

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



| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | 錠剤（フィルムコーティング錠） |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品：注意－医師の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | マーベロン [®] 21：1錠中にデソゲストレル 0.15mg、エチニルエストラジオール 0.03mg を含有する白色錠（21錠）の製剤 マーベロン [®] 28：1錠中にデソゲストレル 0.15mg、エチニルエストラジオール 0.03mg を含有する白色錠（21錠）及び緑色のプラセボ錠（7錠）からなる製剤 |
| 一般名 | 和名：デソゲストレル、エチニルエストラジオール（JAN） 洋名：desogestrel、ethinylestradiol（JAN、INN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：1999年6月16日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：マーベロン [®] 21：2005年4月20日 マーベロン [®] 28：2006年12月13日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：オルガノン株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | TEL. : FAX. : |
| 問い合わせ窓口 | オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/jp-jp/ |

本IFは2023年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<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を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

| | | | |
|------------------------------|----------|---------------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | V. 治療に関する項目 | 11 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 効能又は効果 | 11 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 11 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 2 | 3. 用法及び用量 | 11 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 12 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 2 | 5. 臨床成績 | 13 |
| 6. RMP の概要..... | 2 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 16 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.. | 16 |
| 1. 販売名 | 3 | 2. 薬理作用 | 16 |
| 2. 一般名 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 17 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 | 1. 血中濃度の推移 | 17 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 3 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 17 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 4 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 18 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 4. 吸収 | 18 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 5. 分布 | 18 |
| 1. 物理化学的性質..... | 5 | 6. 代謝..... | 19 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | 7. 排泄 | 20 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 6 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 20 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | 9. 透析等による除去率 | 20 |
| 1. 剤形..... | 7 | 10. 特定の背景を有する患者 | 20 |
| 2. 製剤の組成..... | 7 | 11. その他 | 20 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 8 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 21 |
| 4. 力価..... | 8 | ◆冒頭部の注意事項とその理由 | 21 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | 1. 警告内容とその理由 | 21 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | 2. 禁忌内容とその理由 | 21 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.. | 26 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 9 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.. | 26 |
| 9. 溶出性..... | 9 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 26 |
| 10. 容器・包装..... | 9 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 28 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 10 | 7. 相互作用 | 34 |
| 12. その他..... | 10 | 8. 副作用 | 37 |
| | | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 43 |

| | | | |
|---|-----------|--|-----------|
| 10. 過量投与..... | 43 | XI. 文献..... | 54 |
| 11. 適用上の注意..... | 44 | 1. 引用文献..... | 54 |
| 12. その他の注意..... | 44 | 2. その他の参考文献..... | 54 |
| IX. 非臨床試験に関する項目..... | 47 | XII. 参考資料..... | 59 |
| 1. 薬理試験..... | 47 | 1. 主な外国での発売状況..... | 59 |
| 2. 毒性試験..... | 48 | 2. 海外における臨床支援情報..... | 59 |
| X. 管理的事項に関する項目..... | 52 | XIII. 備考..... | 60 |
| 1. 規制区分..... | 52 | 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..... | 60 |
| 2. 有効期間..... | 52 | 2. その他の関連資料..... | 60 |
| 3. 包装状態での貯法..... | 52 | | |
| 4. 取扱い上の注意..... | 52 | | |
| 5. 患者向け資材..... | 52 | | |
| 6. 同一成分・同効薬..... | 52 | | |
| 7. 国際誕生年月日..... | 52 | | |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日..... | 52 | | |
| 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..... | 52 | | |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容..... | 53 | | |
| 11. 再審査期間..... | 53 | | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報..... | 53 | | |
| 13. 各種コード..... | 53 | | |
| 14. 保険給付上の注意..... | 53 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マーベロン®は、オランダのオルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A）で開発された新しい合成黄体ホルモン（デソゲストレル：DSG）及び合成卵胞ホルモン（エチニルエストラジオール：EE）を主成分とする、一相性の低用量経口避妊剤である。

1960年、米国FDAによって世界初の経口避妊剤が認可されて以来、欧米諸国では約50年近い歴史を有し、オランダ・オルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A）においてもこれまで数種の経口避妊剤を提供するとともに、新しい黄体ホルモンの開発や副作用の原因究明に取り組んできた。

特に血栓性静脈炎など静脈系の副作用は主として卵胞ホルモンに起因することが指摘され、低用量化がなされてきた。一方、虚血性心疾患や高血圧などの動脈系の副作用は主として黄体ホルモンに起因することが判明してからは、天然の黄体ホルモンにより近い黄体ホルモンの開発が重要とされた。デソゲストレルはステロイド研究の過程で、4-エストレン-3, 17-ジオンを出発原料として合成、開発された強力な排卵抑制作用を有する黄体ホルモンで、エストロゲン作用及びアンドロゲン作用をほとんどもたないため、特に動脈系の副作用低減が期待される。

マーベロン®は、外国における21種類の配合比率による臨床試験によりその配合比率を選定されており、1錠中デソゲストレル0.15mg、エチニルエストラジオール0.03mgを含有する。1981年にオランダ、旧西ドイツ（現在のドイツ）などで発売されて以来、世界各国で発売されており、その有効性と安全性はほぼ確立している。

日本では、「経口避妊薬の医学的評価に関する研究報告について」（厚生省薬務局審査第一課）の発表を受け、1987年1月から臨床試験が始められ、1990年7月に申請し、1999年6月に承認された。2021年9月、MSD株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

2. 製品の治療学的特性

●マーベロン®の特性

1. 服用が簡単な一相性経口避妊剤である。

- ・黄体ホルモンと卵胞ホルモンの含有量が一定の一相性であるため、錠剤を選ばない。
（「IV. 製剤に関する項目」の「1. 剤形」及び「2. 製剤の組成」を参照）

2. プロゲステロン／アンドロゲン活性比率を高めた新しい黄体ホルモン「デソゲストレル」を使用している。（*in vitro*）

- （「I. 概要に関する項目」の「1. 開発の経緯」を参照）

3. 卵胞ホルモン（エチニルエストラジオール）は、1錠中0.03mgと低含量である。

- （「IV. 製剤に関する項目」の「2. 製剤の組成」を参照）

4. 優れた避妊効果が期待できる。国内臨床試験における Pearl index は 0.085 であった。

- （「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績 (4) 検証的試験」を参照）

I. 概要に関する項目

5. 服用終了後の月経の回復は速やかである。
（「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績 (7) その他」を参照）
6. 副作用として臨床試験（承認時）では、1,011 例中 258 例（25.5%）報告され、使用成績調査（再審査終了時）では総症例 2,932 例中 707 例（24.1%）報告された。なお、重大な副作用として血栓症があらわれることがあるので、観察を十分行い、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害などの初期症状があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、他の経口避妊剤の投与が適当でないと考えられる場合に投与を考慮すること。レボノルゲストレル等の経口避妊剤と比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告がある。[15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 参照]
- 5.2 経口避妊剤使用開始1年間の飲み忘れを含めた一般的な使用における失敗率は9%との報告がある。
[17. 臨床成績 17.3 その他 参照]

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する場合、月経第1日目から服用を開始すること。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠する可能性があるため、飲みはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用すること。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マーベロン[®]21、マーベロン[®]28

(2) 洋名

MARVELON[®] 21、MARVELON[®] 28

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

デソゲストレル（JAN）

エチニルエストラジオール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Desogestrel（JAN、INN）

Ethinylestradiol（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

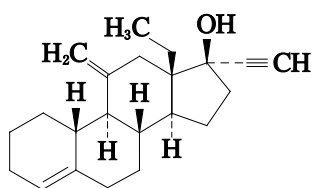
デソゲストレル

ステロイド、プロゲステゲン：-gestr-

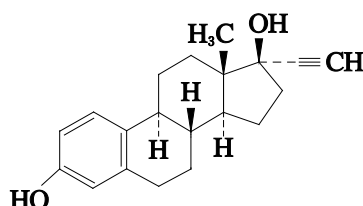
エチニルエストラジオール

エストロゲン：-estr-

3. 構造式又は示性式



デソゲストレル



エチニルエストラジオール

4. 分子式及び分子量

| | 分子式 | 分子量 |
|--------------|--|--------|
| デソゲストレル | C ₂₂ H ₃₀ O | 310.47 |
| エチニルエストラジオール | C ₂₀ H ₂₄ O ₂ | 296.40 |

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

デソゲストレル

(+)-17 α -Ethinyl-18-methyl-11-methylene-4-estren-17-ol

エチニルエストラジオール

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

命名法：IUPAC

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：マーベロン : Org 5187

: デソゲストレル : Org 2969

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

デソゲストレル : 白色の結晶性の粉末で、においはない。

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

(2) 溶解性

デソゲストレル :

デソゲストレルの溶解性 (20°C)

| 溶媒 | 本品 1g を溶かすのに要する溶媒 (mL) | 日局表現 |
|--------------|------------------------|----------|
| アセトン | 0.71 | 極めて溶けやすい |
| ジクロロメタン | 0.91 | 極めて溶けやすい |
| テトラヒドロフラン | 0.92 | 極めて溶けやすい |
| エタノール (99.5) | 1.38 | 溶けやすい |
| ジエチルエーテル | 1.1 | 溶けやすい |
| ヘキサン | 21.77 | やや溶けやすい |
| 水 | 10,000 以上 | ほとんど溶けない |

エチニルエストラジオール : ピリジン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

デソゲストレル : 吸湿性は認められなかった。

エチニルエストラジオール : 該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : デソゲストレル : 110～112°C

エチニルエストラジオール : 180～186°C 又は 142～146°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

施光度 : デソゲストレル : $[\alpha]_D^{20} : +53 \sim +57^\circ$

(乾燥後、0.1g、ジクロロメタン、10mL、100mm)

エチニルエストラジオール : $[\alpha]_D^{20} : -26 \sim -31^\circ$

(乾燥後、0.1g、ピリジン、25mL、200mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

デソゲストレル：

| | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結 果 |
|--------|-------|----------------------------|-----------|----------|------|
| 長期保存試験 | | 室温 | 18 カ月 | 気密褐色ガラス瓶 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 温度・湿度 | 40°C CRH 11% 53% 75% | 6 カ月 | 曝気褐色ガラス瓶 | 変化なし |
| | | 50°C CRH 11% 53% 75% | 6 カ月 | 曝気褐色ガラス瓶 | 変化なし |
| | | 60°C CRH 11% 75% | 3 カ月 | 曝気褐色ガラス瓶 | 変化なし |
| | 光 | フェードメーター照射 | 24 時間 | ポリプロピレン袋 | 変化なし |
| | | 室内散光 | 60 万ルクス・時 | ポリプロピレン袋 | 変化なし |

エチニルエストラジオール：該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

デソゲストレル：

(1) エタノール・硫酸混液（1：1）による呈色反応

(2) 日局「一般試験法、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法」

エチニルエストラジオール：日局に準じる

定量法

デソゲストレル：日局「一般試験法、電位差滴定法」

エチニルエストラジオール：日局に準じる

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

| | | |
|------|-----------------------------|---------------------------|
| 販売名 | マーベロン [®] 21/28 共通 | マーベロン [®] 28 のみ |
| 色・錠剤 | 白色のフィルムコーティング錠 | 緑色のフィルムコーティング錠 [プラセボ錠] |

(2) 製剤の外観及び性状

| | | | | | | |
|---------|--|--|--|--|--|--|
| 販売名 | マーベロン [®] 21/28 共通 | | | マーベロン [®] 28 のみ | | |
| 錠数 | 21 錠 | | | 7 錠 | | |
| 外形等 | (表)  | (裏)  | (横)  | (表)  | (裏)  | (横)  |
| 直径 (mm) | 5.0 | | | 5.0 | | |
| 厚さ (mm) | 2.9 | | | 2.8 | | |
| 重量 (mg) | 66 | | | 65 | | |

(3) 識別コード

白色錠 (マーベロン[®]21/28 共通) : (表) TR5、(裏) ☆ORGANON
 緑色錠 (プラセボ錠 マーベロン[®]28 のみ) : (表) KH2、(裏) ☆ORGANON

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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 | マーベロン [®] 21/28 共通 | マーベロン [®] 28 のみ |
| 有効成分 (1 錠中) | デソゲストレル 0.15mg | 含有せず |
| | 日局 エチニルエストラジオール 0.03mg | 含有せず |
| 添加剤 | バレイショデンプン (崩壊剤) ポビドン (結合剤) ステアリン酸 (滑沢剤) 軽質無水ケイ酸 (流動化剤) トコフェロール (抗酸化剤) 乳糖水和物 (賦形剤) ヒプロメロース (コーティング剤) マクロゴール 400 (可塑剤) 酸化チタン (着色剤) タルク (着色剤) | トウモロコシデンプン (賦形剤) ステアリン酸マグネシウム (滑沢剤) 乳糖水和物 (賦形剤) ヒプロメロース (コーティング剤) マクロゴール 400 (可塑剤) 酸化チタン (着色剤) タルク (着色剤) 黄色三二酸化鉄 (着色剤) 食用青色 2 号アルミニウムレーキ (着色剤) |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

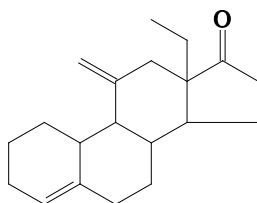
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

(副生成物、分解物)

デソゲストレルの合成過程で混入が予想される中間体、副生物及び苛酷試験により生成する可能性のある分解物のうち、下図に示す不純物を除いては検出限界以下であった。



13-ethyl-11-methylene-gon-4-en-17-one

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験及び苛酷試験

| | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|-------|---------------|---------------|----------------------------------|------|
| 長期保存試験 | | 25℃ RH75% | 24 カ月 | アルミニウム・ポリエチレン ラミネート袋入り PTP 包装 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 温度・湿度 | 40℃ RH75% | 6 カ月 | PTP 包装 | 変化なし |
| | | 40℃ RH75% | 6 カ月 | アルミニウム・ポリエチレン ラミネート袋入り PTP 包装 | 変化なし |
| | 光 | キセノン ランプ照射 | 60 万 ルクス・時 | PTP 包装 | 変化なし |

