%未満( $p < 0.01$ )とした。
	一般臨床試験 <sup>3)</sup>	トリキュラー錠28の有効性ならびに安全性の検討	国内13施設に避妊を希望して来院した女性52例、142周期		総合避妊効果 点状出血・破綻出血 消退出血欠如 概括安全度 有用度	試験終了時または中止時において総合評価を行った。

承認時評価資料

- 1) 松本清一ほか：基礎と臨床 25(4), 1155-1177(1991)
- 2) 八神喜昭ほか：基礎と臨床 25(4), 1178-1191(1991)
- 3) 黄宏駿ほか：Prog Med 11(2), 349-361(1991)

## 有効性

### 1. 避妊効果(主要評価項目)

#### 避妊効果<sup>1-3)</sup>

評価対象924例13,862周期中、服用忘れによる妊娠が4例に認められたが、それ以外の妊娠は認められなかった。

試験製剤	評価対象周期数	妊娠例数	パール指数*
トリキュラー錠 <sup>1)</sup>	13,098	0 (4)	0.00 (0.40)
トリキュラー錠 <sup>2)</sup>	623	0	0.00
トリキュラー錠 <sup>3)</sup>	141	0	0.00
合計	13,862	0 (4)	0.00 (0.38)

( )内の数字は服用忘れによる妊娠例と、それを含めた場合のパール指数  
 ※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

承認時評価資料

- 1) 松本清一ほか：基礎と臨床 25(4), 1155-1177(1991)
- 2) 八神喜昭ほか：基礎と臨床 25(4), 1178-1191(1991)
- 3) 黄宏駿ほか：Prog Med 11(2), 349-361(1991)

## 服用忘れによる妊娠例<sup>1)</sup>

	投与周期数	妊娠周期	妊娠周期の服用忘れの状況
1	17	16	服用忘れ錠数の詳細は不明であるが、かなり服用していないことは確実である
2	25	25	8、17錠目および他1錠
3	5	4	3、4および5錠目
4	17	16	4錠服用を忘れ、その後問診にて、10錠近い服用忘れが判明

### 参考情報：海外データ

#### 各種避妊法 使用開始1年間の失敗率(妊娠率)<sup>6)</sup>

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

IUS：子宮内システム IUD：子宮内避妊用具

\*：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、飲み忘れを含めた場合の失敗率)

Hatcher, R.A. et al. : Contraceptive Technology : Twentieth Revised Edition, New York : Ardent Media, 779-861(2011)より改変

## 2. サイクルコントロール(月経周期調節性)(主要評価項目)

### 消退出血発来状況<sup>5)</sup>

21錠製剤と28錠製剤に関する第Ⅲ相一般臨床試験<sup>1)-3)</sup> および長期投与試験の解析対象である955例、13,971周期における有効性と安全性については以下の通りである。

評価対象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。

服用終了から消退出血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。また、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。

出血量は投与中は中量および多量の例が減少し、少量の割合が増加した。

消退出血発来率 (13,788/13,898周期)		99.2%
平均日数±SD		
周期日数 (10,798周期)	投与前	30.1±5.4
	投与中(第2～33周期)	28.0±0.8
出血持続日数 (13,505周期)	投与前	5.7±1.6
	投与中(第1～33周期)	4.8±1.1

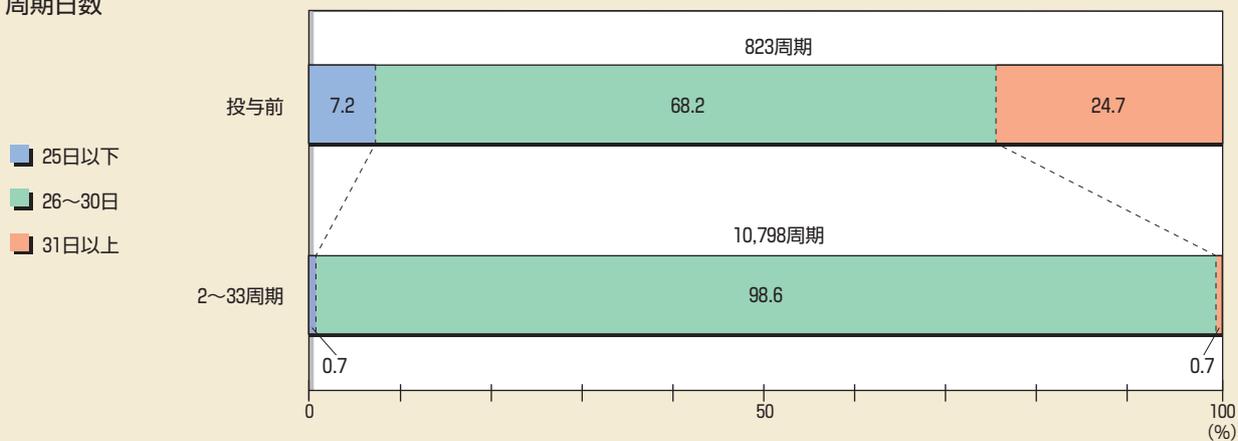
5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[臨床試験成績]

1) 松本清一ほか：基礎と臨床 25(4), 1155-1177(1991)

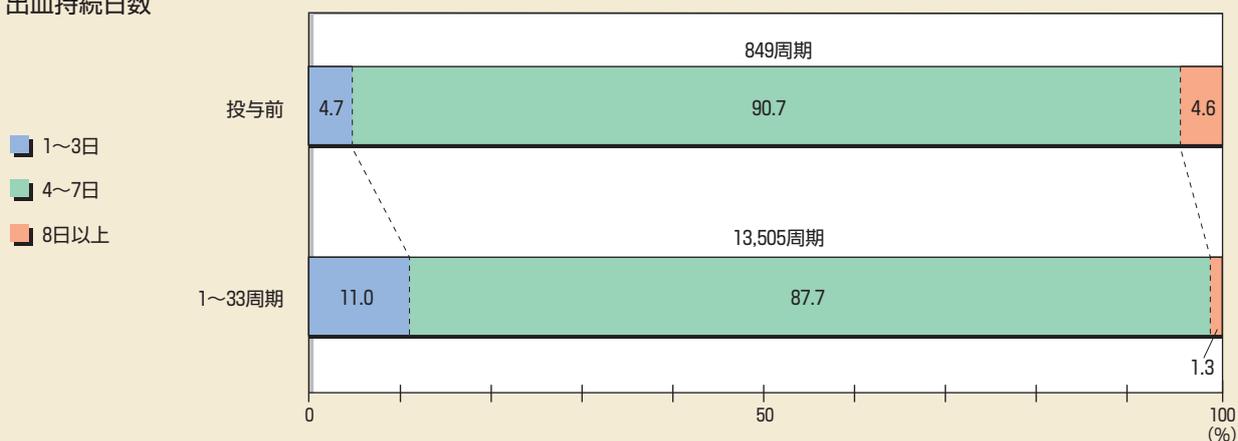
2) 八神喜昭ほか：基礎と臨床 25(4), 1178-1191(1991)

3) 黄宏駿ほか：Prog Med 11(2), 349-361(1991)

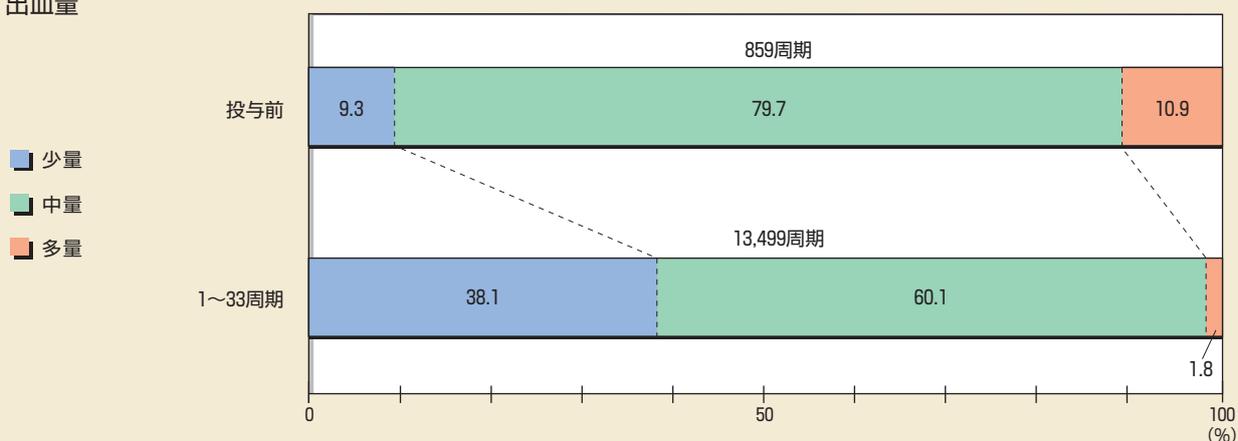
### 周期日数



### 出血持続日数



### 出血量



5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[臨床試験成績]

### 不正性器出血（点状出血・破綻出血）発現状況<sup>5)</sup>

評価対象945例13,925周期中、点状出血は264例538周期に発現し、破綻出血は80例120周期に発現した。また、同一周期内に点状出血と破綻出血が発現した例は、42例68周期であった。

これらの発現率を投与周期別に第1周期、第2周期、第3周期、およびそれ以降とで比較すると、投与を継続するに伴い発現率は低下した。

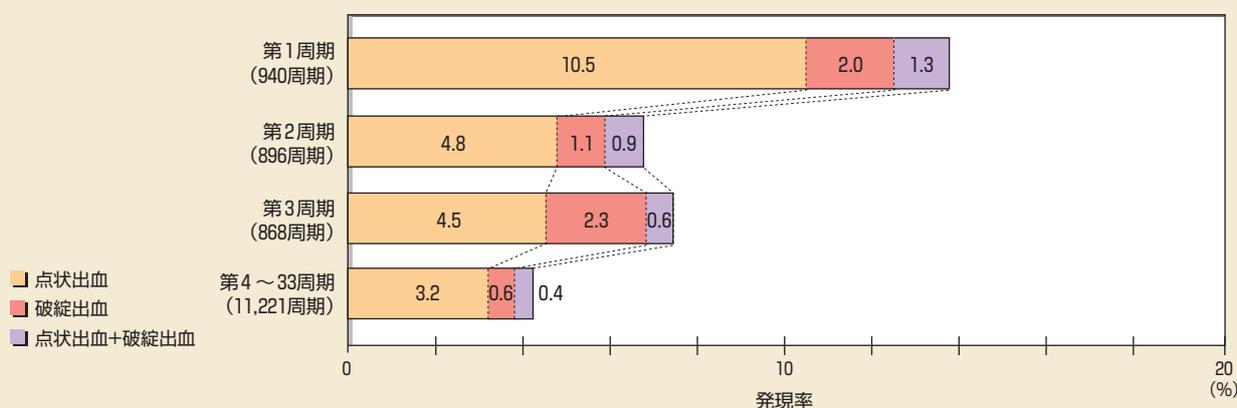
また、服用忘れがあった周期における点状出血および破綻出血の発現率（点状出血、破綻出血、点状出血+破綻出血の合計）は18.6%、服用忘れのない周期の発現率は4.2%であった。

	周期数		例数	
	出血なし	13,199 (94.8%)		626 (66.2%)
出血あり	点状出血	538 (3.9%)	319 (33.8%)	264 (27.9%)*
	破綻出血	120 (0.9%)		80 (8.5%)*
	点状出血+破綻出血	68 (0.5%)		42 (4.4%)*
合計	13,925 (100%)		945 (100%)	

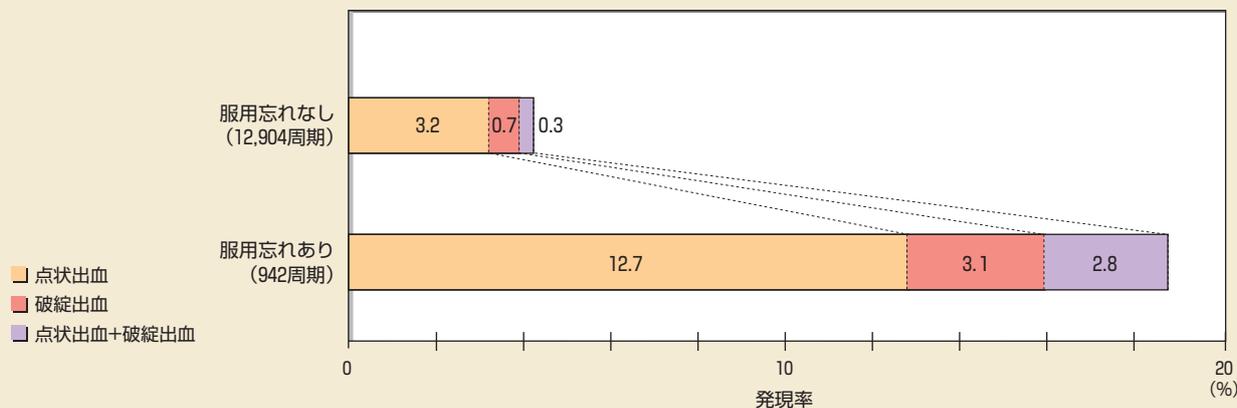
\*：重複症例を含む

点状出血：何ら生理用品を要さない程度の少量出血 破綻出血：何らかの生理用品を要する程度の多量出血

投与周期別 点状出血・破綻出血発現状況



服用忘れ有無別 点状出血・破綻出血発現状況



5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[臨床試験成績]

