2022年4月改訂（第18版）

日本標準商品分類番号
872482

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

月経困難症治療剤
ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

ルナベル®配合錠LD
ルナベル®配合錠ULD

LUNABELL® tablets LD
LUNABELL® tablets ULD

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ルナベル配合錠LD ：1錠中日局ノルエチステロン1mg及び日局エチニルエストラジオール0.035mg含有 ルナベル配合錠ULD ：1錠中日局ノルエチステロン1mg及び日局エチニルエストラジオール0.02mg含有
一般名	和名：ノルエチステロン（JAN） エチニルエストラジオール（JAN） 洋名：Norethisterone（JAN） Ethinylestradiol（JAN）
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：ルナベル配合錠LD：2013年2月15日 ：ルナベル配合錠ULD：2013年6月28日 薬価基準収載年月日：ルナベル配合錠LD：2013年6月21日 ：ルナベル配合錠ULD：2013年8月27日 販売開始年月日：ルナベル配合錠：2008年7月8日 ：ルナベル配合錠LD：2013年9月18日（販売名変更による） ：ルナベル配合錠ULD：2013年9月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社 販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社　学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336 （電話受付時間9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　http://www.fujipharma.jp/

本IFは2022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。

IF 利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

1.　医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（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・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
1．開発の経緯 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
2．製品の治療学的特性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
3．製品の製剤学的特性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 ・・・・・・・・ 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ・・・・ 2
6．RMP の概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

Ⅱ．名称に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
1．販売名 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
2．一般名 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
3．構造式又は示性式 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
4．分子式及び分子量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
5．化学名（命名法） ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ・・・・・・・・・・ 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
1．物理化学的性質 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
2．有効成分の各種条件下における安定性 ・・・・ 4
3．有効成分の確認試験法、定量法 ・・・・・・・・・・ 4

Ⅳ．製剤に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
1．剤形 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
2．製剤の組成 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
3．添付溶解液の組成及び容量 ・・・・・・・・・・・・・ 5
4．力価 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
5．混入する可能性のある夾雑物 ・・・・・・・・・・・・ 6
6．製剤の各種条件下における安定性 ・・・・・・・・ 6
7．調製法及び溶解後の安定性 ・・・・・・・・・・・・・ 7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ・・・・ 7
9．溶出性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
10．容器・包装 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7
11．別途提供される資材類 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
12．その他 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8

Ⅴ．治療に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
1．効能又は効果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
2．効能又は効果に関連する注意 ・・・・・・・・・・・・ 9
3．用法及び用量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
4．用法及び用量に関連する注意 ・・・・・・・・・・・・12
5．臨床成績 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ・・27
2．薬理作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32
1．血中濃度の推移 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・32
2．薬物速度論的パラメータ ・・・・・・・・・・・・・・・・33
3．母集団（ポピュレーション）解析 ・・・・・・・・34
4．吸収 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・34
5．分布 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・34
6．代謝 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・36
7．排泄 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37
8．トランスポーターに関する情報 ・・・・・・・・・・ 37
9．透析等による除去率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
10．特定の背景を有する患者 ・・・・・・・・・・・・・・・ 37
11．その他 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 ・・ 38
1．警告内容とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38
2．禁忌内容とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ・・ 41
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ・・ 41
5．重要な基本的注意とその理由 ・・・・・・・・・・・・ 42
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ・・・・ 45
7．相互作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
8．副作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 55
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ・・・・・・・・・・・・・・ 71
10．過量投与 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 71
11．適用上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 71
12．その他の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 72

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 75
1．薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 75
2．毒性試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 76

Ⅹ．管理的事項に関する項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
1．規制区分 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
2．有効期間 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
3．包装状態での貯法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
4．取扱い上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
5．患者向け資材 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
6．同一成分・同効薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
7．国際誕生年月日 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
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 ・・・・・・・・・・ 78
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 ・・・・・・・・・・・・・・・ 78
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 79
11．再審査期間 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 79
12．投薬期間制限に関する情報 ・・・・・・・・・・・・・・ 79
13．各種コード ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 79
14．保険給付上の注意 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 79

ⅩⅠ．文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 80
1．引用文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 80
2．その他の参考文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 83

ⅩⅡ．参考資料 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 84
1．主な外国での発売状況 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 84
2．海外における臨床支援情報 ・・・・・・・・・・・・・・ 84

ⅩⅢ．備考 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 85
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 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 85
2．その他の関連資料 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 85

略語表

ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸転移酵素）
ART	生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology）
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素)
AUC	薬物血清中濃度-時間曲線下面積（Area Under the Curve）
CA125	Cancer antigen 125
C_{max}	最高血清中濃度
COS	調節卵巣刺激（Controlled Ovarian Stimulation）
CYP450	シトクロムＰ450
EE	エチニルエストラジオール
FDA	アメリカ食品医薬品局
Gn-RH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HUS	溶血性尿毒症症候群
INR	国際標準比
LD_{50}	50％致死量
log	対数
MedDRA	国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NET	ノルエチステロン
pKa	酸解離定数
PVC	ポリ塩化ビニル
RH	相対湿度（Relative Humidity）
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
SLE	全身性エリテマトーデス
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
T_{max}	最高血清中濃度到達時間
$T_{1/2}$	消失半減期
VAS	Visual Analogue Scale
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

月経困難症は、長年、中用量ホルモン製剤で治療されてきた。海外で、血栓症などの重篤な副作用の低減を目的に、経口避妊薬の卵胞ホルモンの低用量化が進んだことに鑑みて、患者団体より月経困難症治療剤の低用量化を期待する声があった。海外では、低用量経口避妊薬であるレボノルゲストレル 0.15mg/エチニルエストラジオール（EE）0.03mg が、イギリスで月経困難症及び子宮内膜症、ドイツで月経困難症の適応を取得していた以外に例がなかった。

そこで日本のノーベルファーマ株式会社は、黄体ホルモンとして半世紀に及ぶ使用実績のあるノルエチステロン（NET）を含む低用量経口避妊薬（NET 1mg/EE 0.035mg）を月経困難症治療剤として開発し、2008 年 4 月に“子宮内膜症に伴う月経困難症”の効能又は効果で〈ルナベル配合錠〉として承認された。その後、2010 年 12 月に“機能性月経困難症”の効能又は効果が追加承認された。

2009 年 5 月から重篤な副作用のさらなる低減を期待して、〈ルナベル配合錠〉の卵胞ホルモンの低用量化を目指した治験を開始し、2013 年 6 月に“月経困難症”の効能又は効果で〈ルナベル配合錠 ULD〉（NET 1mg/EE 0.02mg）が承認された。

なお、〈ルナベル配合錠〉は当局の指示に従い 2013 年 2 月に〈ルナベル配合錠 LD〉に名称変更し、2013 年 5 月に効能又は効果を“月経困難症”に変更した。

ルナベル配合錠 LD について、4,608 例及び 791 例の使用成績調査と 1,953 例の特定使用成績調査を行い、子宮内膜症に伴う月経困難症と機能性月経困難症について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）との再審査結果通知を 2016 年 9 月に受理した。

また、ルナベル配合錠 ULD について、1,866 例の使用成績調査を行い、カテゴリー1 との再審査結果通知を 2019 年 3 月に受理した。

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の適応については、一般社団法人日本生殖医学会から保険適用に向けた開発要望[1)]を受けたことから、公表資料の内容に基づき本剤が生殖補助医療（ART）の治療前周期に投与することで ART における調節卵巣刺激の開始時期を調節できると考え、医薬審第 104 号通知「適応外使用に関わる医療用医薬品の取り扱い」に基づく公知申請を行った。その後 2022 年 3 月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. ルナベル配合錠 LD 及びルナベル配合錠 ULD は月経困難症治療剤である。（「Ⅴ.治療に関する項目 1.効能又は効果」の項参照）
2. 臨床試験において、月経困難症の症状を有意に改善した。（「Ⅴ.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照）
3. ルナベル配合錠 LD 及びルナベル配合錠 ULD は卵胞ホルモン含量が異なる。（「Ⅳ.製剤に関する項目 2.製剤の組成（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）
4. ルナベル配合錠 ULD は本邦で最低用量のエチニルエストラジオール配合製剤である。（「Ⅳ.製剤に関する項目 2.製剤の組成（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）
5. ルナベル配合錠 LD 及び ULD ともに一相性で、黄体ホルモンとして臨床的に長期使用経験のある第一世代ノルエチステロンを使用している。（「Ⅳ.製剤に関する項目 2.製剤の組成（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）
6. ルナベル配合錠 LD 及び ULD は、公知申請により「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の「効能又は効果」、「用法及び用量」を取得した。（「Ⅴ.治療に関する項目 5.臨床成績（1）臨床データパッケージ」の項参照）
7. ルナベル配合錠 LD 及び ULD の重大な副作用は、血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）、アナフィラキシー（ともに頻度不明）である。主な副作用は不正性器出血、希発月経、悪心、頭痛、上腹部痛、下腹部痛、月経過多、過少月経、頻発月経、乳房痛、乳房不快感

である。(「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	
その他	有	患者携帯カード

＜公知申請＞

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の適応は、公知申請による承認である(「Ⅰ.概要に関する項目 1.開発の経緯」、「Ⅴ.治療に関する項目 5.臨床成績（1）臨床データパッケージ」の項参照)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

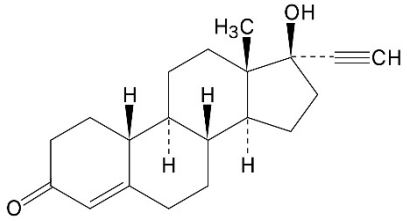
（1）和　　名：ルナベル®配合錠 LD
　　ルナベル®配合錠 ULD
（2）洋　　名：LUNABELL® tablets LD
　　LUNABELL® tablets ULD
（3）名称の由来：月経をイメージさせる月（ラテン語で luna）と
　　本剤開発会社である Nobelpharma を組み合わせた。
　　LD：Low Dose、ULD：Ultra Low Dose

2．一般名

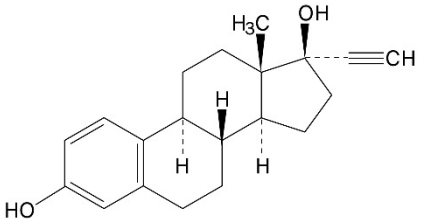
（1）和名（命名法）：ノルエチステロン（JAN）
　　エチニルエストラジオール（JAN）
（2）洋名（命名法）：Norethisterone（JAN）
　　Ethinylestradiol（JAN）
（3）ステム（stem）：Norethisterone　ステロイド、黄体ホルモン　-sterone
　　Ethinylestradiol　卵胞ホルモン　-estr-

3．構造式又は示性式

ノルエチステロン



エチニルエストラジオール



4．分子式及び分子量

ノルエチステロン
　分子式：$C_{20}H_{26}O_2$　　分子量：298.42

エチニルエストラジオール
　分子式：$C_{20}H_{24}O_2$　　分子量：296.40

5．化学名（命名法）

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

6．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：NET（ノルエチステロン）、EE（エチニルエストラジオール）
記号番号（治験番号）：IKH-01（ルナベル配合錠 LD）、NPC-01（ルナベル配合錠 ULD）

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

	ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
(1) 外観・性状	白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。 本品は光によって変化する。	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	エタノール (95)、アセトン又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。	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	該当資料なし	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点 203 ～ 209℃	融点 180 ～ 186℃ 又は 142 ～ 146℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし	該当資料なし
(6) 分配係数	ノルエチステロンの n-オクタノールと水の間の分配係数 (log P) は 2.66 を示した。	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	比旋光度 〔α〕$^{20}_{D}$：-32 ～ -37° (乾燥後，0.25g，アセトン，25mL，100mm)	比旋光度 〔α〕$^{20}_{D}$：-26 ～ -31° (乾燥後，0.1g，ピリジン，25mL，100mm)

2．有効成分の各種条件下における安定性

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

ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
(1) 不飽和ステロイドの硫酸呈色反応 (2) オキシム誘導体の融点	(1) ステロイドのエタノール硫酸呈色反応 (2) 安息香酸エチニルエストラジオールの融点

定量法

ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
水酸化ナトリウム液による電位差滴定法	水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別

錠剤（素錠）

（2）製剤の外観及び性状

販 売 名		ルナベル配合錠 LD			ルナベル配合錠 ULD		
色		白色					
外　　形		表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
大きさ	直径	6.5mm					
	厚さ	2.2mm					
	重量	100mg					

（3）識別コード

ルナベル配合錠 LD　：NPC31（錠剤及び PTP シートに表示）
ルナベル配合錠 ULD：NPC32（錠剤及び PTP シートに表示）

（4）製剤の物性

該当資料なし

（5）その他

該当しない

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ルナベル配合錠 LD	ルナベル配合錠 ULD
有効成分 （１錠中）	ノルエチステロン（日局）1mg エチニルエストラジオール（日局） 0.035mg	ノルエチステロン（日局）1mg エチニルエストラジオール（日局） 0.02mg
添加剤	無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム	

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下で保存し、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験について検討した。

	試験項目		温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果
ルナベル配合錠LD	長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	PTP (PVC フィルム/アルミニウム箔)／乾燥剤入りアルミニウム袋	36 ヵ月	変化なし
	加速試験		40℃	75%RH	暗所	PTP (PVC フィルム/アルミニウム箔)／乾燥剤入りアルミニウム袋	6 ヵ月	変化なし
	苛酷試験	温度	50℃	－	暗所	裸錠／ガラス瓶（密栓）	3 ヵ月	変化なし
		湿度	40℃	75%RH	暗所	裸錠／ガラス瓶（蓋なし）	3 ヵ月	変化なし
		光*1	－	－	総照度：134.70 万 lx・h 総近紫外放射エネルギー：232.70W・h/m^2	裸錠／シャーレ ①ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う ②ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、更にアルミホイルで遮蔽する	8 週	①ノルエチステロンは変化なし エチニルエストラジオールは 2 週で含量低下 ②変化なし
			－	－	総照度：134.60 万 lx・h 総近紫外放射エネルギー：283.79W・h/m^2	PTP(褐色 PVC フィルム/アルミニウム箔)	8 週	変化なし

	試験項目		温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果
ルナベル配合錠ULD	長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	PTP(褐色 PVC フィルム/アルミニウム箔)／乾燥剤入りアルミピロー包装品	36 ヵ月	変化なし
	加速試験		40℃	75%RH	暗所	PTP(褐色 PVC フィルム/アルミニウム箔)／乾燥剤入りアルミピロー包装品	6 ヵ月	変化なし
	苛酷試験	温度	50℃	－	暗所	裸錠／ガラス瓶（密栓）	3 ヵ月	ノルエチステロンは変化なし エチニルエストラジオールは 3 ヵ月で含量低下
		湿度	40℃	75%RH	暗所	裸錠／ガラス瓶（蓋なし）	3 ヵ月	変化なし
		光*2	－	－	総照度：133.4 万 lx・h 総近紫外放射エネルギー：313.1W・h/m^2	裸錠／シャーレ ①ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う ②ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、更にアルミホイルで遮蔽する	4 週	①ノルエチステロンは変化なし エチニルエストラジオールは 4 週で含量低下 ②変化なし

＊1　D65 ランプ、1000 lx 相当

＊2　D65 ランプ、2000 lx 相当

乾燥剤：乾燥用塩化カルシウム成型シート

アルミピロー用フィルム：アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム

－：保存条件として設定していない

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

〔ルナベル配合錠 LD〕

方法：日局溶出試験法第 2 法（パドル法）により、試験液に水 900mL を用い、毎分 50 回転で試験を行い、本品のノルエチステロンの 45 分間の溶出率が 70%以上、エチニルエストラジオールの 15 分間の溶出率が 80%以上のとき適合する。

結果：適合

〔ルナベル配合錠 ULD〕

方法：日局溶出試験法第 2 法（パドル法）により、試験液に第 1 液 900mL を用い、毎分 50 回転で試験を行い、本品のノルエチステロンの 45 分間の溶出率が 70%以上、エチニルエストラジオールの 15 分間の溶出率が 80%以上のとき適合する。

結果：適合

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

ルナベル配合錠 LD ：

84 錠［21 錠（PTP）×4、乾燥剤入り］

210 錠［21 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

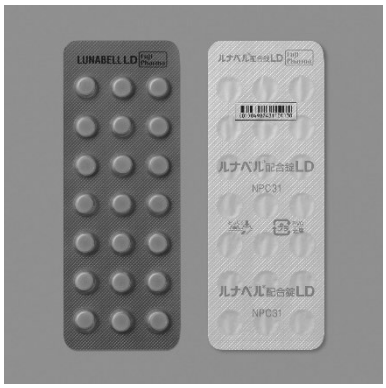
ルナベル配合錠 ULD：

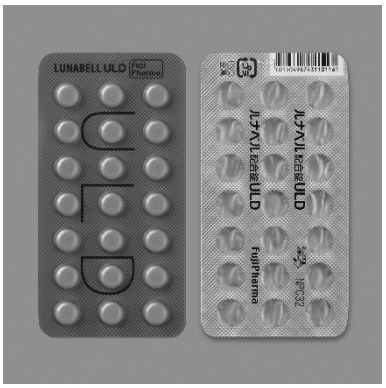
63 錠［21 錠（PTP）×3、乾燥剤入り］

252 錠［21 錠（PTP）×12、乾燥剤入り］

ULD の場合は、患者携帯カードと台紙が同梱

PTP：　ルナベル配合錠 LD　　ルナベル配合錠 ULD





(3) **予備容量**

該当しない

(4) **容器の材質**

外　　箱：紙
ピロー包装：アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム）
乾燥剤（乾燥用塩化カルシウム成型シート）
PTP シート：ポリ塩化ビニルラミネートフィルム/アルミニウム箔
台　　紙：紙（ルナベル配合錠 ULD のみ）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

○月経困難症
○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

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
＜生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整＞
妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるので、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。［15.1.6参照］

（解説）
生殖補助医療における調節卵巣刺激の前周期に卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを投与しなかった場合に比べ、投与した場合では生産率及び継続妊娠率が低いとの報告[2)]があることから、COS の開始時期の調整の有用性を患者に十分説明した上で、患者毎に治療上の必要性を考慮し、投与の要否を判断する旨、注意喚起を設定する。

3．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜月経困難症＞
1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 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。

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整＞
1 日 1 錠を毎日一定の時刻に、通常、14～21 日間経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜月経困難症＞
〔ルナベル配合錠 LD〕
低用量ピルは、主に避妊を目的に使用されるが、英国では子宮内膜症及び月経困難症の適応が、ドイツでは月経困難症の適応が、それぞれ一部の薬剤で認められ、米国、カナダでは期待されるヘルス・ベネフィットとして添付文書に記載されていることから、欧米では月経困難症等での有効性が認められており、用法及び用量は避妊での使用に準じている。本剤と同一成分・分量で生物学的に同等である製剤(NET:1mg＋EE:0.035mg)は、本邦において、1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する用法及び用量で避妊での有効性・安全性が確立していたため、本剤も同一の用法及び用量とした。

〔ルナベル配合錠 ULD〕
本剤（NET:1mg＋EE:0.02mg）は、低用量エストロゲン・プロゲスチン（EP）配合剤による血栓症や乳癌のような重篤な副作用の発現をさらに低減させる目的で、本剤と同一有効成分である低用量 EP 配合剤ルナベル配合錠 LD（NET:1mg＋EE:0.035mg）を超低用量化した EP 配合剤である。
欧米において低用量 EP 配合剤を超低用量化する場合は、黄体ホルモンの用量は変更せず、卵胞ホルモン EE のみ 0.02mg に減量するのが一般的である。「NET:1mg＋EE:0.035mg 製

剤」の薬物動態が日本人と外国人でほぼ同じであったことから、欧米と同様の用量変更が適用しうると考えられた。従って、本剤の卵胞ホルモン EE の用量については、欧米の超低用量 EP 配合剤と同様に 0.02mg に減量することが妥当と考えられた。
黄体ホルモン NET の用量については、欧米と同様に、低用量 EP 配合剤と同量である NET:1mg とすることが考えられた。しかし、日本において経口避妊薬として開発された「NET:0.5mg＋EE:0.035mg 製剤」の臨床試験においてパール指数（100 人の婦人がその避妊法を 1 年間用いたときの妊娠数）が 0.22 であり、「NET:1mg＋EE:0.035mg」の臨床試験成績（パール指数：0.19）と遜色なく避妊が可能であったこと、低用量 EP 配合剤の避妊に対する作用機序と月経困難症に対する作用機序が基本的に排卵抑制であり同じであることから、NET については、1mg より低用量であっても、月経困難症に対して効果が認められる可能性があると考えられた。そこで、ルナベル配合錠 LD の配合比を考慮して、NET:0.6mg の製剤で開発を開始することとした。また、『NET:0.6mg＋EE:0.02mg 製剤』の効果が不十分な場合を考慮し、NET の用量がルナベル配合錠 LD と同じである『NET:1mg＋EE:0.02mg 製剤』も準備した。ルナベル配合錠 LD と同一の用法で行った長期投与試験において、中間検討の結果、『NET:0.6mg＋EE:0.02mg 製剤』では安定した効果が得られなかったため NET の用量は 1mg とした。

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整＞
〔ルナベル配合錠 LD・ULD 共通〕
本剤は公知申請により 2022 年 3 月、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」に対する適応が追加された。

用法については、以下の観点から「毎日一定の時刻に、通常、14～21 日間経口投与する」と設定した。

1) 本剤の健康成人女性を対象とした臨床薬理試験では、投与 6 日以降に増加する血清エストラジオール、投与 12 日以降に増加するプロゲステロンを抑制した（排卵抑制効果）[3)]。
2) 本剤の月経困難症の開発時における連日投与期間は最大 21 日であった。
3) 2021 年 7 月に一般社団法人日本生殖医学会学術委員会によって調査・報告された生殖医療に係る医薬品の使用実態調査では、本剤の投与期間は 10～21 日間であった[4)]。
4) 2021 年 11 月に刊行された生殖医療ガイドラインに、本剤の使用方法として 21 日間連続投与と記載されている[5)]。
5) 本剤の月経困難症開発時の初回周期 21 日服薬完了後の消退出血（月経）が発来した症例の割合は LD 錠で 95.6%、ULD 錠で 89.4%であった。1～5 日後の発来は LD 錠で 82.2%、ULD 錠で 71.2%であった。
6) 本剤の投与目的は治療スケジュールの調整であることから、投与期間に一定の範囲を設けることの方が妥当であること。
7) 国内の産婦人科診療ガイドラインより、投与期間の下限について、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤により確実に月経（消退出血）を発現させるためには、14 日間以上の投与が必要と判断できること[6)]。