擬 1 次反応速度論的解析により求められるデソゲストレル及びエチニルエストラジオールの各保存期間に対応する両者の含量残存率の推定値と 95%信頼下限

| | デソゲストレル | | エチニルエストラジオール | |
|-----------------------------|---------|---------|--------------|---------|
| | 推定値 | 95%信頼下限 | 推定値 | 95%信頼下限 |
| 25℃、相対湿度 75%、12 カ月後の残存率 (%) | 99.5 | 97.8 | 100.2 | 98.9 |
| 25℃、相対湿度 75%、24 カ月後の残存率 (%) | 99.3 | 97.4 | 100.2 | 98.8 |
| 25℃、相対湿度 75%、36 カ月後の残存率 (%) | 99.1 | 96.9 | 100.2 | 98.6 |
| 25℃、相対湿度 75%、48 カ月後の残存率 (%) | 98.8 | 96.3 | 100.2 | 98.4 |

IV. 製剤に関する項目

[プラセボ錠の安定性]

- 1) 加速試験：プラセボ錠をアルミニウム・ポリエチレンラミネート袋入り PTP 包装で、40℃、相対湿度 75% で 6 ヶ月経時した。開始時と比較し、外観、重量、崩壊試験においてほとんど変化を認めなかった。
- 2) 苛酷試験：プラセボ錠の PTP 包装品につき、室内散乱光 (1,000 ルクス/時間) 600 時間、フェドメーター (80,000 ルクス) 24 時間の光照射試験を行った。開始時と比較し、外観、重量、崩壊試験においてほとんど変化を認めなかった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

1) デソゲストレル

試験法 日局「一般試験法溶出試験法第 2 法 (パドル法)」

条件：回転数 75rpm

試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液

溶出時間 30 分

2) エチニルエストラジオール

試験法 日局「一般試験法溶出試験法第 2 法 (パドル法)」

条件：回転数 75rpm

試験液 水

溶出時間 30 分

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

〈マーベロン®21〉

210 錠 [21 錠 (PTP) × 10]

1,050 錠 [21 錠 (PTP) × 50]

〈マーベロン®28〉

280 錠 [28 錠 (PTP) × 10]

1,400 錠 [28 錠 (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

該当しない

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

避妊

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、他の経口避妊剤の投与が適当でないと考えられる場合に投与を考慮すること。レボノルゲストレル等の経口避妊剤と比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告がある。[15.1.1 参照]

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

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

5.1 1995年12月から1996年1月にかけて、「第三世代経口避妊剤は第二世代経口避妊剤に比べて静脈血栓症の危険度が約1.5～2.4倍高いことが示唆される」という4件の疫学的研究の結果が公表され、英国とドイツ、ノルウェーでは第三世代経口避妊剤の使用を制限する措置が講じられた。

しかしながらその後の検討により、これらの結果は「処方バイアス：心血管系のリスクのある女性（例えば高血圧や血栓症の既往、血栓症の家族歴、その他の血栓症危険因子のある女性）に対しては、第二世代経口避妊剤より安全であると考えられている第三世代経口避妊剤が処方されていたこと」や、「健康服用者効果：発売時期の古い第二世代経口避妊剤は、長期間市販されている間に実際に血栓症を起こした服用者は途中で服用を中止し、健康者のみが服用していくため、製品自体には変わりがないにもかかわらず、調査の行われた1990年代では、第二世代経口避妊剤における静脈血栓症の発生頻度が低下していること」により、見かけ上第三世代経口避妊剤服用者における静脈血栓症の発生率が上昇したものと推定できる。

しかし、経口避妊剤は健康な女性が服用するものであり、静脈血栓症のリスクについては、より慎重に対応すべきであるとの見解から、記載することとした。

5.2 経口避妊剤共通の注意事項である。

効能・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9%の失敗率であるとの報告がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈21錠製剤〉

1日1錠を毎日一定の時刻に計21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。同様の方法で、避妊する期間繰り返し投与する。

〈28錠製剤〉

1日1錠を毎日一定の時刻に白色錠を21日間連続経口投与し、続けて緑色錠を7日間、合計28日間連続投与する。次周期以降は、消退出血の有無にかかわらず、引き続き白色錠より投与を開始し、28日間連続投与する。したがって、1周期目の投与開始より休薬期間は一切とらない。通常、緑色錠服用中に月経（消退出血）が発来する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験参照のこと

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する場合、月経第1日目から服用を開始すること。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠する可能性があるため、飲みはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用すること。

7.3 本剤の投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服用方法等を十分指導すること。万一飲み忘れがあった場合（28錠剤の緑色錠を除く）、翌日までに気付いたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。2日以上連続して飲み忘れがあった場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。

なお、飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。

7.4 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合

7.4.1 21錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合

前に服用していた薬剤をすべて服用し7日間の休薬の後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性はある。

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、妊娠の可能性はある。

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

7.1、7.2 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ドランスには「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 添付文書ガイドランスの用法・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、のみ忘れのないよう毎日一定の時刻（例えば就寝前）に服用させることが大切である。月経第1日目に服用を開始できなかった場合は、妊娠する可能性もあるので、最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

7.3 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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9%と報告されていることから、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、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、飲み忘れによる妊娠の可能性が高まることから、その周期は他の避妊法を使用する必要がある。

本剤の国内での臨床試験においては、飲み忘れと飲み忘れから3日以内に発生した不正性器出血との関係について検討した結果、不正性器出血発現率は、1日の飲み忘れ（予定服用時刻から24時間以内）の場合、12時間で2.7%、24時間で5.4%であったのに対し、連続2日以上飲み忘れ（予定服用時刻から36時間以上）では、36時間で24.0%、48時間で31.8%と、明らかな増加が認められ、避妊効果の減弱が示唆された(図)。

V. 治療に関する項目

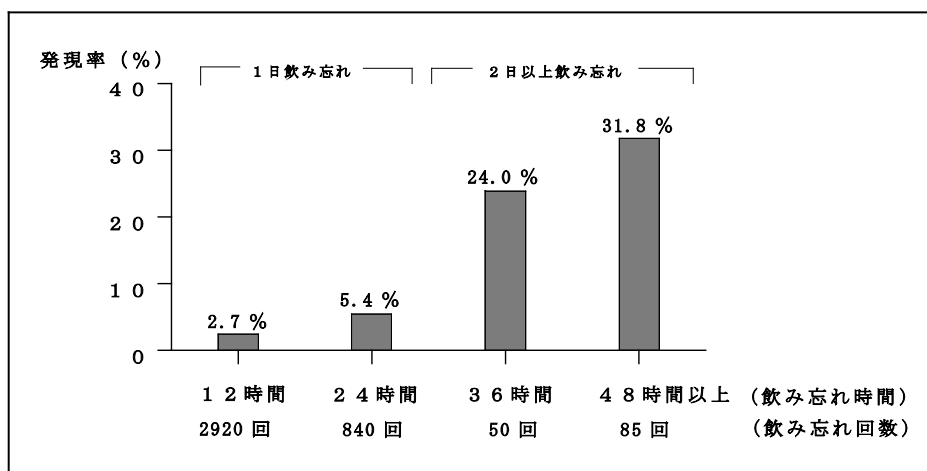


図 服用間隔と不正性器出血発現率（服用日誌のある周期）

（社内資料）

7.4 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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

(2) 臨床薬理試験

健康女子志願者 8 例に対して、本剤を 1 日 1 錠単回投与した結果、一般症状、血圧、脈拍、心電図所見に異常は認められず、臨床検査値も正常値の範囲内でのわずかな変動であった。また、健康女子志願者 9 例に対して、本剤を月経周期の第 1 日目より、21 日間 1 日 1 回 1 錠を連続投与した結果、一般症状において吐き気、倦怠感、体重増加、乳房緊張感、眠気などがみられた例があったが、いずれも症状は軽度で、投与は継続された。単回投与と同様に、血圧、脈拍、心電図所見に異常は認められず、臨床検査値も正常値の範囲内でのわずかな変動であった¹⁾。

(3) 用量反応探索試験

・第 II 相後期試験は外国の成績から検討した。

①健康女子 7 例にデソゲストレル 0.03mg (2 例)、0.06mg (3 例)、0.125mg (2 例) を単味で、月経周期の第 1 日目より 20 日間経口投与し、血清 LH、FSH、プロゲステロン、エストラジオール濃度を指標として、その排卵抑制作用を検討した。また、月経周期の 21 日目に子宮内膜生検を行い、その変化を観察するとともに基礎体温の変化も併せて検討した。結果は 0.03mg を服用した 1 例に排卵が認められたが、0.06mg 以上の用量では、完全に排卵が抑制された。即ち、排卵を抑制するデソゲストレルの有効用量は、1 日 0.06mg 以上である²⁾。

②ヨーロッパの 43 カ国で、経口避妊剤に対する禁忌を持たない妊娠可能な健康女子志願者を対象にし、各試験ともほぼ同様なプロトコルを用いて研究が行われた。最終的な総被験者数は 17,624 人、総周期数は 243,112 周期。各用量のエチニルエストラジオール (0.05、0.03、0.025、0.020、0.015mg) 及びデソゲストレル (0.025、0.050、0.075、0.100、0.125、0.150、0.200、0.250mg) の 13 の組み合わせによる幅広い検討が行われた。有効性・周期調節性・安全性を総合した有用性を考慮して検討

V. 治療に関する項目

を行った結果、エチニルエストラジオール 0.03mg、デソゲステレル 0.150mg を含有する製剤が選定された。

本邦で行った第 I 相試験でも、確実な有効性と、優れた安全性が示唆され、薬物動態の各パラメータからは、ヨーロッパ人と日本人との間で人種差は認められなかった。従って、我国においてもヨーロッパで行われた臨床試験成績と同様な結果が得られるものと推察された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

日本人における有効投与量、有効性、安全性、有用性は第 I 相試験における安全性及び血中濃度と外国の臨床データにより考察できると考えられたため、「経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従い、第 II 相後期試験は省略した。

比較試験

本邦において承認された経口避妊薬が未だなかったため、比較試験は行わなかった。

国内臨床試験

避妊を希望する女性 992 例について実施された臨床試験において、薬剤に起因すると判定された妊娠が 1 例みられ、避妊効果は 99.9%、延べ服用周期（14,088 周期）における Pearl index（100 人の女性が 1 年間用いたときの妊娠率）は 0.085 であった^{3~5)}。

| 避妊効果 | | 長期投与試験（21錠製剤） | 28錠製剤 | 合計 |
|------|----|---------------|------------|------------|
| 症例数 | | 933 例 | 59 例 | 992 例 |
| 総周期数 | | 13,801 周期 | 287 周期 | 14,088 周期 |
| 妊娠 | なし | 932 (99.9) | 59 (100.0) | 991 (99.9) |
| | あり | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

避妊を希望する女性 1,011 例（14,378 周期）中、副作用が報告されたのは、258 例（25.5%）で、主なものは、悪心 119 例（11.8%）、乳房痛 85 例（8.4%）、頭痛 59 例（5.8%）、不正性器出血 24 例（2.4%）、嘔吐 23 例（2.3%）、倦怠感 12 例（1.2%）、下痢 11 例（1.1%）、腹痛 10 例（1.0%）であった。また、臨床検査値の異常が報告されたものは、AST 上昇及び ALT 上昇 2 例、白血球数減少 1 例、アルドステロン上昇 1 例の計 4 例であった。

2) 安全性試験

V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 国内臨床試験を参照

本剤は「経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に則り、長期投与試験を実施し、有効性、安全性が確認された。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

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

該当資料なし

(7) その他

下表で示すように海外の報告では、経口避妊剤は正しく継続的な使用をした場合、妊娠する確率は0.3%（100人の女性が1年間服用した場合、0.3人が妊娠する）以下であり、飲み忘れを含めた一般的な使用の場合は9%であるとされている。1周期中で飲み忘れた錠数が増えると、妊娠する確率も増加する。

各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）

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

IUS：子宮内システム IUD：子宮内避妊用具

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

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

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

(参考) 月経の回復³⁾

(1) 周期日数

マーベロン®投与終了後、追跡調査が可能であった症例について周期日数の変化を検討したところ、服用終了直後の第1周期では、27~35日が70.1%（107例中75例）、36~59日が22.4%（107例中24例）認められた。3周期目では81.6%（49例中40例）が27~35日となり36日以上のは2.0%（49例中1例）のみであった。

(2) 基礎体温

マーベロン®投与終了後の基礎体温について検討したところ、服用終了第1周期目で88.2%に、3周期目では95.2%に二相性のパターンが認められ、3周期目には1相性はみられなかった。

方法：正常な月経周期を有する20歳以上40歳未満の妊娠可能な女子（他の避妊法を実施していない者）

第1周期は月経第1日目から1日1錠を21日間連続投与、7日間休薬の後投与を繰り返し24周期目を目標に可能な限り長期投与。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- (1) 黄体ホルモン剤：ノルエチステロン、クロルマジノン酢酸エステル、レボノルゲストレル、ドロスピレノン
 - (2) 卵胞ホルモン剤：安息香酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、プロピオン酸エストラジオール、メストラノール
- 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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性阻害等により避妊効果を発揮する。

1) 排卵抑制作用^{2,6,7)}

本剤の連続服用により、血中の黄体・卵胞ホルモン値は一定に保持される。その結果、脳下垂体前葉ゴナドトロピン分泌の生理的パターンが阻害され、ゴナドトロピン分泌の減少により排卵が抑制される。