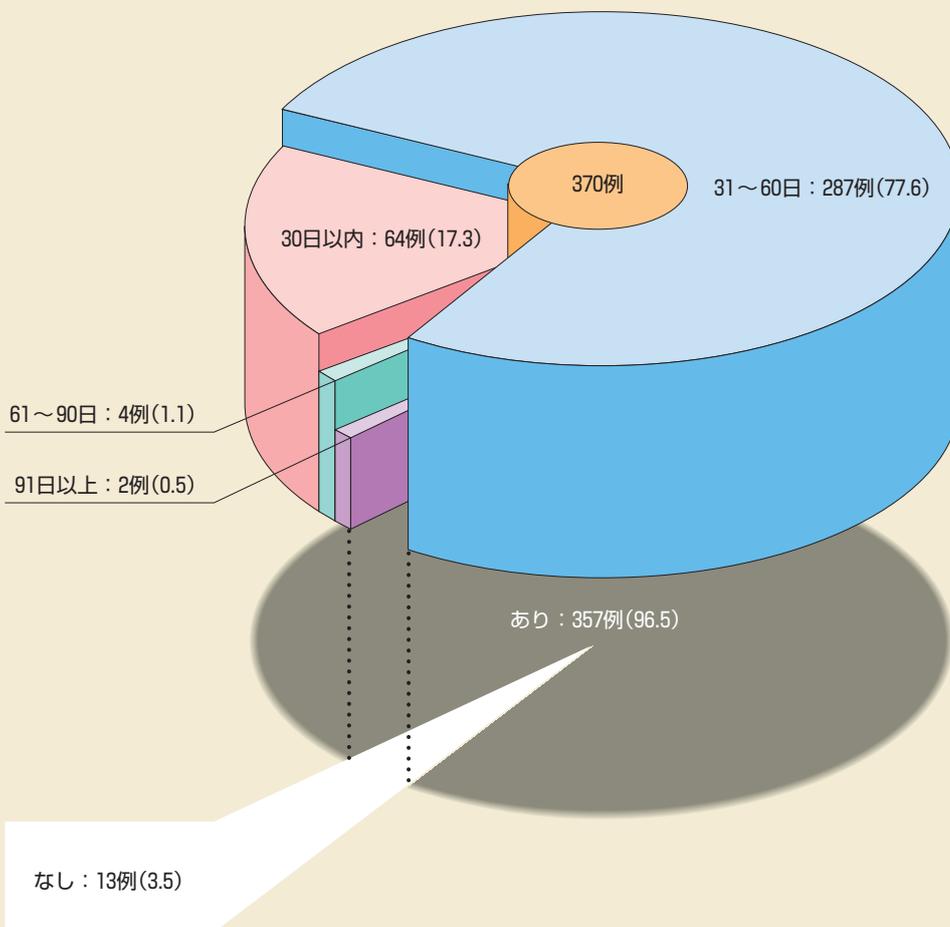
## 投与終了後の月経発来状況

妊孕性回復調査が実施された370例のうち、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。

月経が発来しなかった13例のうち、7例は投与終了後の排卵で妊娠、1例は追跡期間中、月経発来をみないまま他の経口避妊剤の投与を開始し、また、2例は投与終了後3ヵ月以降の追跡調査が不能であった。

基礎体温は370例中212例で測定され、181例（85.4%）で二相性パターンを示した。

投与終了後の月経発来状況  
( ) : %



### なし (13例) の内訳

7例	投与終了後の排卵で妊娠
2例	投与前月経不順に起因
1例	追跡期間中(3ヵ月以内)、月経発来をみないまま他の経口避妊剤の投与を開始
1例	投与終了後3ヵ月以降にホルモン剤投与により月経発来
2例	投与終了後3ヵ月以降の追跡調査不能

## 参考情報

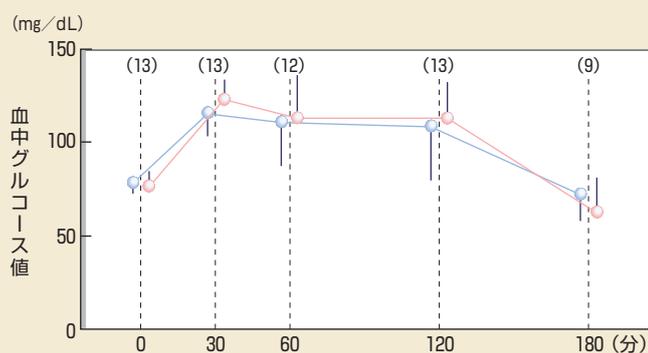
### 脂質代謝への影響<sup>1)</sup>

総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロールの変動は投与前に比較して上昇したが、正常の範囲内であった。

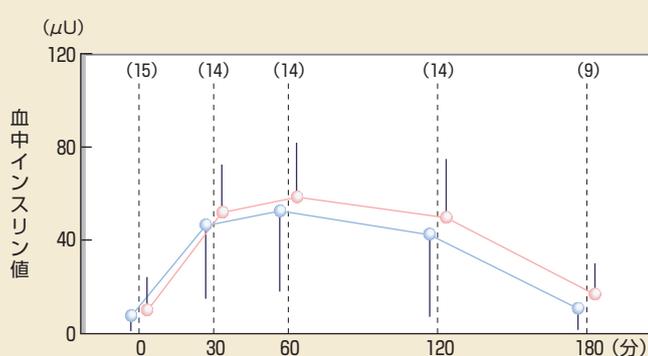
### 糖代謝への影響<sup>1)</sup>

経口糖負荷試験により測定した血中グルコース、血中インスリンに、いずれも有意な変動はなかった。

血中グルコース値の変動  
(12周期)



血中インスリン値の変動  
(12周期)



● 投与前(各時間における当該症例の投与前) ● 投与後

Mean±SD Paired t-test

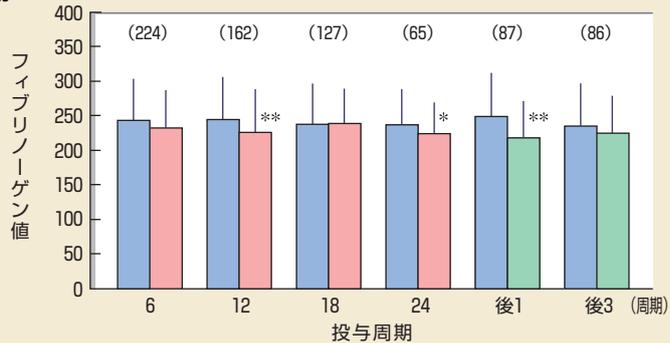
( ) : n

1) 承認時評価資料. 松本清一ほか: 基礎と臨床 25(4), 1155-1177(1991)

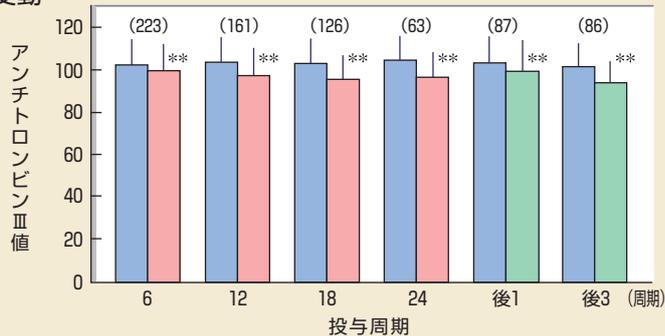
## 血液凝固・線溶系への影響<sup>1)</sup>

フィブリノーゲンは投与12、24周期および投与終了後1周期で、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。また、少数例で測定が実施された凝固第Ⅶ因子、第Ⅹ因子に特異的な変動は認められなかった。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、トロロンボテスト、プラスミン活性、プラスミノゲン等にも特異的な変化は認められなかった。

フィブリノーゲン値の変動 (mg/dL)



アンチトロンビンⅢ値の変動 (%)



■ 投与前 (各投与周期における当該症例の投与前)

■ 投与後 ■ 投与中止後

Mean±SD Paired t-test

\*: p<0.05 \*\*: p<0.01

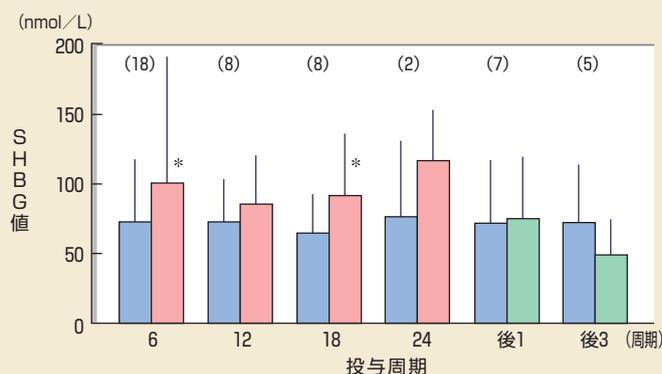
( ): n

1) 承認時評価資料. 松本清一ほか: 基礎と臨床 25(4), 1155-1177(1991)

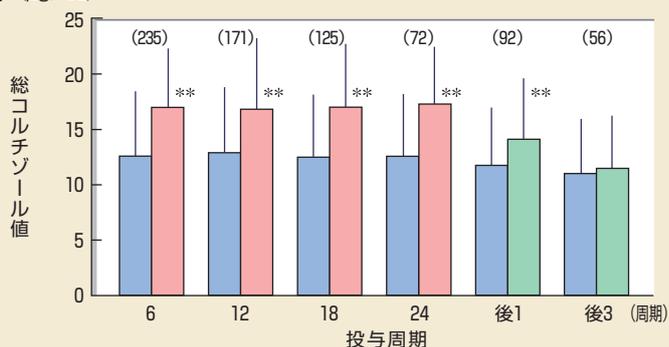
## 内分泌系への影響<sup>1)</sup>

血清蛋白中のSHBGは投与6、18周期で増加した。また、総コルチゾールは投与6、12、18、24周期および投与終了後1周期で投与前値に比して有意に増加し、投与周期の平均値も上昇したが、投与終了3周期後には正常範囲に復しており、臨床問題となる所見はみられなかった。T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>は上昇する傾向を示したがほとんど正常範囲内での変動であり、遊離T<sub>3</sub>、遊離T<sub>4</sub>には一定の変動は認められなかった。

### SHBG値の変動



### 総コルチゾール値の変動 (μg/dL)



■ 投与前 (各投与周期における当該症例の投与前)

■ 投与後 ■ 投与中止後

Mean ± SD Paired t-test

\* : p < 0.05 \*\* : p < 0.01 ( ) : n

1) 承認時評価資料. 松本清一ほか: 基礎と臨床 25(4), 1155-1177(1991)

### 体重および血圧への影響<sup>1)</sup>

体重および血圧の変動が測定された。体重は、測定の実施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、本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。血圧は、ほとんどの例で収縮期血圧および拡張期血圧とともに、変化はみられなかった。

1) 承認時評価資料. 松本清一ほか：基礎と臨床 25(4), 1155-1177(1991)

## 安全性<sup>5)</sup>

国内第Ⅲ相臨床試験において評価対象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。

	国内第Ⅲ相臨床試験
調査症例数	955例
副作用発現症例数	486例
副作用発現件数	1,062件
副作用発現症例率	50.89%

副作用の種類	副作用発現症例数(%)	
	承認時迄の状況	合計
感染症および寄生虫症	7 ( 0.73)	11 ( 0.26)
外陰部腔カンジダ症	5 ( 0.52)	7 ( 0.17)
トリコモナス性外陰部腔炎	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
卵管卵巣炎	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
クラミジア性子宮頸管炎	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
口腔ヘルペス	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (のう胞およびポリープを含む)	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
子宮平滑筋腫	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
卵巣新生物	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
血液およびリンパ系障害	0 ( 0.00)	3 ( 0.07)
貧血	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
凝血異常	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
出血性素因	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
代謝および栄養障害	7 ( 0.73)	14 ( 0.34)
食欲不振	4 ( 0.42)	4 ( 0.10)
高コレステロール血症	0 ( 0.00)	3 ( 0.07)
高トリグリセリド血症	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
食欲亢進	2 ( 0.21)	3 ( 0.07)
食欲減退	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
高脂血症	0 ( 0.00)	3 ( 0.07)
精神障害	22 ( 2.30)	26 ( 0.62)
感情障害	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
抑うつ気分	9 ( 0.94)	11 ( 0.26)
リビドー減退	6 ( 0.63)	6 ( 0.14)
リビドー亢進	2 ( 0.21)	2 ( 0.05)
気分変化	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
神経過敏	10 ( 1.05)	10 ( 0.24)
不安障害	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
神経系障害	166 (17.38)	198 ( 4.74)
浮動性めまい	21 ( 2.20)	25 ( 0.60)
味覚異常	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
頭痛*1	144 (15.08)	168 ( 4.02)
高血圧性脳症	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
判断力低下	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
片頭痛	18 ( 1.88)	20 ( 0.48)
傾眠	9 ( 0.94)	11 ( 0.26)
視野欠損	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)