用量については以下の観点から「1 日 1 錠」と設定した。

1) 本剤の健康成人女性を対象とした臨床薬理試験では、1 日 1 錠を反復投与することにより、ホルモン分泌抑制効果が確認されている[3)]。本剤はホルモン分泌抑制作用に基づく排卵抑制を経て、投与終了に伴う黄体ホルモンと卵胞ホルモンの消失により消退出血（月経）の発来を促すことで、消退出血（月経）の発来日の調整を可能とする。
2) 2021 年 7 月に一般社団法人日本生殖医学会学術委員会によって調査・報告された生殖医療に係る医薬品の使用実態調査結果において、本剤の主だった使用方法における用量が 1 日 1 錠であった[4)]。

3）2021 年 11 月に刊行された生殖医療ガイドラインに、本剤の使用方法として、1 錠/日と記載されている[5]。
4）本剤の月経困難症開発時の初回周期 21 日服薬完了後に適切な頻度で消退出血（月経）の発来を確認できた用量は「1 日 1 錠」であった。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1　毎日一定の時刻に服用させること。

7.2　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。

7.3　万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の 1 錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおり服用を継続すること。

＜月経困難症＞

7.4　初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。

7.5　本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に画像診断及び臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態に十分注意すること。

7.6　ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠 ULD のエチニルエストラジオールの用量はノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠 LD より低用量であり、臨床試験においてノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠 LD と比較して不正性器出血の発現率が高いことを踏まえ、症状や治療目標に応じて治療薬を選択すること。［11.2 参照］

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜月経困難症＞

〔ルナベル配合錠 LD〕

評価資料

	試験番号	対象	概要
薬物動態試験	IKH-01-3	健康成人女性 32 例	単回経口投与試験
予備試験注)	IKH-01-2	子宮内膜症に伴う 月経困難症患者 20 例	非盲検試験
国内第Ⅲ相 検証的試験	IKH-01-4	子宮内膜症に伴う 月経困難症患者 50 例	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
	IKH-01-6	機能性月経困難症患者 57 例	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
国内第Ⅲ相 長期投与試験	IKH-01-5	子宮内膜症に伴う 月経困難症患者 128 例	非盲検試験

注）本試験の結果は他の臨床成績の結果と合わせて、「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」の項に記載した。

〔ルナベル配合錠 ULD〕
評価資料

	試験番号	対象	概要
薬物動態試験	NPC-01-3	健康成人女性 12 例	単回経口投与試験
臨床薬理試験注)	NPC-01-4	健康成人女性 7 例	反復経口投与試験
国内第Ⅲ相 検証的試験	NPC-01-2	月経困難症患者 108 例	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
国内第Ⅲ相 長期投与試験	NPC-01-1	子宮内膜症に伴う 月経困難症患者 148 例	非盲検試験

注）本試験の結果は「Ⅵ.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用 (2)薬効を裏付ける試験成績 ②排卵抑制作用」の項に記載した。

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整＞
「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号）及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号）*に基づく申請による承認であるため該当しない。

*当該ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果についても104号通知の記2(3)に記載の「公的な研究事業の委託研究等により実施される等その実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績」と同様に取り扱うことができるものとする。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

〔ルナベル配合錠 LD〕[7)]
健常成人女性 32 例*にルナベル配合錠 LD 1 錠を単回経口投与した。有害事象は、31 例中 13 例（41.9%）認められた。重度の有害事象が 1 例（3.2%）、中等度が 1 例（3.2%）認められた。副作用は、8 例（25.8%）認められた。好中球数増加 6 例、リンパ球数減少 5 例、頭痛 2 例、腹部不快感 1 例、腹痛 1 例、不正性器出血 1 例、乳頭痛 1 例、眠気 1 例認められたが、いずれも軽度であった。
＊解析対象集団

〔ルナベル配合錠 ULD〕[8)]
健康成人女性 12 例にルナベル配合錠 ULD 1 錠を単回経口投与した。有害事象は、12 例中 3 例（25.0%）認められた。中等度の有害事象が 2 例（16.7%）認められた。副作用は、3 例（25.0%）認められた。軽度の不正性器出血 2 例、中等度の白血球数減少 1 例であった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし
(欧州[9)]、米国[10)]の子宮内膜症ガイドライン等や本邦における子宮内膜症や月経困難症への適応外使用に関する報告では、低用量ピルの子宮内膜症、月経困難症での用法及び用量は、いずれも避妊での用法及び用量と同一であるため、この用法及び用量に基づいて国内での臨床試験を実施した。)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〔ルナベル配合錠 LD〕

子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相比較臨床試験 [11,12]

目的：子宮内膜症に伴う月経困難症に対する有効性を検証するとともに安全性プロファイルを検討する。

試験概要

試験デザイン	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
対象	月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）患者 99 例
主な登録基準	以下の条件をすべて満たす月経困難症患者 1) 18 歳以上の患者 2) 月経周期が 28 日間±2 日間の患者 3) 開腹、腹腔鏡検査又は画像診断により子宮内膜症と診断された患者 4) 月経困難症スコア合計[注)] が 3 点以上の患者
試験方法	以下の用法及び用量で 4 周期（112 日間）投与の試験を実施した。 なお、投与 1 周期目の投与開始時期は月経 3 日目±2 日間とする。 被験薬：1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後プラセボを 7 日間投与して、28 日間を投与周期とする。 対照薬：1 日 1 錠を毎日一定の時刻に経口投与し、28 日間を投与周期とする。
主要評価項目	月経困難症スコア合計の最終評価時点における投与開始前からの変化量
副次評価項目	月経困難症スコア合計の経時的変化、月経困難症 VAS（Visual Analogue Scale）値、子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度など
安全性評価項目	有害事象及び副作用など
解析方法	主要評価項目：ルナベル LD 群とプラセボ群との差を 2 標本 t 検定で比較するとともに、月経困難症スコア合計と変化量の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を求める（有意水準：両側 5%）。 副次的評価項目：投与開始前値からの変化量について混合効果モデルによる各周期の推定値に対する投与群毎の検定並びに群間比較を行う（有意水準：両側 5%）。 安全性評価項目：各投与群別に有害事象及び副作用の発現例数、件数、発現率を求める。

注）月経困難症スコア合計については 24 ページ参照

結果

患者背景

年齢　本　剤　群：21～44 歳、平均 31.7 歳
　　プラセボ群：20～48 歳、平均 31.5 歳

主要評価項目

ルナベル LD 投与により月経困難症スコア合計は有意に減少（1 標本 t 検定、p<0.0001）し、変化量はプラセボ群との比較においても有意な減少（2 標本 t 検定、p<0.0001）が認められた。

	投与前 (-1 周期)	最終観察周期 (4 周期投与後又は中止時)	投与前からの 変化量
本　　剤	4.4±1.12（n=49）	2.4±1.43（n=49）	-2.0±1.50（n=49）
プラセボ	4.3±1.02（n=47）	3.7±1.27（n=47）	-0.6±1.42（n=47）
群間差 (95%信頼区間)			-1.4 (-2.0～-0.8)

（平均値±標準偏差）

副次評価項目

投与 1 周期での月経困難症スコア合計の変化量は、ルナベル LD 群で-1.7、プラセボ群で-0.7 と群間差は-1.0 であり、ルナベル LD 群で有意な低下（t 検定、p<0.01）が認められた。

また、投与 1 周期での月経困難症 VAS 値の変化量でも、ルナベル LD 群で-29.2、プラセボ群で-8.0 と群間差は-21.2 であり、ルナベル LD 群で有意な低下（t 検定、p<0.01）が認められた。

これらの効果は、投与期間中持続した。

ルナベル LD 投与により、子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさ（超音波断層法により子宮内膜症性卵巣嚢胞の 3 方向の径を測定し、大きさを算出）は、11.2cm^3から 3.9cm^3に有意に縮小し（Wilcoxon 検定、p<0.01）、ルナベル群の変化率は 0.348 であり、プラセボ群の 0.395 と比較しても有意な縮小（Wilcoxon 検定、p<0.05）が認められた。

また、血清 CA125 濃度は、ルナベル LD の投与により 26.62 から 18.42 に有意に低下し（Wilcoxon 検定、p<0.01）、ルナベル群の変化率は 0.692 であり、プラセボ群の 1.035 と比較しても有意な低下（Wilcoxon 検定、p<0.01）が認められた。

副作用

副作用発現例数及び発現率は、ルナベル LD 群が 40 例（80.0%）、プラセボ群が 33 例（67.3%）であった。10%以上認められた副作用は、ルナベル LD 群では不正性器出血 30 例（60.0%、悪心 12 例（24.0%）、希発月経 10 例（20.0%）、頭痛 7 例（14.0%）、乳房不快感 5 例（10.0%）であり、プラセボ群では不正性器出血 13 例（26.5%）、頭痛 8 例（16.3%）、月経過多 6 例（12.2%）、希発月経 5 例（10.2%）であった。本試験において、死亡例と重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、末梢性浮腫・プロトロンビン INR 増加・プロトロンビン時間延長を呈した 1 例、悪心・頭痛・上腹部痛を呈した 1 例の計 2 例であった。その他、重篤な有害事象は、ルナベル LD 投与群において卵巣嚢胞破裂が 2 例、出血性卵巣嚢胞が 1 例発現したが、治験薬との因果関係はないと判定された。

機能性月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相比較臨床試験 [13,14]

目的：機能性月経困難症に対する有効性を検証するとともに安全性プロファイルを検討する。

試験概要

試験デザイン	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
対象	月経困難症患者 113 例
主な登録基準	以下の条件をすべて満たす月経困難症患者 1）16 歳以上の患者 2）月経周期が 28 日間±2 日間の患者 3）問診、内診及び経腟超音波検査により機能性月経困難症と診断された患者 （内診・経腟超音波検査が困難な場合は直腸診・経直腸超音波検査を可とする） 4）月経困難症スコア合計[注)] が 3 点以上の患者
試験方法	以下の用法及び用量で 4 周期（112 日間、休薬期間を含む）投与の試験を実施した。なお、投与 1 周期目の投与開始時期は月経 3 日目±2 日間とする。 被験薬及び対照薬：1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。以上、28 日間を投与周期とする。
主要評価項目	月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量
副次評価項目	月経困難症スコア合計の経時的変化量、月経困難症 VAS（Visual Analogue Scale）値の投与開始前から最終評価時点までの経時的変化量
安全性評価項目	有害事象及び副作用など
解析方法	主要評価項目：月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量について、プラセボ群との差を t 検定で比較する（有意水準：両側 5%）。 副次的評価項目：投与開始前値からの変化量について混合効果モデルによる各周期の推定値に対する投与群毎の検定並びに群間比較を行う（有意水準：両側 5%）。 安全性評価項目：各投与群別に有害事象及び副作用を求める。

注）月経困難症スコア合計については 24 ページ参照

結果

患者背景

年齢　本　剤　群：20～42 歳、平均 29.1 歳
　　プラセボ群：20～44 歳、平均 29.2 歳

主要評価項目

ルナベル LD 投与により月経困難症スコア合計は有意に減少（1 標本 t 検定、p<0.001）し、変化量はプラセボ群との比較においても有意な減少（2 標本 t 検定、p<0.001）が認められた。

	投与前 (-1 周期)	最終観察周期 (4 周期投与後又は中止時)	投与前からの 変化量
本　　剤	3.8±0.94（n=52）	1.2±1.26（n=52）	-2.6±1.42（n=52）
プラセボ	3.6±0.71（n=55）	2.2±1.43（n=55）	-1.4±1.51（n=55）
群間差 (95%信頼区間)			-1.2 (-1.7～-0.6)

（平均値±標準偏差）

副次評価項目

1 周期での月経困難症スコア合計の変化量は、ルナベル LD 群で-2.5、プラセボ群で-0.8 と群間差は-1.7 であり、ルナベル LD 群で有意な低下（2 標本 t 検定、p<0.01）が認められ、この効果は投与期間中持続した。

また、1 周期での月経困難症 VAS 値の変化量は、ルナベル LD 群で-37.4、プラセボ群で-9.4 と群間差は-28.0 であり、ルナベル LD 群で有意な低下(2 標本 t 検定、p<0.01)が認められ、この効果は投与期間中持続した。

副作用

副作用発現例数及び発現率は、ルナベル LD 群が 46 例（80.7%）、プラセボ群が 22 例（40.0%）であった。10%以上認められた副作用は、ルナベル LD 群では不正性器出血 36 例（63.2%）、悪心 8 例（14.0%）、希発月経 7 例（12.3%）であり、プラセボ群では不正性器出血 8 例（14.5%）、希発月経 6 例（10.9%）であった。本試験において、死亡例と重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、ルナベル LD 群で上腹部痛を呈した 1 例であった。

〔ルナベル配合錠 ULD〕

月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相比較臨床試験 [15,16]

目的：月経困難症に対する有効性を検証するとともに安全性プロファイルを検討する。

試験概要

試験デザイン	二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験
対象	月経困難症患者（器質性月経困難症、機能性月経困難症）209 例
主な登録基準	以下の条件をすべて満たす月経困難症患者（器質性月経困難症、機能性月経困難症） 1）16 歳以上の患者 2）月経周期が 28 日間±2 日間の患者 3）器質性月経困難症もしくは機能性月経困難症と診断された患者 4）月経困難症スコア合計[注)] が 3 点以上の患者
試験方法	以下の用法及び用量で 4 周期（112 日間、休薬期間を含む）投与の試験を実施した。なお、投与 1 周期目の投与開始時期は、月経 3 日目±2 日間とする。 被験薬（ルナベル ULD）、対照薬、参照薬（ルナベル LD）： 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。以上 28 日間を投与周期とする。
主要評価項目	月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量
副次評価項目	月経困難症スコア合計の経時的変化、月経困難症 VAS（Visual Analogue Scale）値の投与開始前から最終評価時点までの変化量
安全性評価項目	有害事象及び副作用など
解析方法	主要評価項目：月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量について、プラセボ群との差を t 検定で比較する（有意水準：両側 5%）。有意差が認められた場合には、器質性月経困難症／機能性月経困難症の層別解析の結果を評価する。 副次的評価項目：投与開始前値からの変化量について混合効果モデルによる各周期の推定値に対する投与群毎の検定並びに群間比較を行う（有意水準：両側 5%）。 安全性評価項目：薬剤群別に有害事象及び副作用の発現例数（発現率）、件数を求め、比較検討する。

注）月経困難症スコア合計については 24 ページ参照

結果

患者背景

年齢　本　剤　群：17～50 歳、平均 32.4 歳
　　プラセボ群：20～48 歳、平均 30.4 歳

主要評価項目

ルナベル ULD 投与により月経困難症スコア合計は有意に減少（1 標本 t 検定、p<0.001）し、変化量はプラセボ群との比較においても有意な減少（2 標本 t 検定、p<0.001）が認められた。

	投与前 (-1 周期)	最終観察周期 (4 周期投与後又は中止時)	投与前からの 変化量
本　　剤	4.1±1.00（n=105）	1.8±1.57（n=105）	-2.3±1.59（n=105）
プラセボ	4.2±0.95（n=54）	2.9±1.55（n=54）	-1.3±1.56（n=54）
群間差 (95%信頼区間)			-1.0±1.58 (-1.47～-0.43)

（平均値±標準偏差）

副次評価項目

1 周期での月経困難症スコア合計の変化量は、ルナベル ULD 群で-2.1、プラセボ群で-0.9 と群間差は-1.2 であり、ルナベル ULD 群で有意な低下(2 標本 t 検定、p<0.001)が認められ、この効果は投与期間中持続した。

1 周期での月経困難症 VAS 値の変化量は、ルナベル ULD 群で-28.0、プラセボ群で-6.2 と群間差は-21.9 であり、ルナベル ULD 群で有意な低下(2 標本 t 検定、p<0.001)が認められ、この効果は投与期間中持続した。

器質性月経困難症を対象とした評価で、2 周期での月経困難症スコア合計の変化量は、ルナベル ULD 群で-2.1、ルナベル LD 群で-1.4、プラセボ群で-0.3 であり、ルナベル ULD 群とプラセボ群の群間差は-1.8 で有意な低下（2 標本 t 検定、p<0.001）が認められ、ルナベル LD 群とプラセボ群の群間差も-1.1 と有意な低下(2 標本 t 検定、p<0.05）が認められた。この効果は投与期間中持続した。

副作用

副作用発現例数及び発現率は、ルナベル ULD 群が 96 例（89.7%）、プラセボ群が 31 例（57.4%）、ルナベル LD 群が 43 例（91.5%）であった。10%以上認められた副作用は、ルナベル ULD 群では不正性器出血 75 例（70.1%）、希発月経 24 例（22.4%）、頭痛 13 例（12.1%）、下腹部痛 11 例（10.3%）であった。プラセボ群は不正性器出血 20 例（37.0%）、希発月経 7 例（13.0%）であった。本試験において、死亡例と重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、ルナベル ULD 群で下腹部痛・倦怠感・浮腫を呈した 1 例、浮腫・発疹を呈した 1 例の計 2 例、プラセボ群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を呈した 1 例、ルナベル LD 群で悪心を呈した 1 例であった。その他、重篤な有害事象として、ルナベル LD 群で下腹部痛が 1 例に認められたが、症状の消失が確認され、治験薬との因果関係はないと判定された。

2）安全性試験

〔ルナベル配合錠 LD〕

子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験 [17,18]

目的：月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）に対する安全性及び有効性を検討する。

試験概要

試験デザイン	非盲検試験
対象	月経困難症患者 128 例
主な登録基準	以下の条件をすべて満たす月経困難症患者 1）少なくとも 18 ヵ月間は妊娠を希望しない患者 2）18 歳以上で月経周期を有する患者 3）開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と確定診断された患者もしくは問診、内診、腫瘍マーカー、画像診断により子宮内膜症と臨床的診断された患者 4）月経困難症スコア合計[注)] が 3 点以上の患者
試験方法	以下の用法及び用量で 13 周期（52 週間、休薬期間を含む）投与の試験を実施した。なお、投与 1 周期目の投与開始時期は月経開始から 5 日目までとする。 被験薬：1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。以上 28 日間を投与周期とする。
主要評価項目	治験薬投与前後の月経困難症スコア合計の比較
副次評価項目	月経困難症 VAS（Visual Analogue Scale）値、月経時以外の骨盤痛スコア合計、月経時以外の骨盤痛 VAS 値、子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度など
安全性評価項目	有害事象及び副作用など
解析方法	主要評価項目：月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量について、t 検定にて比較検討を行う（有意水準：両側 5%）。 副次的評価項目：投与開始前値からの変化量について混合効果モデルによる各周期の推定値に対する検定（有意水準：両側 5%）。 安全性評価項目：有害事象及び副作用の発現例数、件数、発現率を求める。

注）月経困難症スコア合計については 24 ページ参照

結果

患者背景

年齢　18～45 歳、平均 30.6 歳

主要評価項目

ルナベル配合錠 LD 投与により、投与開始前に比較して月経困難症スコア合計は、1 周期以降で有意に低下（1 標本 t 検定、$p<0.05$）し、投与期間中その効果は持続した。推移は以下のとおりであった。

投与前 (-1 周期)	1 周期 投与後	3 周期 投与後	6 周期 投与後	9 周期 投与後	13 周期 投与後
4.3±0.99 (n=123)	2.7±1.90 (n=123)	2.1±1.67 (n=121)	1.8±1.61 (n=115)	1.5±1.64 (n=107)	1.5±1.64 (n=107)

（平均値±標準偏差）

副次評価項目

ルナベル配合錠 LD 投与により、月経困難症 VAS 値は 1 周期目で 61.4 から 57.1 と有意な低下（1 標本 t 検定、$p<0.05$）が認められ、投与期間中その効果は持続した。

月経時以外の骨盤痛スコア合計は、投与開始前の 1.1 と比較して、ルナベル LD 投与開始後 6 周期で 0.6 と有意に低下し（1 標本 t 検定、$p<0.01$）、これ以降も効果は持続した。

月経時以外の骨盤痛 VAS 値は、投与開始前の 21.5 と比較して、ルナベル LD 投与開始後 3 周期で 14.8 と有意に低下し（1 標本 t 検定、$p<0.01$）、これ以降も効果は持続した。

子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさは、投与開始前の 8.2cm^3 と比較して、ルナベル LD 投与開始後 4 周期で 1.3cm^3 と有意に縮小し（Wilcoxon 検定、$p<0.01$）、7、10、14 周期と経時的に縮小することが認められた。

血清 CA125 濃度は、投与開始前の 21.57U/mL と比較して、ルナベル LD 投与後最終評価時点（14 周期・中止時）において 13.38U/mL と有意に低下した（Wilcoxon 検定、$p<0.01$）。

(2 周期のスコアは、2 周期の月経終了後から次回の月経開始までのスコアを意味する)

安全性

副作用発現例数及び発現率は、114 例（89.1%）であった。10%以上認められた副作用は、不正性器出血 76 例（59.4%）、悪心 33 例（25.8%）、頭痛 20 例（15.6%）、希発月経 16 例（12.5%）及び上腹部痛 15 例（11.7%）であった。本試験において、重篤な副作用は、下腹部痛を呈した 1 例、乳癌を呈した 1 例、髄膜腫を呈した 1 例の計 3 例であった。

その他、投与中止に至った副作用は、前述した 3 例の重篤な副作用発現例の他に、プラスミノーゲン増加・顔面感覚鈍麻・頭痛を呈した 1 例、下腹部痛・卵巣新生物を呈した 1 例、悪心・ほてり・食欲減退を呈した 1 例、悪心を呈した 1 例、嘔吐を呈した 1 例、肝機能検査値異常を呈した 1 例、肝機能異常を呈した 1 例、気分変動を呈した 1 例、感情不安定を呈した 1 例、不正性器出血を呈した 1 例、紅斑を呈した 1 例があり、計 14 例であった。