2) 子宮内膜の性状変化による着床阻害作用²⁾

本剤の連続服用により、子宮内膜の性状が変化し、その結果、受精卵の着床が阻害される。

3) 子宮頸管粘液の変化による精子通過性阻害作用^{2,6,7)}

本剤の連続服用により、子宮頸管粘液の性状や組成の変化が起こり、子宮腔内への精子の通過性が阻害される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) デソゲストレル

① 排卵抑制作用

- a) 成熟雌ラットにおいて、デソゲストレル 1000 μ g/日で排卵は完全に抑制された。(社内資料)
- b) 成熟雌ウサギにおいて、デソゲストレル 250 μ g の単回投与で排卵は完全に抑制された⁸⁾。

② 精子通過性障害

成熟雌ウサギにおいて、偽妊娠誘発後にデソゲストレルを投与したところ、125 μ g/日で受精卵の数は減少し、さらに 500 μ g/日により卵の受精は完全に阻害された。これは頸管の精子通過性の抑制によるものと考えられる⁸⁾。

③ 着床阻害

成熟妊娠ラットにおいて、デソゲストレル 500～2000 μ g/日により、卵着床数は有意に減少した。(社内資料)

2) エチニルエストラジオール

① 排卵抑制作用

250～25,000 μ g/kg/日の範囲内で成熟雌ラットの、2,000～16,000 μ g/kg/日の範囲内で成熟雌ウサギの排卵を用量依存的に抑制した。(社内資料)

② 着床阻害

125 μ g/kg/日以上を経口投与及び 5 μ g/kg/日の用量でラットの着床阻害作用が認められた。(社内資料)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

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

デソゲストレルは投与後、肝で速やかに活性物質である 3-ケート-デソゲストレルに代謝されるので、測定は未変化体ではなく 3-ケート体を測定した。

1) 単回投与⁹⁾

健康成人女性 8 例に本剤 1 錠を単回経口投与した場合、消化管からの吸収は速やかで、3-ケート-デソゲストレル及びエチニルエストラジオールの血清中濃度は投与後約 2 時間で最高値に達する。

| | C _{max} (pmol/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (β) (hr) | AUC _{0-∞} (pmol·hr/mL) |
|---------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 3-ケート-デソゲストレル | 3.39±1.36 | 1.8±0.7 | 19.1±13.0 | 28.6±22.9 |
| エチニルエストラジオール | 0.638±0.205 | 1.69±0.96 | 20.0±12.3 | 7.0±4.12 |

n=8, mean±S.D.

2) 連続投与⁹⁾

健康成人女性 9 例に本剤 1 日 1 回 1 錠を 21 日間連続投与した場合、3-ケート-デソゲストレル及びエチニルエストラジオールの血清中濃度はほぼ 15 日目に定常状態に達し、21 日投与後のパラメータは以下のとおりである。

| | C _{max} (pmol/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (β) (hr) | AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/mL) |
|---------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| 3-ケート-デソゲストレル | 12.12±5.49 | 1.2±0.6 | 22.0±9.6 | 97.2±36.8 |
| エチニルエストラジオール | 1.18±0.32 | 1.1±0.6 | 23.7±8.8 | 11.7±3.3 |

n=9, mean±S.D.

(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

Non-compartment model

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス¹⁰⁾

3-ケト-デソゲストレル：12.13±4.71 (L/hr)

(社内資料)

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

76.1±22.5 (%)

(社内資料)

吸収部位

消化管

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

ヒト該当資料なし

<参考>

妊娠 18 日目のラット (n=3) に ³H-デソゲストレル+エチニルエストラジオール (0.05+0.01mg/kg) を経口投与したところ、胎児 1 匹当たりの分布率は投与後 2 時間では 0.03%、投与後 24 時間では 0.01%、投与後 48 時間では 0.01%未満であった。

(社内資料)

(3) 乳汁への移行性

ヒト該当資料なし

<参考>

分娩後 11 日目の哺育中ラット (n=3) に ³H-デソゲストレル+エチニルエストラジオール (0.05+0.01mg/kg) を経口投与したところ、乳汁中濃度は投与 2 時間後に最高濃度 12.24ng/mL を示した後、48 時間まで半減期 7.5 時間で消失した。投与 6 時間後には最高濃度の 66%、24 時間後には 9%、48 時間以降は 1%に減少した。

(社内資料)

(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

デソゲストレル：約 99.8% (平衡透析法)

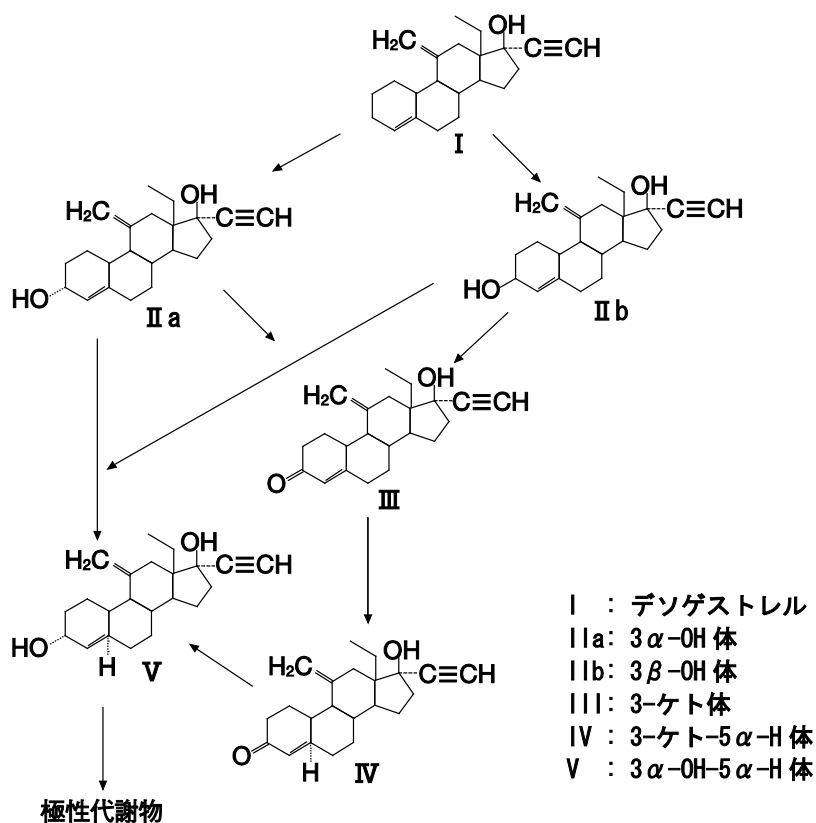
3-ケト-デソゲストレル：約 98.4% (平衡透析法)

(社内資料)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹¹⁾

デソゲストレルの代謝経路はラット、ウサギ及びヒトの *in vitro* 試験、イヌ及びヒトの血漿中・尿中に見出された代謝物を同定あるいは推定し、下図に示したように推察した。ヒトにおける主要代謝物は代謝物Ⅲ (3-ケト体) と考えられた。



(社内資料)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

デソゲストレル : CYP2C9, CYP2C19

3-ケトデソゲストレル : CYP3A4

エチニルエストラジオール : CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

デソゲストレル、エチニルエストラジオールともに尿および糞中に排泄される。

(2) 排泄率¹²⁾

健康成人女性 4 例に ³H-標識デソゲストレル 0.05mg+エチニルエストラジオール 0.05mg を単回経口投与した場合、また、同健康成人女性 4 例に非標識デソゲストレル 0.05mg+エチニルエストラジオール 0.05mg を 10 日間経口投与した後、³H-デソゲストレル 0.05mg+エチニルエストラジオール 0.05mg を単回経口投与した場合、投与後 8 日までの尿中及び糞中の放射能回収率は以下のとおりであった。
(社内資料)

| | 尿 | 糞 |
|----------|-----------|-----------|
| 単回投与 | 48.1±5.2% | 34.9±2.7% |
| 前投与後単回投与 | 45.2±6.5% | 30.9±1.7% |

n=4, mean±S.D.

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆冒頭部の注意事項とその理由

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、膣トリコモナス症、B 型肝炎等）を防止するものではないこと、これらの感染防止にはコンドームの使用が有効であることを服用者に十分に説明すること。なお、必要に応じ、性感染症検査の実施を考慮すること。

(解説)

経口避妊剤共通の注意事項。

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

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
- 2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.8-8.10 参照]
- 2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.8、8.10 参照]
- 2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 [血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。] [11.1.1 参照]
- 2.5 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者 [心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [8.6、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照]
- 2.6 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者 [前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。] [11.1.1 参照]
- 2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [9.1.9、11.1.1 参照]
- 2.8 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病網膜症等） [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [11.1.1 参照]
- 2.9 血栓性素因のある女性 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [11.1.1 参照]
- 2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。] [11.1.1 参照]
- 2.11 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者 [血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。] [8.5、11.1.1 参照]
- 2.12 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.13 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]
- 2.14 脂質代謝異常のある患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。] [11.1.1 参照]
- 2.15 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く） [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。] [9.1.10、11.1.1 参照]
- 2.16 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者 [症状が再発するおそれがある。]
- 2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4.1、9.4.3、9.5.1 参照]
- 2.19 授乳婦 [9.6 参照]
- 2.20 骨成長が終了していない可能性がある女性 [骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

(解説)

- 2.1 経口避妊剤共通の注意事項である。一般的な使用上の注意の記載に準じた。
- 2.2 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）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。乳癌や子宮頸癌等の増殖に対して、エストロゲンは明らかな促進効果を示すことが知られている。このため、エストロゲン依存性悪性腫瘍及びその疑いのある患者にエストロゲンを含む本剤が投与されると腫瘍の増強を招くおそれがあるので、投与は避けること。
- 2.3 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）の使用上の注意を基に記載した。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。したがって、異常性器出血がある場合には、診断が確定するまで、投与は避けること。
- 2.4 外国の添付文書及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。
外国の疫学的調査の結果では経口避妊剤の服用が静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに経口避妊剤の服用により血液凝固因子の亢進や血液線溶系因子が抑制されるとの報告がある。
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・卵胞ホルモン剤（治療用）でこれらの副作用症例が報告されている。よって上記疾患を合併又は既往としている場合はもともと血液凝固能が亢進している可能性があり、これらの患者が経口避妊剤を服用すれば血栓症が発現する危険性があるので投与は避けること。
なお、上記疾患発症の危険性には年齢と喫煙本数が明らかに関連している。
- 2.5 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）の使用上の注意を基に記載した。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（図）。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。

FDA 添付文書ガイダンスでは警告の項に下記のように記載されている。

リスクは加齢とヘビースモーキング（1日15本以上）により増加し、35歳以上の女性で特に顕著である。経口避妊薬を使用する女性には禁煙を強くすすめること。

以上のことから、経口避妊剤による血栓症等の重篤な心血管系副作用の危険性を増大させる要因として、「35歳以上」、「喫煙者（1日15本以上）」が考えられるので、経口避妊剤を服用する人には禁煙させることが望まれる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

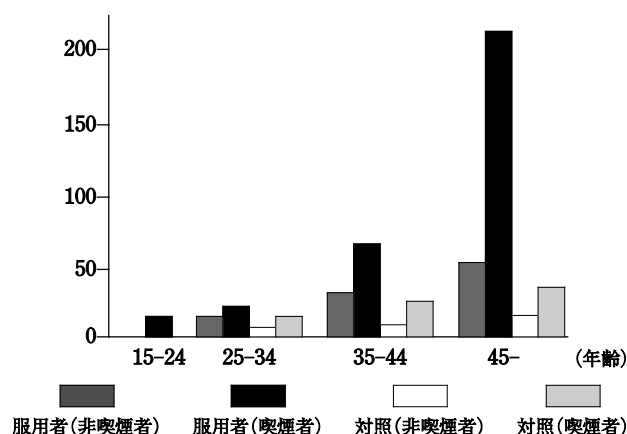


図 循環器系疾患による死亡率（10万女性当たり）

Layde, PM et al. : Lancet, 8219 : 541-546, 1981

2.6 FDA 添付文書ガイダンスを基に記載した。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り、片頭痛の患者が経口避妊剤を服用する場合は注意が必要である。

片頭痛は、前兆のあるものと、前兆のないものに大きく分けられる。前兆のある片頭痛は、前兆のない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告がある。

以上のような知見から、前兆を伴う片頭痛の患者を「禁忌」に、前兆を伴わない片頭痛の患者を「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」とした。

2.7 FDA 添付文書ガイダンスを基に記載した。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り、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。

以上のような知見から、肺高血圧症また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を「禁忌」に、心臓弁膜症の患者を「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」とした。

2.8 FDA 添付文書ガイダンスを基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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。

2.9 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。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。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、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およ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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2.10 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。

したがって、このような患者には投与を避ける必要があると考えられる。

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

外国において経口避妊剤を 6 カ月間服用後中止し、服用前、服用 6 カ月目（中止時点）、中止後 1、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。

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、手術後の血液凝固能・線溶能の異常は 2 週間ではほぼ正常閾値内に改善すると考えられている。

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。

以上のことから手術を予定している場合および手術後や分娩後に、直ぐに経口避妊剤を服用することは避ける必要がある。

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

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）の比較的短期間の服用により黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が引き起こされたとの国内症例報告がある。

したがって、肝障害患者に投与すると更に症状が悪化するおそれがあるので投与は避けること。

2.13 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。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、良性肝腫瘍および悪性肝腫瘍のリスクが上昇したとの報告もある。したがって、肝腫瘍のある患者さんに投与するとさらに症状が悪化することが考えられるので投与は避けること。

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

外国においては経口避妊剤服用者と高コレステロール血症、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。また、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いる。

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、脂質系検査値を検討した結果、総コレステロールおよびトリグリセライドいずれも若干の増加は見られたが、正常範囲内の変動であり、臨床的に問題となるものはなかった（表）。なお、コレステロールの分画およびリポ蛋白において、HDL コレステロールは上昇し、LDL コレステロールは下降した。

しかしながら、これらは血栓症、特に心筋梗塞の発症リスクに関連するとの報告もあるので、このような患者への投与は避けること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 一般臨床検査値の変化

| 項目 | 服用前 | 6周期 | 12周期 | 24周期 |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 総コレステロール (mg/dL) 症例数 | 176.0±1.19 787 | 183.9±1.26 608 | 184.1±1.46 476 | 185.3±2.70 114 |
| 総トリグリセライド (mg/dL) 症例数 | 97.6±3.34 410 | 122.4±3.22 309 | 129.9±5.51 240 | 124.9±8.12 66 |

平均±S.E.