副作用の種類	副作用発現症例数(%)	
	承認時迄の状況	合計
眼障害	1 ( 0.10)	4 ( 0.10)
眼の異常感	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
眼瞼痙攣	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
眼痛	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
眼瞼浮腫	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
涙液分泌低下	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
耳および迷路障害	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
耳不快感	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
心臓障害	3 ( 0.31)	3 ( 0.07)
動悸	3 ( 0.31)	3 ( 0.07)
血管障害	2 ( 0.21)	3 ( 0.07)
高血圧	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
静脈痛	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
ほてり	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 ( 0.21)	2 ( 0.05)
鼻出血	2 ( 0.21)	2 ( 0.05)
胃腸障害	342 (35.81)	469 (11.23)
腹部不快感	1 ( 0.10)	2 ( 0.05)
腹部膨満	1 ( 0.10)	2 ( 0.05)
腹痛	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
下腹部痛	62 ( 6.49)	68 ( 1.63)
上腹部痛	16 ( 1.68)	17 ( 0.41)
口唇炎	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
便秘	2 ( 0.21)	3 ( 0.07)
下痢	44 ( 4.61)	47 ( 1.12)
腸炎	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
口唇浮腫	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
悪心	281 (29.42)	392 ( 9.38)
口内炎	6 ( 0.63)	6 ( 0.14)
嘔吐	100 (10.47)	130 ( 3.11)
口の感覚鈍麻	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
肝胆道系障害	1 ( 0.10)	6 ( 0.14)
肝機能異常	0 ( 0.00)	3 ( 0.07)
脂肪肝	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
肝障害	1 ( 0.10)	2 ( 0.05)
皮膚および皮下組織障害	26 ( 2.72)	44 ( 1.05)
ざ瘡	14 ( 1.47)	19 ( 0.45)
脱毛症	1 ( 0.10)	3 ( 0.07)

5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[臨床試験成績]

副作用の種類	副作用発現症例数(%)	
	承認時迄の状況	合計
皮膚および皮下組織障害(つづき)		
肝斑	5 ( 0.52)	5 ( 0.12)
皮膚炎	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
薬疹	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
皮膚乾燥	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
湿疹	4 ( 0.42)	7 ( 0.17)
紅斑	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
多汗症	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
そう痒症	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
発疹	2 ( 0.21)	2 ( 0.05)
脂漏性皮膚炎	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
蕁麻疹	2 ( 0.21)	2 ( 0.05)
筋骨格系および結合組織障害	28 ( 2.93)	31 ( 0.74)
関節痛	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
背部痛	20 ( 2.09)	20 ( 0.48)
四肢痛	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
筋骨格硬直	8 ( 0.84)	9 ( 0.22)
生殖系および乳房障害	186 ( 19.48)	361 ( 8.64)
無月経	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
乳房痛	0 ( 0.00)	36 ( 0.86)
子宮頸部上皮異形成	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
月経困難症	1 ( 0.10)	6 ( 0.14)
乳汁漏出症	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
月経過多	0 ( 0.00)	6 ( 0.14)
月経障害	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
不正子宮出血	0 ( 0.00)	123 ( 2.94)
乳頭痛	1 ( 0.10)	2 ( 0.05)
子宮ポリープ	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
膣分泌物	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
膣出血	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
乳房不快感*2	181 ( 18.95)	188 ( 4.50)
外陰膣そう痒症	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
性器分泌物	6 ( 0.63)	6 ( 0.14)
乳房障害	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
性器出血	0 ( 0.00)	4 ( 0.10)
異常消退出血	0 ( 0.00)	5 ( 0.12)
全身障害および投与局所様態	33 ( 3.46)	59 ( 1.41)
無力症	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
悪寒	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
顔面浮腫	1 ( 0.10)	3 ( 0.07)
疲労	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)

- \* 1. 「頭痛」には「頭重(感)」1件を含む。  
\* 2. 「乳房緊満感」は「乳房不快感」に含まれる。

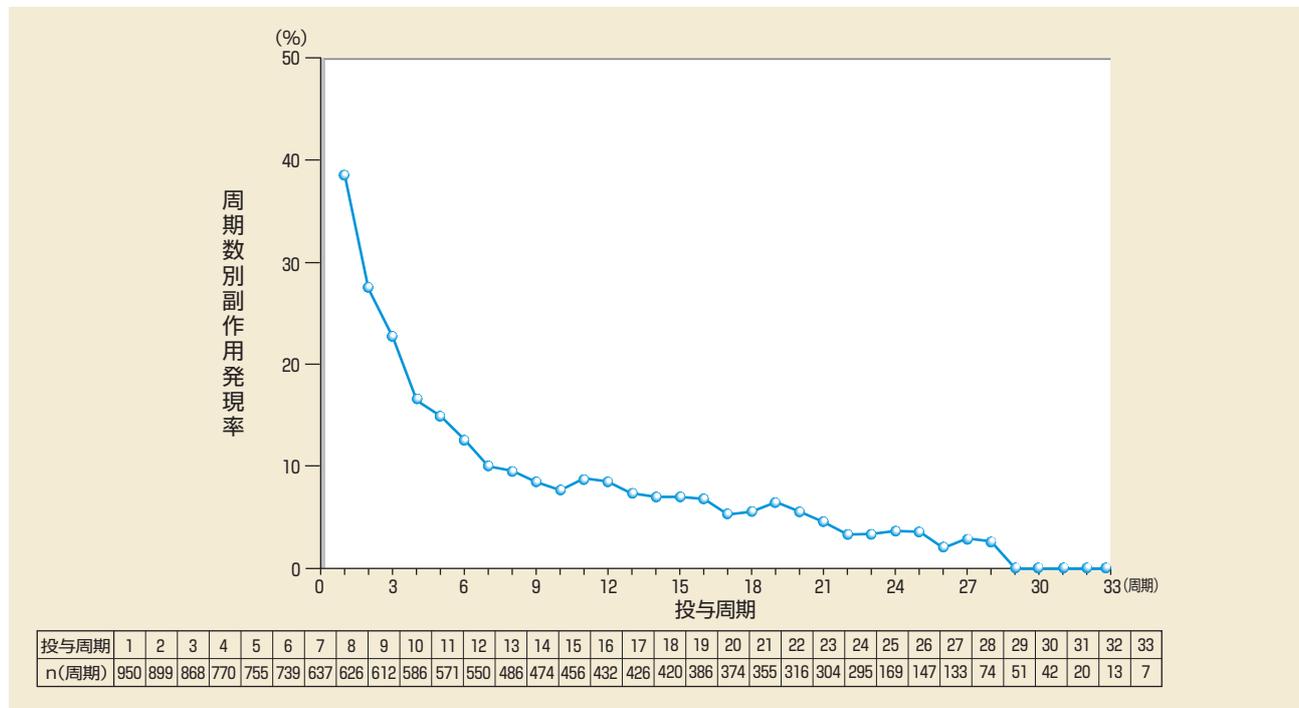
副作用の種類	副作用発現症例数(%)	
	承認時迄の状況	合計
全身障害および投与局所様態(つづき)		
異常感	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
全身性浮腫	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
空腹	2 ( 0.21)	2 ( 0.05)
倦怠感	13 ( 1.36)	14 ( 0.34)
浮腫	15 ( 1.57)	27 ( 0.65)
末梢性浮腫	0 ( 0.00)	4 ( 0.10)
発熱	1 ( 0.10)	1 ( 0.02)
口渇	3 ( 0.31)	4 ( 0.10)
臨床検査	18 ( 1.88)	72 ( 1.72)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 ( 0.00)	4 ( 0.10)
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 ( 0.07)
血中ビリルビン増加	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
血中コレステロール異常	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
血中コレステロール増加	0 ( 0.00)	6 ( 0.14)
血中クレアチニン増加	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
血中ブドウ糖減少	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
血圧上昇	2 ( 0.21)	5 ( 0.12)
血中トリグリセリド増加	0 ( 0.00)	6 ( 0.14)
血中尿素減少	0 ( 0.00)	3 ( 0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 ( 0.00)	6 ( 0.14)
ヘマトクリット増加	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
ヘモグロビン減少	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
ヘモグロビン増加	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
高比重リポ蛋白増加	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
肝機能検査異常	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
総蛋白増加	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
プロトロンビン時間延長	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
子宮頸部スミア	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
体重増加	17 ( 1.78)	35 ( 0.84)
白血球数増加	0 ( 0.00)	3 ( 0.07)
血小板数増加	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
尿中蛋白陽性	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
血中アルカリホスファターゼ減少	0 ( 0.00)	4 ( 0.10)
細胞診	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
便潜血陽性	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)

MedDRA Ver.12.0

5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[臨床試験成績]

### 周期数別副作用発現状況<sup>5)</sup>

評価対象13,943周期の周期数別副作用発現率は、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。



5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[臨床試験成績]

### 副作用による服用中止状況<sup>5)</sup>

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、嘔吐、頭痛等の症状であった。

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

5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[臨床試験成績]

# 使用成績調査

試験	目的	調査対象	調査方法	調査項目	解析計画
使用成績調査 <sup>4)</sup>	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および有効性の調査	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およびトリキュラー錠28を承認された用法・用量に従って投与された3,223例	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。	症例背景 服用中の所見等 安全性 有効性	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、 $\chi^2$ 検定、Fisherの正確検定、Mann-WhitneyのU検定等を用いた。

トリキュラー錠21およびプラセボ7錠を加えたトリキュラー錠28は同一製剤とみなした。

4) 藤本昇ほか：診療と新薬 48(2), 101-115(2011)  
本論文の著者は、バイエル薬品株式会社の社員である。

## 有効性

### 1. 避妊効果〔主要評価項目〕

有効性解析対象症例3,021例において、3例に妊娠が認められ、パール指数は0.073であった。また、承認時のパール指数は0.38であり、本調査のパール指数の方が低い値を示した。なお、本調査の3例の妊娠例はいずれも医師により「飲み忘れ」による妊娠と判定された。

## 2. サイクルコントロール (月経周期調節性)

### 消退出血発来状況<sup>4)</sup>

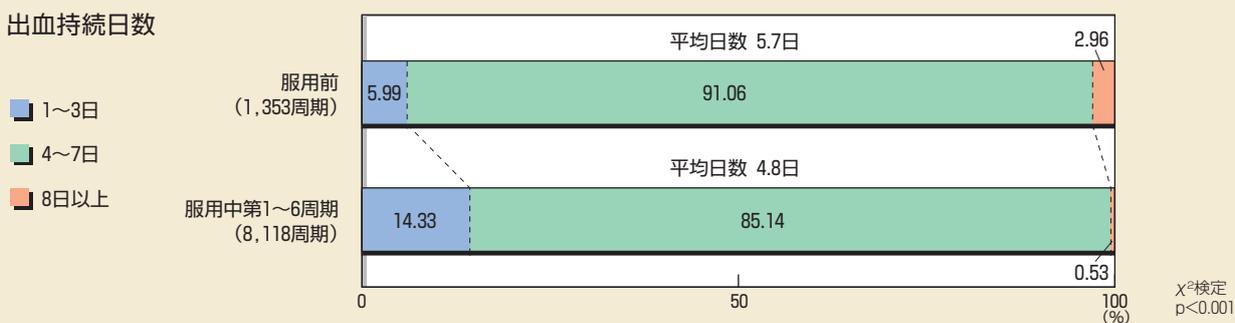
服用中 (第1～6周期) における消退出血の発来状況および服用前と服用中 (第1～6周期) における消退出血の状況 (出血持続日数、出血量、月経痛) を検討した。

#### 消退出血発来状況

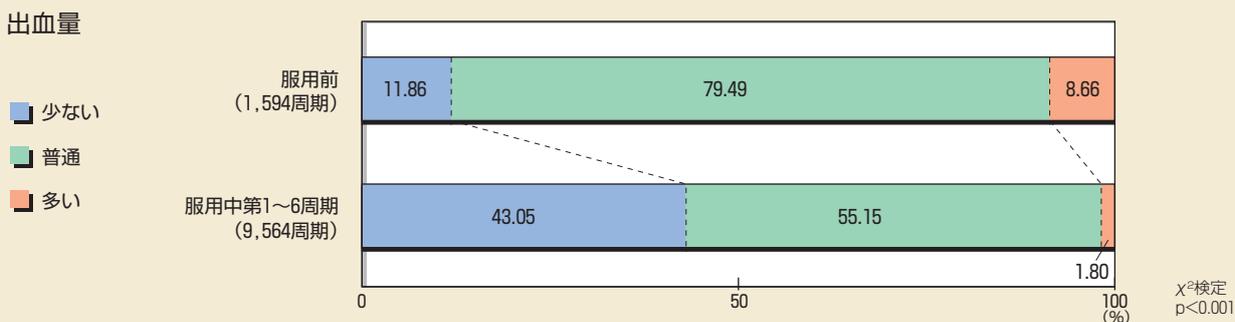
安全性解析対象症例3,223例における服用中第1～6周期の合計15,247周期中、消退出血ありは94.62% (14,426/15,247周期)、消退出血なしは0.35% (53/15,247周期) であった。