希発月経は 9 周期以降で、4.6～6.5%の発現率であったが、他の副作用発現率は服用期間が長くなるにつれ、発現頻度が目立って高くなる副作用はなかった。

本試験において、死亡例は認められず、その他報告された重篤な有害事象は、アレルギー性鼻炎、胆石症・胆嚢炎、乳癌、発熱及び髄膜腫の各 1 例 1 件並びに下腹部痛の 1 例 2 件であった。

〔ルナベル配合錠 ULD〕

子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験 [19)]

目的：子宮内膜症に伴う月経困難症に対する長期投与時の安全性及び有効性を検討する。

試験概要

試験デザイン	非盲検試験
対象	子宮内膜症に伴う月経困難症患者 148 例
主な登録基準	以下の条件をすべて満たす子宮内膜症に伴う月経困難症患者 1) 18 歳以上の患者 2) 少なくとも 24 ヵ月間は妊娠を希望しない患者 3) 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と確定診断された患者もしくは経腟超音波検査で長径 7cm 未満の子宮内膜症性卵巣嚢胞を認めた患者 4) 月経困難症スコア合計[注)] が 3 点以上の患者
試験方法	以下の用法及び用量で 13 周期（52 週間、休薬期間を含む）投与の試験を実施した。なお、投与 1 周期目の投与開始時期は月経 3 日目±2 日間とする。 試験薬： STEP1 製剤： ノルエチステロン 0.6mg、 エチニルエストラジオール 0.02mg STEP2 製剤（ルナベル ULD）： ノルエチステロン 1mg、 エチニルエストラジオール 0.02mg 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。以上 28 日間を投与周期とする。STEP1 を開始した最初の 50 例の 3 周期投与後に中間検討を行った。しかし、ルナベル配合錠 LD のように月経困難症スコア合計が 2 周期投与後からプラトーに達することができなかったため、STEP2 に移行した。
主要評価項目	月経困難症スコア合計の経時的変化
副次評価項目	月経困難症に対する VAS（Visual Analogue Scale）値の経時的変化、月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化、月経時以外の骨盤痛に対する VAS 値の経時的変化、子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度など
安全性評価項目	有害事象及び副作用など
解析方法	主要評価項目：月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化を経時的に評価。観察周期ごとのスコア合計（実測値）と投与開始前からの変化量の要約統計量を求め、変化量の 1 標本 t 検定を行う（有意水準：両側 5%）。 副次的評価項目：各観察時点の評価値と変化量の要約統計量を求め、開始時からの変化について t 検定を行う（有意水準：両側 5%）。 安全性評価項目：有害事象及び副作用の発現例数（発現率）、件数を求める。

注）月経困難症スコア合計については 24 ページ参照

結果

患者背景

年齢　20～47 歳、平均 33.2 歳

主要評価項目

月経困難症スコア合計は、STEP2 製剤（ルナベル ULD）投与後、投与開始前（STEP1 開始前）の 4.1 から、1 周期 1.7 と有意に低下し（1 標本 t 検定、p<0.001）、その推移は、治験薬投与期間中のいずれの周期においても、投与開始前に比べ有意な低下（1 標本 t 検定、p<0.001、STEP2：1～14 周期）が認められた。

副次評価項目

月経困難症 VAS 値は、STEP2 製剤（ルナベル ULD）投与後、投与開始前（STEP1 開始前）の 53.1 から、1 周期 19.7 と有意に低下し（1 標本 t 検定、p<0.001）、その推移は、治験薬投与期間中のいずれの周期においても、投与開始前に比べ有意な減少（1 標本 t 検定、p<0.001、STEP2：1～14 周期）が認められた。

月経時以外の骨盤痛スコア合計は、STEP2 製剤（ルナベル ULD）投与後、投与開始前（STEP1 開始前）の 0.8 が、STEP2：1 周期に 0.5 と有意に低下し（1 標本 t 検定、p<0.01）、その推移は、投与開始前に比べ有意な減少（1 標本 t 検定、p<0.05、STEP2：1～3、9～13 周期）が認められた。

（2 周期のスコアは、2 周期の月経終了後から次回の月経開始までのスコアを意味する）

月経時以外の月経困難症 VAS 値は、STEP2 製剤（ルナベル ULD）投与後、投与開始前（STEP1 開始前）の 17.2 から、1 周期 7.0 と有意に低下し（1 標本 t 検定、p<0.001）、その推移は、治験薬投与期間中のいずれの周期においても、投与開始前に比べ有意な減少（1 標本 t 検定、p<0.001、STEP2：1～13 周期）が認められた。

（2 周期のスコアは、2 周期の月経終了後から次回の月経開始までのスコアを意味する）

子宮内膜症性卵巣嚢胞の大きさは、投与開始前の 5.81cm^3 と比較して、STEP2 製剤（ルナベル ULD）投与開始後 4 周期で 1.62cm^3 と有意に縮小し（Wilcoxon 検定、p<0.001）、その推移は、STEP2 の 7、10、14 周期でも有意な縮小（1 標本 t 検定、p<0.001）が認められた。

血清 CA125 濃度は、投与開始前の 18.06U/mL と比較して、STEP2 製剤（ルナベル ULD）投与後 14 周期において 11.32U/mL と有意に低下した（Wilcoxon 検定、p<0.001）。

安全性

副作用発現例数及び発現率は、145 例（98.6%）であった。10%以上認められた副作用は、不正性器出血 131 例（89.1%）、希発月経 67 例（45.6%）、頭痛 31 例（21.1%）、月経過多 24 例（16.3%）、過少月経 22 例（15.0%）、悪心 21 例（14.3%）、頻発月経 19 例（12.9%）であった。本試験において、死亡例と重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、薬疹を呈した 2 例、浮腫・悪心・倦怠感を呈した 1 例、頭痛・悪心を呈した 1 例、頭痛を呈した 1 例、月経過多を呈した 1 例の計 6 例であった。その他に報告された重篤な有害事象は、意識レベルの低下、出血性卵巣嚢胞、眼窩峰巣炎、出血性卵巣嚢胞、子宮内膜症であったが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定され、症状の消失又は回復が確認された。

STEP1 の期間別副作用発現率は、投与後 2 周期までの発現率が 117 例（79.6%）、投与後 3～4 周期が 104 例（71.2%）、投与後 5～6 周期が 76 例（56.7%）、投与後 7～8 周期が 36 例（50.7%）、投与後 9～10 周期が 8 例（40.0%）であった。

STEP2（ルナベル配合錠 ULD）の期間別副作用発現率は、投与後 2 周期までの発現率が 78 例（58.6%）、投与後 3～4 周期が 65 例（49.6%）、投与後 5～6 周期が 67 例（52.3%）、投与後 7～8 周期が 60 例（48.4%）、投与後 9～10 周期が 59 例（48.8%）、投与後 11～12 周期が 49 例（42.2%）、投与後 13～14 周期が 49 例（43.4%）及び投与後 14 周期超が 1 例（1.1%）であった。

ルナベル配合錠 ULD の服用期間が長くなるにつれて発現率が高くなる副作用は認められなかった。

注）月経困難症スコア合計（月経困難症の程度＋鎮痛薬の使用）

	程　度	内　容	スコア
月経困難症の程　度	な　し	なし	0
	軽　度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重　度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	な　し	なし	0
	軽　度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重　度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

(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

［ルナベル配合錠 LD］

使用成績調査（終了）

目　　的		本剤を 6 周期(1 周期は本剤を 21 日間投与後 7 日間休薬、以下同様。)投与したときの安全性及び有効性を検討すること。	本剤を 6 周期投与したときの使用実態下での副作用の発現状況並びに安全性及び有効性に関する情報の検出又は確認を行うこと。
調 査 方 法		連続調査方式	連続調査方式
対 象 患 者		子宮内膜症に伴う月経困難症患者	機能性月経困難症
実 施 期 間		平成 20 年 9 月～平成 23 年 8 月	平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月
目標症例数		4,300 例	500 例
観 察 期 間		24 週間（7 週期目）	24 週間（7 週期目）
実施施設数		854 施設	206 施設
収集症例数		4,608 例	791 例
安全性解析対象症例数		4,081 例	652 例
有効性解析対象症例数		3,412 例	544 例
主な結果	安全性	副作用発現例数及び発現率は、788 例（19.3%）であった。主な副作用は不正性器出血 187 例（4.6%）、悪心 147 例（3.6%）、頭痛 60 例（1.5%）であった。	副作用発現例数及び発現率は、86 例(13.2%)であった。主な副作用は不正性器出血 22 例(3.4%)、悪心 21 例（3.2%）、浮腫 9 例(1.4%)、嘔吐 8 例(1.2%)及び頭痛 7 例(1.1%)であった。
	有効性*	有効性解析対象症例 3,412 例において「判定不能」と評価された症例はなく、「有効」と評価された症例は 3,299 例、「無効」と評価された症例は 113 例であり、有効率(有効性解析対象症例数に対する「有効」と評価された症例数の割合(%))は 96.7%(3,299/3,412 例）であった。	有効性解析対象症例 544 例において「判定不能」と評価された症例はなく、「有効」と評価された症例は 526 例、「無効」と評価された症例は 18 例であり、有効率(有効性解析対象症例数に対する「有効」と評価された症例数の割合（%))は 96.7%（526/544 例）であった。

［ルナベル配合錠 LD］

特定使用成績調査（終了）

調 査 概 要		6 周期以上の本剤投与継続を確認できた症例を対象とした長期使用に関する調査
対 象 患 者		子宮内膜症に伴う月経困難症患者
実 施 期 間		平成 21 年 1 月から平成 26 年 3 月
目標症例数		880 例
観 察 期 間		最長 30 周期（延べ 36 周期）
実施施設数		576 施設
収集症例数		1,953 例
安全性解析対象症例数		1,733 例
有効性解析対象症例数		1,658 例
主な結果	安全性	副作用発現例数及び発現率は、290 例（16.7%）であった。主な副作用は不正性器出血 49 例（2.8%）、頭痛 33 例（1.9%）及び子宮平滑筋腫 29 例（1.7%）であった。
	有効性*	有効性解析対象症例 1,658 例において「判定不能」と評価された症例はなく、「有効」と評価された症例は 1,639 例、「無効」と評価された症例は 19 例であり、有効率（有効性解析対象症例数に対する「有効」と評価された症例数の割合（%））は 98.9%（1,639/1,658 例）であった。

［ルナベル配合錠 ULD］

使用成績調査（終了）

目　　的		本剤を使用した月経困難症患者に対する使用実態下での安全性及び有効性を把握すること。
調 査 方 法		中央登録方式
対 象 患 者		月経困難症患者
実 施 期 間		平成 26 年 4 月～平成 28 年 6 月
目標症例数		1,000 例
観 察 期 間		本剤処方時から投与 6 周期終了時まで
実施施設数		414 施設
収集症例数		1,866 例
安全性解析対象症例数		1,641 例
有効性解析対象症例数		1,355 例
主な結果	安全性	副作用発現例数及び発現率は、355 例（21.6%）であった。主な副作用は不正性器出血 203 例（12.4%）、悪心 39 例（2.4%）、無月経 31 例（1.9%）及び頭痛 29 例（1.8%）であった。
	有効性*	月経困難症の程度（スコア）の推移は、表の通り。 有効性解析対象症例 1,355 例において「判定不能」と評価された症例はなく、「有効」と評価された症例は 1,282 例、「無効」と評価された症例は 73 例であり、有効率（有効性解析対象症例数に対する「有効」と評価された症例数の割合（%））は 94.6%（1,282/1,355 例）であった。 月経困難症の程度（スコア）の推移

	投与前	投与 3 周期終了時	投与 6 周期終了時
症例数	1,060	897	632
スコア	1.8±0.7	0.6±0.7	0.4±0.6
変化量	－	-1.2±0.8	-1.4±0.8

＊有効性の評価は、担当医師により表に示す月経困難症の程度（スコア）の推移を参考に、「有効」、「無効」及び「判定不能」の 2 段階 3 区分で判定された。

月経困難症の程度（スコア）

程　度	内　容	スコア
な　し	なし	0
軽　度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
重　度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

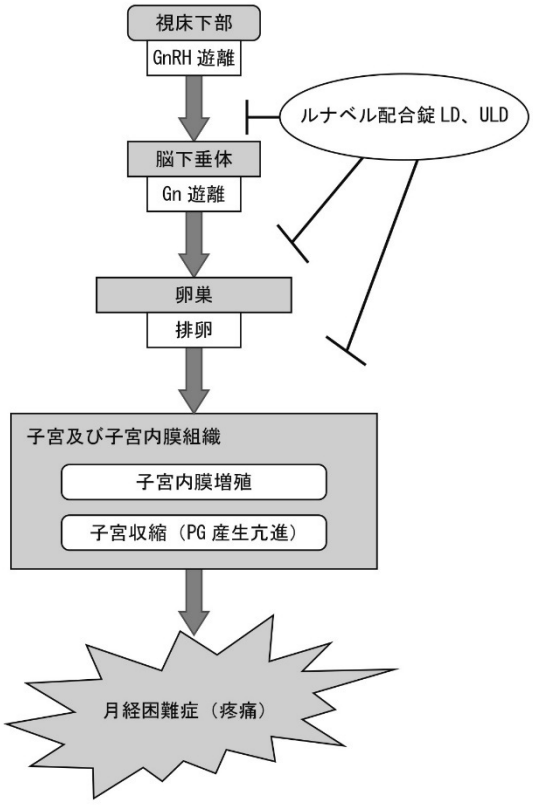
ノルエチステロン　　：レボノルゲストレルなどの合成黄体ホルモン
エチニルエストラジオール：メストラノールなどの合成卵胞ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：視床下部、下垂体、卵巣、子宮

＜月経困難症＞
薬理作用：本剤は、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、プロスタグランジンの産生を抑制し、子宮平滑筋収縮等による疼痛を緩和すると考えられる。



月経困難症に対する本剤の作用機序

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整＞
薬理作用：本剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、本剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、本剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。調節卵巣刺激は、生理学的に卵胞の選択的発育が始まる時期から薬剤による卵巣刺激を行うために月経開始日を起点として薬剤の開始時期が規定されており、月経周期が不整で生殖補助医療が適切に開始できない不妊患者や、休暇取得や予定変更した上での頻回の通院が困難で生殖補助医療を受けることができない不妊患者に対して、治療機会を提供できる可能性がある。

(2) 薬効を裏付ける試験成績[16)]

①子宮内膜増殖抑制作用

ルナベル配合錠 ULD の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較試験において、治験期間中の性器出血状況を以下の 5 段階で毎日評価した。

性器出血スコア	0：なし 1：ごく少量（点状出血程度） 2：通常の月経量より少ない 3：通常の月経量 4：通常の月経量より多い

治験薬はルナベル配合錠 ULD（対象：月経困難症患者）、プラセボ（対象：月経困難症患者）、ルナベル配合錠 LD（対象：器質性月経困難症患者）であり、それぞれ「21 日間投与＋7 日間休薬」を 1 周期として、4 周期投与した。各月経周期における月経期間中の性器出血スコアの合計を表に示した。なお、月経周期と治験薬投与周期の関係については以下のとおりである。

月経周期	-1		1		2		3		4		5		6	
治験薬投与周期				1 周期目		2 周期目		3 周期目		4 周期目				
	投与開始前													

ルナベル配合錠 ULD 群及びルナベル配合錠 LD 群では、投与開始前（-1 周期）と比較して、投与期間中（2～5 周期）、性器出血スコア合計の減少が認められた。また、投与終了約 1 ヵ月後（6 周期）には、性器出血スコア合計は投与開始前と同程度まで戻った。プラセボ群では、顕著な性器出血スコア合計の減少は認められなかった。ルナベル配合錠 ULD 群及びルナベル配合錠 LD 群は、プラセボ群と比較して、投与期間中(2～5 周期)、性器出血スコア合計の減少が認められた（検定法、p 値については表を参照)。

以上より、ルナベル配合錠 ULD 及びルナベル配合錠 LD は、月経困難症患者の月経期間中の総月経血量を減少させることが確認された。子宮内膜の排出は月経血としてあらわれることから、ルナベル配合錠 ULD 及びルナベル配合錠 LD 投与により子宮内膜増殖が抑制されると考えられた。

月経時の性器出血スコア合計の推移【ルナベル配合錠 ULD・比較試験】

		投与開始前	観察周期					
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期
ルナベル配合錠 ULD 群	例数	105	105	105	104	102	101	101
	平均値	13.5	13.2	8.3	10.6	10.0	10.5	13.7
	標準偏差	3.17	3.64	5.12	4.45	5.19	5.19	3.58
	中央値	13.0	13.0	8.0	11.0	9.5	9.0	14.0
	最小値	8	6	0	0	0	0	6
	最大値	25	28	25	27	34	34	26
プラセボ群	例数	54	54	54	50	48	48	48
	平均値	14.1	14.0	13.0	13.6	13.4	13.2	13.6
	標準偏差	3.25	3.13	3.59	4.26	3.33	3.46	3.16
	中央値	13.0	14.0	13.0	14.0	13.5	13.0	13.0
	最小値	8	8	3	0	7	6	8
	最大値	22	21	20	25	21	21	21
ルナベル配合錠 LD 群	例数	47	47	47	44	44	44	44
	平均値	14.8	15.1	10.9	12.0	10.4	11.5	14.5
	標準偏差	3.60	4.77	5.32	5.06	4.35	6.06	4.36
	中央値	15.0	14.0	11.0	11.0	10.5	10.5	14.0
	最小値	7	8	0	4	0	0	8
	最大値	22	27	28	29	26	40	31

月経時の性器出血スコア合計の変化量の推移【ルナベル配合錠 ULD・比較試験】

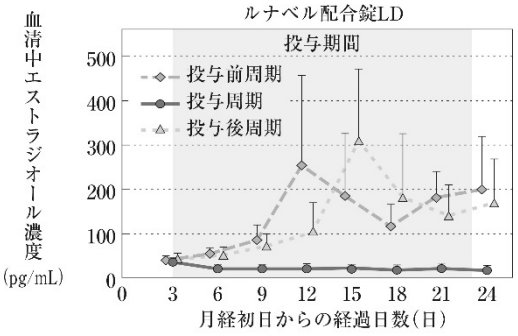
		観察周期					
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期
ルナベル配合錠 ULD 群	例数	105	105	104	102	101	101
	平均値	−0.3	−5.2	−2.9	−3.6	−2.9	0.2
	標準偏差	3.59	5.70	5.30	5.46	5.62	3.86
	中央値	0.0	−5.0	−2.0	−4.0	−3.0	0.0
	最小値	−12	−17	−17	−15	−14	−9
	最大値	11	14	18	25	25	10
	t 値	*t*=−0.84	*t*=−9.34	*t*=−5.55	*t*=−6.62	*t*=−5.26	*t*=0.65
	1 標本 *t* 検定	p=0.402	p <.001	p <.001	p <.001	p <.001	p=0.520
プラセボ群	例数	54	54	50	48	48	48
	平均値	0.0	−1.0	−0.6	−0.9	−1.1	−0.7
	標準偏差	2.62	3.30	3.87	3.06	3.17	2.11
	中央値	0.0	−0.5	0.0	−1.0	−1.0	−1.0
	最小値	−6	−8	−15	−9	−12	−8
	最大値	6	7	8	4	4	4
	t 値	*t*=−0.05	*t*=−2.31	*t*=−1.02	*t*=−1.98	*t*=−2.36	*t*=−2.26
	1 標本 *t* 検定	p=0.959	p=0.025	p=0.311	p=0.053	p=0.022	p=0.028
2 群比較 ルナベル配合錠 ULD 群 vs プラセボ群	群間差	−0.28	−4.16	−2.32	−2.70	−1.86	0.94
	標準偏差	3.30	5.02	4.89	4.83	4.97	3.40
	t 値	*t*=−0.50	*t*=−4.95	*t*=−2.76	*t*=−3.20	*t*=−2.13	*t*=1.57
	2 標本 *t* 検定	p=0.617	p <.001	p=0.006	p=0.002	p=0.035	p=0.118
ルナベル配合錠 LD 群	例数	47	47	44	44	44	44
	平均値	0.3	−3.9	−2.8	−4.5	−3.3	−0.3
	標準偏差	4.18	5.73	4.68	4.93	6.31	4.75
	中央値	0.0	−4.0	−4.0	−4.0	−4.0	−1.0
	最小値	−8	−20	−11	−20	−15	−11
	最大値	13	10	10	6	20	14
	t 値	*t*=0.45	*t*=−4.66	*t*=−4.03	*t*=−5.99	*t*=−3.51	*t*=−0.48
	1 標本 *t* 検定	p=0.652	p <.001	p <.001	p <.001	p=0.001	p=0.637
2 群比較 ルナベル配合錠 LD 群 vs プラセボ群	群間差	0.30	−2.86	−2.28	−3.58	−2.26	0.35
	標準偏差	3.44	4.59	4.27	4.06	4.93	3.62
	t 値	*t*=0.43	*t*=−3.12	*t*=−2.59	*t*=−4.22	*t*=−2.20	*t*=0.46
	2 標本 *t* 検定	p=0.668	p=0.002	p=0.011	p <.001	p=0.031	p=0.648

②排卵抑制作用[3)]

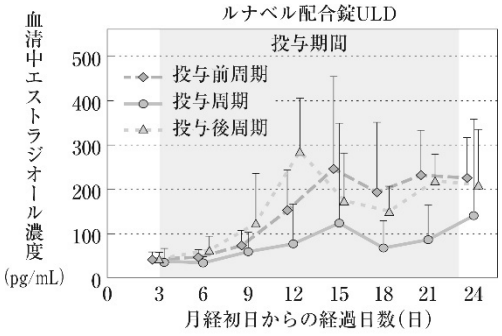
(1) エストラジオール及びプロゲステロンの血清中濃度

健康成人女性 14 名にルナベル配合錠 LD (n=7) 又は ULD (n=7) を月経 3 日目から 21 日間反復経口投与し、血清中のエストラジオール、プロゲステロンの濃度を測定した。