水野正彦ほか：産科と婦人科, 57 : 2507-2532, 1990

2.15 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

FDA 添付文書ガイダンスでは、経口避妊剤の使用により心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中等の重篤な疾患の危険性が増大し、高血圧等の危険因子の存在下では、これらの疾患の罹患および死亡のリスクは有意に高くなるとされている。

WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、高血圧の既往により上昇すると報告されている。高血圧の既往のある患者の静脈血栓症のリスクは 0.95 倍（ヨーロッパ）、1.82 倍（発展途上国）であると報告されている。

高血圧は、各種循環器系疾患を引き起こす原因の 1 つであるので、中等度以上の高血圧の患者への投与は避け、軽度の高血圧患者に投与する場合には定期的に血圧を測定するなどの観察が必要である。

2.16 外国の添付文書およ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。

したがって、耳硬化症の患者への投与は避けること。

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

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%）は妊娠期間中にそう痒感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告がある。

外国で 50 例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊剤服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した 42 名の経産婦がおり、このうち 27 名（64%）は妊娠中にそう痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている。

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。したがって、妊娠中に黄疸、そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往を有する女性には、再発することがあるので、投与は避けること。

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

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、妊婦は適応外だが、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（使用上の注意等）に関する項目

2.19 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およ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 0.050mg を含有する経口避妊剤を服用した母親で 1 日の乳汁摂取量を 600mL とすると、乳児には概ね 10ng/日のエチニルエストラジオールが移行することになり、これは母親が服用した量の 0.02%に相当するとの報告があるため、経口避妊剤以外の避妊法をすすめるなど適切な指導を行う必要がある。

2.20 経口避妊剤共通の注意事項である。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ので、思春期前の女性への投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

緊急対応を要する血栓症の主な症状

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

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

8.2 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [11.1.1 参照]

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

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

8.4 本剤服用者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 [11.1.1 参照]

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

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

8.6 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が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]

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 ヶ月毎の検診を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.8 本剤投与開始前及び投与中は、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.2 参照]
- 8.9 乳癌の検査は、服用者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4 参照]
- 8.10 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、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。[2.2、2.3 参照]

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

8.1～8.5 本剤では、販売開始時より「血栓症」に対する注意喚起を行ってきたが、平成26年2月18日付薬食安通知に基づき、本剤を含めた経口避妊剤及びEP製剤（黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤）に対して、以下の点を追記し、更なる注意喚起を実施する事を目的として改訂を行った。

「重要な基本的注意」の項

- ・リスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれる事があること
- ・緊急対応を要する血栓症の主な症状と処置
- ・血栓症が疑われる症状と処置
- ・血栓症のリスクが高まる状態が認められる場合の処置
- ・本剤服用者への説明が必要な事項
- ・本剤服用中に手術を受ける場合の注意点

8.6 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。「2. 禁忌 2.5」を参照。

8.7 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。

経口避妊剤の投与にあたっては、問診等により服用者の病歴調査を行い、それに基づいて、必要な診察および臨床検査を実施する。特に経口避妊剤に対する明らかな危険因子（禁忌、慎重投与の女性又は患者）をもつ場合には、状況を確認するために十分なチェックが必要である。

また、服用者向け情報提供資料、服用者向け情報提供資料（解説編）には糖尿病又はその疑いのある人が定期的に血糖値等の検査を受ける必要性について反映している。

8.8 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）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

子宮筋腫を有する女性に対して本剤を投与するにあたっては、投与開始前及び投与中に器質的疾患の有無及び状態を把握し、慎重に投与することが重要であると考えられたことから、投与期間にかかわらず、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に骨盤内臓器の検査を実施すべきと考え、「8. 重要な基本的注意」の検査の項の記載を改訂した。

本剤の投与中は、6ヵ月毎に検診（血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査）を、また、本剤の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する事が望ましい。

外国の疫学調査結果より、経口避妊剤服用により血栓症、乳癌および子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告があり、安全に服用するためには病歴調査および定期検診が重要である。

注) 血栓症については「2. 禁忌 2.4」の項を参照。

乳癌、子宮頸癌については「15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.2」の項を参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.9 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

乳癌の危険因子をより回避する対策として自己検診の実施が重要なので、その指導も必要と考え設定した。「9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」も参照のこと。

8.10 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。本剤の国内での臨床試験において、不正性器出血の発現率は、第1周期目で約14%認められたが、周期を重ねるに従い減少がみられた（図）。

しかしながら、長期間不正性器出血が持続する場合には、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられる。外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告があるため、腔細胞診等で子宮頸癌等による出血でないか確認する必要がある。

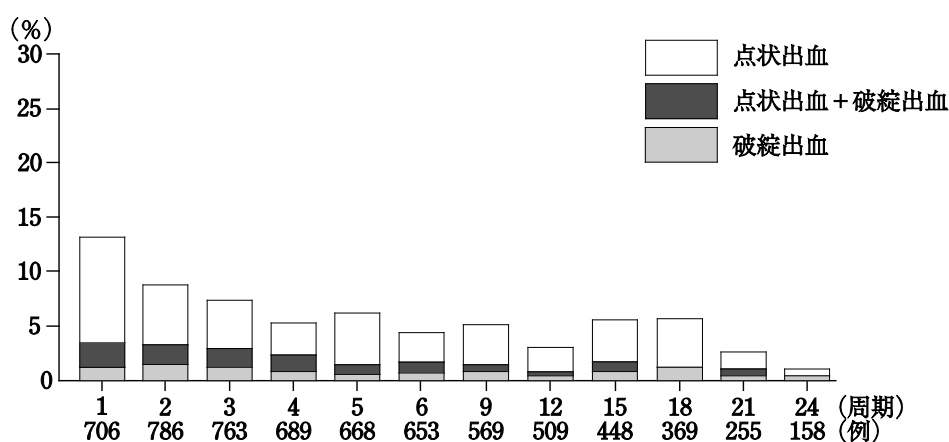


図 不正出血発現頻度の変化

水野正彦ほか：産科と婦人科 57：2507-2532, 1990

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]

9.1.2 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。[8.8 参照]

9.1.3 乳癌の既往歴のある女性

乳癌が再発するおそれがある。[8.9 参照]

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性

定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.9 参照]

9.1.5 喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[2.5、8.6、11.1.1 参照]

9.1.6 肥満の女性

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ女性

血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

9.1.8 前兆を伴わない片頭痛の患者

脳血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.9 心臓弁膜症の患者（ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと）
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。〔2.7、11.1.1 参照〕
- 9.1.10 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。〔2.15、11.1.1 参照〕
- 9.1.11 耐糖能の低下している女性（糖尿病患者及び耐糖能異常の女性）
十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。
- 9.1.12 ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。
- 9.1.13 心疾患又はその既往歴のある患者
ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。
- 9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。
- 9.1.15 テタニーのある患者
症状が増悪することがある。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.1.1 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）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

一般に血栓症等の心血管系障害が発生するリスクは年齢とともに上昇するとされている。外国で経口避妊剤を服用していない女性 10 万人あたりの心筋梗塞による死亡数は 30-39 歳で 1.9 人であるのに対し、40-44 歳では 11.7 と推定されるとの報告がある。したがって、40 歳以上の女性に対しては心血管系の障害の発生を十分考慮し慎重に投与する必要がある。

9.1.2 経口避妊剤共通の注意事項である。

子宮筋腫を基礎疾患として有する症例での安全性に関して、臨床上重大となるような問題は認められなかったこと、WHO ガイドラインで子宮筋腫のある女性に対する経口避妊剤の制限をしていないこと、国内ガイドラインで「経口避妊薬が子宮筋腫を増悪させるというエビデンスがない」と注釈されていること、定期的に検査を行い有害事象の発現状況も考慮して投与継続の判断がなされる限り子宮筋腫を一律に投与制限する必要は低いと考えられたことから、『子宮筋腫』を【禁忌】欄から「慎重投与（2011 年 6 月の添付文書改訂時）」欄（2019 年 10 月時「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴のある患者」）へ移項した。

また、【禁忌】欄の悪性腫瘍は『エストロゲン依存性悪性腫瘍』と明示した。あわせて、例示として『乳癌』、『子宮体癌』を記載し、「子宮体癌」の記載を、より一般的な用語である「子宮内膜癌」へと変更し、記載を整備した。

9.1.3 経口避妊剤共通の注意事項である。

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。

「15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報. 15.1.2」参照

9.1.4 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。

一般に未婚者、寡産婦、高年齢初産の既往のある人、分娩しても授乳しなかった場合に乳癌が多いとされている。家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、その子供に高率に乳癌が発症するといわれている。また、現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘍が大部分を占めるのでその腫瘍の初発時期、症状を聞くことが重要であると考えられるとの報告もある。

9.1.5 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。「2. 禁忌 2.5」を参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.6 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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/m²以下の女性に対し、BMI25kg/m²を超える女性の静脈血栓症のリスクは 1.52 倍（ヨーロッパ）、1.63 倍（発展途上国）となると報告されている（表）。

表 BMI 別の経口避妊剤使用と VTE 発症のオッズ比
(BMI ≤ 25kg/m² の非服用者の危険度を 1.00 とした場合の割合)

| 地 域 | ヨーロッパ | | ヨーロッパ以外 | |
|-------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | ≤25 | >25 | ≤25 | >25 |
| 非服用者 (95%信頼区間) | 1.00 | 1.52 (1.06–2.19) | 1.00 | 1.63 (1.21–2.19) |
| 服用者 (95%信頼区間) | 3.91 (2.76–5.54) | 7.01 (4.65–10.59) | 3.33 (2.33–4.75) | 9.44 (5.30–16.82) |

BMI=体重 (kg) / 身長 (m)² (参考) 肥満: 30 ≤ BMI, 太りすぎ: 25 ≤ BMI < 30, 正常: BMI < 25
WHO: Lancet, 346: 1575–1582, 1995

9.1.7 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。血栓症の家族歴のある女性はない女性に比し、深部静脈血栓症のリスクが 2.9 倍と報告されている。さらに経口避妊剤服用によりそのリスクが上昇するとの報告がある。

9.1.8 FDA 添付文書ガイダンスを基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

禁忌の項にも記載しているが、経口避妊剤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、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告がある。

以上のような知見から、前兆を伴う片頭痛の患者を「禁忌」に、前兆を伴わない片頭痛の患者を「9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」とした。

9.1.9 FDA 添付文書ガイダンスを基に記載した。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なので、そのような患者が経口避妊薬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。

以上のような知見から、肺高血圧症また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を「禁忌」に、心臓弁膜症の患者を「9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」とした。

9.1.10 外国の添付文書および国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、妊娠中の高血圧の既往により上昇すると報告されている。妊娠中の高血圧の既往のある患者のリスクは 1.66 倍（ヨーロッパ）、1.16 倍（発展途上国）であると報告されている。

9.1.11 外国の添付文書および国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。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、血糖については投与前後において有意差はなかった。

一方、外国において経口避妊剤はインスリン感受性を 30～40%低下させるとの報告がある。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。75 μ g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。プロゲステロゲンは、インスリン分泌を促進しインスリン抵抗性を発現させるが、この作用はプロゲステロゲンの種類により異なる。しかし、糖尿病以外の女性では、経口避妊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、糖尿病および耐糖能異常の女性に経口避妊薬を使用する場合は、投与期間を通じて慎重に観察を行う。

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

- 9.1.12 外国の添付文書および国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。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。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。

[ポルフィリン症とは]

ヘム合成阻害の一群。この疾患では、ヘム生合成経路の酵素活性が部分的に又はほとんど完全に欠損している。ポルフィリン又はその前駆体（例： δ -アミノレブリン酸 [ALA]，ポルフォビリノーゲン [PBG]）の濃度が異常に高値であったり、組織に蓄積されたり、尿や糞便中に排泄されたりする。代表的なものは晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）であり、長期にわたる大量のアルコール摂取、エストロゲン摂取により肝障害を来す場合と遺伝的な場合とがある。顔、手背などの露出部位に水疱を生じ、癬痕、色素沈着を残す。同時に顔面の多毛がみられる。他に急性間歇性ポルフィリン症（AIP）、異型ポルフィリン症（VP）などがある。

- 9.1.13 外国の添付文書および国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。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。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。

したがって、このような患者に本剤を投与すると症状が悪化することが考えられるので慎重に投与すること。

- 9.1.14 外国の添付文書および国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。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。また、9.1.13同様、経口避妊剤を服用することにより体液の貯留傾向がみられるため、症状が悪化する可能性が考えられる。

したがって、本症の患者に本剤を投与する際には注意が必要である。

- 9.1.15 外国の添付文書および国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。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。

したがって、本症の患者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）

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。 [2.12 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。

（解説）

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）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 本剤の投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。 [2.18、9.5.1 参照]

9.4.2 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること。

9.4.3 服用中に消退出血が2周期連続して発生しなかった場合、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。 [2.18、9.5.1 参照]