服用所見		消退出血発来率 (%)		検定
		服用開始直前	服用中1～6周期	$\chi^2$ 検定
消退出血	あり	2,979 (92.43)	14,426 (94.62)	$p < 0.001$
	なし	115 ( 3.57)	53 ( 0.35)	

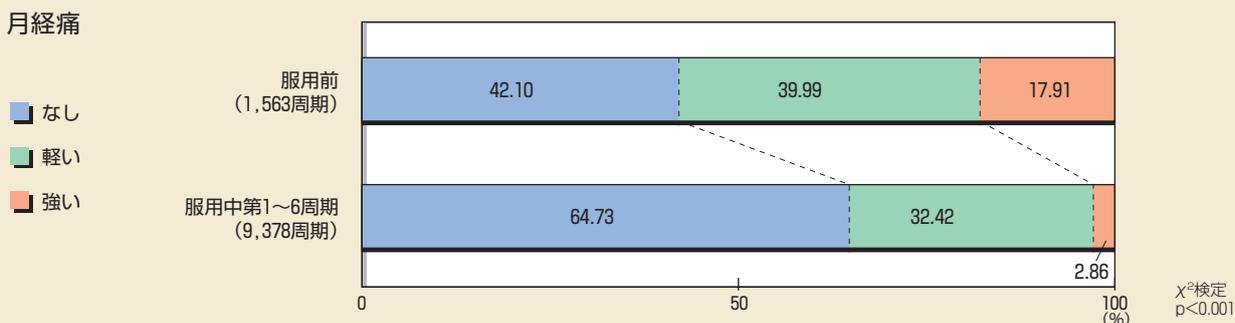
#### 出血持続日数



#### 出血量



#### 月経痛



## 安全性<sup>4)</sup>

使用成績調査において、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、11.4%（368/3,223例）であった。主な副作用は不正子宮出血123件、悪心111件、乳房痛36件、嘔吐30件、頭痛24件等であった。安全性解析対象症例において重篤な副作用が発現した症例は2例（0.06%）であり、発現事象は高血圧性脳症1例および肝障害1例であった。安全性解析対象症例において有害事象により投与を中止した例は176例報告され、主な有害事象は悪心42例、不正子宮出血39例、嘔吐16例、頭痛9例等であった。

	使用成績調査
調査症例数	3,223例
副作用発現症例数	368例
副作用発現件数	543件
副作用発現症例率	11.42%

副作用の種類	副作用発現症例数(%)	
	使用成績調査	合計
感染症および寄生虫症	4 ( 0.12)	11 ( 0.26)
外陰部腔カンジダ症	2 ( 0.06)	7 ( 0.17)
トリコモナス性外陰部腔炎	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
卵管卵巣炎	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
クラミジア性子宮頸管炎	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
口腔ヘルペス	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (のう胞およびポリープを含む)	2 ( 0.06)	2 ( 0.05)
子宮平滑筋腫	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
卵巣新生物	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
血液およびリンパ系障害	3 ( 0.09)	3 ( 0.07)
貧血	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
凝血異常	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
出血性素因	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
代謝および栄養障害	7 ( 0.22)	14 ( 0.34)
食欲不振	0 ( 0.00)	4 ( 0.10)
高コレステロール血症	3 ( 0.09)	3 ( 0.07)
高トリグリセリド血症	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
食欲亢進	1 ( 0.03)	3 ( 0.07)
食欲減退	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
高脂血症	3 ( 0.09)	3 ( 0.07)
精神障害	4 ( 0.12)	26 ( 0.62)
感情障害	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
抑うつ気分	2 ( 0.06)	11 ( 0.26)
リビドー減退	0 ( 0.00)	6 ( 0.14)
リビドー亢進	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
気分変化	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
神経過敏	0 ( 0.00)	10 ( 0.24)
不安障害	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
神経系障害	32 ( 0.99)	198 ( 4.74)
浮動性めまい	4 ( 0.12)	25 ( 0.60)
味覚異常	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
頭痛*1	24 ( 0.74)	168 ( 4.02)
高血圧性脳症	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
判断力低下	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
片頭痛	2 ( 0.06)	20 ( 0.48)
傾眠	2 ( 0.06)	11 ( 0.26)
視野欠損	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)

副作用の種類	副作用発現症例数(%)	
	使用成績調査	合計
眼障害	3 ( 0.09)	4 ( 0.10)
眼の異常感	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
眼瞼痙攣	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
眼痛	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
眼瞼浮腫	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
涙液分泌低下	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
耳および迷路障害	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
耳不快感	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
心臓障害	0 ( 0.00)	3 ( 0.07)
動悸	0 ( 0.00)	3 ( 0.07)
血管障害	1 ( 0.03)	3 ( 0.07)
高血圧	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
静脈痛	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
ほてり	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
鼻出血	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
胃腸障害	127 ( 3.94)	469 ( 11.23)
腹部不快感	1 ( 0.03)	2 ( 0.05)
腹部膨満	1 ( 0.03)	2 ( 0.05)
腹痛	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
下腹部痛	6 ( 0.19)	68 ( 1.63)
上腹部痛	1 ( 0.03)	17 ( 0.41)
口唇炎	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
便秘	1 ( 0.03)	3 ( 0.07)
下痢	3 ( 0.09)	47 ( 1.12)
腸炎	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
口唇浮腫	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
悪心	111 ( 3.44)	392 ( 9.38)
口内炎	0 ( 0.00)	6 ( 0.14)
嘔吐	30 ( 0.93)	130 ( 3.11)
口の感覚鈍麻	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
肝胆道系障害	5 ( 0.16)	6 ( 0.14)
肝機能異常	3 ( 0.09)	3 ( 0.07)
脂肪肝	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
肝障害	1 ( 0.03)	2 ( 0.05)
皮膚および皮下組織障害	18 ( 0.56)	44 ( 1.05)
ざ瘡	5 ( 0.16)	19 ( 0.45)
脱毛症	2 ( 0.06)	3 ( 0.07)

副作用の種類	使用成績調査	合計
皮膚および皮下組織障害(つづき)		
肝斑	0 ( 0.00)	5 ( 0.12)
皮膚炎	2 ( 0.06)	2 ( 0.05)
薬疹	2 ( 0.06)	2 ( 0.05)
皮膚乾燥	2 ( 0.06)	2 ( 0.05)
湿疹	3 ( 0.09)	7 ( 0.17)
紅斑	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
多汗症	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
そう痒症	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
発疹	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
脂漏性皮膚炎	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
蕁麻疹	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
筋骨格系および結合組織障害	3 ( 0.09)	31 ( 0.74)
関節痛	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
背部痛	0 ( 0.00)	20 ( 0.48)
四肢痛	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
筋骨格硬直	1 ( 0.03)	9 ( 0.22)
生殖系および乳房障害	175 ( 5.43)	361 ( 8.64)
無月経	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
乳房痛	36 ( 1.12)	36 ( 0.86)
子宮頸部上皮異形成	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
月経困難症	5 ( 0.16)	6 ( 0.14)
乳汁漏出症	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
月経過多	6 ( 0.19)	6 ( 0.14)
月経障害	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
不正子宮出血	123 ( 3.82)	123 ( 2.94)
乳頭痛	1 ( 0.03)	2 ( 0.05)
子宮ポリープ	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
膣分泌物	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
膣出血	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
乳房不快感*2	7 ( 0.22)	188 ( 4.50)
外陰腔そう痒症	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
性器分泌物	0 ( 0.00)	6 ( 0.14)
乳房障害	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
性器出血	4 ( 0.12)	4 ( 0.10)
異常消退出血	5 ( 0.16)	5 ( 0.12)
全身障害および投与局所様態	26 ( 0.81)	59 ( 1.41)
無力症	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
悪寒	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
顔面浮腫	2 ( 0.06)	3 ( 0.07)
疲労	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)

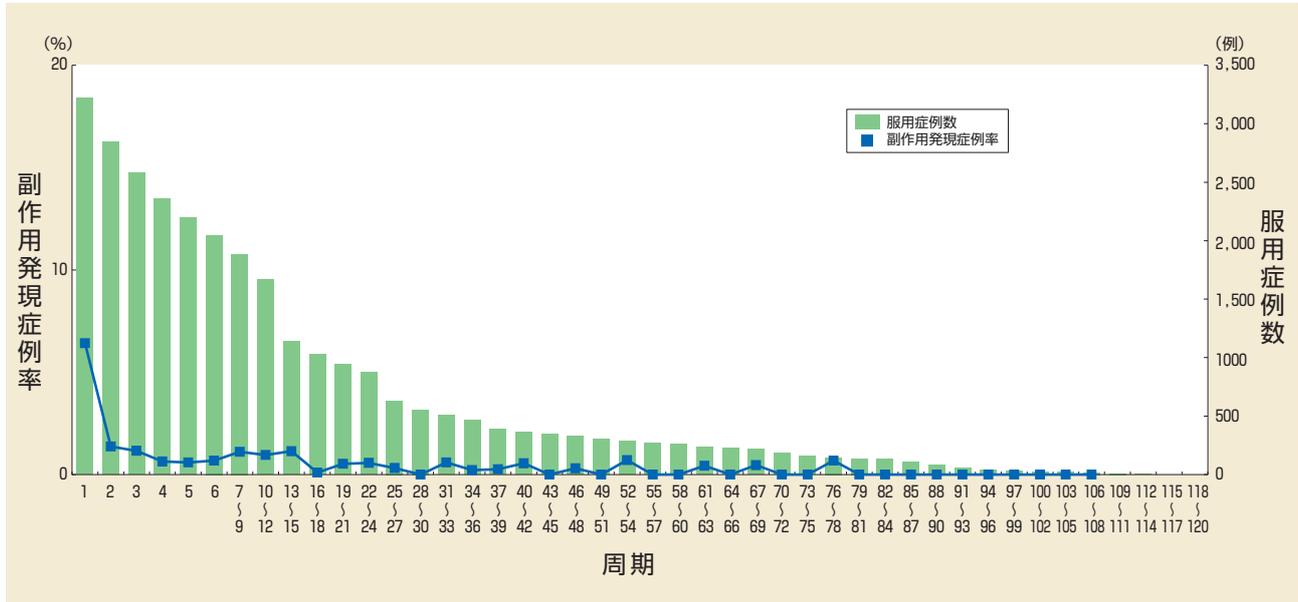
副作用の種類	使用成績調査	合計
全身障害および投与局所様態(つづき)		
異常感	2 ( 0.06)	2 ( 0.05)
全身性浮腫	2 ( 0.06)	2 ( 0.05)
空腹	0 ( 0.00)	2 ( 0.05)
倦怠感	1 ( 0.03)	14 ( 0.34)
浮腫	12 ( 0.37)	27 ( 0.65)
末梢性浮腫	4 ( 0.12)	4 ( 0.10)
発熱	0 ( 0.00)	1 ( 0.02)
口渇	1 ( 0.03)	4 ( 0.10)
臨床検査	54 ( 1.68)	72 ( 1.72)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	2 ( 0.06)	2 ( 0.05)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 ( 0.12)	4 ( 0.10)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 ( 0.09)	3 ( 0.07)
血中ビリルビン増加	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
血中コレステロール異常	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
血中コレステロール増加	6 ( 0.19)	6 ( 0.14)
血中クレアチニン増加	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
血中ブドウ糖減少	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
血圧上昇	3 ( 0.09)	5 ( 0.12)
血中トリグリセリド増加	6 ( 0.19)	6 ( 0.14)
血中尿素減少	3 ( 0.09)	3 ( 0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 ( 0.19)	6 ( 0.14)
ヘマトクリット増加	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
ヘモグロビン減少	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
ヘモグロビン増加	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
高比重リボ蛋白増加	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
肝機能検査異常	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
総蛋白増加	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
プロトロンビン時間延長	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
子宮頸部スミア	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
体重増加	18 ( 0.56)	35 ( 0.84)
白血球数増加	3 ( 0.09)	3 ( 0.07)
血小板数増加	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
尿中蛋白陽性	2 ( 0.06)	2 ( 0.05)
血中アルカリホスファターゼ減少	4 ( 0.12)	4 ( 0.10)
細胞診	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)
便潜血陽性	1 ( 0.03)	1 ( 0.02)

MedDRA Ver.12.0

- \* 1. 「頭痛」には「頭重(感)」1件を含む。  
 \* 2. 「乳房緊満感」は「乳房不快感」に含まれる。

### 周期数別副作用発現状況<sup>4)</sup>

1～12周期に服用を終了した症例における副作用発現率は12.78% (266/2,081例) で、主な副作用の発現率は、悪心4.28% (89/2,081例)、不正子宮出血3.99% (83/2,081例)、嘔吐1.30% (27/2,081例)、乳房痛1.25% (26/2,081例)であった。