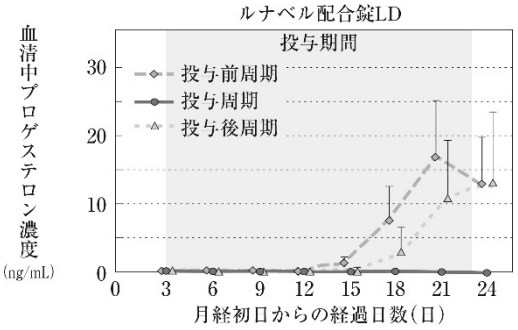
ルナベル配合錠 LD 又は ULD 投与によりエストラジオール及びプロゲステロンの血清中濃度が低下したことから、ルナベル配合錠 LD 及び ULD は排卵を抑制することが示唆された。また、投与後周期の血清中エストラジオール、プロゲステロン濃度が、投与前周期と同様のパターンを示したことから、ルナベル配合錠 LD 又は ULD の休薬により速やかに排卵が回復することが示唆された。



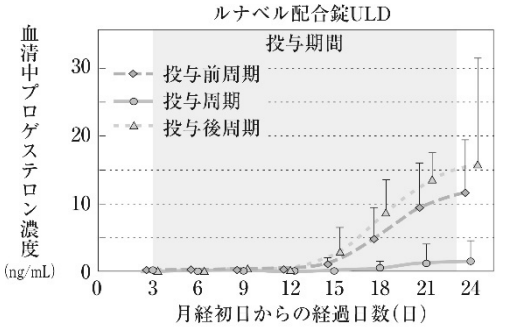
平均値±標準偏差



平均値±標準偏差



平均値±標準偏差

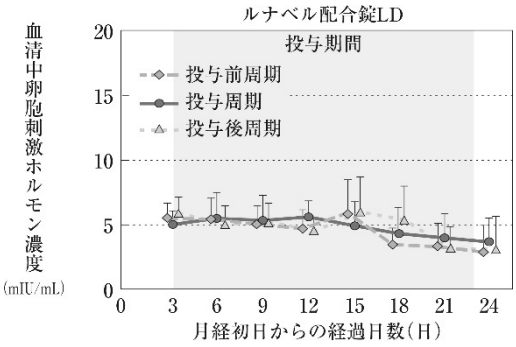


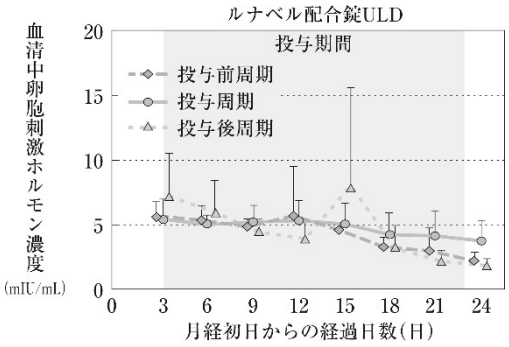
平均値±標準偏差

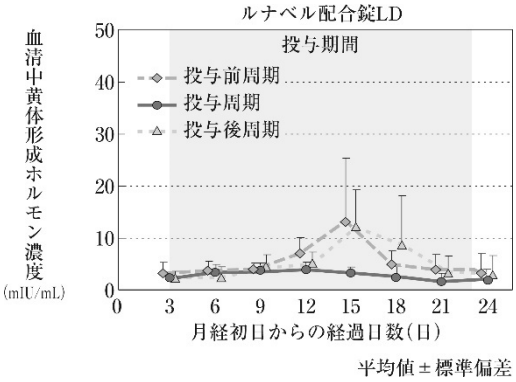
(2) 卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンの血中濃度

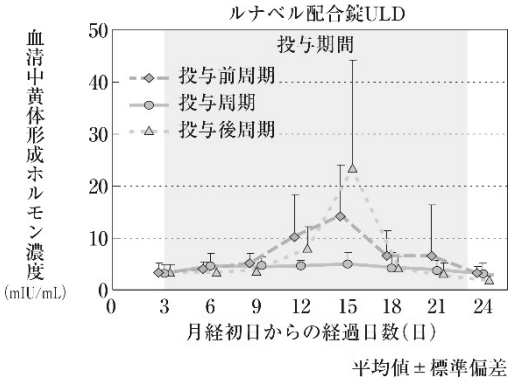
健康成人女性 14 名にルナベル配合錠 LD (n=7) 又は ULD (n=7) を月経 3 日目から 21 日間反復経口投与し、血清中の卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの濃度を測定した。

ルナベル配合錠 LD 又は ULD 投与により、血清中黄体形成ホルモン濃度の低下は認められたが、血清中卵胞刺激ホルモン濃度への影響は認められなかった。









(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

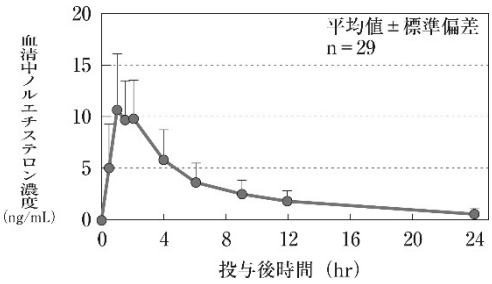
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

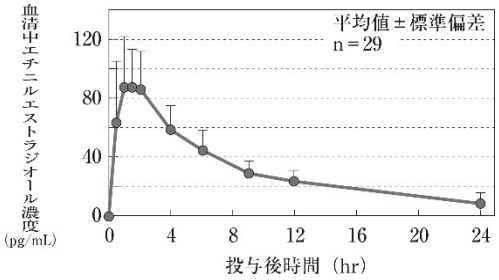
〔ルナベル配合錠 LD〕

①単回経口投与[7)]

健常成人女性 29 名*にルナベル配合錠 LD を単回経口投与した時の血清中ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール濃度を LC/MS/MS 法（液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法）で測定した時の血清中濃度推移を下図に示した。

＊解析対象集団





	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
ノルエチステロン	12.4±4.4	1.7±1.0	6.8±1.1	75.2±34.1
エチニルエストラジオール	0.094±0.031	1.4±0.5	9.3±3.7	0.923±0.357

(n=29、平均値±標準偏差)

②反復経口投与

〈参考〉類薬の結果[20)]

健常成人女性 9 名にルナベル配合錠 LD と同一成分・含量である薬剤を 21 日間反復経口投与した場合、血清中ノルエチステロン及び血清中エチニルエストラジオール濃度は、それぞれ投与後 2.6 時間、1.3 時間でほぼ最高値に達した。血清中ノルエチステロン、血清中エチニルエストラジオールの投与後 1 時間値は、4 日頃までゆるやかに上昇し、その後ほぼ一定になった。最終投与後 48 時間の両薬剤濃度は投与後 1 時間値の 5%以下になった。21 日目の薬物動態パラメータを下表に示した。

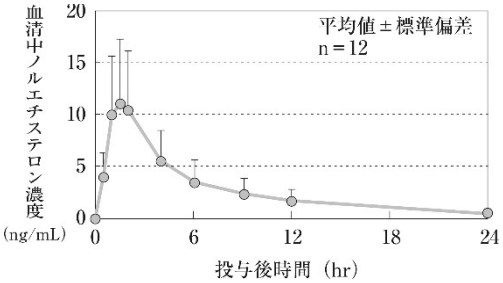
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)
ノルエチステロン	22.4±11.1	2.6±3.7	9.7±2.2	175.7±51.3
エチニルエストラジオール	0.172±0.052	1.3±1.0	12.5±2.7	1.999±0.455

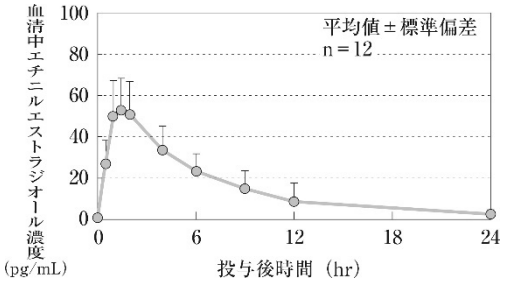
(n=9、平均値±標準偏差)

〔ルナベル配合錠 ULD〕

①単回経口投与[8)]

健康成人女性 12 名にルナベル配合錠 ULD を単回経口投与した時の血清中ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール濃度を LC/MS/MS 法（液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法）で測定した時の血中濃度推移を下図に示した。





	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng･h/mL)
ノルエチステロン	12.5±6.2	1.8±0.8	7.4±1.9	69.2±36.3
エチニルエストラジオール	0.056±0.017	1.5±0.4	5.5±2.2	0.368±0.171

(n=12、平均値±標準偏差)

②反復経口投与

ノルエチステロン、エチニルエストラジオールともに投与 4 日目から定常状態に達すると考えられる。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

①食事の影響

該当資料なし

②併用薬の影響

「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数[21)]

ノルエチステロン　0.0931/h

エチニルエストラジオール　0.0540/h

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収
①バイオアベイラビリティ

海外データ[22)]

健康女性6名を対象に、ノルエチステロン1mgを経口と静脈内投与した場合の絶対的バイオアベイラビリティは、約64%であった。

エチニルエストラジオール 50～100μg を経口と静脈内投与した場合の絶対的バイオアベイラビリティは、約40%であった。

②吸収部位

消化管

〈参考〉ラット[23)]

雌ラットに ^{14}C-ノルエチステロン（3mg/kg）とエチニルエストラジオール（0.15mg/kg）［A群］又は ^{14}C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）とノルエチステロン（3mg/kg）［B群］を単回経口投与した時、両被験物質とも、速やかに吸収され、投与後24時間以降の血液中放射能濃度の半減期はノルエチステロン由来の成分では約35時間、エチニルエストラジオール由来の成分では約50時間であった。エチニルエストラジオール由来の成分の血液中放射能濃度では投与後8～12時間にかけて再上昇が認められた。

5. 分布
(1) 血液ー脳関門通過性
〈参考〉ラット[23)]

雌ラットに ^{14}C-ノルエチステロン（3mg/kg）とエチニルエストラジオール（0.15mg/kg）［A群］又は ^{14}C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）とノルエチステロン（3mg/kg）［B群］を単回経口投与した時の放射能濃度（F値：相対値）は、A群では投与後30分で血漿53.41、大脳5.41、小脳5.68であり、投与後72時間で、各組織とも1以下であった。B群では投与後30分で血漿4.52、大脳4.11、小脳4.40であり、投与後72時間で、各組織とも1以下であった。

F値＝試料中放射能（dpm/g or mL）/投与放射能量（dpm）/体重（g）×100

(2) 血液—胎盤関門通過性

〈参考〉ラット[23)]

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C-ノルエチステロン（3mg/kg）とエチニルエストラジオール（0.15mg/kg）[A 群] 又は ^{14}C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）とノルエチステロン（3mg/kg）[B 群] を単回経口投与した時、生殖器及び胎児組織中放射能濃度は低く、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール由来の成分の胎盤通過性はほとんどなかった。また、母体の放射能分布は非妊娠ラットと近似していた。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉ラット[23)]

哺乳中のラットに ^{14}C-ノルエチステロン（3mg/kg）とエチニルエストラジオール（0.15mg/kg）[A 群] 又は ^{14}C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）とノルエチステロン（3mg/kg）[B 群] を単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度は A 群、B 群ともに投与 4 時間後に最高に達し、血漿での消失よりやや遅れて消失した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉ラット[23)]

雌ラットに ^{14}C-ノルエチステロン（3mg/kg）とエチニルエストラジオール（0.15mg/kg）[A 群] 又は ^{14}C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）とノルエチステロン（3mg/kg）[B 群] を単回経口投与した時、放射能濃度は投与後 30 分では、A 群、B 群ともに肝臓の放射活性が最も高く、次いで腎臓、ハーダー氏腺、乳腺、鼻腔等の分泌腺及び結合組織の放射活性が高かった。投与後 8 時間では、A 群、B 群ともに小腸及び盲腸内容物、肝臓、腎臓（A 群のみ）で放射能を示した以外、ほかの組織ではほとんど顕著な分布は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率[23)]

限外ろ過法により測定したノルエチステロン及びエチニルエストラジオールのヒト血漿中蛋白結合率はそれぞれ約 96%及び 99%であった（*in vitro*）。

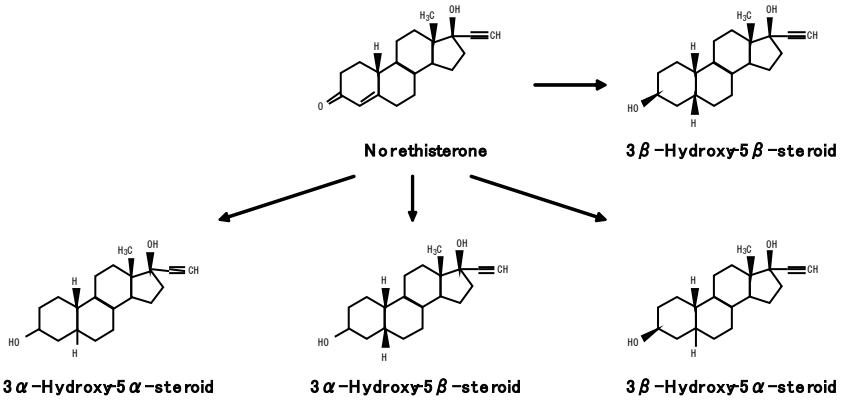
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

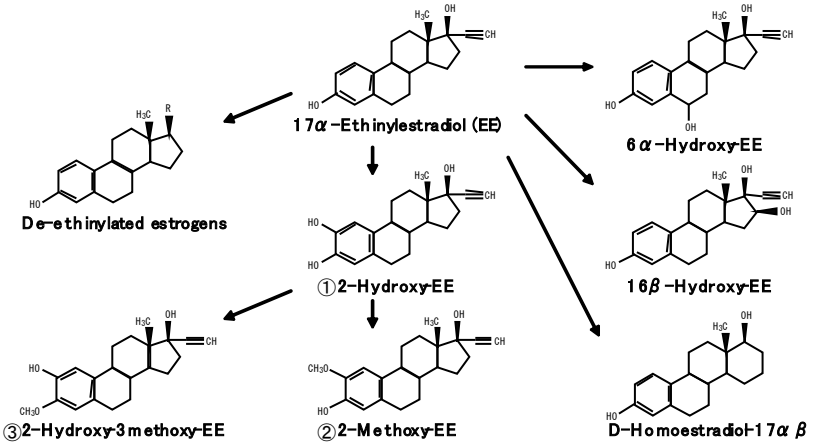
〈参考〉海外データ、ヒト[22)]

代謝部位は主に肝臓である。

ノルエチステロンは主にステロイド骨格中の A 環の還元により代謝され、その後、硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主要代謝物は 3α又は 3β-hydroxy 体である。



エチニルエストラジオールは肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物に変換され、その後、硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主な代謝経路は 2 位の水酸化であり、主要代謝物は 2-hydroxy-17α-ethinylestradiol (EE) ①と 2-methoxy-EE②又は 3-methylether 体③である。またエチニルエストラジオールは、3 位で直接硫酸及びグルクロン酸と抱合体を形成する。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ノルエチステロン　　：該当資料なし

エチニルエストラジオール：CYP3A4、CYP2C9

ヒト肝ミクロソーム中における代謝速度を、CYP 分子種特異的なモノクローナル抗体の存在下で評価した結果からエチニルエストラジオールの代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4 及び CYP2C9 であることが示された[24)]。

エチニルエストラジオールは CYP を阻害することが示され、代謝の最大阻害率は、CYP3A4 が 54%、CYP2C9 が 24%であった[24)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈参考〉

ラット[23)]

雌ラットに ^{14}C-ノルエチステロン（3mg/kg）とエチニルエストラジオール（0.15mg/kg）［A 群］又は ^{14}C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）とノルエチステロン（3mg/kg）［B 群］を単回経口投与した時、A 群では、経口投与後 30 分の早い時期でも、血漿及び肝臓中に未変化体は認められなかった。投与後 30 分の肝臓中には、5 種類の放射性代謝物が識別された。

B 群では、経口投与後 30 分の肝臓中放射性成分の 49%が未変化体として存在した。また、エチニルエストラジオールは吸収後速やかに極性の高い成分へ代謝されるものと考えられた。投与 8 時間では、肝臓中放射性成分の大部分は抱合体と推察される極性の高い成分に代謝された。

(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

尿中、糞中（主に糞中）

〈参考〉ラット[23)]

ラットに経口投与した場合、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールは主に胆汁を経由して、糞中に排泄された。

②排泄率

〈参考〉ラット[23)]

雌ラットに ^{14}C-ノルエチステロン（3mg/kg）とエチニルエストラジオール（0.15mg/kg）［A 群］又は ^{14}C-エチニルエストラジオール（0.15mg/kg）とノルエチステロン（3mg/kg）［B 群］を単回経口投与した時、A 群では 24 時間で尿中に 15.1%、糞中に 61.5%が排泄された。120 時間では尿中に 17.0%、糞中に 80.1%が排泄され、体内残存率は 1.7%であった。

B 群では 24 時間で尿中に 2.8%、糞中に 65.1%、120 時間で尿中に 3.2%、糞中に 92.5%が排泄され、体内残存率は 2.3%であった。両群とも投与後 120 時間までの呼気中排泄率は 1%以下であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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患者

（解説）

一般的な使用上の注意の記載に準じた。

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。］［8.9-8.11、8.13 参照］

（解説）

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悪を招くおそれがある。また、外国での疫学調査の結果、経口避妊薬服用により乳癌[25]及び子宮頸癌[26-29]になる可能性が高くなるとの報告がある。

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。］［8.9、8.11、8.13 参照］

（解説）

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、本剤に含まれるエストロゲンが、それを増悪させるおそれがある。

2.4　血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者［血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。］［11.1.1 参照］

（解説）

外国の疫学的調査の結果では経口避妊薬の服用が静脈血栓症[30,31]、脳卒中[32-34]、心筋梗塞[35,36]の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに経口避妊薬の服用により血液凝固系の亢進や血液線溶系が抑制されるとの報告がある[37,38]。

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。］［8.7、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照］

（解説）

経口避妊薬服用者の喫煙は心血管系の重篤な副作用の危険を高め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、経口避妊薬服用の有無について比較した結果、経口避妊薬服用者の 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ことが報告されている[39]。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上昇するとの報告がある[40]。「米国経口避妊薬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[41]。

「喫煙は経口避妊薬使用による重篤な循環器系副作用のリスクを増大させる。このリスクは加齢とヘビースモーキング（1 日 15 本以上）により増加し、35 歳以上の女性で特に顕著である。経口避妊薬を使用する女性には禁煙を強くすすめること。」

以上のことから、経口避妊薬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、本剤を服用する人には禁煙させることが望まれる。

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

（解説）

経口避妊薬服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であり、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[42,43]。

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

（解説）

心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であり、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には、特に血栓塞栓症のリスクが高くなる[44]。

2.8　血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1 参照］

（解説）

糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は高血糖により末梢の細い血管に起こった障害が主な原因であり、糖尿病が進行し血管に障害のある場合に本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　血栓性素因のある患者［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。］［11.1.1 参照］

（解説）

先天性血栓性素因には多数の異常症があるが、静脈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因子の遺伝的変異であることが明らかになっている[45]。経口避妊薬服用と第Ⅴ因子 Leiden 突然変異の保有はそれぞれ深部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[46]。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、抗リン脂質抗体症候群などがあり、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[47]、経口避妊薬の服用により血液凝固能が亢進され血栓症の発生リスクが高くなる可能性がある。

2.10　抗リン脂質抗体症候群の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［11.1.1 参照］

（解説）

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 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[48]。

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。］［8.6、11.1.1 参照］

（解説）

外国において経口避妊薬を 6 ヵ月間服用後中止し、服用前、服用 6 ヵ月目（中止時点）、中止後 1、2、4、6、8、12 週目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 週間必要との報告がある[49]。また、経口避妊薬服用により、手術後の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いる[50]。手術後の血液凝固能・線溶能の異常も 2 週間でほぼ正常閾値内に戻ると考えられている[51]。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[52]。

2.12 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］

（解説）

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）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報告がある[53]。

2.13 肝腫瘍のある患者［症状が増悪することがある。］

（解説）

「米国経口避妊薬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[41]。また、長期投与により、良性肝腫瘍[54]及び悪性肝腫瘍[55]のリスクが上昇したとの報告もある。

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］

（解説）

外国においては経口避妊薬服用者と高トリグリセライド血症とは関連のあることが報告されている[56]。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[57]。さらに、経口避妊薬の服用により血清脂質、リポ蛋白の変化が報告されており、心筋梗塞などの心血管系疾患を進行させるリスクが大きいとの報告がある[58]。

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

（解説）

「米国経口避妊薬添付文書ガイダンス」では、経口避妊薬の服用により心筋梗塞、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、これらの疾患の発症及び死亡のリスクが有意に高くなるとされている[41]。また、外国の経口避妊薬服用者で血圧の上昇がみられたとの報告がある[57]。

2.16 耳硬化症の患者［症状が増悪することがある。］

（解説）

経口避妊薬の服用により耳硬化症が悪化し、服用中止により改善したとの報告がある[59]。

2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者［症状が再発するおそれがある。］

（解説）

経口避妊薬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[60]。外国で 50 例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊薬服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した 42 例の経産婦がおり、このうち 27 例(64%)は妊娠中にそう痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている[61]。また、妊娠ヘルペス並びに妊娠中に全身性の皮疹をきたした女性が経口避妊薬を服用したところ、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[62]。

2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［9.4.1、9.4.2、9.5.1 参照］

（解説）

「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照

2.19 授乳婦［9.6 参照］

（解説）

「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦」の項参照

2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者［骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。］

（解説）

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報告されている[63]。

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 2.効能又は効果に関連する注意」の項参照

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 4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

＜効能共通＞

8. 重要な基本的注意
8.1　本剤を避妊目的で使用しないこと。

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

（解説）

本剤の服用により、血栓症のリスク因子がない場合でも、血栓症があらわれたとの報告がある。本剤服用中は、リスク因子の有無にかかわらず観察を十分に行い、血栓症が疑われる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。また、患者に対しても、血栓症が疑われる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、あらかじめ十分説明する[64,65]。