9.4.4 本剤の服用を中止して妊娠を希望する場合には、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.4.1 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。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女性」は禁忌とされている。

経口避妊剤服用前のチェック事項として、問診、内診、および必要であれば免疫学的妊娠診断により妊娠していないことを確認することが重要と考えられる。

9.4.2 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

一般的に、激しい下痢、嘔吐により経口剤の成分の吸収が阻害され、その薬剤の効果が減弱することから、経口避妊剤においても避妊効果が損なわれる可能性が高くなると考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

外国において、経口避妊剤を正しく服用していたにもかかわらず避妊に失敗し妊娠した 163 例について調査した結果、避妊に失敗した因子として、下痢、嘔吐が大きく関与しており、少なくともその一方が関与していた妊娠例は 56 例（34%）であったと報告されている。

以上のことから本剤服用中に激しい下痢又は嘔吐が生じた場合には、妊娠する可能性があるため他の避妊法を併用させる必要がある。

9.4.3 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

本剤の国内での臨床試験では、7 日間の休薬期間中に消退出血が確認された（図）。

また、正しく服用している場合でも、1%以下ではあるが消退出血がないことも確認されている（表）。消退出血欠如の発生する原因として、子宮内膜の肥厚が不十分のためと考えられるが、妊娠による可能性も考えられる。

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

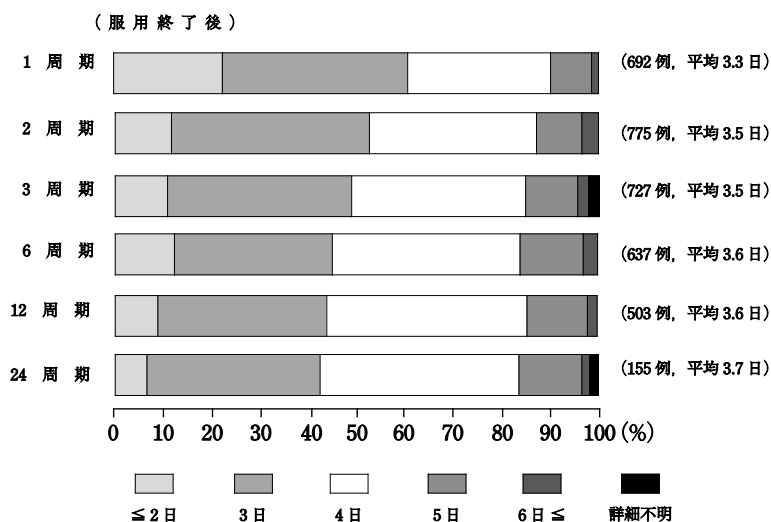


図 消退出血発来日（新規+継続例）

水野正彦ほか：産科と婦人科，57：2507-2532，1990

表 消退出血欠如発現頻度（%）

| 周期 | 評価症例数 | 欠如発現例 | 不正出血継続例* |
|----|-------|----------|----------|
| 1 | 701 | 1 (0.14) | 8 (1.14) |
| 3 | 757 | 4 (0.53) | 6 (0.79) |
| 6 | 649 | 4 (0.62) | 8 (1.23) |
| 12 | 505 | 1 (0.20) | 1 (0.20) |
| 24 | 155 | 0 (0.00) | 0 (0.00) |

*：服用中の不正出血が休薬期間にまで継続したため、休薬期間中に出血は認められるものの、その出血を消退出血と判定できなかったもの。

水野正彦ほか：産科と婦人科，57：2507-2532，1990

9.4.4 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ない。ピル服用を中止して妊娠を希望する女性は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましい。ピル服用中止後まもなく妊娠が成立した場合でも、新生児に先天異常の増加はみられないようである。」との記載があり、経口避妊剤服用中止後の妊娠は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましいとされている。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

9.5.2 卵胞ホルモン製剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。
また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.5.1 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）の使用上の注意を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。（「2. 禁忌 2.18」を参照。）

9.5.2 国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意を基に記載した。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を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮および子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。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）

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）の使用上の注意を基に記載した。また、外国において、乳汁中に移行により黄疸、乳房腫大を発現したとの報告があることから、これら具体的症状を記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。（「2. 禁忌 2.19」を参照。）

(7) 小児等

設定されていない

（解説）

「2. 禁忌 2.20」参照

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の成分であるデソゲストレルは、主に肝代謝酵素 CYP2C9、CYP2C19 に、その活性代謝物である 3-ケトデソゲストレルは CYP3A4 により代謝される。また、本剤の成分であるエチニルエストラジオールは、主に CYP3A4 により代謝される。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|--|--|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール | これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。 | 本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。 |
| 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增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 | | 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。 |
| テルピナフィン塩酸塩 | 黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。 | 機序不明 |
| Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等 | これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。 | これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を増強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ことがある。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増強させると考えられる。 |
| ラモトリギン | 経口避妊剤との併用でラモトリギンの血中濃度が減少したとの報告があるので、ラモトリギン維持用量投与中に本剤を投与開始又は中止する場合は、ラモトリギンの用量調節を考慮すること。 | 肝におけるラモトリギンのグルクロン酸抱合が促進される。 |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| 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 感染症治療薬 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 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。 |
| エファビレンツ | | デソゲストレルの活性代謝物であるエトノゲストレルの血中濃度が低下する。 |
| 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。 |
| HCV 感染症治療薬 アスナプレビル | 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。 |
| グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル | ALT 上昇のリスクが増加するおそれがある。 | 機序不明 |
| フルコナゾール イトラコナゾール | 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。 |
| 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。 |

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）

本剤では、販売開始時より「血栓症」に対する注意喚起を行ってきたが、平成26年2月18日付薬食安通知に基づき、本剤を含めた経口避妊剤及びEP製剤（黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤）に対して、以下の点を追記し、更なる注意喚起を実施する事を目的として改訂した。

・血栓症の症状

・症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止すること。

ふくらはぎの急激な痛み・むくみ、手足のしびれ、鋭い胸の痛み、突然の息切れ、胸部の押しつぶされるような痛み、激しい頭痛、めまい、失神、視覚・言語障害（目のかすみ、舌のもつれ）等が初期症状として考えられる。、血栓症は生命に関わる経過をたどることがある。緊急対応を要する血栓症の症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、緊急医療機関を受診する事。また、血栓症が疑われる症状・血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態等）が認められた場合には、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し、医師等に相談するよう投与開始時及び投与継続時に説明すること。本剤の処方医以外の医療機関を受診する際には、血栓症を念頭においた診察をうけられるようにするために、本剤の使用を医師に告知するよう患者に説明すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|------|--|---------------|
| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | | 発疹 | |
| 眼 | | 視力障害 | 網膜血流障害による視力障害 |
| 肝臓 | | 肝機能異常、AST上昇、ALT上昇 | 黄疸 |
| 代謝 | | ナトリウムや体液の貯留による浮腫、体重増加 | |
| 生殖系 | | 不正性器出血（破綻出血、点状出血）、帯下、月経過多、月経痛、性交痛、リビドー減退 | |
| 乳房 | 乳房痛 | 乳房緊満（感） | 乳汁漏出 |
| 循環器 | | 期外収縮、血圧上昇、動悸 | |
| 消化器 | 悪心 | 嘔吐、下痢、腹痛、便秘、食欲減退、胸やけ、腹部膨満感 | |
| 呼吸器 | | 咽頭痛、咳嗽 | |
| 精神神経系 | 頭痛 | めまい、眠気 | 抑うつ、いらいら感、片頭痛 |
| 皮膚 | | ざ瘡、湿疹、そう痒感、色素沈着 ^{注)} 、紅斑 | 脱毛、血管性浮腫 |
| 筋骨格 | | 腰痛、下肢痛、肩こり、手指のこわばり | |
| その他 | | 倦怠感、口渇、顔面浮腫、胸痛、白血球減少、アルドステロン上昇 | |

注) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

(解説)

国内の承認時までの臨床試験と市販後の使用成績調査結果を副作用発現状況の概要として記載した。また、承認時までの臨床試験において認められていない症状については、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）の使用上の注意を基に記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

マーベロン®21/28 の再審査終了時の副作用発現状況一覧（臨床検査値変動を含む）^{注1}

| 対 象 \ 時 期 | 承認時までの状況 | 使用成績調査 | 合計 |
|--|----------|--------|--------|
| 調 査 施 設 数 ① | 114 | 270 | 380 |
| 調 査 症 例 数 ② | 1,011 | 2,932 | 3,943 |
| 副 作 用 等 の 発 現 症 例 数 ③ | 258 | 707 | 965 |
| 副 作 用 等 の 発 現 件 数 ④ | 442 | 1,089 | 1,531 |
| 副 作 用 等 の 発 現 症 例 率 (③ / ② × 100) (%) | 25.52% | 24.11% | 24.47% |

| 副作用等の種類 ^{注2} | 副作用等の種類別発現症例（件数）率（%） | | |
|--------------------------------|----------------------|-----------|-----------|
| | 承認時までの状況 | 使用成績調査 | 合計 |
| 感染症および寄生虫症 | - | 12 (0.41) | 12 (0.30) |
| 虫垂炎 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 膀胱炎 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 鼻咽頭炎 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 尿道炎 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 膣感染 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 外陰部炎 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 外陰部膣カンジダ症 | - | 5 (0.17) | 5 (0.13) |
| 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） | - | 7 (0.24) | 7 (0.18) |
| 子宮平滑筋腫 | - | 7 (0.24) | 7 (0.18) |
| 血液およびリンパ系障害 | - | 7 (0.24) | 7 (0.18) |
| 貧血 | - | 5 (0.17) | 5 (0.13) |
| 鉄欠乏性貧血 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 血小板増加症 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (0.40) | 8 (0.27) | 12 (0.30) |
| 高コレステロール血症 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 高トリグリセリド血症 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 肥満 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 脂質異常症 | - | 3 (0.10) | 3 (0.08) |
| 食欲減退 | 4 (0.40) | - | 4 (0.10) |
| 高脂血症 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 精神障害 | 2 (0.20) | 24 (0.82) | 26 (0.66) |
| 不安 | - | 3 (0.10) | 3 (0.08) |
| 抑うつ気分 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| うつ病 | - | 8 (0.27) | 8 (0.20) |
| 不快気分 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 初期不眠症 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 不眠症 | - | 6 (0.20) | 6 (0.15) |
| リビドー減退 | 2 (0.20) | 2 (0.07) | 4 (0.10) |
| 気分変化 | - | 6 (0.20) | 6 (0.15) |
| 精神障害 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | | | |
|---------------|-------------|------------|------------|
| 神経系障害 | 64 (6.33) | 146 (4.98) | 210 (5.33) |
| 浮動性めまい | 7 (0.69) | 12 (0.41) | 19 (0.48) |
| 体位性めまい | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 構語障害 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 頭部不快感 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 頭痛 | 59 (5.84) | 122 (4.16) | 181 (4.59) |
| 感覚鈍麻 | - | 9 (0.31) | 9 (0.23) |
| 片頭痛 | - | 5 (0.17) | 5 (0.13) |
| 傾眠 | 3 (0.30) | 4 (0.14) | 7 (0.18) |
| 眼障害 | 1 (0.10) | 3 (0.10) | 4 (0.10) |
| 眼痛 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 眼瞼浮腫 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 網膜出血 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 視力障害 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 耳および迷路障害 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 聴覚障害 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 心臓障害 | 5 (0.49) | 4 (0.14) | 9 (0.23) |
| 期外収縮 | 3 (0.30) | - | 3 (0.08) |
| 動悸 | 2 (0.20) | 4 (0.14) | 6 (0.15) |
| 血管障害 | - | 11 (0.38) | 11 (0.28) |
| 高血圧 | - | 9 (0.31) | 9 (0.23) |
| 血栓性静脈炎 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 血栓症 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.20) | 6 (0.20) | 8 (0.20) |
| 咳嗽 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 呼吸困難 | - | 3 (0.10) | 3 (0.08) |
| 肺塞栓症 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 上気道の炎症 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 胃腸障害 | 141 (13.95) | 198 (6.75) | 339 (8.60) |
| 腹部不快感 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 腹部膨満 | 1 (0.10) | 1 (0.03) | 2 (0.05) |
| 腹痛 | 10 (0.99) | 2 (0.07) | 12 (0.30) |
| 下腹部痛 | - | 4 (0.14) | 4 (0.10) |
| 上腹部痛 | - | 7 (0.24) | 7 (0.18) |
| 便秘 | 4 (0.40) | 4 (0.14) | 8 (0.20) |
| 下痢 | 11 (1.09) | 3 (0.10) | 14 (0.36) |
| 消化不良 | 2 (0.20) | 1 (0.03) | 3 (0.08) |
| 腸炎 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 胃潰瘍 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 胃炎 | - | 4 (0.14) | 4 (0.10) |
| 胃食道逆流性疾患 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 消化器痛 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 悪心 | 119 (11.77) | 163 (5.56) | 282 (7.15) |
| 逆流性食道炎 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 口内炎 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 歯痛 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 嘔吐 | 23 (2.27) | 33 (1.13) | 56 (1.42) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | | | |
|---------------|-------------|-------------|-------------|
| 肝胆道系障害 | 2 (0.20) | 5 (0.17) | 7 (0.18) |
| 肝機能異常 | 2 (0.20) | 5 (0.17) | 7 (0.18) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (1.29) | 24 (0.82) | 37 (0.94) |
| ざ瘡 | 3 (0.30) | 9 (0.31) | 12 (0.30) |
| 脱毛症 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 円形脱毛症 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 冷汗 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| アレルギー性皮膚炎 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 薬疹 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 皮膚乾燥 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 湿疹 | 3 (0.30) | 6 (0.20) | 9 (0.23) |
| 紅斑 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 手掌紅斑 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| そう痒症 | 3 (0.30) | 1 (0.03) | 4 (0.10) |
| 発疹 | 2 (0.20) | - | 2 (0.05) |
| 蕁麻疹 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 色素沈着障害 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 (0.89) | 17 (0.58) | 26 (0.66) |
| 関節痛 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 背部痛 | 6 (0.59) | 4 (0.14) | 10 (0.25) |
| 筋痙縮 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 筋肉痛 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 四肢痛 | 1 (0.10) | 7 (0.24) | 8 (0.20) |
| 筋骨格硬直 | 2 (0.20) | 1 (0.03) | 3 (0.08) |
| 四肢不快感 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 生殖系および乳房障害 | 116 (11.47) | 415 (14.15) | 531 (13.47) |
| 乳房痛 | 85 (8.41) | 86 (2.93) | 171 (4.34) |
| 子宮頸部上皮異形成 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 月経困難症 | 1 (0.10) | 15 (0.51) | 16 (0.41) |
| 性交困難 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 子宮内膜症 | - | 5 (0.17) | 5 (0.13) |
| 月経過多 | 1 (0.10) | 75 (2.56) | 76 (1.93) |
| 不規則月経 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 不正子宮出血 | 24 (2.37) | 258 (8.80) | 282 (7.15) |
| 月経前症候群 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 膣分泌物 | 4 (0.40) | - | 4 (0.10) |
| 乳房不快感 | 1 (0.10) | 11 (0.38) | 12 (0.30) |
| 出血性卵巣嚢胞 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 女性の性的興奮障害 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 性交出血 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 異常消退出血 | - | 6 (0.20) | 6 (0.15) |
| 全身障害および投与局所様態 | 25 (2.47) | 46 (1.57) | 71 (1.80) |
| 無力症 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 胸痛 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 顔面浮腫 | 2 (0.20) | - | 2 (0.05) |
| 疲労 | 1 (0.10) | 2 (0.07) | 3 (0.08) |
| 異常感 | - | 4 (0.14) | 4 (0.10) |
| 熱感 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 倦怠感 | 12 (1.19) | 15 (0.51) | 27 (0.68) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | | | |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| 浮腫 | 9 (0.89) | 16 (0.55) | 25 (0.63) |
| 末梢性浮腫 | - | 10 (0.34) | 10 (0.25) |
| 発熱 | - | 3 (0.10) | 3 (0.08) |
| 口渇 | 2 (0.20) | - | 2 (0.05) |
| 臨床検査 | 18 (1.78) | 35 (1.19) | 53 (1.34) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.20) | 2 (0.07) | 4 (0.10) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.20) | 2 (0.07) | 4 (0.10) |
| 子宮頸部生検異常 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 血中アルドステロン増加 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| 血中コレステロール増加 | - | 4 (0.14) | 4 (0.10) |
| 血中ブドウ糖減少 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 血中ブドウ糖増加 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 血圧上昇 | 4 (0.40) | 2 (0.07) | 6 (0.15) |
| 血中トリグリセリド増加 | - | 5 (0.17) | 5 (0.13) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| ヘマトクリット増加 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| ヘモグロビン増加 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| C型肝炎抗体陽性 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 血小板凝集亢進 | - | 2 (0.07) | 2 (0.05) |
| 血小板数減少 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 総蛋白減少 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 赤血球数減少 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 赤血球数増加 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 子宮頸部スミア異常 | - | 4 (0.14) | 4 (0.10) |
| 甲状腺機能検査異常 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 体重減少 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |
| 体重増加 | 10 (0.99) | 9 (0.31) | 19 (0.48) |
| 白血球数減少 | 1 (0.10) | - | 1 (0.03) |
| アンチトロンビン I I I 減少 | - | 1 (0.03) | 1 (0.03) |