## 長期服用者における安全性<sup>4)</sup> (使用成績調査)

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)であった。

## 服用者背景からみた安全性<sup>4)</sup> (使用成績調査)

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 $\chi^2$ 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(35ページ表)。その他の要因については有意差は認められなかった。

### 【検討要因】

年齢、BMI、入院・外来、基礎疾患、既往歴、喫煙歴、過敏性素因、家族歴、月経異常歴、妊娠・分娩歴、経口避妊剤服用歴、本剤服用前3ヵ月以内の経口避妊剤服用歴、併用薬剤

### 【副作用発現状況の詳細】

#### ①基礎疾患

基礎疾患「あり」の集団において発現した主な副作用は不正子宮出血9.36%(38/406例)、悪心5.17%(21/406例)、頭痛1.97%(8/406例)、乳房痛1.97%(8/406例)、体重増加1.97%(8/406例)であった。基礎疾患としては、子宮内膜症が76例と最も多く、副作用発現率は18.42%(14/76例)であった。次いで子宮筋腫が53例、副作用発現率24.53%(13/53例)であった。

基礎疾患「あり」における副作用のうち不正子宮出血9.36%は、基礎疾患「なし」の不正子宮出血3.02%(85/2,816例)に比して高く、基礎疾患の有無により影響を受けることが示唆された。基礎疾患として子宮内膜症(76例)および子宮筋腫(53例)が報告された本剤服用者において、不正子宮出血の発現率はそれぞれ6.58%(5/76例)および11.32%(6/53例)であった。

#### ②既往歴

既往歴「あり」の集団において発現した主な副作用は不正子宮出血7.51%(26/346例)、悪心4.05%(14/346例)、乳房痛1.73%(6/346例)であった。既往歴としては、虫垂炎(盲腸炎等を含む)が76例と最も多く、副作用発現率は21.05%(16/76例)であった。次いで子宮内膜症が25例、副作用発現率20.00%(5/25例)であった。

#### ③喫煙歴

喫煙歴「あり」の集団において発現した主な副作用は不正子宮出血6.07%(46/758例)、悪心3.69%(28/758例)、嘔吐1.19%(9/758例)、乳房痛1.19%(9/758例)であり、喫煙歴「なし」の集団と比較して発現した副作用に特記すべき傾向は認められなかった。

#### ④過敏性素因

過敏性素因「あり」の集団において発現した主な副作用は不正子宮出血7.96%(18/226例)、悪心5.75%(13/226例)、嘔吐3.10%(7/226例)であった。過敏性素因としては、薬物が84例と最も多く、副作用発現率は21.43%(18/84例)であった。薬物の種類別では解熱鎮痛消炎剤が34例と最も多く、副作用発現率は20.59%(7/34例)であった。次いで食物が32例、副作用発現率25.00%(8/32例)であった。

#### ⑤家族歴

家族歴「あり」の集団において発現した主な副作用は不正子宮出血8.89%(20/225例)、悪心4.00%(9/225例)、頭痛4.00%(9/225例)であった。また、家族歴「あり」の集団の中で、さらに「血栓症」、「乳癌」および「子宮癌」の有無別に検討した結果、「血栓症」の有無により差異が認められた。

#### ⑥月経異常歴

月経異常歴「あり」の集団において発現した主な副作用は不正子宮出血7.47%(36/482例)、悪心6.43%(31/482例)、乳房痛1.87%(9/482例)であった。

#### ⑦併用薬剤

併用薬剤「あり」の集団において発現した主な副作用は不正子宮出血10.58%(29/274例)、悪心4.01%(11/274例)、乳房痛3.65%(10/274例)であった。併用薬剤としては、解熱鎮痛消炎剤が70例と最も多く、副作用発現率は25.71%(18/70例)であった。次いで無機質製剤が35例で副作用発現率22.86%(8/35例)であった。併用薬剤「あり」の274例において副作用が発現した61症例のうち、解熱鎮痛消炎剤の併用は18症例、無機質製剤の併用は8症例あった。

服用者背景要因別副作用発現状況<sup>4)</sup>

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	$\chi^2$ 検定	Fisherの正確検定	
総症例数			3,223	368 (11.42)	543	10.34~12.57			
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					
過敏性因子	なし		2,964 (91.96)	315 (10.63)	464	9.54~11.79	p<0.001		
	あり		226 ( 7.01)	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	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			
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			

# 薬物動態

## 血漿中濃度

トリキュラー錠の体内薬物動態を検討するために、単回投与時および1周期投与のレボノルゲストレルとエチニルエストラジオールの血中濃度を測定した。

### 測定方法

血漿中レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの測定は、各々特異な抗体を用いたラジオイムノアッセイ (RIA法) を用いて分析した。

トリキュラー錠中の有効成分含有量 (mg)

	レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
赤褐色糖衣錠：T <sub>1</sub>	0.050	0.030
白色糖衣錠：T <sub>2</sub>	0.075	0.040
淡黄褐色糖衣錠：T <sub>3</sub>	0.125	0.030

## 1.単回投与<sup>7)</sup>

健康女性7名にトリキュラー錠 (T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、およびT<sub>3</sub>) 1錠を単回投与し、投与直前、投与後0.5、1、2、3、4、8、24時間の末梢静脈血を採取した。

レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの投与後24時間までのAUC値は、投与量に依存して増大することが確認された。

Mean ± SEM					
	用量 (mg)	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*1</sup> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (ng · mL <sup>-1</sup> · hr)
レボノルゲストレル	0.05	2.0±0.4	0.72±0.13	—	5.0±1.6
	0.075	1.1±0.3	1.83±0.23	8.6	8.8±2.0
	0.125	1.1±0.2	2.74±0.36	10.7	17.1±2.4

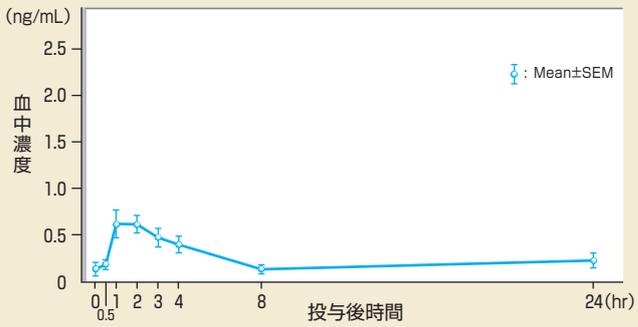
\*1：血漿中平均濃度より投与後4～24時間の範囲で算出した  
なお0.050mg投与群については低濃度のため算出できなかった

Mean ± SEM					
	用量 (mg)	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (pg · mL <sup>-1</sup> · hr)
エチニルエストラジオール	0.03	1.5±0.3	96.2 ± 7.6	14.2	981.3 ± 120.2
	0.04	1.0±0.4	219.3 ± 45.0	—	1,509.8 ± 204.2

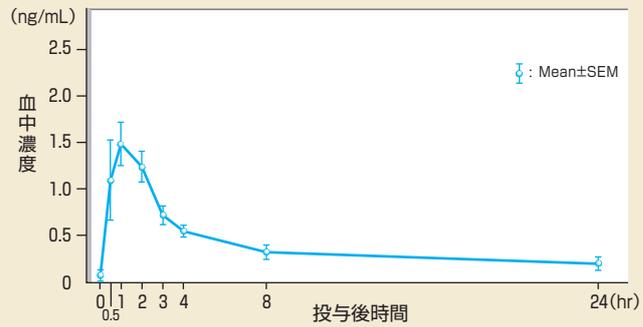
\*2：血漿中平均濃度より投与後4～24時間の範囲で算出した  
なお0.040mg投与群については8および24時間後の平均濃度に差がないため本時間範囲では求められなかった

レボノルゲストレルの  
血中濃度の推移

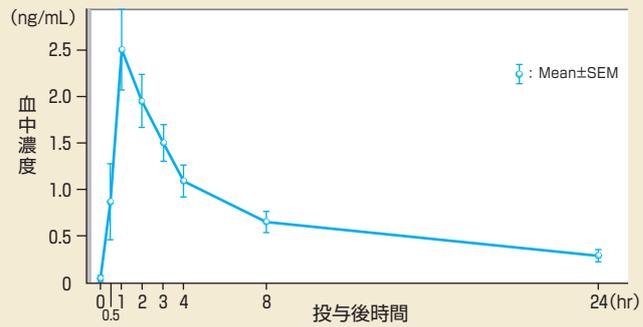
T<sub>1</sub>投与



T<sub>2</sub>投与

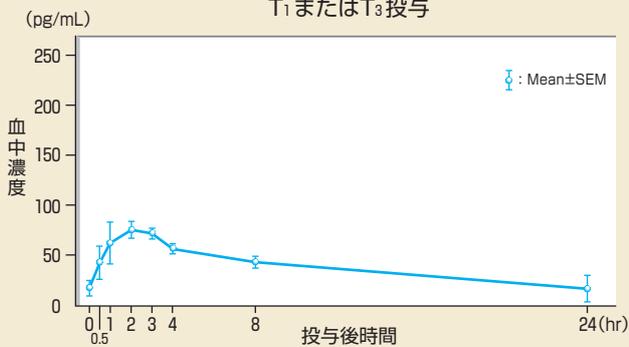


T<sub>3</sub>投与

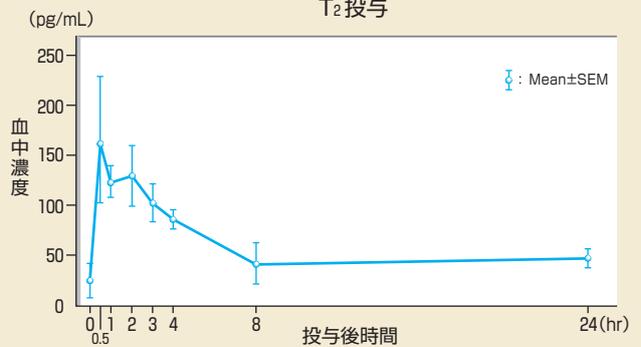


エチニルエストラジオールの血中濃度の推移

T<sub>1</sub>またはT<sub>3</sub>投与



T<sub>2</sub>投与



## 2.反復投与<sup>7)</sup>

健康女性8名にトリキュラー錠を月経第1日目より21日間(T<sub>1</sub>:6日間、T<sub>2</sub>:5日間、T<sub>3</sub>:10日間)反復経口投与した。第21日目T<sub>3</sub>投与直前、および投与後0.5、1、2、4、8、24、48時間における末梢静脈血中のレボノルゲストレルの血中濃度を測定した結果、投与直前値およびピーク値が、T<sub>3</sub>単回投与時に比べて高くなることが観察された。第21日におけるレボノルゲストレル血中濃度の減少半減期から、連日投与によるレボノルゲストレルの蓄積の可能性が示唆されたが、投与終了後は約1日の半減期で血中濃度は低下するので、投与終了後7日間の休薬期間中にレボノルゲストレルの血中濃度は、再び投与開始前のレベルに低下するものと考えられる。また、海外の試験では、3周期投与における薬物動態パラメータは、1周期投与における薬物動態パラメータと有意差がないと報告されている。<sup>8)</sup>一方、エチニルエストラジオールのAUC値は単回投与時とほぼ同じレベルであることから、連日投与によるエチニルエストラジオールの蓄積はほとんどないものと考えられた。

	T <sub>1</sub> 、T <sub>2</sub> 、T <sub>3</sub> 各投与期間の 24時間値の平均 (ng/mL)			第21日 T <sub>3</sub> 1錠服薬後				
	第1～6日	第7～11日	第12～21日	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> * <sup>1</sup> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (ng·mL <sup>-1</sup> ·hr)	AUC (ng·mL <sup>-1</sup> ·hr)
レボノルゲストレル	0.45 ±0.10	1.21 ±0.30	2.43 ±0.52	1.3 ±0.2	6.18 ±0.74	22.1 ±2.0	80.7 ±12.3	154.2 ± 24.6

Mean±SEM

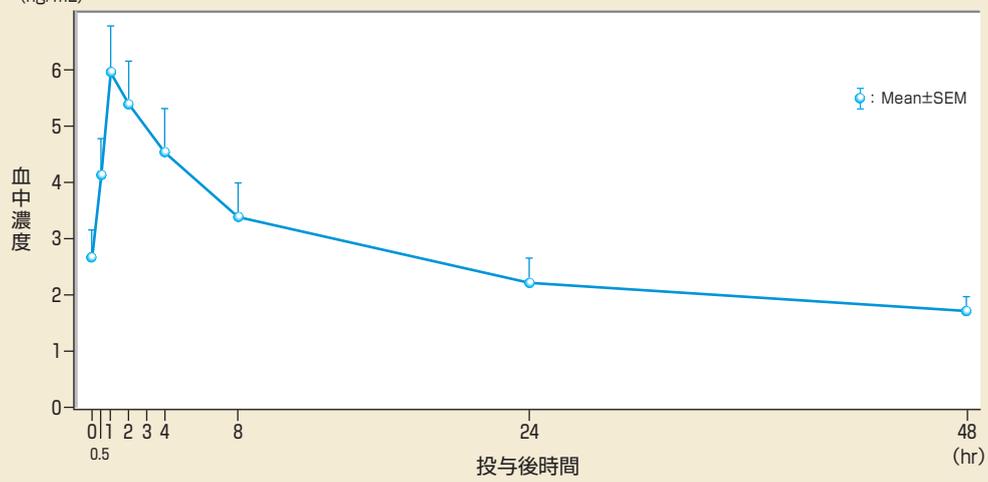
\*1: 投与後24～48時間の範囲で算出した

第21日 T <sub>3</sub> 1錠服薬後	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>1/2</sub> * <sup>2</sup> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (pg·mL <sup>-1</sup> ·hr)
エチニルエストラジオール	1.6 ±0.2	121.5 ± 26.7	11.2	973.0 ±164.4