8.3　本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［11.1.1 参照］ 血栓症が疑われる症状 　下肢の疼痛･腫脹･しびれ･発赤･熱感、頭痛、嘔気･嘔吐等

（解説）

本剤服用中は、観察を十分に行い、血栓症が疑われる症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

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

（解説）

本剤服用中に、体を動かせない等の血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、投与を中止するなど適切な処置を行う[64,65]。

8.5　患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。［11.1.1 参照］ ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状･状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

（解説）

本剤服用患者には、投与開始時だけでなく継続時にも、血栓症について十分説明する。また、血栓症を疑い他の診療科、医療機関を受診する際に速やかな診断・治療が受けられるように、本剤の使用を医師に告知するよう指導する。

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

(解説)

本剤投与を受けている患者で緊急に手術が必要になった場合には、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン [66]の内容を踏まえ、静脈血栓塞栓症が発生する可能性があるので、血栓塞栓症の予防に十分に配慮し、患者に十分説明する。

8.7	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ので、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1 参照]

8.8	本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

(解説)

黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させ、また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう類薬の記載に合わせた併用注意を記載した。

＜月経困難症＞

8.9	本剤の投与に際しては、患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。本剤投与中は 6 ヵ月毎の検診を行い、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。また、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、9.1.1 参照]

(解説)

本剤の投与に際して、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」に該当するかどうかを確認するために病歴調査及び検診等十分なチェックが必要である。外国の疫学調査結果から、経口避妊薬服用により血栓症、乳癌及び子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告があり、安全に服用するためには病歴調査及び定期検診が重要である。定期検診の頻度として、血圧測定、乳房、腹部の検査及び臨床検査を 6 ヵ月毎に、子宮卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査、特に子宮頸部の細胞診の実施を 1 年に 1 回考慮するよう注意喚起した。

8.10	乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4 参照]

(解説)

本剤の服用により発症の可能性がある乳癌を早期に発見するために自己検診の実施が重要なので、具体的な資料を示した指導も必要と考え設定した [67,68]。

8.11 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。[2.2、2.3参照]

（解説）

器質性疾患の増悪、特に卵巣がんの発生を見逃さないように、器質性月経困難症患者での定期健診を促すこと及び器質性疾患が増悪した患者への投与継続の可否や他の治療法の選択等の判断も必要であると考え記載した。

8.12 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

（解説）

本剤の効果が認められないにもかかわらず漫然と投与されることを防ぐために記載した。

8.13 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3参照]

（解説）

ルナベル配合錠ULDの臨床試験において、不正性器出血の発現は、服薬開始後1周期（～4週間）で42.1%に認められたが、周期を重ねるに従い減少がみられた[16)]。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の可能性も考えられる。外国の疫学調査の結果、経口避妊薬服用により子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告[69)]がある。

8.14 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられることから、患者には十分にその旨を説明する。通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行う。

8.15 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きたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。

（解説）

外国において、経口避妊薬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[70)]。

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整＞

8.16 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.17 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、予定した時期に消退出血が発来しない可能性があるので、医師に相談すること。

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 子宮筋腫のある患者** 定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。[8.9 参照]

(解説)

子宮筋腫は、ルナベル配合錠 LD の開発時において、本剤と同一成分の経口避妊薬では「禁忌」に記載されていた。しかし、ルナベル配合錠 LD の開発時に得られた臨床試験成績で子宮筋腫の有無に関して層別解析した結果、特に安全性について問題とすべき点が認められないため、禁忌には記載していないが慎重な投与が必要である。

9.1.2 40 歳以上の患者（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、8.7、11.1.1 参照]

(解説)

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。外国で経口避妊薬を服用していない女性 10 万人当たりの心筋梗塞による死亡者数は 30～39 歳で 1.9 人であるのに対し、40～44 歳では 11.7 人と推定されるとの報告がある[71]。

9.1.3 乳癌の既往歴のある患者 乳癌が再発するおそれがある。[8.10 参照]

(解説)

エストロゲンが乳癌を再発させる可能性が否定できないため、慎重な投与が必要である。

9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者 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。[8.10 参照]

(解説)

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は、その子供に高率に乳癌が発症するといわれている[72]。また現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘤が大部分を占めているのでその腫瘤の発症時期、症状を聞くことが重要であるとの報告がある[72]。

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、8.7、11.1.1 参照]

（解説）

「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 2.禁忌内容とその理由」2.5 の項参照

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

（解説）

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、経口避妊薬非服用者でも BMI 25kg/m^2 以下の女性に対し、BMI 25kg/m^2 を超える女性の静脈血栓症のリスクは 1.52 倍（ヨーロッパ）、1.63 倍（発展途上国）となると報告されている[30)]。

9.1.7　血栓症の家族歴を持つ患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[11.1.1 参照]

（解説）

欧州医薬品委員会の声明において、静脈血栓塞栓症の危険因子として、「静脈血栓症の家族歴」が含まれている[73)]。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、経口避妊薬服用によりそのリスクが上昇するとの報告がある[46)]。

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

（解説）

前兆のない片頭痛は、前兆のある片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが低いという報告があるが、経口避妊薬服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であり、片頭痛の患者が経口避妊薬を服用する場合は注意が必要である[42,43)]。

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

（解説）

肺高血圧症や心房細動を合併していない場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がない場合には、血栓塞栓症のリスクは低いものの、心臓弁膜症は、脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患である[44)]。

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

（解説）

WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは、高血圧の既往又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。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）であり、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[30)]。

9.1.11 耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）
十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

（解説）

「米国経口避妊薬添付文書ガイダンス」では、経口避妊薬服用者において耐糖能が低下するとの記載がある[41]。経口避妊薬はインスリン感受性を 30～40%低下させるとの報告がある[74]。

9.1.12 ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。

（解説）

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）でポルフィリン症が発症したとの報告がある[75,76]。

ポルフィリン症は、ポルフィリン体が大量に組織に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性などの症状が生じてくると報告されている[75]。

9.1.13 心疾患又はその既往歴のある患者
ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

（解説）

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きたす[77]。経口避妊薬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[78]。従って、このような患者が本剤を服用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 てんかん患者
症状が増悪することがある。

（解説）

月経時の本症については、経口避妊薬の服用中、特に消退出血時に発作が増悪したとの報告がある[79]。

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）

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い。経口避妊薬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、血清カルシウムが低下し発症したとの報告がある[80]。

(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）

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きたす[77]。経口避妊薬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[78]。従って、このような患者が本剤を服用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。

(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）

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）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報告がある[53]。

(4) 生殖能を有する者

9.4　生殖能を有する者 ＜月経困難症＞ **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**　服用中に消退出血が 2 周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.18、9.5.1 参照] **9.4.3**　妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

（解説）

9.4.1

妊婦に対する安全性は確立していないため「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」は禁忌とされている。本剤服用前のチェック事項として、問診、内診、及び必要であれば免疫学的妊娠診断により妊娠していないことを確認することが重要である。

9.4.2

消退出血欠如の原因として、子宮内膜の肥厚が不十分なことが考えられるが、妊娠による可能性も考えられる。正しく服用していた場合は、1 回だけ消退出血が発来しないだけで必ずしも妊娠しているということはないが、2 周期連続して発来していない場合には妊娠している可能性があるので、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。

9.4.3

「米国の経口避妊薬服用者用添付文書ガイダンス」には次のように記載されており、本剤の服用を中止後の妊娠は、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れるとされている[41]。「ピル服用中止後の妊娠：経口避妊薬の服用中止後には、とりわけ服用開始前に月経周期が不順であった女性において、妊娠の成立が多少遅れるかもしれない。ピル服用を中止して妊娠を希望する女性は、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましい。ピル服用中止後まもなく妊娠が成立した場合でも、新生児に先天異常の増加はみられないようである。」

(5) 妊婦

9.5　妊婦 9.5.1　妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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、9.4.2 参照]

(解説)

承認時までに実施された臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は対象から除外されており、安全性は確立されていない。そのため、妊婦は適応外である。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できず、本剤が投与される可能性もある。そのため、服用中に妊娠が確認された時点で投与を中止する。

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

(解説)

妊娠マウスにエチニルエストラジオールを単独投与した結果、出生児の成長後、腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する報告がある[81,82]。

また、マウスの新生児にエチニルエストラジオールを投与した場合、成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある[83,84]。

(6) 授乳婦

9.6　授乳婦 投与しないこと。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、乳房腫大が起こるとの報告がある。[2.19 参照]

(解説)

「米国の経口避妊薬添付文書ガイダンス」に「経口避妊薬を服用した授乳婦において母乳の量、質ともに低下するとの報告がある。」と記載されている[41]。

ヒトに 50μg のエチニルエストラジオールを経口投与後、哺乳中の乳児に移行するエチニルエストラジオール量は、24時間で母親が服用した量の0.02%に相当するとの報告がある[85]。

また、外国において、乳汁移行により黄疸、乳房腫大を発現したとの報告がある[86,87]。

(7) 小児等

9.7　小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床試験では、小児に対する使用経験がないため、安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.相互作用

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン 　プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 　イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素（CYP1A2）を阻害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブチン	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。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素（CYP3A4 等）を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
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		これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
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。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体 　ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 　インスリン製剤 　スルフォニル尿素系製剤 　スルフォンアミド系製剤 　ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル（リトナビル併用時）		リトナビル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。
ロピナビル・リトナビル配合剤		こ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。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
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		この薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。
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。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19) を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明
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。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

（解説）

副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン等）

経口避妊薬服用者において、副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン）経口投与後の血漿中の総及び非結合型プレドニゾロン濃度が経口避妊薬非服用者より高くなり、その作用が増強されるとの報告がある[88]。この機序としては、経口避妊薬がプレドニゾロンのクリアランスと血漿蛋白結合率を低下させるためと考えられる。

三環系抗うつ剤（イミプラミン等）

長期間の経口避妊薬服用者にイミプラミンを経口投与すると、イミプラミンの血中濃度が経口避妊薬非服用者に比べ高くなるとの報告がある[89]。その機序としては、経口避妊薬が肝におけるイミプラミンの酸化を抑制し、イミプラミンの絶対的生体内利用率が増加するためと考えられる。

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
経口避妊薬はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられ、セレギリン塩酸塩、シクロスポリン[90]、テオフィリン[91]、オメプラゾール[92]の作用が増強するおそれがある。

チザニジン
本剤はチザニジンの代謝に関与する薬物代謝酵素（CYP1A2）を阻害するため、チザニジンの血中濃度が上昇し、チザニジンの作用を増強させると考えられる[93]。

リファンピシン、リファブチン
リファンピシン及びリファブチンは、エチニルエストラジオールの AUC 及び C_{max} を低下させるという報告がある。これらの薬剤は、肝の薬物代謝酵素（CYP3A4）を誘導し、経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール）の代謝を促進すると考えられる。併用時には本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率の増大が考えられる[94]。

バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）
リファンピシンと同様に肝の薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤の代謝を促進すると考えられている[95]。

ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）
リファンピシンと同様に肝の薬物代謝酵素を誘導することが知られており、本剤の代謝を促進すると考えられている[95]。

カルバマゼピン
カルバマゼピンを投与されている患者に経口避妊薬を単回投与したところ、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC が有意に減少したとの報告がある[96]。

ボセンタン
2006 年 4 月副作用文献調査にて、「ボセンタンの相互作用」を追記した。当該薬剤の効能又は効果は肺動脈性肺高血圧症であり、本剤では「禁忌」に該当する疾患であるが、安全性を考慮し記載した[97]。

モダフィニル
エチニルエストラジオールの血中濃度及び AUC を減少させるとの報告があり、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[98]。

トピラマート
バルプロ酸単剤で治療中の患者に本剤とトピラマートを併用した場合に、エチニルエストラジオールの AUC_{0-24} が低下したとの報告があり、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[99]。

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）
テトラサイクリン系抗生物質、ペニシリン系抗生物質を投与されている経口避妊薬服用患者において、これらの薬剤との相互作用による経口避妊薬の血中濃度低下により妊娠した例が報告されている[100]。この機序として、抗生物質の投与により腸内細菌叢が変化し、細菌叢によるエストロゲン抱合体の加水分解が阻害され、結果として腸管からの再吸収が低下し、血中エストロゲン濃度が低下したと考えられる[101]。

テルビナフィン塩酸塩
機序は不明だが、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある[102)]。

Gn-RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩等）
これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下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ある。

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）
経口避妊薬により、血糖降下剤の作用を減弱することがある[103)]。

ラモトリギン、モルヒネ、サリチル酸
本剤はこれら薬剤のグルクロン酸抱合を促進し、AUC を減少させるとの報告があり、これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある[104-106)]。

HIV プロテアーゼ阻害剤
HIV プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビルメシル酸塩）
機序は不明だが、ネルフィナビルメシル酸塩により、エチニルエストラジオールの AUC が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。

HIV プロテアーゼ阻害剤（ホスアンプレナビル（リトナビル併用時））
ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）とエチニルエストラジオール含有製剤との併用により機序は不明だが、エチニルエストラジオール血中濃度が低下したとの報告がある。

HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル）
機序は不明だが、リトナビルにより、エチニルエストラジオールの AUC が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。

HIV プロテアーゼ阻害剤（ダルナビル（リトナビル併用時））
ダルナビル（リトナビル併用時）により、薬物代謝酵素を誘導し、エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある[107)]。

HIV プロテアーゼ阻害剤（ロピナビル・リトナビル配合剤）
ロピナビル・リトナビル配合剤は、薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進させることにより、エチニルエストラジオールの血中濃度を低下させるおそれがある[108)]。

HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル）
アタザナビル[109)]は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン）
機序は不明だが、ネビラピンにより、エチニルエストラジオールの AUC が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある[110)]。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（エトラビリン）
エトラビリンの CYP2C9 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、エチニルエストラジオールの AUC が増加したとの報告があり、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある[111)]。

アプレピタント、ホスアプレピタント
機序は不明だが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進され、本剤の効果が減弱されるおそれがある。

フルコナゾール
フルコナゾールは本剤の代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある[112)]。

ボリコナゾール
本剤はボリコナゾールの代謝酵素 CYP2C19 を阻害することにより、ボリコナゾールの C_{max} を 14%、AUC を 46%増加したとの報告がある。
ボリコナゾールは本剤の代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、エチニルエストラジオールの C_{max} を 36%、AUC を 61%増加し、ノルエチステロンの C_{max} を 15%、AUC を 53%増加したとの報告がある[113)]。

アセトアミノフェン
アセトアミノフェンは本剤のエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害することにより、エチニルエストラジオールの AUC を 22%増加させたとの報告があり、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある[114)]。
本剤はアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進することにより、アセトミノフェンの血清クリアランスは 60%上昇、血中消失半減期 30%減少したとの報告があり、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[115)]。

ルフィナミド
機序は不明だが、経口避妊薬（エチニルエストラジオール・ノルエチステロン）の代謝を促進し、本剤の効果を減弱するおそれがある[116)]。

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
本剤とセイヨウオトギリソウの相互作用を示唆する報告は国内外ともにないが、第 3 世代経口避妊薬（デソゲストレル＋エチニルエストラジオール）との併用により不正性器出血の発現が報告されており[117)]、本剤においても同様に効果が減弱する可能性がある。この機序として、セイヨウオトギリソウに含まれる成分により、エチニルエストラジオールの代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、経口避妊薬の代謝を促進すると考えられている[118)]。

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、8.2-8.7、9.1.2、9.1.5-9.1.10 参照]

11.1.2　**アナフィラキシー**（頻度不明）

呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、そう痒感等があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2　その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、薬疹、顔面浮腫	
血液		貧血	
内分泌代謝		浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症	高脂血症
精神神経	頭痛（15.5%）	倦怠感、めまい、いらいら感、ふらつき、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、眠気、不眠症、感情不安定、顔面感覚鈍麻、片頭痛、異常感、知覚過敏、睡眠障害	神経過敏、頭重、しびれ感、振戦、抑うつ
眼		霧視	視覚障害（視力低下、視野欠損等）
循環器		血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫、起立性低血圧	
消化器	悪心（17.9%）、上腹部痛	嘔吐、腹痛、下痢、便秘、胃痛、腹部膨満、鼓腸、胃炎、過敏性腸症候群、胃不快感、歯痛、排便痛、消化管運動障害、口内炎、食欲不振、痔核、腸炎、腹部不快感、消化不良、胃腸炎	口渇、胸やけ、食欲亢進
肝臓		肝機能異常	黄疸
皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、多形紅斑、アトピー性皮膚炎、女性陰部そう痒症、紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、紫斑	色素沈着[注1)]、脱毛症、結節性紅斑
筋・骨格		背部痛	四肢痛、筋痙縮、筋骨格硬直
腎・尿路		尿道炎、尿中蛋白陽性	
卵巣		出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞、卵巣血腫、卵巣出血	
子宮	不正性器出血（破綻出血、点状出血）（LD：60.0%、ULD：81.1%）[注2)]、希発月経（LD：14.1%、ULD：35.8%）、月経過多、下腹部痛、過少月経、頻発月経	無月経、不規則月経、性器分泌物、子宮肥大、消退出血不規則、性交出血、子宮類線維腫の変性、子宮平滑筋腫、子宮頸管ポリープ、月経前症候群、子宮出血	経血量の変化、帯下の増加

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
乳房	乳房痛、乳房不快感	乳房緊満感、乳房萎縮、乳汁分泌、乳癌、乳房腫瘤、乳汁漏出症、線維嚢胞性乳腺疾患、乳腺線維腺腫	
臨床検査		AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、プラスミノーゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常	フィブリン Dダイマー増加
その他		性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、帯状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腟乾燥、アレルギー性鼻炎	多汗

注1）長時間太陽光を浴びないよう注意すること。
注2）［7.6参照］

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔ルナベル配合錠LD〕

子宮内膜症に伴う月経困難症：承認時、使用成績調査

使用成績調査期間：6周期

	承認時	使用成績調査	合計
安全性解析対象症例数	198	4081	4279
副作用発現症例数	174	788	962
副作用発現件数	496	1082	1578
副作用発現症例率（%）	87.88	19.31	22.48

副作用等の種類	例数（%）	例数（%）	例数（%）
感染症および寄生虫症	**5 (2.53)**	**23 (0.56)**	**28 (0.65)**
外陰部腟カンジダ症	0	10 (0.25)	10 (0.23)
胃腸炎	0	4 (0.10)	4 (0.09)
毛包炎	0	2 (0.05)	2 (0.05)
鼻咽頭炎	0	2 (0.05)	2 (0.05)
鼻炎	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
膀胱炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
帯状疱疹	1 (0.51)	0	1 (0.02)
インフルエンザ	0	1 (0.02)	1 (0.02)
卵巣炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
腹膜炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
肺炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
副鼻腔炎	1 (0.51)	0	1 (0.02)
扁桃炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿道炎	1 (0.51)	0	1 (0.02)
口腔ヘルペス	0	1 (0.02)	1 (0.02)
カンジダ感染	1 (0.51)	0	1 (0.02)
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）	**3 (1.52)**	**20 (0.49)**	**23 (0.54)**
子宮平滑筋腫	0	16 (0.39)	16 (0.37)
乳癌	1 (0.51)	2 (0.05)	3 (0.07)
乳腺線維腺腫	1 (0.51)	0	1 (0.02)
髄膜腫	1 (0.51)	0	1 (0.02)
卵巣癌	0	1 (0.02)	1 (0.02)
乳腺線維腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)

※MedDRA/J ver.17.1にて集計

副作用等の種類	例数（%）		例数（%）		例数（%）	
血液およびリンパ系障害	**3**	**(1.52)**	**23**	**(0.56)**	**26**	**(0.61)**
貧血	3	(1.52)	13	(0.32)	16	(0.37)
鉄欠乏性貧血	0		7	(0.17)	7	(0.16)
顆粒球減少症	0		1	(0.02)	1	(0.02)
血液濃縮	0		1	(0.02)	1	(0.02)
低色素性貧血	0		1	(0.02)	1	(0.02)
白血球減少症	0		1	(0.02)	1	(0.02)
免疫系障害	**0**		**2**	**(0.05)**	**2**	**(0.05)**
季節性アレルギー	0		2	(0.05)	2	(0.05)
内分泌障害	**0**		**1**	**(0.02)**	**1**	**(0.02)**
高プロラクチン血症	0		1	(0.02)	1	(0.02)
代謝および栄養障害	**3**	**(1.52)**	**6**	**(0.15)**	**9**	**(0.21)**
食欲亢進	0		3	(0.07)	3	(0.07)
食欲減退	3	(1.52)	0		3	(0.07)
アルコール不耐性	0		1	(0.02)	1	(0.02)
ビタミンＣ欠乏	0		1	(0.02)	1	(0.02)
高脂血症	0		1	(0.02)	1	(0.02)
精神障害	**5**	**(2.53)**	**24**	**(0.59)**	**29**	**(0.68)**
不眠症	1	(0.51)	4	(0.10)	5	(0.12)
感情不安定	1	(0.51)	4	(0.10)	5	(0.12)
易刺激性	0		4	(0.10)	4	(0.09)
抑うつ気分	0		3	(0.07)	3	(0.07)
気分変化	3	(1.52)	0		3	(0.07)
不快気分	0		2	(0.05)	2	(0.05)
感情障害	0		1	(0.02)	1	(0.02)
うつ病	0		1	(0.02)	1	(0.02)
錯覚	0		1	(0.02)	1	(0.02)
抑うつ症状	0		1	(0.02)	1	(0.02)
不安障害	0		1	(0.02)	1	(0.02)
精神障害	0		1	(0.02)	1	(0.02)
精神症状	0		1	(0.02)	1	(0.02)
神経系障害	**44**	**(22.22)**	**91**	**(2.23)**	**135**	**(3.15)**
頭痛	32	(16.16)	60	(1.47)	92	(2.15)
浮動性めまい	5	(2.53)	14	(0.34)	19	(0.44)
感覚鈍麻	5	(2.53)	7	(0.17)	12	(0.28)
傾眠	4	(2.02)	5	(0.12)	9	(0.21)
片頭痛	2	(1.01)	5	(0.12)	7	(0.16)
体位性めまい	1	(0.51)	1	(0.02)	2	(0.05)
脳梗塞	0		1	(0.02)	1	(0.02)
頸腕症候群	0		1	(0.02)	1	(0.02)
味覚異常	0		1	(0.02)	1	(0.02)
記憶障害	0		1	(0.02)	1	(0.02)
嗅覚錯誤	1	(0.51)	0		1	(0.02)
緊張性頭痛	0		1	(0.02)	1	(0.02)
振戦	0		1	(0.02)	1	(0.02)
眼障害	**1**	**(0.51)**	**2**	**(0.05)**	**3**	**(0.07)**
眼瞼色素沈着	0		1	(0.02)	1	(0.02)
霧視	1	(0.51)	0		1	(0.02)
視力障害	0		1	(0.02)	1	(0.02)
耳および迷路障害	**0**		**1**	**(0.02)**	**1**	**(0.02)**
突発難聴	0		1	(0.02)	1	(0.02)
心臓障害	**3**	**(1.52)**	**9**	**(0.22)**	**12**	**(0.28)**
動悸	3	(1.52)	9	(0.22)	12	(0.28)