注 1) 本集計に際しては、マーベロン®21/マーベロン®28 との因果関係が否定できない副作用を集計した。

注 2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.12.1)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) を記載した。

<参考文献>

承認時データ

- 1) 水野正彦ほか：産科と婦人科，57：2507-2532，1990
- 2) 高木繁夫ほか：基礎と臨床，25：2807-2816，1991
- 3) 水野正彦ほか：産科と婦人科，59：149-159，1992

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白（コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、総 T₃、総 T₄の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

（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。

〔コルチゾール〕

経口避妊剤に含まれるエチニルエストラジオールの作用により総コルチゾールが有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのコルチコイド結合型グロブリン（CBG）の合成が促進され、この上昇した CBG にコルチゾールが結合し、総コルチゾールが有意に上昇するためと考えられている。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。

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

〔T₃、T₄：甲状腺機能〕

甲状腺ホルモンである総 T₃ および総 T₄ についても、コルチゾールと同様にエチニルエストラジオールの作用により有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのサイロキシン結合型グロブリン（TBG）の合成が促進され、結合型 T₃ 並びに T₄ が有意に上昇するため、これらの上昇に関しても、コルチゾールと同様、妊娠時に認められている。

国内臨床試験においても経口避妊剤服用中に総 T₃ および総 T₄ は有意に上昇するものの、服用終了後は速やかに服用前値に復し、これに起因する異常所見は認められていない。

以上のことから総コルチゾール、総 T₃、総 T₄ については、検査値の変動はみられるものの特に臨床問題はないと考えられる。しかし経口避妊剤服用者の臨床検査値を実施する場合には、この変化を認識しておく必要がある。

10. 過量投与

設定されていない

（解説）

本剤の過量服用による事故の報告はない。

<類薬（中高用量のプロゲステロン及びエストロゲンの配合剤）の過量服用>

症 状：幼小児が誤って数錠内服した程度ではほとんど無症状であると考えられる。悪心、嘔吐、頭痛、のぼせ感、子宮の不正出血・点状出血など。（極めて大量であると肝障害、血栓症などが現れることがある）

参考症例：プロゲステロン及びエストロゲンの配合剤を 1～6 才の小児が誤ってプロゲステロン量として 60～400mg 服用した症例があり、嘔吐以外に中毒の徴候を認めなかった。

処 置：本剤に特異的の処置法は知られていない。一般的な中毒の処置を行う。

（参考）吉村正一郎ほか：急性中毒情報ファイル第 2 版廣川書店（1988）

Picchioni, A.L. et al. : Am. J. Hosp. Pharm. 22, 486 (1965)

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が併発することがある。

(解説)

PTPシートの誤飲防止対策のためのPTP製剤に共通の注意事項である。（平成8年3月27日付日薬連発第240号）

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 外国での疫学調査の結果、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。また、1995年～1996年にデソゲストレルを含む経口避妊剤はレボノルゲストレル等の経口避妊剤に比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告（レボノルゲストレル等の経口避妊剤による静脈血栓症の患者が1年間で1万人当たり1人であるのに対してデソゲストレルを含む経口避妊剤では2人になる）がある。ちなみに、妊娠による静脈血栓の発症は1年間で1万人当たり6人といわれている。[5.1参照]
- 15.1.2 外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。
- 15.1.3 外国で、経口避妊剤を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。
- 15.1.4 外国で、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。
- 15.1.5 外国で、経口避妊剤の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

(解説)

* (解説)の番号は添付文書の項番号に対応

15.1.1 外国での疫学調査結果および外国の使用上の注意に基づき記載した。

前段は、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倍と報告しており、また、Spitzerらは4.0倍と報告している。さらに2001年9月に欧州規制当局（EMA）の委員会であるCPMP（Committee for Proprietary Medicinal Products）が「経口避妊剤を初めて服用する最初の1年間の静脈血栓症のリスクが最も高い」という記載を医師向け情報に追加するよう勧告している。

また、1995年12月から1996年1月にかけて、「第三世代経口避妊剤は第二世代経口避妊剤に比べて静脈血栓症の危険度が約1.5～2.4倍高いことが示唆される」という4件の疫学的研究の結果が公表され、英国とドイツ、ノルウェーでは第三世代経口避妊剤の使用を制限する措置が講じられた。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

しかしその後の検討により、これらの結果は「処方バイアス：心血管系のリスクのある女性（例えば高血圧や血栓症の既往、血栓症の家族歴、その他の血栓症危険因子のある女性）に対しては、第二世代経口避妊剤より安全であると考えられている第三世代経口避妊剤が処方されていたこと」や、「健康服用者効果：発売時期の古い第二世代経口避妊薬は、長期間市販されている間に実際に血栓症を起こした服用者は途中で服用を中止し、健康者のみが服用していくため、製品自体には変わりがないにもかかわらず調査の行われた 1990 年代では、第二世代経口避妊剤における静脈血栓症の発生頻度が低下していること」により、見かけ上第三世代経口避妊剤服用者における静脈血栓症の発生率が上昇したものと推定できる。

しかし、リスクのある女性に処方されれば、第二世代、第三世代経口避妊剤共に静脈血栓症発生の危険性はあるため、記載することとした。

- 15.1.2 外国での疫学調査結果及び国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の使用上の注意に基づき記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

[乳癌]

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

なお、英国の大規模疫学調査の結果では、OC 服用者と非服用者に乳がんリスクの差はないとされた報告がある。

[参考：BMJ 2007；335；651：Cancer risk among users of oral contraceptives：Cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study.]

[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。さらに、それ以降もいくつかの疫学調査が行われた。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、Ursin、Ye、Thomas らの報告から、経口避妊剤を服用したことの無い女性に比較して経口避妊剤を服用したのある女性の子宮頸癌発症リスクは 1.3～2.1 であると推定される。

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

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。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 人に満たないとの報告がある。

[良性肝腫瘍]

経口避妊剤と良性肝腫瘍の関連については、2 つの疫学調査が行われている。Edmondson らは服用期間が長くなるとリスクは上昇する（1 年以下の服用者のリスクを 1.0 とすると、1～3 年の服用で 1.3、3～5 年で 2.5）と報告している。Rooks らも同様に、経口避妊剤の 25～60 ヶ月の服用でリスクは 17、61 ヶ月以上の服用で 26 と報告しており、また、長期間服用した場合の良性肝腫瘍の発症頻度は 10 万人当たり 3.4 人と推定している。

本症は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いが、肝腫大、右季肋部痛を訴えるケースもある。また、この疾患の特徴として、腫瘍が破裂し腹腔内出血をきたすことがあるので十分な注意が必要である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[悪性肝腫瘍]

英国での疫学調査で、7年までの経口避妊剤の服用ではリスクの上昇は認められなかったが、8年以上の服用者では悪性肝腫瘍の発症リスクが増加すると報告されている。

一方、肝臓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臓の発症に因果関係は認められないと報告されている。

なお、米国において肝臓はきわめてまれであり、経口避妊剤服用者における肝臓の発症率は 100 万人当たり 1 人に満たないと報告されている。

- 15.1.4 外国において、全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー様症状、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]

外国において報告があることから記載した。ただし、経口避妊剤は SLE に影響しないという報告もある。SLE は代表的な自己免疫疾患の一つで、その発症原因は不明ですが、20～30 歳代の女性で多いことから発症に女性ホルモンの関与が考えられている。なお、抗リン脂質抗体は SLE 患者の多くで見られる。

[アナフィラキシー様症状]

外国において報告があることから記載した。なお、アナフィラキシー様症状はどのような薬剤でも起こる可能性があり予測不可能であることから「禁忌」には既に一般的な注意喚起として「本剤による過敏症の既往歴のある女性」を記載している。

[溶血性尿毒症症候群（HUS）]

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

- 15.1.5 外国の添付文書を基に記載した。経口避妊剤共通の注意事項である。

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、排卵後数日間は角膜厚は増大し、月経開始日には減少する傾向を示した。この結果より、性ホルモンが角膜厚に影響を与えることが示唆されている。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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

一般薬理

デソゲストレル単独及びデソゲストレル+エチニルエストラジオール（配合剤）についての一般薬理を、マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを対象にして検討した。（社内資料）

1) デソゲストレル

- ① 中枢神経系に対して、マウスへの 20mg/kg 以上の経口投与で、ヘキソバルビタール誘発による睡眠時間を有意に延長した。
- ② 消化器系に対して、ラットへの 200mg/kg 十二指腸内投与で、胃酸分泌及び胃酸酸度を有意に抑制（低下）した。
- ③ 代謝系に対して、ラットへの 200mg/kg 大量単回経口投与で、耐糖能が有意に低下した。

2) デソゲストレル+エチニルエストラジオール（EE）

- ① 中枢神経系に対して、マウスへの 50+10mg/kg 以上の経口投与で、ヘキソバルビタール誘発による睡眠時間を有意に延長した。ウサギへの 5.21+1.04mg/kg の経口投与で、自発脳波において軽度の中枢神経抑制効果がみられた。
- ② 循環器系に対して、麻酔イヌへの 2.71+0.54mg/kg 十二指腸内投与において、頸動脈閉塞による昇圧の減少（15~20mmHg）がみられた以外、影響はなかった。
- ③ 消化器系に対して、幽門結紮ラットへの 167+33mg/kg 十二指腸内投与において、胃酸分泌及び胃酸酸度を有意に抑制（低下）した。
- ④ 代謝系に対して、ラットへの 200+40mg/kg 大量単回経口投与で、耐糖能が有意に低下した。
- ⑤ その他一般薬理においてラットへの 167+33mg/kg 経口投与において、カラゲニン誘発性浮腫を 35%抑制した。

上記の結果のほか、デソゲストレル、デソゲストレル+EE 投与群ともに、中枢神経系、呼吸、循環器及び自律神経系、消化器系、腎及び肝機能、血液系、代謝系等に薬剤関連性の影響はみられなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