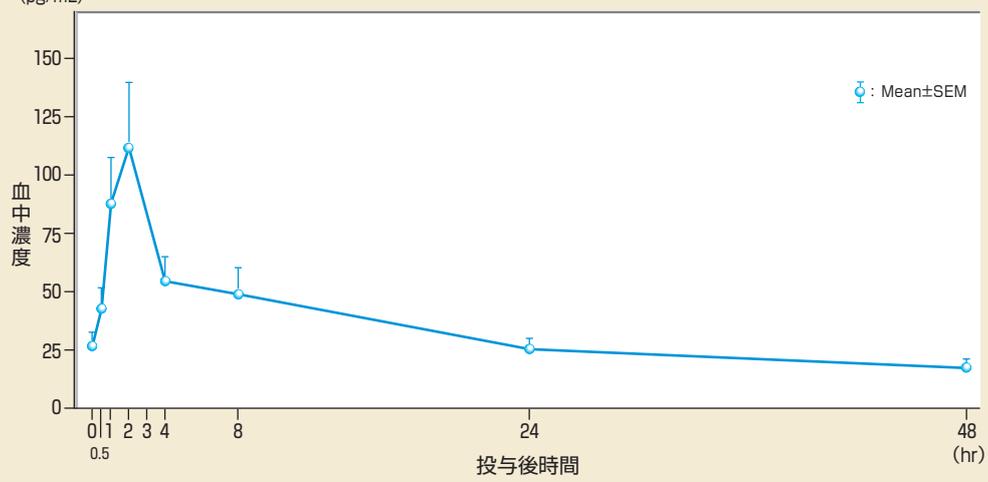
Mean±SEM

\*2: 血漿中濃度の平均値より8～48時間後の範囲で算出した

第21日T<sub>3</sub>投与後のレボノルゲストレルの血中濃度推移  
(ng/mL)



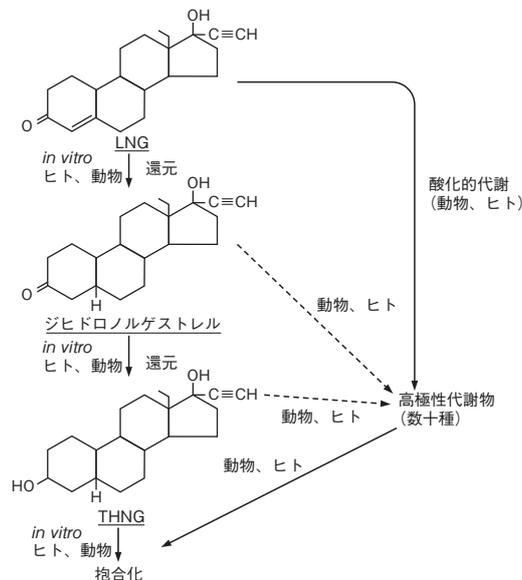
第21日T<sub>3</sub>投与後のエチニルエストラジオールの血中濃度推移  
(pg/mL)



# 代謝

## 1. レボノルゲストレル(LNG)【外国人データ】<sup>9)</sup>

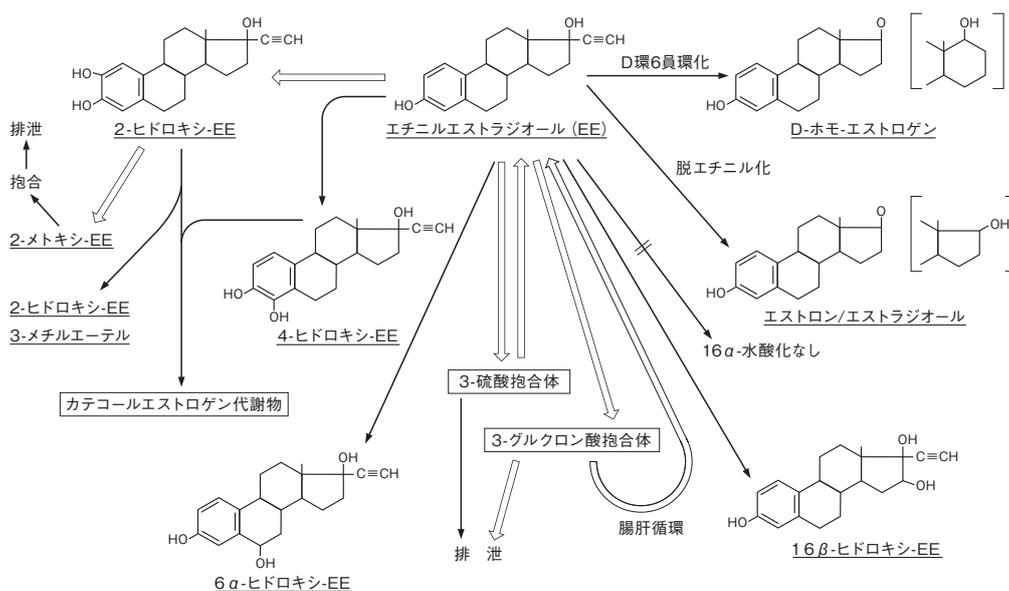
レボノルゲストレルの主代謝物は、A環が還元されたテトラヒドロノルゲストレル (THNG) およびその抱合体で、他に未同定代謝物の抱合体と高極性代謝物が認められた。



LNGの推定代謝経路

## 2. エチニルエストラジオール(EE)【外国人データ】<sup>10)</sup>

エチニルエストラジオールの主要代謝経路は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の推定代謝経路

## 排泄

<sup>3</sup>H標識したレボノルゲストレルとエチニルエストラジオールを経口投与し、糞尿中への排泄を測定した。その結果、以下のとおり放射活性が検出された。

	投与例数	投与量 (mg)	排泄量 (投与量に対する%) *		
			糞便中	尿 中	総 量
<sup>3</sup> H-レボノルゲストレル <sup>11)</sup>	6	0.25	46.3±6.5	48.5±7.5	94.8±4.4
<sup>3</sup> H-エチニルエストラジオール <sup>12)</sup>	8	0.05	56±10	35±7	91±9

\* : レボノルゲストレル投与後8日以内、エチニルエストラジオール投与後10日以内の排泄量

### 1. レボノルゲストレル (LNG)【外国人データ】<sup>11)</sup>

ヒトに<sup>3</sup>H-レボノルゲストレル (0.25mg、非標識エチニルエストラジオールを配合投与) 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。

### 2. エチニルエストラジオール (EE)【外国人データ】<sup>12)</sup>

ヒトに<sup>3</sup>H-エチニルエストラジオール (0.05mg) を経口投与後の糞尿中排泄は約92%で、ヒトでの糞尿への排泄比率はほぼ6 : 4であった。

# 薬効薬理

## 臨床薬理

1

### 排卵抑制作用

視床下部-下垂体-卵巣系のフィードバック機構を介してLHおよびFSHの分泌を低下させ、排卵を抑制する。

2

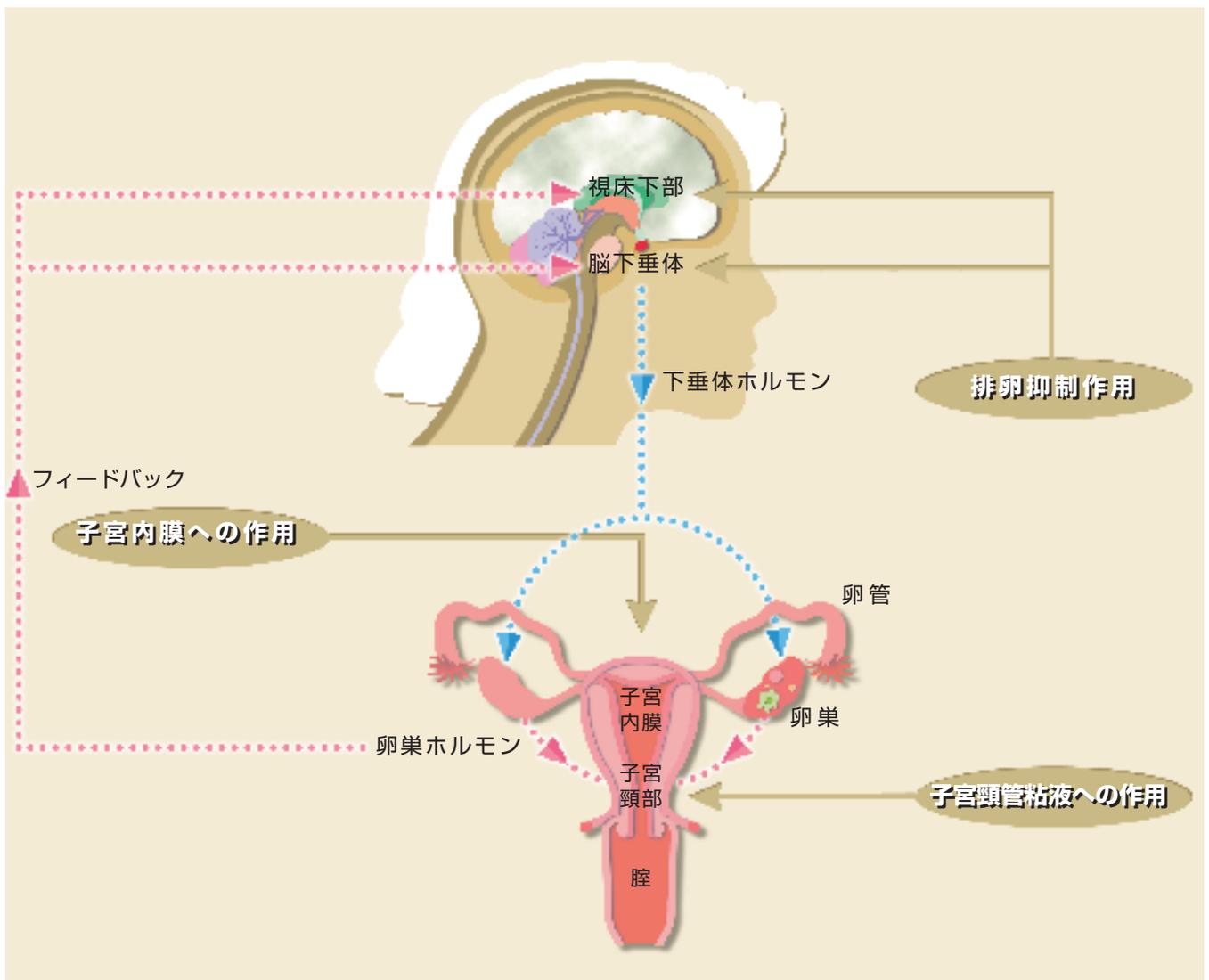
### 子宮頸管粘液への作用

子宮頸管粘液の性状を変化させ、精子の子宮内への進入を阻害する。

3

### 子宮内膜への作用

子宮内膜に組織学的な変化を及ぼし、受精卵の着床を阻害する。



## 臨床薬理試験

### 1. 排卵抑制作用<sup>7)</sup>

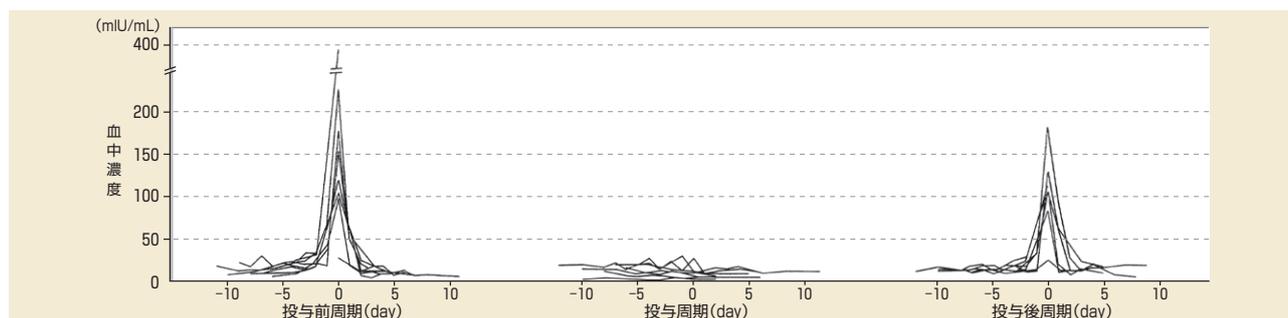
健康女性8名にトリキュラー錠を月経第1日目より21日間投与し、投与前後周期、および投与周期のLH、FSH、エストラジオール、プロゲステロンの血中濃度を測定した。