※MedDRA/J ver.17.1にて集計

副作用等の種類	例数（%）		例数（%）		例数（%）	
血管障害	**2**	**(1.01)**	**23**	**(0.56)**	**25**	**(0.58)**
高血圧	0		14	(0.34)	14	(0.33)
ほてり	2	(1.01)	4	(0.10)	6	(0.14)
蒼白	0		1	(0.02)	1	(0.02)
骨盤静脈血栓症	0		1	(0.02)	1	(0.02)
末梢冷感	0		1	(0.02)	1	(0.02)
末梢血管障害	0		1	(0.02)	1	(0.02)
血栓症	0		1	(0.02)	1	(0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(0.51)**	**15**	**(0.37)**	**16**	**(0.37)**
アレルギー性鼻炎	1	(0.51)	6	(0.15)	7	(0.16)
呼吸困難	0		4	(0.10)	4	(0.09)
喘息	0		2	(0.05)	2	(0.05)
咳嗽	0		1	(0.02)	1	(0.02)
鼻出血	0		1	(0.02)	1	(0.02)
湿性咳嗽	0		1	(0.02)	1	(0.02)
肺塞栓症	0		1	(0.02)	1	(0.02)
上気道の炎症	0		1	(0.02)	1	(0.02)
痰貯留	0		1	(0.02)	1	(0.02)
胃腸障害	**80**	**(40.40)**	**235**	**(5.76)**	**315**	**(7.36)**
悪心	52	(26.26)	147	(3.60)	199	(4.65)
上腹部痛	17	(8.59)	11	(0.27)	28	(0.65)
嘔吐	5	(2.53)	23	(0.56)	28	(0.65)
下腹部痛	4	(2.02)	21	(0.51)	25	(0.58)
便秘	9	(4.55)	11	(0.27)	20	(0.47)
下痢	6	(3.03)	13	(0.32)	19	(0.44)
腹部不快感	6	(3.03)	6	(0.15)	12	(0.28)
腹痛	1	(0.51)	9	(0.22)	10	(0.23)
胃炎	1	(0.51)	8	(0.20)	9	(0.21)
口内炎	4	(2.02)	4	(0.10)	8	(0.19)
腹部膨満	2	(1.01)	2	(0.05)	4	(0.09)
胃粘膜病変	0		3	(0.07)	3	(0.07)
慢性胃炎	0		2	(0.05)	2	(0.05)
齲歯	2	(1.01)	0		2	(0.05)
胃潰瘍	0		2	(0.05)	2	(0.05)
過敏性腸症候群	2	(1.01)	0		2	(0.05)
放屁	1	(0.51)	0		1	(0.02)
痔核	1	(0.51)	0		1	(0.02)
イレウス	0		1	(0.02)	1	(0.02)
歯痛	1	(0.51)	0		1	(0.02)
心窩部不快感	0		1	(0.02)	1	(0.02)
排便痛	1	(0.51)	0		1	(0.02)
消化管運動障害	1	(0.51)	0		1	(0.02)
肝胆道系障害	**1**	**(0.51)**	**15**	**(0.37)**	**16**	**(0.37)**
肝機能異常	1	(0.51)	13	(0.32)	14	(0.33)
胆汁うっ滞	0		1	(0.02)	1	(0.02)
肝炎	0		1	(0.02)	1	(0.02)
皮膚および皮下組織障害	**13**	**(6.57)**	**35**	**(0.86)**	**48**	**(1.12)**
ざ瘡	4	(2.02)	9	(0.22)	13	(0.30)
湿疹	2	(1.01)	4	(0.10)	6	(0.14)
そう痒症	2	(1.01)	3	(0.07)	5	(0.12)
蕁麻疹	2	(1.01)	3	(0.07)	5	(0.12)
脱毛症	0		4	(0.10)	4	(0.09)
薬疹	0		3	(0.07)	3	(0.07)
発疹	2	(1.01)	1	(0.02)	3	(0.07)

※MedDRA/J ver.17.1にて集計

副作用等の種類	例数（%）	例数（%）	例数（%）
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.05)	2 (0.05)
皮膚乾燥	0	2 (0.05)	2 (0.05)
紅斑	2 (1.01)	0	2 (0.05)
色素沈着障害	0	2 (0.05)	2 (0.05)
肝斑	0	1 (0.02)	1 (0.02)
アトピー性皮膚炎	1 (0.51)	0	1 (0.02)
皮膚筋炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
多形紅斑	1 (0.51)	0	1 (0.02)
ケロイド瘢痕	0	1 (0.02)	1 (0.02)
小水疱性皮疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
全身性そう痒症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (1.52)**	**17 (0.42)**	**20 (0.47)**
背部痛	3 (1.52)	4 (0.10)	7 (0.16)
四肢痛	0	6 (0.15)	6 (0.14)
筋痙縮	0	4 (0.10)	4 (0.09)
関節痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
骨痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
椎間板突出	0	1 (0.02)	1 (0.02)
筋骨格硬直	0	1 (0.02)	1 (0.02)
生殖系および乳房障害	**143 (72.22)**	**324 (7.94)**	**467 (10.91)**
不正性器出血	117 (59.09)	187 (4.58)	304 (7.10)
月経過多	14 (7.07)	22 (0.54)	36 (0.84)
乳房不快感	16 (8.08)	15 (0.37)	31 (0.72)
月経遅延	29 (14.65)	0	29 (0.68)
出血性卵巣嚢胞	5 (2.53)	19 (0.47)	24 (0.56)
無月経	2 (1.01)	20 (0.49)	22 (0.51)
月経困難症	0	15 (0.37)	15 (0.35)
性器出血	0	15 (0.37)	15 (0.35)
子宮出血	0	13 (0.32)	13 (0.30)
乳房痛	5 (2.53)	4 (0.10)	9 (0.21)
卵巣嚢胞	2 (1.01)	6 (0.15)	8 (0.19)
腺筋症	0	7 (0.17)	7 (0.16)
月経前症候群	0	4 (0.10)	4 (0.09)
子宮肥大	1 (0.51)	3 (0.07)	4 (0.09)
子宮内膜症	0	3 (0.07)	3 (0.07)
頻発月経	3 (1.52)	0	3 (0.07)
異常消退出血	1 (0.51)	2 (0.05)	3 (0.07)
過少月経	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
消退出血	0	2 (0.05)	2 (0.05)
卵巣腫瘤	0	2 (0.05)	2 (0.05)
乳房障害	2 (1.01)	0	2 (0.05)
性交出血	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
月経前痛	0	2 (0.05)	2 (0.05)
乳房腫瘤	1 (0.51)	0	1 (0.02)
乳汁漏出症	1 (0.51)	0	1 (0.02)
閉経期症状	0	1 (0.02)	1 (0.02)
不規則月経	1 (0.51)	0	1 (0.02)
希発月経	0	1 (0.02)	1 (0.02)
子宮の炎症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
腟分泌物	1 (0.51)	0	1 (0.02)
外陰腟そう痒症	1 (0.51)	0	1 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	**20 (10.10)**	**89 (2.18)**	**109 (2.55)**
浮腫	2 (1.01)	33 (0.81)	35 (0.82)
倦怠感	8 (4.04)	19 (0.47)	27 (0.63)

※MedDRA/J ver.17.1にて集計

副作用等の種類	例数（%）	例数（%）	例数（%）
末梢性浮腫	5 (2.53)	11 (0.27)	16 (0.37)
異常感	2 (1.01)	6 (0.15)	8 (0.19)
胸部不快感	1 (0.51)	4 (0.10)	5 (0.12)
発熱	2 (1.01)	3 (0.07)	5 (0.12)
疼痛	0	4 (0.10)	4 (0.09)
冷感	0	3 (0.07)	3 (0.07)
胸痛	0	2 (0.05)	2 (0.05)
疲労	0	2 (0.05)	2 (0.05)
熱感	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
悪寒	0	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
全身性浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
突然死	0	1 (0.02)	1 (0.02)
炎症性疼痛	1 (0.51)	0	1 (0.02)
臨床検査	**42 (21.21)**	**45 (1.10)**	**87 (2.03)**
体重増加	3 (1.52)	23 (0.56)	26 (0.61)
血中トリグリセリド増加	8 (4.04)	2 (0.05)	10 (0.23)
プラスミノーゲン増加	8 (4.04)	0	8 (0.19)
糖鎖抗原 125 増加	0	7 (0.17)	7 (0.16)
血中コレステロール増加	6 (3.03)	0	6 (0.14)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.53)	1 (0.02)	6 (0.14)
血圧上昇	0	5 (0.12)	5 (0.12)
肝機能検査異常	3 (1.52)	1 (0.02)	4 (0.09)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.51)	2 (0.05)	3 (0.07)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.07)	3 (0.07)
血中鉄増加	3 (1.52)	0	3 (0.07)
インターロイキン濃度増加	3 (1.52)	0	3 (0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
C-反応性蛋白増加	1 (0.51)	1 (0.02)	2 (0.05)
高比重リポ蛋白増加	2 (1.01)	0	2 (0.05)
プロトロンビン時間延長	2 (1.01)	0	2 (0.05)
白血球数増加	2 (1.01)	1 (0.02)	3 (0.07)
尿中蛋白陽性	2 (1.01)	0	2 (0.05)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	0	2 (0.05)	2 (0.05)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.51)	0	1 (0.02)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.51)	0	1 (0.02)
フィブリン分解産物増加	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿中ブドウ糖	1 (0.51)	0	1 (0.02)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿中血陽性	1 (0.51)	0	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.02)	1 (0.02)
国際標準比増加	1 (0.51)	0	1 (0.02)
子宮頸部スミア異常	0	1 (0.02)	1 (0.02)
体重減少	1 (0.51)	0	1 (0.02)
アンチトロンビンⅢ減少	1 (0.51)	0	1 (0.02)
糖鎖抗原 19-9 増加	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板数増加	1 (0.51)	0	1 (0.02)

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

子宮内膜症に伴う月経困難症：使用成績調査、特定使用成績調査

使用成績調査期間：6 周期
特定使用成績調査期間：使用成績調査終了から 30 周期

	使用成績調査	特定使用成績調査
安全性解析対象症例数	4081	1733
副作用発現症例数	788	290
副作用発現件数	1082	408
副作用発現症例率（%）	19.31	16.73

副作用等の種類	例数（%）		例数（%）	
感染症および寄生虫症	**23**	**(0.56)**	**10**	**(0.58)**
外陰部腟カンジダ症	10	(0.25)	5	(0.29)
胃腸炎	4	(0.10)	0	
毛包炎	2	(0.05)	1	(0.06)
鼻咽頭炎	2	(0.05)	0	
膀胱炎	1	(0.02)	1	(0.06)
口腔ヘルペス	1	(0.02)	1	(0.06)
鼻炎	1	(0.02)	0	
インフルエンザ	1	(0.02)	0	
肺炎	1	(0.02)	0	
腹膜炎	1	(0.02)	0	
卵巣炎	1	(0.02)	0	
扁桃炎	1	(0.02)	0	
関節結核	0		1	(0.06)
子宮頸管炎	0		1	(0.06)
細菌性腟炎	0		1	(0.06)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**20**	**(0.49)**	**34**	**(1.96)**
子宮平滑筋腫	16	(0.39)	29	(1.67)
乳癌	2	(0.05)	1	(0.06)
卵巣癌	1	(0.02)	0	
子宮頸部腺癌	0		1	(0.06)
乳房の良性新生物	0		1	(0.06)
乳房新生物	0		1	(0.06)
肛門性器疣贅	0		1	(0.06)
血液およびリンパ系障害	**23**	**(0.56)**	**14**	**(0.81)**
貧血	13	(0.32)	12	(0.69)
鉄欠乏性貧血	7	(0.17)	1	(0.06)
血液濃縮	1	(0.02)	1	(0.06)
顆粒球減少症	1	(0.02)	0	
低色素性貧血	1	(0.02)	0	
白血球減少症	1	(0.02)	0	
免疫系障害	**2**	**(0.05)**	**2**	**(0.12)**
季節性アレルギー	2	(0.05)	1	(0.06)
過敏症	0		1	(0.06)
内分泌障害	**1**	**(0.02)**	**1**	**(0.06)**
高プロラクチン血症	1	(0.02)	1	(0.06)
代謝および栄養障害	**6**	**(0.15)**	**8**	**(0.46)**
食欲亢進	3	(0.07)	2	(0.12)
高脂血症	1	(0.02)	2	(0.12)
高コレステロール血症	0		2	(0.12)
アルコール不耐性	1	(0.02)	0	
ビタミンＣ欠乏	1	(0.02)	0	
過食	0		1	(0.06)
脂質異常症	0		1	(0.06)
食欲減退	0		1	(0.06)

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

副作用等の種類	例数（%）	例数（%）
精神障害	**24 (0.59)**	**10 (0.58)**
不眠症	4 (0.10)	3 (0.17)
易刺激性	4 (0.10)	1 (0.06)
感情不安定	4 (0.10)	0
不安障害	1 (0.02)	3 (0.17)
抑うつ気分	3 (0.07)	0
うつ病	1 (0.02)	2 (0.12)
不快気分	2 (0.05)	0
感情障害	1 (0.02)	0
錯覚	1 (0.02)	0
抑うつ症状	1 (0.02)	0
精神障害	1 (0.02)	0
精神症状	1 (0.02)	0
パニック障害	0	1 (0.06)
心身症	0	1 (0.06)
神経系障害	**91 (2.23)**	**43 (2.48)**
頭痛	60 (1.47)	33 (1.90)
浮動性めまい	14 (0.34)	2 (0.12)
片頭痛	5 (0.12)	6 (0.35)
感覚鈍麻	7 (0.17)	0
傾眠	5 (0.12)	0
脳梗塞	1 (0.02)	1 (0.06)
体位性めまい	1 (0.02)	0
頸腕症候群	1 (0.02)	0
記憶障害	1 (0.02)	0
緊張性頭痛	1 (0.02)	0
振戦	1 (0.02)	0
味覚異常	1 (0.02)	0
横静脈洞血栓症	0	1 (0.06)
眼障害	**2 (0.05)**	**2 (0.12)**
眼瞼色素沈着	1 (0.02)	0
視力障害	1 (0.02)	0
視力低下	0	1 (0.06)
霧視	0	1 (0.06)
耳および迷路障害	**1 (0.02)**	**2 (0.12)**
突発難聴	1 (0.02)	1 (0.06)
回転性めまい	0	1 (0.06)
心臓障害	**9 (0.22)**	**2 (0.12)**
動悸	9 (0.22)	1 (0.06)
頻脈性不整脈	0	1 (0.06)
血管障害	**23 (0.56)**	**17 (0.98)**
高血圧	14 (0.34)	17 (0.98)
ほてり	4 (0.10)	0
血栓症	1 (0.02)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.02)	0
蒼白	1 (0.02)	0
末梢血管障害	1 (0.02)	0
末梢冷感	1 (0.02)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**15 (0.37)**	**4 (0.23)**
アレルギー性鼻炎	6 (0.15)	4 (0.23)
呼吸困難	4 (0.10)	0
喘息	2 (0.05)	0
咳嗽	1 (0.02)	0
湿性咳嗽	1 (0.02)	0

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

副作用等の種類	例数（%）		例数（%）	
上気道の炎症	1	(0.02)	0	
肺塞栓症	1	(0.02)	0	
鼻出血	1	(0.02)	0	
痰貯留	1	(0.02)	0	
慢性気管支炎	0		1	(0.06)
胃腸障害	**235**	**(5.76)**	**34**	**(1.96)**
悪心	147	(3.60)	6	(0.35)
嘔吐	23	(0.56)	3	(0.17)
下腹部痛	21	(0.51)	5	(0.29)
便秘	11	(0.27)	8	(0.46)
下痢	13	(0.32)	3	(0.17)
胃炎	8	(0.20)	6	(0.35)
上腹部痛	11	(0.27)	2	(0.12)
腹痛	9	(0.22)	1	(0.06)
腹部不快感	6	(0.15)	1	(0.06)
口内炎	4	(0.10)	0	
腹部膨満	2	(0.05)	2	(0.12)
胃粘膜病変	3	(0.07)	0	
慢性胃炎	2	(0.05)	0	
胃潰瘍	2	(0.05)	0	
イレウス	1	(0.02)	1	(0.06)
心窩部不快感	1	(0.02)	0	
肝胆道系障害	**15**	**(0.37)**	**7**	**(0.40)**
肝機能異常	13	(0.32)	7	(0.40)
胆汁うっ滞	1	(0.02)	0	
肝炎	1	(0.02)	0	
皮膚および皮下組織障害	**35**	**(0.86)**	**10**	**(0.58)**
ざ瘡	9	(0.22)	2	(0.12)
湿疹	4	(0.10)	0	
脱毛症	4	(0.10)	0	
蕁麻疹	3	(0.07)	1	(0.06)
そう痒症	3	(0.07)	0	
薬疹	3	(0.07)	0	
発疹	1	(0.02)	2	(0.12)
アレルギー性皮膚炎	2	(0.05)	0	
皮膚乾燥	2	(0.05)	0	
色素沈着障害	2	(0.05)	0	
肝斑	1	(0.02)	1	(0.06)
皮膚筋炎	1	(0.02)	0	
ケロイド瘢痕	1	(0.02)	0	
小水疱性皮疹	1	(0.02)	0	
全身性そう痒症	1	(0.02)	0	
アトピー性皮膚炎	0		1	(0.06)
紅斑	0		1	(0.06)
炎症後色素沈着変化	0		1	(0.06)
接触性皮膚炎	0		1	(0.06)
筋骨格系および結合組織障害	**17**	**(0.42)**	**11**	**(0.63)**
背部痛	4	(0.10)	7	(0.40)
四肢痛	6	(0.15)	2	(0.12)
筋痙縮	4	(0.10)	0	
関節痛	1	(0.02)	1	(0.06)
椎間板突出	1	(0.02)	1	(0.06)
骨痛	1	(0.02)	0	
筋骨格硬直	1	(0.02)	0	

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

副作用等の種類	例数（%）		例数（%）	
腎および尿路障害	**0**		**1**	**(0.06)**
頻尿	0		1	(0.06)
生殖系および乳房障害	**324**	**(7.94)**	**107**	**(6.17)**
不正性器出血	187	(4.58)	49	(2.83)
無月経	20	(0.49)	13	(0.75)
出血性卵巣嚢胞	19	(0.47)	12	(0.69)
月経過多	22	(0.54)	4	(0.23)
月経困難症	15	(0.37)	6	(0.35)
乳房不快感	15	(0.37)	2	(0.12)
性器出血	15	(0.37)	2	(0.12)
子宮出血	13	(0.32)	1	(0.06)
卵巣嚢胞	6	(0.15)	3	(0.17)
腺筋症	7	(0.17)	0	
子宮内膜症	3	(0.07)	4	(0.23)
乳房痛	4	(0.10)	2	(0.12)
子宮肥大	3	(0.07)	3	(0.17)
月経前症候群	4	(0.10)	1	(0.06)
異常消退出血	2	(0.05)	1	(0.06)
卵巣腫瘤	2	(0.05)	1	(0.06)
骨盤痛	0		3	(0.17)
消退出血	2	(0.05)	0	
月経前痛	2	(0.05)	0	
過少月経	1	(0.02)	1	(0.06)
子宮頸部上皮異形成	0		2	(0.12)
希発月経	1	(0.02)	0	
子宮の炎症	1	(0.02)	0	
性交出血	1	(0.02)	0	
閉経期症状	1	(0.02)	0	
不規則月経	0		1	(0.06)
乳房腫瘤	0		1	(0.06)
乳房障害	0		1	(0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	**89**	**(2.18)**	**27**	**(1.56)**
浮腫	33	(0.81)	10	(0.58)
倦怠感	19	(0.47)	5	(0.29)
末梢性浮腫	11	(0.27)	8	(0.46)
異常感	6	(0.15)	0	
胸部不快感	4	(0.10)	1	(0.06)
疼痛	4	(0.10)	1	(0.06)
冷感	3	(0.07)	1	(0.06)
発熱	3	(0.07)	0	
胸痛	2	(0.05)	1	(0.06)
疲労	2	(0.05)	1	(0.06)
悪寒	1	(0.02)	1	(0.06)
顔面浮腫	1	(0.02)	0	
全身性浮腫	1	(0.02)	0	
突然死	1	(0.02)	0	
熱感	1	(0.02)	0	
臨床検査	**45**	**(1.10)**	**38**	**(2.19)**
体重増加	23	(0.56)	5	(0.29)
血圧上昇	5	(0.12)	10	(0.58)
糖鎖抗原 125 増加	7	(0.17)	2	(0.12)
血中トリグリセリド増加	2	(0.05)	4	(0.23)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.02)	4	(0.23)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.07)	1	(0.06)