1) デソゲストレル

| | | LD ₅₀ 値 (mg/kg) | | |
|------|-----|----------------------------|---|--------|
| 投与経路 | 動物種 | マウス | | イヌ |
| | | 雌 | 雄 | 雌 |
| 経口 | | >2,000 | | >2,000 |
| 腹腔内 | | >500 | | |

(社内資料)

2) デソゲストレル+エチニルエストラジオール

| | | LD ₅₀ 値 (mg/kg) | | |
|------|-----|----------------------------|---|------------|
| 投与経路 | 動物種 | マウス | | イヌ |
| | | 雌 | 雄 | 雌 |
| 経口 | | >2,000+400 | | >1,667+333 |
| 腹腔内 | | >500+100 | | |

(社内資料)

3) 代謝物 (3-ケト-デソゲストレル)

| | | LD ₅₀ 値 (mg/kg) | | | |
|------|----|----------------------------|---|--------|---|
| 投与経路 | 動物 | マウス | | ラット | |
| | | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 |
| 経口 | | >2,000 | | >2,000 | |
| 腹腔内 | | >500 | | >500 | |

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

1) デソゲストレル

(ラット 0.003・0.03・0.3mg/kg/日 13週 経口 休薬4週)

雌は 0.03mg/kg 群で子宮重量の低下、雄は 0.3mg/kg 群で前立腺重量の低下傾向がみられ、無影響量は雌雄それぞれ 0.003mg/kg 及び 0.03mg/kg と推察された。(社内資料)

(イヌ 0.00625・0.0625・0.625mg/kg/日 26週 経口 休薬12週)

①14週時中間成績

雌雄とも 0.0625mg/kg 以上群で臓器重量の変化がみられ、無影響量は雌雄とも 0.00625mg/kg と推察された。(社内資料)

②試験終了時成績 (投与26週時及び回復12週時)

雌雄とも 0.00625mg/kg 以上群で臓器重量の変化がみられ、無影響量は雌雄とも 0.00625mg/kg 未満と推察された。(社内資料)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) デソゲストレル+エチニルエストラジオール

(ラット 0.005+0.002・0.05+0.02・0.5+0.2mg/kg/日 26週 経口)

雌雄とも 0.005+0.002mg/kg 以上群で PTT の上昇がみられ、無影響量は 0.005+0.002mg/kg 未満と推察された。(社内資料)

(イヌ 0.005+0.002・0.05+0.02・0.5+0.2mg/kg/日 26週 経口)

雄では 0.005+0.002mg/kg 以上群で精巣重量の低下、雌では 0.05+0.02mg/kg 以上群で発情周期の抑制及び卵巣の病理組織学的変化がみられ、無影響量は雌雄それぞれ 0.005+0.002mg/kg、0.005+0.002mg/kg 未満と推察された。(社内資料)

慢性毒性

1) デソゲストレル

(ラット 0.005・0.05・0.5mg/kg/日 52週 経口 休薬7週)

雄はいずれの用量においても薬物投与に起因すると考えられる変化はみられず、雌は 0.5mg/kg 群で子宮の重量低下及び病理組織学的変化がみられ、無影響量は雌雄それぞれ 0.05mg/kg、0.5mg/kg 以上と推察された。(社内資料)

(イヌ 0.005・0.05・0.5mg/kg/日 52週 経口 休薬13週)

雄の 0.05mg/kg 以上群で乳腺発達、雌の 0.05mg/kg 以上群で乳腺発達、発情周期の抑制、黄体消失がみられた。無影響量は雌雄とも 0.005mg/kg と推察された。(社内資料)

2) デソゲストレル+エチニルエストラジオール

(ラット 0.0018+0.00036・0.024+0.0049・0.333+0.0666mg/kg/日 52週 経口)

0.024+0.0049mg/kg 以上群で精囊、唾液腺重量の低下等がみられ、無影響量は雌雄とも 0.0018+0.00036mg/kg と推察された。(社内資料)

(イヌ(雌) 0.003+0.0006・0.03+0.006・0.075+0.015mg/kg/日 36カ月 経口)

0.03+0.006mg/kg 以上群で発情周期の抑制、病理組織学的変化等がみられ、無影響量は 0.003+0.0006mg/kg と推察された。(社内資料)

(3) 遺伝毒性試験

1) デソゲストレル

復帰変異原性試験、染色体異常試験及び小核試験により検討したが、いずれの試験においても変異原性を示唆する所見は認められなかった。(社内資料)

2) デソゲストレル+エチニルエストラジオール

復帰変異原性試験、染色体異常試験及び小核試験により検討したが、いずれの試験においても変異原性を示唆する所見は認められなかった。(社内資料)

(4) がん原性試験

1) デソゲストレル

マウス(81週間経口投与)及びラット(104週間経口投与)の試験において、胆癌動物数にも、いずれの臓器の腫瘍発現頻度等にも対照群との間に差はみられず、がん原性を示唆する所見は認められなかった。(社内資料)

2) デソゲストレル+エチニルエストラジオール

マウス 80週間経口投与試験(0.005+0.002・0.05+0.02・0.5+0.2mg/kg/日)では、0.5+0.2mg/kg 群の雌で下垂体腫瘍の増加、またラット 24カ月間試験(0.005+0.002・0.05+0.02・0.5+0.2mg/kg/日)では 0.5+0.2mg/kg 群で複数腫瘍、下垂体腫瘍、乳腺腫瘍の増加、0.05+0.02mg/kg 群の雄での乳腺線維腺種の増加がみられた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

ラット 24 カ月間試験において、雌雄ともに非腫瘍性病変である小葉周辺性肝細胞好塩基性化／過形成の増加が用量依存的に認められた。(社内資料)

サル 36 カ月間経口投与試験 (0.006+0.0012・0.03+0.006・0.15+0.03mg/kg/日) においては、毒性学的に重要と考えられる腫瘍所見はみられなかった。(社内資料)

(5) 生殖発生毒性試験

1) デソゲストレル

①妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)

(ラット 0.005・2.0mg/kg/日 交配前6週から妊娠後7日 経口)

妊娠期間中に母体体重増加の抑制がみられたほかは、交尾能、受胎能、胎児に影響はみられなかった。(社内資料)

②胎児器官形成期投与試験 (Segment II)

(ラット 0.005・0.1・0.2mg/kg/日 妊娠0日から15日まで 経口)

(ラット 0.005・0.1・0.2mg/kg/日 妊娠7日から17日まで 経口)

0.2mg/kg 投与の母動物から生まれた雄が、行動観察時に活動性低下を示したが10週目の検査では、対照群との間に差はなかった。、胎児毒性(致死作用、体重増加、学習・運動能力障害、次世代生殖機能障害)や催奇形作用はみられなかった。(社内資料)

(ウサギ 1.0・2.0・4.0mg/kg/日 妊娠6日から18日まで 経口)

対照群及び全ての薬剤投与群で流産例がみられたほか、影響はみられなかった。(社内資料)

③周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

(ラット 0.005・0.1・0.2mg/kg/日 妊娠17日から分娩22~23日まで 経口)

0.2mg/kg 群で死産児数が増加し、妊娠末期投与による胎児致死作用が認められた。また、0.2mg/kg 投与群の母動物から生まれた雌で、行動観察時に運動能力低下を示唆する影響が認められたが、次世代児への影響はみられなかった。(社内資料)

2) デソゲストレル+エチニルエストラジオール

①妊娠前及び妊娠初・中期投与試験 (Segment I)

(ラット 0.005+0.002・0.025+0.01・0.125+0.05mg/kg/日 交配前6週から妊娠15日まで 経口)

0.125+0.05mg/kg 群で母動物に脱毛、衰弱、不規則性周期、体重増加抑制が認められた。また、妊娠がほとんど阻害され、妊娠例では着床前もしくは着床後胚死亡により生存胎児は得られなかった。

0.025+0.01mg/kg 以下群で得られた胎児に催奇形性は認められず、新生児の成長、発達、生殖能に影響はみられなかった。(社内資料)

②胎児器官形成期投与試験 (Segment II)

(ラット 0.005+0.002・0.05+0.02・0.5+0.2mg/kg/日 妊娠5日から15日まで経口)

(ラット 0.005+0.001・0.05+0.01・0.25+0.05mg/kg/日妊娠7日から17日まで 経口)

0.5+0.2mg/kg 群で着床後胚・胎児死亡数が増加し、0.05+0.02mg/kg 以上群で胎児の外形・内蔵異常数が若干増加した。新生児の観察においては0.25+0.05mg/kg 群においても影響はみられず、次世代児への影響もみられなかった。(社内資料)

(ウサギ 0.005+0.002・0.01+0.004・0.02+0.008mg/kg/日 妊娠1日から18日まで経口)

0.01+0.004mg/kg 以上群で母動物の摂餌量の減少と体重増加抑制がみられたほか、0.02+0.008mg/kg 群で着床数減少、着床前胚死亡数増加が認められたが、胎児に対する催奇形性作用はみられなかった。(社内資料)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

③周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

(ラット 0.005+0.001・0.0375+0.0075・0.25+0.05mg/kg/日 妊娠 17 日から 21 日まで 経口)
0.25+0.05mg/kg 群で母動物の体重増加抑制と摂餌量の低下、生存児数の減少等が認められたが、新生児及び次世代児の成長、発達に影響はみられなかった。(社内資料)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

デソゲストレル

抗原性試験

モルモットに皮下投与した後、PCA 反応、全身アナフィラキシー反応及び遅延型皮膚反応を、またマウスに皮下投与した後、ラット PCA 反応及びヒツジ赤血球凝集反応を検討した結果、いずれの試験においても抗原性を示唆する反応は認められなかった。(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：マーベロン[®]21、マーベロン[®]28 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師の処方箋により使用すること

有効成分：デソゲストレル 該当しない

エチニルエストラジオール 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は小児の手の届かない場所に保管すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ファボワール錠 21/28（富士製薬）

同効薬：シンフェーズ T28 錠（科研）

アンジュ 21/28 錠（あすか）

トリキュラー21/28 錠（バイエル）

ラベルフィーユ 21/28（富士製薬）

参考：黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）

ノルゲストレル・エチニルエストラジオール：プラノバル配合錠（あすか）

ウェールナラ配合錠（バイエル）

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール：ルナベル配合錠 LD、

ルナベル配合錠 ULD

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール：ヤーズ配合錠

7. 国際誕生年月日

1981年2月10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

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-----------------------|------------|------------------|-----------|-------------|
| マーベロン [®] 21 | 1999年6月16日 | 21100AMY00154000 | 薬価基準未収載 | 2005年4月20日 |
| マーベロン [®] 28 | | 21100AMY00155000 | | 2006年12月13日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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：2011年3月25日

再審査結果：

平成23年3月25日付でマーベロン[®]21、マーベロン[®]28に対する再審査結果として、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号のイからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。）に該当する旨が通知されました。

11. 再審査期間

10年（満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| マーベロン [®] 21 | 薬価未収載 | 254910CF1025 | 187046604 | 薬価未収載 |
| マーベロン [®] 28 | 薬価未収載 | 254910CF2021 | 187081704 | 薬価未収載 |

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 石川元春ほか. 日本不妊学会誌. 1991; 36: 49-57.
- 2) Viinikka L, et al. Acta Endocrinol. 1976; 83: 429-38.(PMID : 788431)
- 3) 水野正彦ほか. 産科と婦人科. 1990; 57: 2507-32.
- 4) 高木繁夫ほか. 基礎と臨床. 1991; 25: 2807-16.
- 5) 水野正彦ほか. 産科と婦人科. 1992; 59: 149-59.
- 6) Cullberg G, et al. Acta Obst Gynecol Scand. 1982; Suppl. 111: 29-38.
- 7) Mall-Haefeli M, et al. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1984; 44: 177-9.(PMID : 6427058)
- 8) van der Vies J, et al. Arzneimittelforschung. 1983; 33: 231-6.(PMID : 6221730)
- 9) 水野正彦ほか. 日本不妊学会誌. 1991; 36: 35-48.(PMID : 12158571)
- 10) Back DJ, et al. Contraception. 1987; 35: 619-26.(PMID : 2959449)
- 11) Viinikka L. J Steroid Biochem. 1979; 10: 353-7.(PMID : 449310)
- 12) Viinikka L, et al. Acta Endocrinol. 1980; 93: 375-9.(PMID : 7376796)
- 13) Bergink EW, et al. J Steroid Biochem. 1981; 14: 175-83.(PMID : 6451769)

2. その他の参考文献

I. 安全性

1. 腫瘍に関する事項

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Lancet, 347 : 1713-1727,1996(PMID : 8656904)
- WHO : Int J. Cancer, 55 : 228-236, 1993(PMID : 8370621)
- Ursin, G. et al. : Lancet, 344 : 1390-1394, 1994(PMID : 7968074)
- Ye, Z. et al. : Int J. Epidemiol., 24 : 19-26, 1995(PMID : 7797343)
- Thomas, D. B. et al. : Am. J. Epidemiol., 144 : 281-289, 1996(PMID : 8686697)
- 小川重男ら : 必修産婦人科学改訂第4版, p.390, p.395-396,南江堂, 1996
- Edmondson, H. A. et al. : N. Engl. J. Med., 294 : 470-472, 1976(PMID : 173996)
- Neuberger, J. et al. : Br. Med. J., 292 : 1355-1357, 1986
- プリンシプル産科婦人科学婦人科編, p.618-623, メジカルビュー社, 1987
- 乳癌検診 (日本対ガン協会編, 社会保険出版社, 1984)
- 乳癌集団検診の手引き (乳癌研究会編, 篠原出版, 1987)
- 乳癌の診断と治療 (医薬ジャーナル, 1995)
- Becker, T. M. et al. : Int. J. Epidemiol., 23 : 913-922, 1994(PMID : 7860171)
- Parazzini, F. et al. : Br. J. Cancer, 77 : 838-841, 1998(PMID : 9514067)
- Zondervan, K. T. et al. : Br. J. Cancer, 73 : 1291-1297, 1996(PMID : 8630295)
- 永井宣隆 : 臨婦産, 51 : 429-436, 1997
- Chie, W-C. et al. : Int. J. Cancer, 77 : 219-223, 1998(PMID : 9650556)
- Rooks, J. B. et al. : JAMA, 242 : 644-648, 1979(PMID : 221698)
- Corfman, P. A. : Contraception, 37 : 433-455, 1988
- Mays, E. T. et al. : Semin. Liver Dis., 4 : 147-157, 1984 (PMID : 6087460)
- Forman, D. et al. : Br. Med. J. (Clin Res Ed) , 292 : 1357-1361, 1986(PMID : 3011186)
- WHO : Int. J. Cancer, 43 : 254-259, 1989(PMID : 2645220)
- The Collaborative MILTS(Multi-centre International Liver Tumor Study): Contraception, 56 : 275-284, 1997(PMID : 9437555)