その結果、投与前周期にみられたLH、FSHの血中濃度のピークは投与周期には消失し、エストラジオール、プロゲステロンの上昇も認められなかった。これにより、投与中の排卵が抑制されていることが確認された。

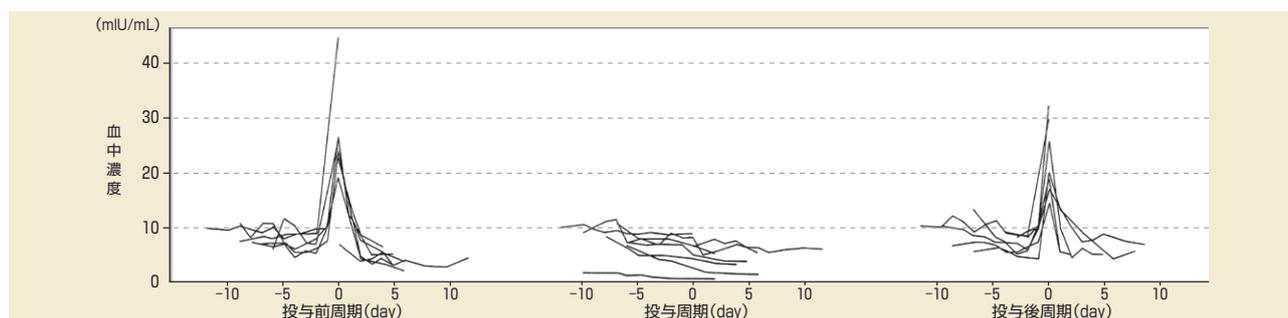
また、投与後周期には、いずれのホルモンも投与前周期の動態に回復した。

#### ホルモン動態の変化 (LHピークを0日とした)

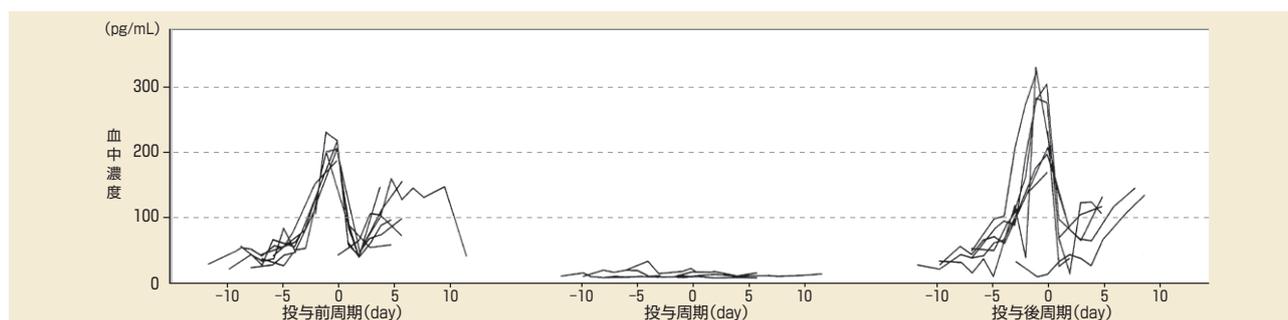
L H



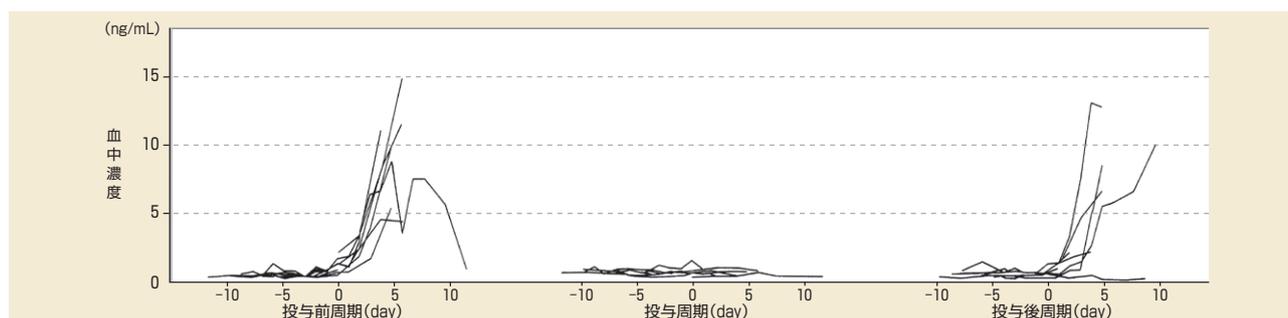
F S H



エストラジオール



プロゲステロン



7) 本庄英雄ほか：基礎と臨床25(4), 999-1021(1991)

## 2.子宮頸管粘液に及ぼす影響【海外データ *in vitro*】<sup>13)</sup>

健康女性6名にトリキュラー錠を月経第5日目より21日間投与し、子宮頸管粘液の性状変化と精子の進入性を、健康女性4名の非投与群と比較、検討した。

トリキュラー錠投与群および非投与群の子宮頸管粘液を採取し、Kremer法により子宮頸管粘液への精子の進入速度を測定した。また、電子顕微鏡によりその性状を観察した。

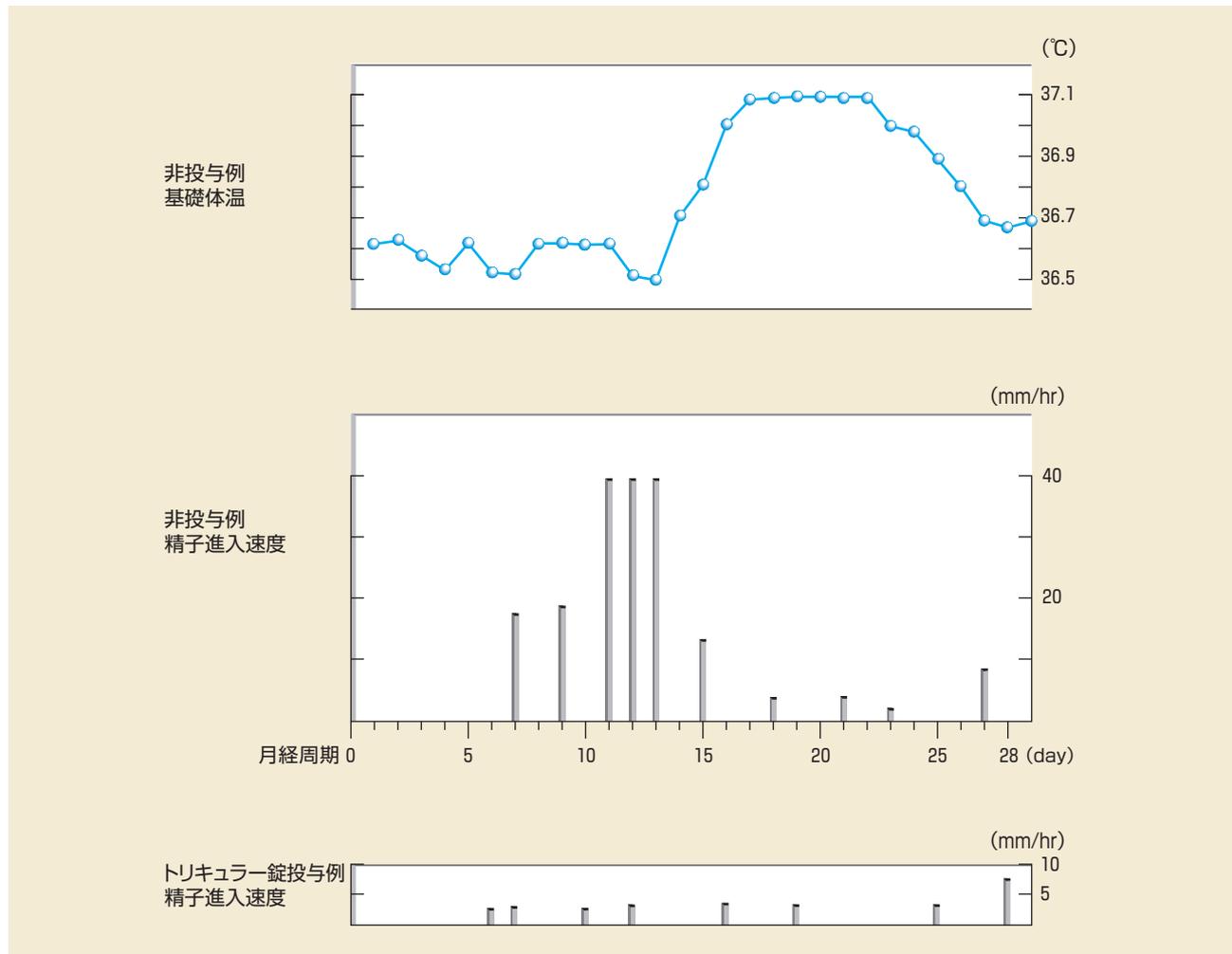
非投与群では月経終了後から排卵時にかけて精子進入速度は増加したが、トリキュラー錠投与群では、月経周期全体を通して、精子進入速度は抑制された。

また、トリキュラー錠投与群では、非投与群の黄体期に類似した子宮頸管粘液の密な線維構造が、月経周期全体を通して、電子顕微鏡により観察された。

これにより、子宮頸管粘液の超微細構造と精子進入性との間に相関関係を確認し、子宮頸管粘液に対するプロゲステロゲン作用の影響が示唆された。

※トリキュラー錠の服用開始日は月経第1日目である。

### 子宮頸管粘液への精子進入速度の変化



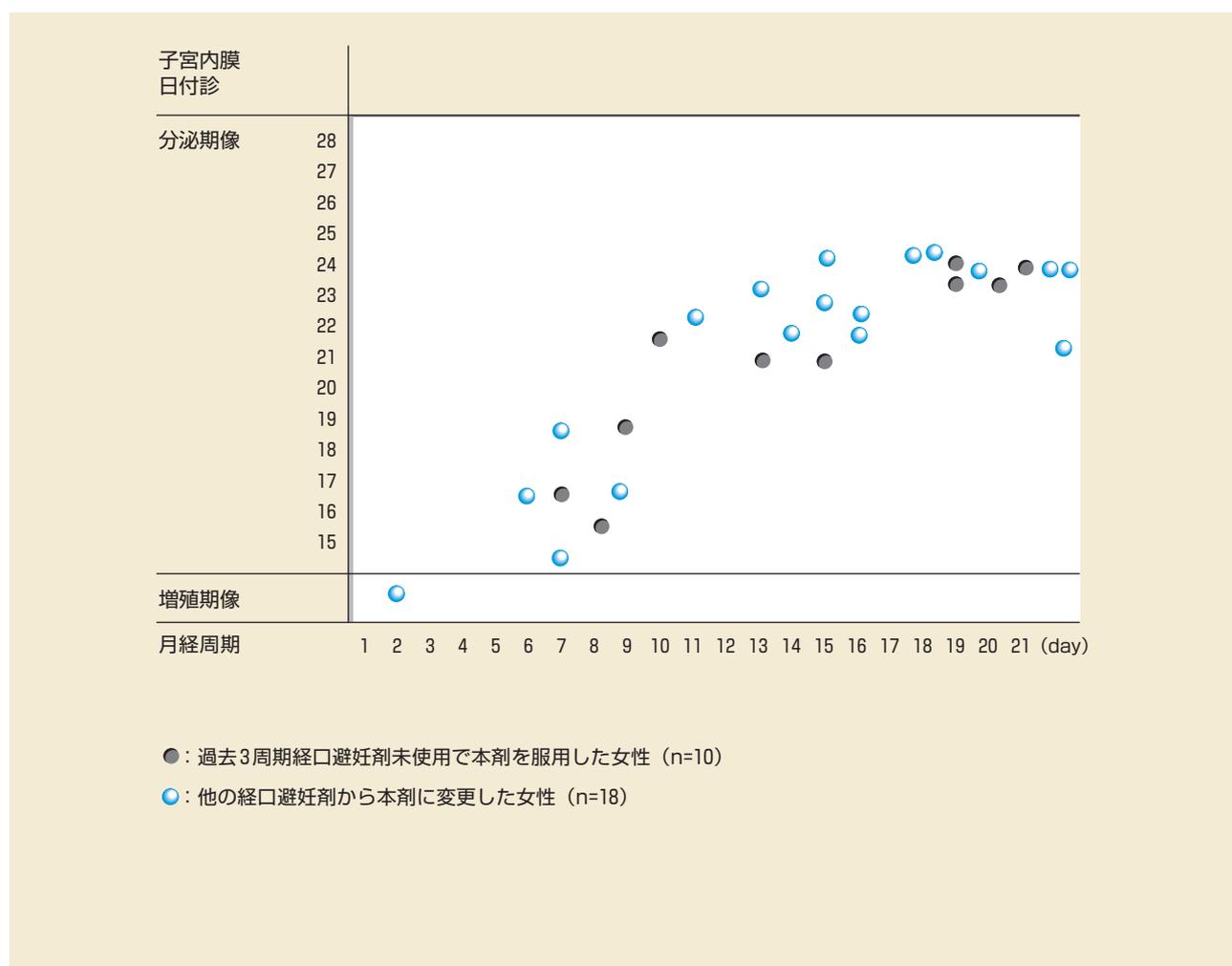
13) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[薬効薬理：子宮頸管粘液に及ぼす影響]

### 3. 子宮内膜に及ぼす影響【海外データ】<sup>14)</sup>

健康女性28名に、トリキュラー錠と同一処方である他の三相性低用量経口避妊剤を、月経周期第1日目から21日間投与した。投与第1周期目に子宮内膜の生検を実施し、その組織像が正常な月経周期の何日目に相当するかを検討した。

その結果、投与初期に増殖期像がみられたものもあったが、中期にはすでに分泌期像への移行が確認された。子宮内膜に周期的な変化は認められたが、その状態は正常のものとは異なっており、投与周期における子宮内膜は妊娠の成立には適さないことが推察された。

#### 子宮内膜の変化



14) Brosens, I.A. : Benefits and Risks of Hormonal Contraception (MTP), 135-142(1982)

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 安全性薬理試験

中枢神経系への影響 ＜マウス＞	LNG/EE配合剤をマウスの腹腔内に投与し、一般行動、運動・感覚機能および自律機能を観察・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、呼吸遅延およ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。 <sup>15)</sup>
脂質代謝への影響 ＜ラット＞	LNG/EEの8/5および20/5 $\mu$ g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および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。 <sup>16)</sup>
血液凝固系への影響 ＜ラット＞	LNG/EEの700/170 $\mu$ gを雌性ラットに経口投与したところ、APTTの延長と $\alpha_2$ -PIC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。 <sup>17)</sup>
心循環器系への影響 ＜ラット＞	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およ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および心拍数に影響は及ぼさなかった。 <sup>15)</sup>

LNG：レボノルゲストレル    EE：エチニルエストラジオール    APTT：activated partial thromboplastin time  
 $\alpha_2$ -PIC： $\alpha_2$  plasmin inhibitor

## 毒性試験

単回投与毒性 ＜ラット＞	LNG/EE配合剤およびEEのLD <sub>50</sub> 値 (g/kg) <sup>18)</sup>				
		配合比	投与法	ラット	
				雄	雌
	LNG + EE	(125 : 30) (75 : 40) (50 : 30)	経口	>5.0	>5.0
	EE	単独		>5.0	>5.0
				>3.01	2.75
反復投与 (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）をラットに14週間連続経口投与した。主な所見として、体重増加および摂餌量の抑制、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。 <sup>19)</sup>				

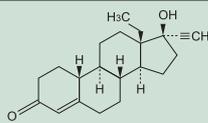
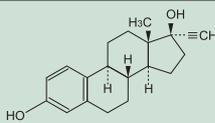
<b>反復投与 (慢性)毒性</b> <イヌ>	ノルゲストレル*/EE配合剤(100/10、250/25 $\mu$ g/kg/日)をイヌに7年間周期的(21日間投与後7日間休薬)に経口投与した。主な所見として、GPT値の上昇、フィブリノーゲン量増加、子宮肥大およびのう胞化、乳腺小結節の発現等が認められたが、悪性腫瘍の発現は認められなかった。 <sup>20)</sup>
<b>生殖・発生毒性</b> <ラット>	<p>配合比125:30のLNG/EE配合剤を雌ラットに経口投与し各試験を実施した。</p> <p><b>交配前投与試験</b>：交配前10週間の投与により、1.0mg/kg投与群で雌ラットの体重増加抑制、性周期異常、受胎率の低下が認められた。胎児毒性に関し、1.0mg/kg投与群で生存胎児数の減少、胚胎児死亡数の増加が認められたが、奇形出現率への影響は認められなかった。また、出生児の発育分化状態、感覚機能に影響は認められなかった。<sup>21)</sup></p> <p><b>妊娠初期投与試験</b>：妊娠0～7日までの投与により、0.1および0.5mg/kg投与群で母獣の体重増加抑制、0.5mg/kg投与群で受胎率の低下が認められた。胎児毒性に関し、0.5mg/kg投与群で着床数・生存胎児数の減少、胚胎児死亡数の増加が認められたが、奇形出現率への影響は認められなかった。また、出生児の発育分化状態、感覚機能および生殖機能の発達に影響は認められなかった。<sup>22)</sup></p> <p><b>器官形成期投与試験</b>：妊娠7～17日までの投与により、0.125mg/kg以上の投与群で母獣の体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。胎児毒性に関し、0.5mg/kg投与群で胚胎児死亡数の増加が、2.0mg/kg投与群で生存胎児数の減少、胚胎児死亡数の増加が認められたが、奇形出現率への影響は認められなかった。また、出生児の観察では、2.0mg/kg投与群に妊娠期間の延長、出産児数の減少、周産期死亡数の増加が認められたが、発育分化状態、感覚機能および生殖機能の発達に影響は認められなかった。<sup>23)</sup></p> <p><b>周産期投与試験</b>：妊娠17日～分娩前日までの投与により、1.0mg/kg投与群で母獣の体重増加抑制が認められた。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が、奇形出現率への影響は認められなかった。出生児の観察では、1.0mg/kg投与群で妊娠期間の延長、出産児数の減少、周産期死亡数の増加、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。<sup>24)</sup></p> <p><b>授乳期投与試験</b>：分娩後1～21日までの投与により、1.0mg/kg投与群で母獣の体重増加抑制が、0.1mg/kg以上の投与群で摂餌量の減少が認められた。出生児の観察では、1.0mg/kg投与群で眼瞼開裂遅延が認められた。また、0.1および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、感覚機能の発達および学習には影響は認められなかった。<sup>25)</sup></p>
<b>変異原性</b> <in vivo> <in vitro>	復帰変異試験 <sup>26)</sup> 、染色体異常試験 <sup>27)</sup> および小核試験 <sup>28)</sup> による <i>in vivo</i> あるいは <i>in vitro</i> における変異原性試験の結果、LNGに変異原性は認められなかった。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 <sup>29)</sup> においてEEは倍数性細胞を誘発したが、復帰変異試験 <sup>30)</sup> および小核試験 <sup>31)</sup> では変異原性は認められなかった。

<b>発癌性</b> <ラット>	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、膣の加齢性萎縮減少、乳腺腫瘍等が認められた。 <sup>32)</sup>
---------------------	---

LNG：レボノルゲストレル    EE：エチニルエストラジオール    APTT：activated partial thromboplastin time

\*：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

# 有効成分に関する理化学的知見 ● ● ●

	レボノルゲストレル	エチニルエストラジオール
化学構造式		
一般的名称	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)	エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol)
化学名	(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one	17 $\alpha$ -Ethinylestra-1,3,5(10)-triene-3,17 $\beta$ -diol
分子式	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>
分子量	312.45	296.40
融点	235~241℃	180~186℃又は142~146℃
性状	本品は白色の結晶性の粉末である。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。	本品は白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。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。

# 製剤学的事項

## 製剤の安定性

販売名	錠	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
トリキュラー錠21 トリキュラー錠28 共通	赤褐色 糖衣錠	長期保存試験	室温	PTP+紙箱包装	61ヵ月	規格に適合	
		苛酷 試験	温度	40℃	PTP	6ヵ月	規格に適合
			湿度	75%RH / 40℃	PTP	6ヵ月	規格に適合
					無色硬質ガラス瓶(開栓)		規格に適合
		光	室内散乱光下	PTP	6ヵ月	規格に適合	
			白色蛍光灯下 (約1000ルクス)	ガラスシャーレ (フィルム)	200万Lx.hr	規格に適合	
	近紫外線蛍光灯下		ガラスシャーレ (フィルム)	48時間	規格に適合		
	白色 糖衣錠	加速試験	75%RH / 40℃	PTP	6ヵ月	規格に適合	
	淡黄褐色 糖衣錠	加速試験	75%RH / 40℃	PTP	6ヵ月	規格に適合	
トリキュラー錠28 のみ	白色 糖衣錠 (大)	加速試験	75%RH / 40℃	PTP+紙箱包装	6ヵ月	規格に適合	

試験項目：性状、崩壊試験、分解生成物の確認(薄層クロマトグラフ法および液体クロマトグラフ法)、  
定量(レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール)  
(プラセボ錠[白色糖衣錠(大)]は、性状、崩壊試験のみ)

# 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。

貯 法：室温保存  
有効期間：60ヵ月

# 包装



	トリキュラー錠21	トリキュラー錠28
包装	21錠 (PTP) × 10 21錠 (PTP) × 50	28錠 (PTP) × 10 28錠 (PTP) × 50 28錠 (PTP) × 90

# 関連情報

	トリキュラー錠21	トリキュラー錠28
承認番号	21800AMX10430000	21800AMX10429000
承認年月	2006年 6 月 (販売名変更に伴う承認年月)	
薬価基準	未収載	
保険給付上の注意	保険給付の対象とならない (薬価基準未収載)	
販売開始年月	1999年 9 月	2000年10月
再審査結果公表年月	2010年 6 月	
統一商品コード	21錠 (PTP) × 10 341104436 21錠 (PTP) × 50 341104443	28錠 (PTP) × 10 341104450 28錠 (PTP) × 50 341104467 28錠 (PTP) × 90 341109332
バーコード (JANコード)	21錠 (PTP) × 10 4987341104436 21錠 (PTP) × 50 4987341104443	28錠 (PTP) × 10 4987341104450 28錠 (PTP) × 50 4987341104467 28錠 (PTP) × 90 4987341109332



# 主要文献

- |  |         |
|--|---------|
| 1) 承認時評価資料：松本清一ほか：基礎と臨床 25(4), 1155-1177(1991)   | B022630 |
| 2) 承認時評価資料：八神喜昭ほか：基礎と臨床 25(4), 1178-1191(1991)   | B022632 |
| 3) 承認時評価資料：黄宏駿ほか：Prog Med 11(2), 349-361(1991)   | B022631 |
| 4) 藤本昇ほか：診療と新薬 48(2), 101-115(2011)  | B071097 |
| 5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [臨床試験成績]   | B104649 |
| 6) Hatcher, R.A. et al. : Contraceptive Technology : Twentieth Revised Edition, New York : Ardent Media, 779-861(2011) | B092478 |
| 7) 本庄英雄ほか：基礎と臨床 25(4), 999-1021(1991)  | B022633 |
| 8) Kuhn, W. et al. : Contraception 50(6), 563-579(1994)  | B023045 |
| 9) 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]   | B105584 |
| 10) Bolt, H.M. et al. : Pharmacol Ther 4(1), 155-181(1979)   | B022985 |
| 11) Humpel, M. et al. : Contraception 16(2), 199-215(1977)   | B021549 |
| 12) Speck, U. et al. : Contraception 14(2), 151-163(1976)  | B022692 |
| 13) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [薬効薬理：子宮頸管粘液に及ぼす影響]   | B106462 |
| 14) Brosens, I.A. : Benefits and Risks of Hormonal Contraception (MTP), 135-142(1982)                                  | B021480 |
| 15) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [Triquilar 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]  | B065184 |
| 16) 承認時評価資料：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]   | B065183 |
| 17) 溝川達男ほか：日獨医報 36(2), 509-514(1991)   | B022921 |
| 18) 石田小津枝ほか：日獨医報 35(3-4), 601-610(1990)  | B022685 |
| 19) 伊東一女ほか：日獨医報 35(3-4), 640-660(1990)   | B022684 |
| 20) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [毒性試験：反復投与 (慢性) 毒性<イヌ>]   | B089024 |
| 21) 影山明彦ほか：日獨医報 36(1), 229-245(1991)   | B022913 |
| 22) 影山明彦ほか：日獨医報 36(1), 246-261(1991)   | B022912 |
| 23) 影山明彦ほか：日獨医報 36(1), 262-277(1991)   | B022911 |
| 24) 影山明彦ほか：日獨医報 36(1), 284-299(1991)   | B022910 |
| 25) 影山明彦ほか：日獨医報 36(1), 300-312(1991)   | B022914 |
| 26) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [毒性試験：変異原性 (復帰変異試験)]  | B065178 |
| 27) 承認時評価資料：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)]   | B065180 |
| 28) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [毒性試験：変異原性 (小核試験)]  | B065193 |
| 29) 承認時評価資料：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)]   | B065181 |
| 30) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [毒性試験：変異原性 (復帰変異試験)]  | B065179 |
| 31) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [毒性試験：変異原性 (小核試験)]  | B065182 |
| 32) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [毒性試験：発癌性]  | B065197 |

# 製造販売業者の氏名または名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む) ●●●

## 製造販売業者の氏名または名称及び住所

### 製造販売元

バイエル薬品株式会社

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

## 文献請求先及び問い合わせ先

### 文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

### 製品に関するお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター

フリーダイヤル0120-106-398

受付時間：9:00～17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く)





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://byl.bayer.co.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)