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

副作用等の種類	例数（%）	例数（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.05)	2 (0.12)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	2 (0.05)	1 (0.06)
糖鎖抗原 19-9 増加	1 (0.02)	2 (0.12)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	2 (0.12)
フィブリンＤダイマー増加	0	2 (0.12)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (0.12)
肝機能検査異常	1 (0.02)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.02)	0
Ｃ-反応性蛋白増加	1 (0.02)	0
フィブリン分解産物増加	1 (0.02)	0
グリコヘモグロビン増加	1 (0.02)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.02)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.02)	0
子宮頚部スミア異常	1 (0.02)	0
白血球数増加	1 (0.02)	0
血中コレステロール増加	0	1 (0.06)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.06)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.06)
ヘマトクリット増加	0	1 (0.06)
脂質異常	0	1 (0.06)
プロトロンビン時間短縮	0	1 (0.06)
腫瘍マーカー上昇	0	1 (0.06)
赤血球数増加	0	1 (0.06)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.06)

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

機能性月経困難症：承認時、使用成績調査

使用成績調査期間：6 周期

	承認時	使用成績調査	合計
安全性解析対象症例数	57	652	709
副作用発現症例数	46	86	132
副作用発現件数	101	132	233
副作用発現症例率（%）	80.70	13.19	18.62

副作用等の種類	例数（%）	例数（%）	例数（%）
感染症および寄生虫症	**1 (1.75)**	**0**	**1 (0.14)**
外陰部腟カンジダ症	1 (1.75)	0	1 (0.14)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (0.15)**	**1 (0.14)**
卵巣癌	0	1 (0.15)	1 (0.14)
内分泌障害	**0**	**1 (0.15)**	**1 (0.14)**
下垂体機能低下症	0	1 (0.15)	1 (0.14)
精神障害	**1 (1.75)**	**4 (0.61)**	**5 (0.71)**
易刺激性	0	2 (0.31)	2 (0.28)
抑うつ症状	0	2 (0.31)	2 (0.28)
不安	0	1 (0.15)	1 (0.14)
気分動揺	1 (1.75)	0	1 (0.14)
感情不安定	0	1 (0.15)	1 (0.14)
神経系障害	**4 (7.02)**	**18 (2.76)**	**22 (3.10)**
頭痛	3 (5.26)	7 (1.07)	10 (1.41)
浮動性めまい	0	4 (0.61)	4 (0.56)
感覚鈍麻	0	4 (0.61)	4 (0.56)
片頭痛	0	3 (0.46)	3 (0.42)
傾眠	1 (1.75)	1 (0.15)	2 (0.28)
眼障害	**0**	**1 (0.15)**	**1 (0.14)**
眼瞼浮腫	0	1 (0.15)	1 (0.14)
心臓障害	**0**	**1 (0.15)**	**1 (0.14)**
動悸	0	1 (0.15)	1 (0.14)
血管障害	**0**	**1 (0.15)**	**1 (0.14)**
高血圧	0	1 (0.15)	1 (0.14)
胃腸障害	**15 (26.32)**	**33 (5.06)**	**48 (6.77)**
悪心	8 (14.04)	21 (3.22)	29 (4.09)
嘔吐	2 (3.51)	8 (1.23)	10 (1.41)
下腹部痛	4 (7.02)	1 (0.15)	5 (0.71)
上腹部痛	3 (5.26)	1 (0.15)	4 (0.56)
腹痛	1 (1.75)	2 (0.31)	3 (0.42)
下痢	0	2 (0.31)	2 (0.28)
腹部不快感	1 (1.75)	0	1 (0.14)
腹部膨満	1 (1.75)	0	1 (0.14)
便秘	1 (1.75)	0	1 (0.14)
消化不良	0	1 (0.15)	1 (0.14)
腸炎	1 (1.75)	0	1 (0.14)
口内炎	0	1 (0.15)	1 (0.14)
口腔粘膜剥脱	0	1 (0.15)	1 (0.14)
肝胆道系障害	**0**	**1 (0.15)**	**1 (0.14)**
肝機能異常	0	1 (0.15)	1 (0.14)
皮膚および皮下組織障害	**2 (3.51)**	**4 (0.61)**	**6 (0.85)**
ざ瘡	0	2 (0.31)	2 (0.28)
皮膚乾燥	0	2 (0.31)	2 (0.28)
湿疹	2 (3.51)	0	2 (0.28)

※MedDRA/J ver.17.1 にて集計

副作用等の種類	例数（%）		例数（%）		例数（%）	
多汗症	0		1	(0.15)	1	(0.14)
筋骨格系および結合組織障害	**0**		**2**	**(0.31)**	**2**	**(0.28)**
四肢痛	0		2	(0.31)	2	(0.28)
生殖系および乳房障害	**43**	**(75.44)**	**29**	**(4.45)**	**72**	**(10.16)**
不正性器出血	36	(63.16)	22	(3.37)	58	(8.18)
希発月経	6	(10.53)	0		6	(0.85)
月経過多	2	(3.51)	3	(0.46)	5	(0.71)
過少月経	3	(5.26)	0		3	(0.42)
頻発月経	3	(5.26)	0		3	(0.42)
卵巣嚢胞	1	(1.75)	1	(0.15)	2	(0.28)
子宮出血	0		2	(0.31)	2	(0.28)
乳汁漏出症	0		1	(0.15)	1	(0.14)
月経遅延	1	(1.75)	0		1	(0.14)
乳房不快感	1	(1.75)	0		1	(0.14)
出血性卵巣嚢胞	0		1	(0.15)	1	(0.14)
性器出血	1	(1.75)	0		1	(0.14)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**		**18**	**(2.76)**	**18**	**(2.54)**
浮腫	0		9	(1.38)	9	(1.27)
倦怠感	0		4	(0.61)	4	(0.56)
末梢性浮腫	0		2	(0.31)	2	(0.28)
胸部不快感	0		1	(0.15)	1	(0.14)
異常感	0		1	(0.15)	1	(0.14)
末梢腫脹	0		1	(0.15)	1	(0.14)
臨床検査	**11**	**(19.30)**	**7**	**(1.07)**	**18**	**(2.54)**
体重増加	0		5	(0.77)	5	(0.71)
血中フィブリノゲン増加	3	(5.26)	0		3	(0.42)
血中鉄減少	2	(3.51)	0		2	(0.28)
血中トリグリセリド増加	2	(3.51)	0		2	(0.28)
血小板数増加	2	(3.51)	0		2	(0.28)
尿中蛋白陽性	2	(3.51)	0		2	(0.28)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0		1	(0.15)	1	(0.14)
血中鉄増加	1	(1.75)	0		1	(0.14)
血圧低下	1	(1.75)	0		1	(0.14)
血圧上昇	0		1	(0.15)	1	(0.14)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.75)	0		1	(0.14)
プロトロンビン時間短縮	0		1	(0.15)	1	(0.14)
体重減少	1	(1.75)	0		1	(0.14)
白血球数増加	1	(1.75)	0		1	(0.14)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1	(1.75)	0		1	(0.14)

※MedDRA/J ver.17.1にて集計

〔ルナベル配合錠 ULD〕
月経困難症：承認時、使用成績調査

使用成績調査期間：6 周期

	承認時迄の状況**	使用成績調査 累計 平成 25 年 6 月 28 日 ～ 平成 29 年 6 月 27 日	合計
調査施設数	32	412	433
調査症例数	254	1641	1895
副作用等の発現症例数	241	355	596
副作用等の発現件数	689	456	1145
副作用等の発現症例率(%)	94.88	21.63	31.45

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数又は件数 率（%）		
感染症および寄生虫症	2 (0.79)	1 (0.06)	3 (0.16)
胃腸炎	2 (0.79)	0	2 (0.11)
カンジダ感染	0	1 (0.06)	1 (0.05)
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）	3 (1.18)	5 (0.30)	8 (0.42)
子宮平滑筋腫	3 (1.18)	5 (0.30)	8 (0.42)
血液およびリンパ系障害	0	3 (0.18)	3 (0.16)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.12)	2 (0.11)
＊ 凝固因子異常	0	1 (0.06)	1 (0.05)
内分泌障害	1 (0.39)	0	1 (0.05)
高プロラクチン血症	1 (0.39)	0	1 (0.05)
代謝および栄養障害	0	1 (0.06)	1 (0.05)
食欲減退	0	1 (0.06)	1 (0.05)
精神障害	2 (0.79)	9 (0.55)	11 (0.58)
＊ 無感情	0	1 (0.06)	1 (0.05)
＊ 抑うつ気分	0	2 (0.12)	2 (0.11)
＊ うつ病	0	1 (0.06)	1 (0.05)
不眠症	0	2 (0.12)	2 (0.11)
易刺激性	1 (0.39)	3 (0.18)	4 (0.21)
＊ 落ち着きのなさ	0	1 (0.06)	1 (0.05)
睡眠障害	1 (0.39)	0	1 (0.05)
感情不安定	0	1 (0.06)	1 (0.05)
精神障害	0	1 (0.06)	1 (0.05)
神経系障害	56 (22.05)	46 (2.80)	102 (5.38)
浮動性めまい	3 (1.18)	6 (0.37)	9 (0.47)
体位性めまい	2 (0.79)	0	2 (0.11)
＊ 味覚異常	0	1 (0.06)	1 (0.05)
頭痛	44 (17.32)	29 (1.77)	73 (3.85)
知覚過敏	1 (0.39)	0	1 (0.05)
感覚鈍麻	0	8 (0.49)	8 (0.42)
片頭痛	0	3 (0.18)	3 (0.16)
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.06)	1 (0.05)
傾眠	8 (3.15)	4 (0.24)	12 (0.63)
＊ 視野欠損	0	1 (0.06)	1 (0.05)
頭蓋内静脈洞血栓症	0	1 (0.06)	1 (0.05)
眼障害	0	1 (0.06)	1 (0.05)
霧視	0	1 (0.06)	1 (0.05)
耳および迷路障害	1 (0.39)	1 (0.06)	2 (0.11)
耳鳴	1 (0.39)	0	1 (0.05)
回転性めまい	0	1 (0.06)	1 (0.05)

※MedDRA/J ver.20.0 にて集計

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数又は件数 率（%）					
心臓障害	**1**	**(0.39)**	**2**	**(0.12)**	**3**	**(0.16)**
動悸	1	(0.39)	2	(0.12)	3	(0.16)
血管障害	**4**	**(1.57)**	**5**	**(0.30)**	**9**	**(0.47)**
高血圧	0		2	(0.12)	2	(0.11)
起立性低血圧	2	(0.79)	0		2	(0.11)
血栓症	0		2	(0.12)	2	(0.11)
ほてり	2	(0.79)	0		2	(0.11)
四肢静脈血栓症	0		1	(0.06)	1	(0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**		**5**	**(0.30)**	**5**	**(0.26)**
呼吸困難	0		3	(0.18)	3	(0.16)
＊　鼻出血	0		1	(0.06)	1	(0.05)
肺塞栓症	0		1	(0.06)	1	(0.05)
胃腸障害	**76**	**(29.92)**	**48**	**(2.93)**	**124**	**(6.54)**
腹部不快感	6	(2.36)	1	(0.06)	7	(0.37)
腹部膨満	2	(0.79)	0		2	(0.11)
腹痛	9	(3.54)	3	(0.18)	12	(0.63)
下腹部痛	15	(5.91)	2	(0.12)	17	(0.90)
上腹部痛	10	(3.94)	1	(0.06)	11	(0.58)
便秘	6	(2.36)	0		6	(0.32)
下痢	5	(1.97)	1	(0.06)	6	(0.32)
消化不良	5	(1.97)	0		5	(0.26)
胃炎	1	(0.39)	0		1	(0.05)
悪心	31	(12.20)	39	(2.38)	70	(3.69)
口内炎	1	(0.39)	0		1	(0.05)
嘔吐	6	(2.36)	5	(0.30)	11	(0.58)
排便障害	1	(0.39)	0		1	(0.05)
肝胆道系障害	**0**		**3**	**(0.18)**	**3**	**(0.16)**
肝機能異常	0		2	(0.12)	2	(0.11)
＊　胆嚢ポリープ	0		1	(0.06)	1	(0.05)
皮膚および皮下組織障害	**16**	**(6.30)**	**7**	**(0.43)**	**23**	**(1.21)**
ざ瘡	7	(2.76)	2	(0.12)	9	(0.47)
アトピー性皮膚炎	1	(0.39)	0		1	(0.05)
薬疹	2	(0.79)	1	(0.06)	3	(0.16)
皮膚乾燥	2	(0.79)	1	(0.06)	3	(0.16)
湿疹	2	(0.79)	0		2	(0.11)
寝汗	0		1	(0.06)	1	(0.05)
点状出血	0		1	(0.06)	1	(0.05)
そう痒症	1	(0.39)	0		1	(0.05)
紫斑	1	(0.39)	0		1	(0.05)
発疹	1	(0.39)	0		1	(0.05)
蕁麻疹	0		1	(0.06)	1	(0.05)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(0.79)**	**12**	**(0.73)**	**14**	**(0.74)**
背部痛	2	(0.79)	0		2	(0.11)
筋痙縮	0		2	(0.12)	2	(0.11)
＊　筋肉痛	0		1	(0.06)	1	(0.05)
四肢痛	0		9	(0.55)	9	(0.47)
生殖系および乳房障害	**226**	**(88.98)**	**238**	**(14.50)**	**464**	**(24.49)**
無月経	11	(4.33)	31	(1.89)	42	(2.22)
乳房腫瘤	1	(0.39)	0		1	(0.05)
乳房痛	4	(1.57)	1	(0.06)	5	(0.26)
子宮頸管ポリープ	1	(0.39)	0		1	(0.05)
月経困難症	0		2	(0.12)	2	(0.11)
子宮内膜症	0		1	(0.06)	1	(0.05)
乳汁漏出症	1	(0.39)	0		1	(0.05)

※MedDRA/J ver.20.0 にて集計

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数又は件数 率（%）					
過少月経	29	(11.42)	0		29	(1.53)
月経過多	30	(11.81)	2	(0.12)	32	(1.69)
不正性器出血	206	(81.10)	203	(12.37)	409	(21.58)
希発月経	91	(35.83)	0		91	(4.80)
卵巣嚢胞	3	(1.18)	0		3	(0.16)
卵巣血腫	1	(0.39)	0		1	(0.05)
頻発月経	28	(11.02)	0		28	(1.48)
月経前症候群	4	(1.57)	2	(0.12)	6	(0.32)
子宮出血	1	(0.39)	0		1	(0.05)
子宮痛	0		1	(0.06)	1	(0.05)
腟分泌物	1	(0.39)	0		1	(0.05)
外陰腟乾燥	1	(0.39)	0		1	(0.05)
乳房不快感	16	(6.30)	0		16	(0.84)
＊ 子宮内膜萎縮	0		1	(0.06)	1	(0.05)
出血性卵巣嚢胞	1	(0.39)	0		1	(0.05)
性器出血	0		3	(0.18)	3	(0.16)
卵巣出血	1	(0.39)	0		1	(0.05)
異常消退出血	0		1	(0.06)	1	(0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	**21**	**(8.27)**	**36**	**(2.19)**	**57**	**(3.01)**
胸部不快感	0		3	(0.18)	3	(0.16)
胸痛	0		7	(0.43)	7	(0.37)
顔面浮腫	1	(0.39)	0		1	(0.05)
異常感	2	(0.79)	2	(0.12)	4	(0.21)
熱感	1	(0.39)	0		1	(0.05)
倦怠感	10	(3.94)	9	(0.55)	19	(1.00)
浮腫	8	(3.15)	12	(0.73)	20	(1.06)
末梢性浮腫	3	(1.18)	5	(0.30)	8	(0.42)
疼痛	0		1	(0.06)	1	(0.05)
臨床検査	**34**	**(13.39)**	**5**	**(0.30)**	**39**	**(2.06)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.18)	0		3	(0.16)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.18)	0		3	(0.16)
血中ビリルビン増加	2	(0.79)	0		2	(0.11)
血中コレステロール増加	3	(1.18)	0		3	(0.16)
血中フィブリノゲン増加	2	(0.79)	0		2	(0.11)
血中鉄減少	1	(0.39)	0		1	(0.05)
血中鉄増加	4	(1.57)	0		4	(0.21)
＊ 血圧低下	0		1	(0.06)	1	(0.05)
血圧上昇	1	(0.39)	0		1	(0.05)
血中トリグリセリド増加	4	(1.57)	0		4	(0.21)
フィブリンＤダイマー増加	0		3	(0.18)	3	(0.16)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	(2.76)	0		7	(0.37)
プラスミノーゲン増加	1	(0.39)	0		1	(0.05)
子宮頸部スミア異常	1	(0.39)	0		1	(0.05)
体重増加	7	(2.76)	1	(0.06)	8	(0.42)
血小板数増加	2	(0.79)	0		2	(0.11)
尿中蛋白陽性	3	(1.18)	0		3	(0.16)

※MedDRA/J ver.20.0 にて集計

＊：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用

＊＊：『月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較投与臨床試験』及び『子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験』を併合した成績

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総 T_3、総 T_4 の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

(解説)

[コルチゾール]

経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオールの作用により血中総コルチゾールは上昇するが、生理活性を有する遊離型は変化しないため臨床上は問題ないとされている。国内の臨床試験においてもコルチゾールの上昇が認められたが、この上昇はエストロゲンによって肝臓でのコルチコイド結合性グロブリン（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するためコルチゾール値が上昇したと考えられている[119]。なお、コルチゾールは妊娠経過に伴って上昇する[120]。

[T_3、T_4：甲状腺機能]

経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオールの作用により結合型 T_3 並びに T_4、が有意に上昇する。国内経口避妊薬の臨床試験においても総 T_4 の上昇が認められたが、これは経口避妊薬に含有されるエストロゲンが肝臓でのサイロキシン結合型のグロブリン（TBG）の合成を促進するため、結合型 T_3、T_4 が上昇するが、生物活性を示さないと考えられている。なお、T_3、T_4 は妊娠に伴って上昇する[121]。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1　薬剤交付時の注意

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

(解説)

PTP シートの誤飲防止対策のため、PTP 製剤に共通の注意事項（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1　臨床使用に基づく情報

15.1.1　外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬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薬服用開始の最初の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、初めて経口避妊薬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薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。

(解説)

WHO は経口避妊薬を服用している女性は経口避妊薬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[30]、また、Spitzer らは4.0倍と報告している[31]。
欧州医薬品委員会が、いわゆる第三世代の経口避妊薬と静脈血栓症に関する評価の結論の中で、「経口避妊薬を初めて服用する最初の1年間の静脈血栓症のリスクが最も高い」と報告している[122]。
外国での大規模市販後調査において、4週間以上の中断後に経口避妊薬の服用を再開した時、又は4週間以上の中断後に別の経口避妊薬に切り替えた時に、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ヵ月間が特に高かったとの報告がある[123,124]。

15.1.2　外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

(解説)

外国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。経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合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薬服用者を対象とした疫学調査の結果、現在経口避妊薬を服用している女性は経口避妊薬を服用したことがない女性と比較するとリスクは1.24倍であり、また、経口避妊薬服用を中止してからのリスクは、中止後1～4年で1.16倍、中止後5～9年で1.07倍、中止後10年以降では1.01倍に減少すると報告されている[25]。
経口避妊薬服用開始年齢別の乳癌発現リスクは、20歳未満で1.22倍、20～24歳で1.04倍、25～29歳で1.06倍、30～34歳で1.06倍、35歳以上で1.11倍であったが、傾向検定で有意差は認められなかった[25]。

［子宮頸癌］

疫学調査において、経口避妊薬を服用したことのある女性は経口避妊薬を服用したことがない女性と比較すると、子宮頸癌のリスクは1.3～2.1倍と推定される[26-29]。なお、経口避妊薬開始年齢別のリスクは、20歳未満で3.3倍、20～24歳で1.6倍、25～29歳で1.2倍、30～34歳で1.1倍、35歳以上で1.9倍と20歳未満と35歳以上でリスクの増加が認められたと報告されている[29]。一方、25歳以上の服用者を対照（リスク値1.0）とした場合、リスクは16歳以下で1.1倍、17～20歳で1.0倍となり、服用開始年齢の違いによるリスクの有意な増加は認められないとの報告もある[27]。
〔参考〕子宮頸癌の発症リスクはヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある[125,126]。

15.1.3	外国で、経口避妊薬を 2 年以上服用した場合、良性肝腫瘍が 10 万人当たり 3.4 人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100 万人当たり 1 人に満たない。

（解説）

［良性肝腫瘍］

外国での疫学調査の結果、経口避妊薬の服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇（1 年以下の服用者を 1 とすると、1～3 年で 1.3 倍、3～5 年で 2.5 倍）するとの報告がある[54]。また、経口避妊薬を長期間（2 年以上）服用した場合の良性肝腫瘍の発生頻度は 10 万人当たり 3.4 人と推定されるとの報告がある[41,127]。良性肝腫瘍は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いものの、肝腫大、右季肋部痛を訴えるケースもある。また、この疾患の特徴として、腫瘍が破裂して腹腔内出血をきたすことがあるので十分な注意が必要である[128]。

［悪性肝腫瘍］

外国での疫学調査の結果、7 年までの経口避妊薬服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められなかったが、8 年以上の服用者では発生率が増加すると報告されている[55,129]。しかし、米国においては悪性肝腫瘍はきわめてまれであり、経口避妊薬服用によるリスクは 100 万人当たり 1 人に満たないと報告されている[41]。

15.1.4	外国で、経口避妊薬の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。

（解説）

［全身性エリテマトーデス(SLE)の悪化］

外国において SLE が悪化したと報告されている[130]。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だが、20～30 歳以上の女性で多いことから発症に女性ホルモンの関与が考えられている。

［溶血性尿毒症症候群(HUS)］

外国において HUS が発症したとの報告がある[131]。経口避妊薬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	外国で、経口避妊薬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）

性ホルモンの角膜に及ぼす影響を検討するために性周期に伴う角膜の厚みの変化を観察した結果、性周期の変化に伴って角膜厚が変化する（排卵後数日間は角膜厚が増加し、月経開始日で減少する）ことが観察されている[132]。また、FDA 添付文書ガイダンスでは、経口避妊薬服用者でコンタクトレンズを着用している場合、違和感を生ずることがあると記載されている。

15.1.6	調節卵巣刺激の前周期に低用量卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤を投与した場合の生産率及び継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある[2)]。[5.参照]

(2) **非臨床試験に基づく情報**

該当資料なし

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

ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの 20:1 の混合物が、臨床推定用量の 10 倍から 1,000 倍の高用量において、*in vitro* 及び *in vivo* の薬理学的試験系で、生体に対してどのような影響を及ぼすかを検討した[133)]。