2. 心血管系に関する事項

- WHO : Lancet, 346 : 1575-1582, 1995(PMID : 7500748)
- Spitzer, W. O. et al. : BMJ., 312 : 83-88, 1996(PMID : 8555935)
- WHO : Lancet, 348 : 498-505, 1996(PMID : 8757151)
- WHO : Lancet, 348 : 505-510, 1996(PMID : 8757152)
- Petitti, D. B. et al. : N. Engl. J. Med., 335 : 8-15, 1996(PMID : 8637557)
- WHO : Lancet, 349 : 1202-1209, 1997(PMID : 9130941)
- Lewis, M. A. et al. : Contraception, 56 : 129-140, 1997(PMID : 9347202)
- WHO Special Program of Research : Br. J. Obstet. Gynaecol., 98 : 1117-1128, 1991(PMID : 1760424)
- Jespersen, J. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 163 : 396-403, 1990(PMID : 2196812)
- Layde, P. M. et al. : Lancet, 1 : 541-546, 1981 (PMID: 6111642)
- Stadel, B. V. : N. Engl. J. Med., 305 : 672-677, 1981(PMID : 7022211)
- 風間睦美 : Biomedical Perspectives, 6 : 85-89, 1997
- Bloemenkamp, K. W. M. et al. : Lancet, 346 : 1593-1596, 1995(PMID : 7500751)
- 丸山征郎 : 血栓と循環, 4 : 21-23, 1996
- 野島順三ら : 臨床病理, 46 : 1181-1187, 1998(PMID : 9916502)
- Robinson, G. E. et al. : BMJ, 302 : 269-271, 1991(PMID : 1998792)
- Vessey, M. P. et al. : BMJ, 3 : 123-126, 1970(PMID : 5431081)
- 篠木信敏ら : medicina, 33 : 1308-1310, 1996
- Gibbs, N. M. : Br. J. Surg., 45 : 209-236, 1957(PMID : 13510687)
- Kawasaki, T. et al. : Thromb Res., 79 : 147-151, 1995(PMID : 7676401)
- 高木繁夫ら : 総合臨床, 34 : 1115-1119, 1985
- Jain, A. K. et al. : Stud Fam Plann, 8 : 50-54, 1977(PMID : 850926)
- 「デソゲストレル又はゲストデン含有の経口避妊薬に関する欧州医薬品委員会(CPMP)声明(Position Statement)」, CPMP/374/96, 1996年4月17日
- 櫻川信男ら : 臨床血栓止血学, p.231, 医歯薬出版, 1994
- 脇坂行一ら : 病態血液学, p.477, 南江堂, 1978
- Farley, TM. et al. : Contraception, 57 : 211-230, 1998(PMID : 9617537)
- Heinemann, L. A. J. et al. : BMJ, 315 : 1502-1504, 1997

3. 次世代への影響に関する事項

- 安田佳子ら : 医学のあゆみ, 98 : 537-538, 1976
- 安田佳子ら : 医学のあゆみ, 99 : 611-612, 1976
- Takasugi, N. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 33 : 855-865, 1964(PMID : 14231158)
- 守隆夫 : 医学のあゆみ, 95 : 599-602, 1975
- Huggins, G. R. et al. : Fertil. Steril., 54 : 559-573, 1990(PMID : 2209874)
- Corfman, P. A. : Contraception, 37 : 433-455, 1988
- Heinonen, O. P. et al. : N. Engl. J. Med., 296 : 67-70, 1977(PMID : 830309)
- Harlap, S. et al. : Obstet. Gynecol., 55 : 447-452, 1980(PMID : 7366901)
- Savolainen, E. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 140 : 521-524, 1981(PMID : 7246686)
- Ferencz, C. et al. : Teratology, 21 : 225-239, 1980(PMID : 7394725)
- Rothman, K. J. et al. : Am. J. Epidemiol., 109 : 433-439, 1979(PMID : 443241)
- 常見邦順ら : 基礎と臨床, 24 : 4737-4756, 1990
- 原田滋雄ら : 薬理と治療, 19 : S965-S999, 1991

- Kwarta, Jr. R. F. et al. : 応用薬理, 42 : 327-340, 1991
- 影山明彦ら : 日獨医報, 36 : 284-299, 1991
- 先天異常調査 20 年のあゆみ : 日本母性保護医協会, 1993
- 東京都立病産院における先天異常出産モニタリング調査
- Li, D. K. et al. : *Teratology*, 51 : 30-36, 1995(PMID : 7597655)
- Kim, M. R. et al. : *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 172 : 1042-1043, 1995(PMID : 7892846)
- 石塚直隆 : 日本内分泌学会雑誌, 38 : 443-449, 1962
- Carr, D. H. et al. : *Can. Med. Assoc. J.*, 103 : 343-348, 1970(PMID : 5447713)
- Lauritsen, J. G. : *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 54 : 261-264, 1975(PMID : 1163219)
- Dhadiyal, R. K. et al. : *Lancet*, II : 20-21, 1970(PMID : 4193753)
- Boue, J. et al. : *Teratology*, 12 : 11-26, 1975(PMID : 1162621)
- 松永英 : 産婦人科治療, 32 : 88-93, 1976
- Harlap, S. et al. : *Teratology*, 31 : 381-387, 1985(PMID : 4012647)
- Depue, R. H. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.*, 71 : 1151-1155, 1983(PMID : 6140323)
- Henderson, B. E. et al. : *Int. J. Cancer*, 23 : 598-602, 1979(PMID : 37169)
- Brown, L. M. et al. : *Cancer Res.*, 46 : 4812-4816, 1986(PMID : 3731127)
- Moss, A. R. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, 124 : 39-52, 1986(PMID : 2872797)

4. 妊娠機能に関する事項

- Woutersz, T. B. : *J. Reprod. Med.*, 26 : 615-620, 1981(PMID : 7033528)
- Royal College of General Practitioners Oral Contraceptives and Health, p.71-77, Pitman Medical, London, 1974
- Mosher, W. D. et al. : *Fertil. Steril.*, 56 : 192-193, 1991(PMID : 2070846)
- Chasan-Taber, L. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, 146 : 258-265, 1997(PMID : 9247010)

5. その他

- 厚生省医薬品副作用情報, No.28, 33-35, 1977
- Fisch, I. R. et al. : *JAMA*, 237 : 2499-2503, 1977(PMID : 576962)
- Schwartzman J. A. et al. : *Rev. Bras. Oto-Rino-Laringol.*, 41 : 46-50, 1975
- Drill, V. A. : *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 119 : 165-174, 1974(PMID : 4595936)
- Orellana-Alcalde, J. M. et al. : *Lancet*, 2 : 1279-1280, 1966(PMID : 4163418)
- Koide, S. S. et al. : *J. Reprod. Med.*, 15 : 214-224, 1975(PMID : 1104827)
- Nilsson, S. : *Contraception*, 17 : 131-139, 1978(PMID : 630883)
- 吉本雅昭ら : ホルモンと臨床, 44 : 597-605, 1996
- Chasan-Taber, L. et al. : *Circulation*, 94 : 483-489, 1996(PMID : 8759093)
- Godsland, I. F. et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74 : 64-70, 1992(PMID : 1530790)
- 二宮涼子ら : 臨床皮膚科, 48 : 281-283, 1994
- 降旗謙一ら : 最新医学, 35 : 2522-2527, 1980
- *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Eighth Edition, p.176,p.1450, 1977
- 岡田弘二 : ステロイド療法のあり方産婦人科領域, p.171, 金芳堂, 1982
- Zimmerman, A. W. : *Neurol. Clin.* 4 : 853-861, 1986(PMID : 3540587)
- Burckhardt, P. : *Horm Res.*, 6 : 321-328, 1975(PMID : 820624)
- Crook, D. et al. : *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158 : 1612-1620, 1988(PMID : 3287933)
- Frey, B. M. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 26 : 505-511, 1984(PMID : 6734709)

X I. 文献

- Abernethy, D. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 35 : 792-797, 1984(PMID : 6734030)
- セレギリン塩酸塩添付文書
- シクロスポリン添付文書
- Reimers, D. et al. : Prax. Pneumol., 25 : 255-262, 1971(PMID : 5556355)
- Back, D. J. et al. : Contraception, 21 : 135-143, 1980(PMID : 7189454)
- Back, D. J. et al. : Br. J. Pharmacol., 69 : 441-452, 1980(PMID : 7397454)
- Back, D. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 25 : 527-532, 1988(PMID : 3408633)
- Crawford, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 30 : 892-896, 1990(PMID : 2126946)
- Back, D. J. et al. : J. Steroid. Biochem., 16 : 407-413, 1982(PMID : 7087468)
- テルビナフィン塩酸塩添付文書
- プセレリン酢酸塩添付文書
- Steel, J. M. : J. Fam. Plan. Doctors, 3 : 77-78, 1978
- ネルフィナビルメシル酸塩添付文書
- Ouellet, D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46 : 111-116, 1998(PMID : 9723818)
- ネビラピン添付文書
- 檜垣祐子 : 今日の治療指針, p713, 医学書院, 1999
- Van der Vange N, N. et al. : Contraception, 41 : 345-352, 1990(PMID : 2139843)
- 野口實 : 日産婦誌, 40 : 14-20, 1988
- Schatz, D. L. et al. : Can. Med. Assoc. J., 99, 882-886, 1968(PMID : 4177069)
- 今釜秀一ら : 臨床眼科, 41 : 751-753, 1987
- Beral, V. et al. : Br. Med. J., 318 : 96-100, 1999(PMID : 9880284)
- Mostad, S. B. et al. : Lancet, 350 : 922-927, 1997(PMID : 9314871)
- Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives and Health, p.31, Pitman Medical, London, 1974
- Bray, R. S. : Contraception, 13 : 417-425, 1976(PMID : 1253597)
- Keller, A. J. et al. : Obstet. Gynecol., 49 : 83-91, 1977(PMID : 63929)
- Gerretsen, G. et al. : Contraception, 22 : 25-29, 1980(PMID : 7418405)
- Baker, D. A. et al. : Contraception, 32 : 377-382, 1985(PMID : 2934223)
- Bisset, L. R. et al. : Contraception, 38 : 573-578, 1988(PMID : 3197422)
- Baker, D. A. et al. : Contraception, 39 : 119-124, 1989(PMID : 2910646)
- Scanlan, J. M. et al. : Psychoneuroendocrinology, 20 : 281-287, 1995(PMID : 7777656)

II. 有効性

1. 避妊効果に関する事項

- Hatcher, R. A. et al. : Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition . New York: Ardent Media, : p.779- 861, 2011
- Morris, S. E. et al. : Contraception, 20 : 61-69, 1979(PMID : 477318)
- Chowdhury, V. et al. : Contraception, 22 : 241-247, 1980(PMID : 7438752)
- Sparrow, M. J. : N. Z. Med. J., 100 : 102-105, 1987(PMID : 3470667)

2. 人工妊娠中絶に関する資料

- 平成9年母体保護統計報告 (厚生省大臣官房統計情報部人口動態統計課)
- 毎日新聞人口問題調査会 (第23回全国家族計画世論調査報告書より改編)
- Determinants of contraceptive use
- United Nations : Demographic Yearbook 1996 版. ©1998

3. 副効用に関する資料

- The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : N. Engl. J. Med., 316 : 650-655, 1987(PMID : 3821795)
- Narod, S. A. et al. : N. Engl. J. Med., 339 : 424-428, 1998(PMID : 9700175)
- The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study : JAMA, 249 : 1596-1599, 1983(PMID : 6338264)
- The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : JAMA, 257 : 796-800, 1987(PMID : 3027423)
- Schlesselman, J. J. : Hum. Reprod., 12 : 1851-1863, 1997(PMID : 9363696)
- Royal College of General Practitioners : Oral Contraceptives and Health, p.22, p.61, Pitman Medical, London, 1974
- Connell, E. B. et al. : J. Reprod. Med., 29 : 513-523, 1984(PMID : 6434735)
- Lanes, S. F. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 166 : 956-961, 1992(PMID : 1550172)
- Vessey, M. et al. : J. Biosoc. Sci., 8 : 373-427, 1976(PMID : 993236)
- Westrom, L. : Am. J. Obstet. Gynecol., 138 : 880-892, 1980(PMID : 7008604)
- Rubin, G. L. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 144 : 630-635, 1982(PMID : 7137247)
- Brinton, L. A. et al. : Am. J. Epidemiol., 113 : 203-214, 1981(PMID : 7468579)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

マーベロン®は2010年11月時点、21錠タイプは日本、英国、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ベルギー、ルクセンブルグ他、世界74カ国で発売され、81カ国で承認されている。

28錠タイプは、日本、フランス、デンマーク、スウェーデン、ノルウェー、オーストラリア他、世界17カ国で発売され、22カ国で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

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

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2023年3月改訂