①中枢神経系に対する作用（マウス）

臨床用量の約 1,000 倍量であるノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物を経口投与したところ、マウスにおいて鎮痛作用（酢酸ライジング法）を示したほかは、一般症状、瞳孔径、rotarod 法で測定した協調運動、ヘキソバルビタールによる睡眠時間及びペンチレンテトラゾールによる痙攣に対して影響を与えなかった。

②循環器系に対する作用（フェレット、イヌ）

ノルエチステロン 10^{-6}M とエチニルエストラジオール 5×10^{-8}M の混合物は、フェレットの摘出乳頭筋の等尺性収縮又は摘出心房の自発拍動数に影響を与えなかった。また、麻酔開胸雑種イヌにおいて、ノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物は、動脈圧、心拍数、心収縮力、心拍出量、一回仕事量、一回拍出量又は肺動脈圧に影響しなかった。イヌの心電図検査において、催不整脈作用は認められなかった。

③呼吸器系に対する作用（イヌ）

ノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物は、イヌの気道抵抗、肺コンプライアンス、呼気終末炭酸ガス及び動脈血炭酸ガス分圧に影響を与えなかった。

④末梢神経及び平滑筋に対する作用（モルモット）

ノルエチステロン 10^{-6}M とエチニルエストラジオール 5×10^{-8}M の混合物の局所適用はモルモットの角膜反射に対して影響しなかった。

ノルエチステロン 10^{-6}M とエチニルエストラジオール 5×10^{-8}M の混合物は、モルモットの妊娠又は非妊娠摘出子宮の自発収縮又はオキシトシン誘発収縮に対して影響を与えなかった。

⑤消化器系に対する作用（ラット、マウス）

ノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物は、軽度ではあるが、有意にラットの幽門結紮による胃酸分泌を抑制したが、胃からのガラスビーズ排出には影響しなかった。ラットのエタノールによる胃病変に対する保護作用は認められず、マウスの炭末輸送では軽度低下が認められた。

⑥その他の薬理作用（イヌ、ラット）

ノルエチステロン 20mg/kg とエチニルエストラジオール 1mg/kg の混合物は、雌ビーグル犬において、血液学的パラメータ、血液凝固系又は赤血球の溶血には影響せず、雌ラットにおいて臨床生化学的パラメータに対して変化を与えなかった。この混合物は、ラットカラゲニン足浮腫に対し、炎症促進作用も炎症抑制作用も示さなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD_{50} > 2,000mg/kg　(経口、Crj:CD-1 系雌雄マウス) [134]

> 2,000mg/kg　(経口、Crj:CD(SD)系雌雄ラット) [134]

(ノルエチステロン:エチニルエストラジオールの配合比＝14.3:1, 20:1, 28.6:1)

> 500mg/kg　(腹腔内、Crj:CD(SD)系雌雄ラット) [134]

> 2,000mg/kg　(経口、カニクイザル) [135]

(ノルエチステロン:エチニルエストラジオールの配合比＝20:1)

(2) 反復投与毒性試験

①3 ヵ月間投与毒性試験（ラット）[136]

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.02、0.1、0.5、2.5 及び 12.5mg/kg で 3 ヵ月間経口投与すると、被験物質投与に起因する死亡例はなく、0.1mg/kg 以上の投与群でプロトロンビン時間の延長、アルブミン/グロブリン比、アルブミン分画及び総コレステロールの低下、α_1-グロブリン分画、アルカリフォスファターゼ及びγ-GTP の増加がみられた。被験物質投与による影響は休薬 1 ヵ月間で回復あるいは回復傾向を示した。無影響量は 0.02 mg/kg/day と推定された。

②12 ヵ月間投与毒性試験（ラット）[137]

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.02、0.1、0.5 及び 2.5mg/kg で 12 ヵ月間経口投与すると、被験物質投与に起因する死亡例はなかったが、0.02mg/kg 以上投与群で貧血及び肝機能の低下を示す所見が認められたほか、血小板数の増加、0.5mg/kg 以上投与群で副腎における血栓形成等が認められた。病理組織学的検査所見では、乳腺の発達が観察された。本試験における無影響量は 0.02mg/kg/day 未満であると考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験（*in vitro*）[138]

ノルエチステロンとエチニルエストラジオール（配合比 20:1）の変異原性について検討したところ、細菌を用いる復帰変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、156.3～5,000μg/plate の濃度範囲で、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、50～200μg/mL の濃度範囲で、染色体異常誘発性は認められなかった。マウスを用いる小核試験では、500～2,000mg/kg の投与量で小核誘発作用は認められなかった。以上の結果から被験物質は変異原性を示さないと考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

①妊娠前及び妊娠初期経口投与試験（ラット）[139]

妊娠前及び妊娠初期の雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール（配合比 20:1）を 0.004、0.02、0.1、0.5 mg/kg で経口投与すると、0.1、0.5mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制が認められ、0.5mg/kg 投与群で性周期の延長、着床率の低下が認められた。しかし、胎児及び出生児には影響は認められなかった。一般毒性学的無影響量は 0.02mg/kg/day、生殖能力に関する無影響量は 0.1mg/kg/day、胎児及び出生児に対する無影響量は 0.5mg/kg/day であると考えられた。

②胎児の器官形成期経口投与試験（ラット、ウサギ）[140,141]

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.004、0.02、0.1、0.5mg/kg で妊娠 7 日目から 17 日目まで経口投与すると、0.1、0.5mg/kg 投与群で妊娠期間及び哺育期間の母動物の体重増加抑制が認められたが、胎児及び出生児には影響は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.02mg/kg/day、胎児及び出生児に対する無影響量は 0.5mg/kg/day と考えられた。また、この配合剤を 0.01、0.04、0.16mg/kg でウサギに妊娠 6 日目から 18 日目まで経口投与すると、0.16mg/kg 投与群で摂餌量及び摂水量の減少傾向がみられ、妊娠 23 日目に流産が 1 例見られたが、胎児には影響が認められず、催奇形性作用は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.04mg/kg/day、胎児に対する無影響量は 0.16mg/kg/day と考えられた。

③周産期及び授乳期経口投与試験（ラット）[142]

雌ラットにノルエチステロンとエチニルエストラジオール(配合比 20:1)を 0.02、0.1、0.5mg/kg で妊娠 17 日目から哺育 21 日目まで経口投与すると、0.1、0.5mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制が認められたが、哺育 21 日目までに回復し、分娩状態、哺育行動には影響は認められなかった。出生児に低体重が認められたが、発育分化には影響は認められなかった。母動物に対する無影響量は 0.02mg/kg/day、出生児に対する無影響量は 0.02mg/kg/day と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：処方箋医薬品　注)注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：[ノ ル エ チ ス テ ロ ン]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

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
　アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

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
その他の患者向け資材：患者携帯カード、小冊子「ルナベルを服用されるにあたって」

6. 同一成分・同効薬

＜同一成分薬＞
　シンフェーズ T28 錠
＜同効薬＞
　レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデスク配合錠

7. 国際誕生年月日

ルナベル配合錠 LD　：2008 年 4 月 16 日（2013 年 2 月 15 日にルナベル配合錠からルナベル配合錠 LD に販売名変更）
ルナベル配合錠 ULD：2013 年 6 月 28 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
旧販売名 ルナベル配合錠	2008 年 4 月 16 日	22000AMX01599000	2008 年 6 月 13 日	2008 年 7 月 8 日
販売名変更 ルナベル配合錠 LD	2013 年 2 月 15 日	22500AMX00835000	2013 年 6 月 21 日	2013 年 9 月 18 日
ルナベル配合錠 ULD	2013 年 6 月 28 日	22500AMX00985000	2013 年 8 月 27 日	2013 年 9 月 26 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

販売名変更前のルナベル配合錠は 2010 年 12 月 21 日に「機能性月経困難症」が効能追加
ルナベル配合錠 LD：2013 年 5 月 16 日「子宮内膜症に伴う月経困難症　機能性月経困難症」から「月経困難症」に効能変更
ルナベル配合錠 LD・ULD：公知申請により、2022 年 3 月 11 日に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」が効能追加、その用法及び用量として「1 日 1 錠を毎日一定の時刻に、通常、14～21 日間経口投与する。」を追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ルナベル配合錠 LD ：2016 年 9 月 30 日
再審査結果カテゴリー1（承認通り有用性が認められる）
ルナベル配合錠 ULD：2019 年 3 月 7 日
再審査結果カテゴリー1（承認通り有用性が認められる）

11. 再審査期間

ルナベル配合錠 LD ：2008 年 4 月 16 日～2012 年 4 月 15 日（4 年間）
ルナベル配合錠 ULD：2013 年 6 月 28 日～2017 年 6 月 27 日（4 年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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 番号（9 桁）	レセプト電算処理システム用コード
ルナベル配合錠 LD	2482009F1031	2482009F1031	118292702	621829201
ルナベル配合錠 ULD	2482009F2020	2482009F2020	122640902	622264001

14. 保険給付上の注意

本剤が避妊の目的で処方された場合には、保険給付の対象とはしないこと。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) 社内資料：一般社団法人日本生殖医学会；要望書（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠）
2) Farquhar C, *et al*. Cochrane Database Syst Rev.2017; 5: CD006109. (PMID: 28540977)
3) 社内資料：健康成人女性への反復経口投与試験（2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6U.2）
4) 社内資料：生殖医療に関わる医薬品の国内使用実態調査（2022 年 3 月 11 日承認、CTD2.5.1.5.1）
5) 一般社団法人日本生殖医学会編，生殖医療ガイドライン CQ7.2021;26-28
6) 公益社団法人日本産婦人科学会，公益社団法人日本産婦人科医会編，産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編 2020.2020;104-105
7) 社内資料:健康成人女性への単回経口投与後の血中濃度検討(2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
8) 社内資料：健康成人女性への単回経口投与試験（2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6U.1）
9) Kennedy S, *et al*. Hum Reprod. 2005; 20: 2698-2704. (PMID: 15980014)
10) ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. 2000; 71: 183-196. (PMID: 11186465)
11) Harada T, *et al*. Fertil. Steril. 2008; 90: 1583-1588. (PMID: 18164001)
12) 社内資料：第Ⅲ相比較試験－プラセボ対照二重盲検試験（2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
13) Harada T, *et al*. Fertil. Steril. 2011; 95: 1928-1931. (PMID: 21420678)
14) 社内資料：第Ⅲ相比較試験－プラセボ対照二重盲検試験（2010 年 12 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
15) Harada T, *et al*. Fertil. Steril. 2016; 106: 1807-1814. (PMID: 27717552)
16) 社内資料：第Ⅲ相比較試験－プラセボ対照二重盲検試験（2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6U.3）
17) 百枝幹雄ほか，産科と婦人科 2008; 75: 1165-1181.
18) 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験（2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
19) 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験（2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6U.4）
20) 社内資料：臨床第Ⅰ相試験－反復経口投与試験（2008 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
21) 水野正彦ほか，基礎と臨床 1990; 24: 6907-6924.
22) Orme ML, *et al*. Clin Pharmacokinet. 1983; 8: 95-136. (PMID: 6342899)
23) 百瀬裕子ほか，基礎と臨床 1990; 24: 4841-4872.
24) Wang B, *et al*. Drug Metab Dispos. 2004; 32: 1209-1212 (PMID: 15304426)
25) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 1996; 347: 1713-1727. (PMID: 8656904)
26) WHO. Int J Cancer. 1993; 55: 228-236. (PMID: 8370621)
27) Ursin G, *et al*. Lancet. 1994; 344: 1390-1394. (PMID: 7968074)
28) Ye Z, *et al*. Int J Epidemiol. 1995; 24: 19-26. (PMID: 7797343)
29) Thomas DB, *et al*. Am J Epidemiol. 1996; 144: 281-289. (PMID: 8686697)
30) WHO. Lancet. 1995; 346: 1575-1582. (PMID: 7500748)
31) Spitzer WO, *et al*. BMJ. 1996; 312: 83-88. (PMID: 8555935)
32) WHO. Lancet. 1996; 348: 498-505. (PMID: 8757151)
33) WHO. Lancet. 1996; 348: 505-510. (PMID: 8757152)
34) Petitti DB, *et al*. N Engl J Med. 1996; 335: 8-15. (PMID: 8637557)

35) WHO. Lancet. 1997; 349: 1202-1209. (PMID: 9130941)
36) Lewis MA, *et al*. Contraception. 1997; 56: 129-140. (PMID: 9347202)
37) WHO Special Programme of Research. Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98: 1117-1128. (PMID: 1760424)
38) Jespersen J, *et al*. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 396-403. (PMID: 2196812)
39) Layde PM, *et al*. Lancet. 1981; 1: 541-546. (PMID: 6111642)
40) Stadel BV, N Engl J Med. 1981; 305: 672-677. (PMID: 7022211)
41) Corfman PA, Contraception. 1988; 37: 434-455. (PMID: 3044694)
42) MacGregor EA, *et al*. Br J Fam Plann. 1998; 24: 55-60. (PMID: 9719712)
43) Becker WJ, Neurology. 1999; 53: S19-S25. (PMID: 10487509)
44) Elam MB, *et al*. Arch Intern Med. 1986; 146: 73-77. (PMID: 2935107)
45) 風間睦美, Biomedical Perspectives. 1997; 6: 85-89.
46) Bloemenkamp KW, *et al*. Lancet. 1995; 346: 1593-1596. (PMID: 7500751)
47) 丸山征郎, 血栓と循環 1996; 4: 21-23.
48) 野島順三ほか, 臨床病理 1998; 46: 1181-1187.
49) Robinson GE, *et al*. BMJ. 1991; 302: 269-271. (PMID: 1998792)
50) Vessey MP, *et al*. BMJ. 1970; 3: 123-126. (PMID: 5431081)
51) 篠木信敏ほか, Medicina. 1996; 33: 1308-1310.
52) Gibbs NM, Br J Surg. 1957; 45: 209-236. (PMID: 13510687)
53) 厚生省医薬品副作用情報. 1977; No.28: 33-35.
54) Edmondson HA, *et al*. N Engl J Med. 1976; 294: 470-472. (PMID: 173996)
55) Neuberger J, *et al*. Br Med J(Clin Res Ed). 1986; 292: 1355-1357.(PMID: 3011185)
56) Crook D, *et al*. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1612-1620. (PMID: 3287933)
57) Fisch IR, *et al*. JAMA. 1977; 237: 2499-2503. (PMID: 576962)
58) 高木繁夫ほか, 綜合臨牀 1985; 34: 1115-1119.
59) Jorge A, *et al*. Rev Bras Oto-Rino-Laringol. 1975; 41: 46-50.
60) Drill VA. Am J Obstet Gynecol. 1974; 119: 165-174. (PMID: 4595936)
61) Orellana-Alcalde JM, *et al*. Lancet. 1966; 2: 1279-1280. (PMID: 4163418)
62) Koide SS, *et al*. J Reprod Med. 1975; 15: 214-224. (PMID: 1104827)
63) 吉本雅昭ほか, ホルモンと臨床 1996; 44: 597-605.
64) 臨床血栓止血学. 櫻川信男ほか編, 医歯薬出版, 1994; 231-236.
65) 大熊稔, 病態血液学 南江堂, 1978; 477-482.
66) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会編, メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2007
67) 乳癌集団検診の手引き. 乳癌研究会編, 篠原出版, 1987
68) 乳がんの診断と治療. 大阪府立成人病センター 他編,医薬ジャーナル, 1995
69) Zondervan KT, *et al*. Br J Cancer. 1996; 73: 1291-1297. (PMID: 8630295)
70) Sparrow MJ, N Z Med J. 1987; 100: 102-105. (PMID: 3470667)
71) Jain AK, Stud Fam Plann. 1977; 8: 50-54. (PMID: 850926)
72) プリンシプル産科婦人科学婦人科編,メジカルレビュー社, 1987; 618-623.
73) 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
74) Godsland IF, *et al*. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74: 64-70. (PMID: 1530790)
75) 二宮涼子ほか, 臨床皮膚科 1994; 48: 281-283.
76) 隆旗謙一ほか, 最新医学 1980; 35: 2522-2527.
77) Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth Edition, 1977; 176-182, 1450-1457.
78) 岡田弘二, ステロイド療法のあり方 産婦人科領域 金芳堂, 1982; 171-178.
79) Zimmerman AW, Neurol Clin. 1986; 4: 853-861. (PMID: 3540587)

80) Burckhardt P, *et al*. Horm Res. 1975; 6: 321-328. (PMID: 820624)
81) 安田佳子ほか, 医学のあゆみ 1976; 98: 537-538.
82) 安田佳子ほか, 医学のあゆみ 1976; 99: 611-612.
83) Takasugi N, *et al*. J Natl Cancer Inst. 1964; 33: 855-865. (PMID: 14231158)
84) 守隆夫, 医学のあゆみ 1975; 95: 599-602.
85) Nilsson S, *et al*. Contraception. 1978; 17: 131-139. (PMID: 630883)
86) Wong YK, *et al*. Br Med J. 1971; 4: 403-404. (PMID: 5166361)
87) Madhavapeddi R, *et al*. Contraception. 1985; 32: 437-443. (PMID: 4085247)
88) Frey BM, *et al*. Eur J Clin Pharmacol. 1984; 26: 505-511. (PMID: 6734709)
89) Abernethy DR, *et al*. Clin Pharmacol Ther. 1984; 35: 792-797. (PMID: 6734030)
90) Deray G, *et al*. Lancet. 1987; 1: 158-159. (PMID: 2879990)
91) Roberts RK, *et al*. J Lab Clin Med. 1983; 101: 821-825. (PMID: 6854122)
92) Palovaara S, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2003; 56: 232-237. (PMID: 12895199)
93) Granfors MT, *et al*. Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 400-411. (PMID: 16198659)
94) LeBel M, *et al*. J Clin Pharmacol. 1998; 38: 1042-1050. (PMID: 9824786)
95) Back DJ, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 1988; 25: 527-532. (PMID: 3408633)
96) Crawford P, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 1990; 30: 892-896. (PMID: 2126946)
97) van Giersbergen, PL, *et al*. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006; 44: 113-118. (PMID: 16550733)
98) Robertson P Jr, *et al*. Clin Pharmacol Ther. 2002; 71: 46-56. (PMID: 11823757)
99) Rosenfeld WE, *et al*. Epilepsia. 1997; 38: 317-323. (PMID: 9070594)
100) Reimers D, *et al*. Prax Pneumol. 1971; 25: 255-262. (PMID: 5556355)
101) Back DJ, *et al*. J Steroid Biochem. 1982; 16: 407-413. (PMID: 7087468)
102) Needham CA, *et al*. Br J Dermatol. 1995; 133:27.
103) Steele JM, J Fam Plan Doctors. 1978; 3: 77-78.
104) Sidhu J, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2006; 61: 191-199.(PMID: 16433873)
105) Watson KJR, *et al*. Gastroenterology. 1986; 90: 1779.
106) Miners JO, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 1986; 22: 135-142.(PMID: 3756063)
107) Sekar VJ, *et al*. Antivir Ther. 2008; 13: 563-569. (PMID: 18672535)
108) R Berts, *et al*. AIDS. 2000; 14: S1-150. (PMID: 11145549)
109) Tackett D, *et al*. Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2003; Abstract 543.
110) Mildvan D, *et al*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002; 29: 471-477. (PMID: 11981363)
111) Schöller-Gyüre M, *et al*. Contraception. 2009; 80: 44-52. (PMID: 19501215)
112) Hilbert J, *et al*. Obstet Gynecol. 2001; 98: 218-223. (PMID: 11506836)
113) Andrews E, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2008; 65: 531-539. (PMID: 18294327)
114) Rogers SM, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 1987; 23: 721-725. (PMID: 3111513)
115) Mitchell MC, *et al*. Clin Pharmacol Ther. 1983; 34: 48-53. (PMID: 6861437)
116) Ernst E, Lancet. 1999; 354: 2014-2016. (PMID: 10636361)
117) Perucca E, *et al*. Epilepsia. 2008; 49: 1123-1141. (PMID: 18503564)
118) Jobst KA, *et al*. Lancet. 2000; 355: 575. (PMID: 10683027)
119) van der Vange N, *et al*. Contraception. 1990; 41: 345-352. (PMID: 2139843)
120) 野口寛, 日産婦誌 1988; 40: 14-20.
121) Schatz DL, *et al*. Can Med Assoc J. 1968; 99: 882-886. (PMID: 4177069)
122) Position Statement. CPMP concludes it's assessment of' Third generation' Combined Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism, 2001
123) Dinger JC, *et al*. Contraception. 2007; 75: 344-354. (PMID: 17434015)
124) Dinger J, *et al*. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010; 94(4 Suppl 1): S3.
125) Becker TM, *et al*. Int J Epidemiol. 1994; 23: 913-922. (PMID: 7860171)

126) 永井宣隆, 臨婦産 1997; 51: 429-436.
127) Rooks JB, *et al*. JAMA. 1979; 242: 644-648. (PMID: 221698)
128) Mays ET, *et al*. Semin Liver Dis. 1984; 4: 147-157. (PMID: 6087460)
129) Forman D, *et al*. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 292: 1357-1361. (PMID: 3011186)
130) Jungers P, *et al*. Arthritis Rheum. 1982; 25: 618-623. (PMID: 7092961)
131) Hoorntje SJ, *et al*. Ann Intern Med. 1981; 94: 355-357. (PMID: 7013594)
132) 今釜秀一ほか, 臨床眼科 1987; 41: 751-753.
133) Tobia AJ ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4809-4840.
134) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4629-4642.
135) 鮫島秀暢ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4643-4661.
136) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4663-4686.
137) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4687-4716.
138) 大西瑞男ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4781-4788.
139) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4717-4735.
140) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4737-4756.
141) 釜田悟ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4757-4766.
142) 常見邦順ほか, 基礎と臨床 1990; 24: 4767-4780.

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名
米国	Ortho-Novum 7/7/7 Ortho-Novum 1/35 Modicon

上記品目は、ライセンス関係のない企業が販売している。また、本邦の承認内容と対象疾患が異なっている。

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

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし