

経口避妊剤

処方箋医薬品

オーソ[®]M-21錠ORTHO[®] M-21 Tablets

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠

承認番号	21800AMX10885000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	1999年9月
国際誕生	1974年8月
再審査結果	2010年6月

注意—医師の処方箋により使用すること

経口避妊剤は、HIV感染(エイズ)及び他の性感染症(例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、脛トリコモナス症、B型肝炎等)を防止するものではないこと、これらの感染防止には、コンドームの使用が有効であることを服用者に十分説明すること。

なお、必要に応じ、性感染症検査の実施を考慮すること。

【禁忌 (次の患者又は女性には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
- 2) エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 8) 血管病変を伴う糖尿病性腎症、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。]
- 9) 血栓性素因のある女性[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 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) 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者[血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある。]
- 12) 重篤な肝障害のある患者[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。]
- 13) 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]
- 14) 脂質代謝異常のある患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。]
- 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。]
- 16) 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]
- 17) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者[症状が再発するおそれがある。]
- 18) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 19) 授乳婦(「妊婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 20) 骨成長が終了していない可能性がある女性[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]
- ※ 21) オムピタスピル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	オーソM-21錠		
色・剤形	橙色素錠		
成分・含量(mg) (1錠中)	ノルエチステロン	1	
	エチニルエストラジオール	0.035	
添加物	無水乳糖、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄、三酸化鉄		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
	6.4	2.3	100.0
識別記号	C135		

【効能・効果】

避妊

《効能・効果に関連する使用上の注意》

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

【用法・用量】

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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 毎日一定の時刻に服用させること。
(「重要な基本的注意」の項参照)
2. 服用開始日
経口避妊剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、飲みはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者又は女性には慎重に投与すること)

- 1) 40歳以上の女性[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) 子宮筋腫のある患者[子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]
- 3) 乳癌の既往歴のある女性[乳癌が再発するおそれがある。]
- 4) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性[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ので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。]

- 5) 喫煙者(「禁忌」の項参照)
- 6) 肥満の女性[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 7) 血栓症の家族歴を持つ女性[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 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。]
- 9) 心臓弁膜症の患者(「禁忌」の項参照)
- 10) 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者(「禁忌」の項参照)
- 11) 耐糖能の低下している女性(糖尿病患者及び耐糖能異常の女性)[耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。]
- 12) ポルフィリン症の患者[症状が増悪することがある。]
- 13) 肝障害のある患者(「禁忌」の項参照)
- 14) 心疾患、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。]
- 15) てんかん患者[症状が増悪することがある。]
- 16) テタニーのある患者[症状が増悪することがある。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず**血栓症**があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
緊急対応を要する血栓症の主な症状
下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等
本剤服用者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。
- 2) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
血栓症が疑われる症状
下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等
- 3) 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤服用者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。
・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。
- 5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。
- 6) **年齢及び喫煙量**により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。
従って、本剤服用者には**禁煙**するよう指導すること。(「禁忌」の項参照)
- 7) 本剤投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。
- 8) 本剤の投与にあたっては服用者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。また、投与中は**6ヵ月毎の検診**を行うこと。
- 9) 本剤投与開始前及び投与中は、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。
- 10) 乳癌の検査は、服用者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性では注意が必要である。

- 11) 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。**万一飲み忘れがあった場合**、翌日までに気付いたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。**2日以上連続して飲み忘れがあった場合は**服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。
なお、飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。
- 12) 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腔細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。
- 13) 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること。
- 14) 服用中に消退出血が2周期連続して発生しなかった場合、投与継続に先だて妊娠していないことを確認すること。
- 15) 本剤の服用を中止して妊娠を希望する場合には、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。
- 16) 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合
(1) 21錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合
前に服用していた薬剤をすべて服用し7日間の休薬の後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。
(2) 28錠タイプの経口避妊剤から切り替える場合
前に服用していた薬剤をすべて服用後、続けて本剤の服用を開始させる。服用開始が遅れた場合、妊娠の可能性がある。

※※3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムピタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者においてALT(GPT)上昇が高頻度に認められている。 なお、オムピタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール チザニジン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン リファブチン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テルピナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を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。
テラブレビル	エチニルエストラジオールのAUCが低下するおそれがある。	機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル メシル酸塩 リトナビル ダルナビル等(リトナビル併用時) ¹⁾ 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	エチニルエストラジオールのAUCが低下する。	機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル(リトナビル非併用時)	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	アタザナビルは本剤の代謝酵素(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 エトラピリン ²⁾		エトラピリンは本剤の代謝酵素(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ので、これらの薬剤の投与期間中及び最終投与から1ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。	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ことが報告されている。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がポリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	アセトアミノフェン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。
	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。	本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがあるため、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。

4. 副作用

<承認時>

臨床試験519例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は132例(25.4%)256件に認められた。主なものは悪心58例(11.2%)、頭痛40例(7.7%)、乳房痛38例(7.3%)、嘔吐24例(4.6%)、下腹部痛24例(4.6%)であった。これらの副作用は第1周期(18.1%)、第6周期(5.3%)、第12周期(3.6%)と周期が進むにつれ減少した。

<再審査終了時>

使用成績調査1197例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は230例(19.2%)308件に認められた。主なものは不正性器出血110例(9.2%)、悪心42例(3.5%)、無月経17例(1.4%)、頭痛14例(1.2%)、嘔吐13例(1.1%)であった。

1) 重大な副作用

(1) 血栓症(0.06%)：血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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) アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー(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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}			発疹
眼 ^{注2)}			網膜血流障害による視力障害
肝臓 ^{注2)}		肝機能異常	黄疸
電解質代謝 ^{注2)}		浮腫、体重増加	体重減少
生殖器	不正性器出血(破綻出血、点状出血)	月経困難症、経血量的変化、無月経、膣カンジダ症	帯下の増加
乳房		乳房痛、乳房緊満感、乳房萎縮、乳汁分泌	
循環器		血圧上昇、動悸、高血圧	
消化器	悪心	嘔吐、腹痛、下痢、便秘、胃痛、食欲不振	口内炎、口渇、胸やけ、食欲亢進、腹部膨満
精神神経系		頭痛、倦怠感、めまい、いらいら感、ふらつき、頭重、抑うつ症状	神経過敏、眠気、片頭痛、気分変化

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚		さ瘡、湿疹、脱毛症、多毛症、蕁麻疹、そう痒症	色素沈着 ^{注3} 、結節性紅斑
その他		性欲減退、下肢痛、熱感、脂質異常症	しびれ感、性欲亢進

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については頻度不明に記載した。

注1：投与を中止すること

注2：投与を中止するなど適切な処置を行うこと

注3：長時間太陽光を浴びないように注意すること

5. 妊婦、授乳婦等への投与

1) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、2周期連続して消退出血が来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。[妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。]

2) 授乳中の婦人には他の避妊法をすすめるなど適切な指導をすること。[母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。]

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

7. 適用上の注意

薬剤交付時

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

8. その他の注意

※1) 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊剤を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。

また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。

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

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

4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腔上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。

また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腔上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

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

6) 外国で、経口避妊剤の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

1) 単回投与³⁾

健康成人女性にオーソM-21(ノルエチステロン1.0mg、エチニルエストラジオール0.035mg)を単回投与した場合、血中未変化体濃度は投与後0.9～1.3時間で最高値を示した(n=7)。薬物速度論的パラメータ、T_{max}、C_{max}及びt_{1/2β}はそれぞれノルエチステロンで1.1時間、10.8ng/mL、6.3時間、エチニルエストラジオールは1.1時間、154.7pg/mL、12.0時間であった。

2) 反復投与⁴⁾

健康成人女性にオーソM-21を計21日間反復投与した場合、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1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濃度も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時間の値の5%以下になった。

2. 代謝⁵⁾

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。エチニルエストラジオールは肝ミクロソーム代謝酵素によって不活性化代謝物への変換及び硫酸抱合、あるいはグルクロン酸抱合を受ける。(ヒト)

3. 排泄⁶⁾

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。(ラット)

【臨床成績】

1. 国内臨床成績⁷⁾

540例に投与され、解析対象となった519症例において、投与期間は12周期以上服用した例数は281例、24周期以上は84例、総延周期数は6,645周期であった。有効性評価対象例508例中1例に本剤の効果不十分によると疑われる妊娠が認められ、有効率は99.4%であった。

2. 各種避妊法使用開始1年間の失敗率(妊娠率)

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

IUS：子宮内システム IUD：子宮内避妊用具

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

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

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

【薬効薬理】

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

1. 排卵抑制作用⁸⁾

下垂体に作用してゴナドトロピンの分泌を抑制する。ノルエチステロンは主に黄体形成ホルモン(LH)、エチニルエストラジオールは主に卵胞刺激ホルモン(FSH)の分泌を抑え、これらホルモンに依存する卵胞の発育が抑えられ排卵が阻害される。(ウサギ、ラット)

2. 子宮内膜の性状変化による着床阻害作用⁹⁾

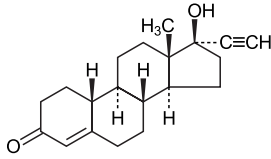
ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの投与により、子宮内膜は増殖像から分泌像へ移行するが、組織学的には緻密な間質と腺の萎縮等の所見を示す。このように子宮内膜を非定型的な状態にすることにより受精卵の着床を阻害すると考えられている。(ヒト)

3. 子宮頸管粘液の変化による精子通過阻害作用⁹⁾

ノルエチステロンは頸管粘液の粘度上昇等により、精子の侵入を阻害する。(ヒト)

【有効成分に関する理化学的知見】

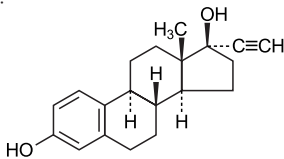
一般名：ノルエチステロン(JAN)、norethisterone(JAN, INN)
化学名：17-hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one
分子式：C₂₀H₂₆O₂
分子量：298.42
化学構造式：



性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。
溶解性：クロロホルムにやや溶けやすく、エタノール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。
融点：203～209℃

一般名：エチニルエストラジオール(JAN)、ethinylestradiol(JAN, INN)

化学名：17 α -ethynyl-1, 3, 5(10)-estratriene-3, 17 β -diol
分子式：C₂₀H₂₄O₂
分子量：296.40
化学構造式：



性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
溶解性：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。
融点：180～186℃又は142～146℃

【包装】

PTP 210錠(21錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Sekar, V. J., et al.: Antiviral Ther., **13**, 563, 2008
- 2) エトラピリンとエチニルエストラジオール/ノルエチステロンの相互作用の検討(ヤンセンファーマ株式会社社内資料TMC125-C166)
- 3) 水野正彦, 他: 基礎と臨床, **24**, 6907, 1990
- 4) 水野正彦, 他: 基礎と臨床, **25**, 4373, 1991
- 5) Orme, M. L. E., et al.: Clinical Pharmacokinetics, **8**, 95, 1983
- 6) 百瀬裕子, 他: 基礎と臨床, **24**, 4841, 1990
- 7) 水野正彦, 他: 基礎と臨床, **25**, 4575, 1991
- 8) Phillips, A., et al.: 基礎と臨床, **24**, 4789, 1990
- 9) Diczfalusy, E.: Am. J. Obstet. Gynecol., **100**, 136, 1968

〈参考資料〉

I. 安全性

1. 腫瘍に関する事項

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet, **347**, 1713, 1996
- WHO: Int. J. Cancer, **55**, 228, 1993
- Ursin, G., et al.: Lancet, **344**, 1390, 1994
- Ye, Z., et al.: Int. J. Epidemiol., **24**, 19, 1995
- Thomas, D. B., et al.: Am. J. Epidemiol., **144**, 281, 1996
- 小川重男, 他: 必修産婦人科学改訂第4版, p.390, p.395-396, 南江堂, 1996
- Edmondson, H. A., et al.: N. Engl. J. Med., **294**, 470, 1976
- Neuberger, J., et al.: Br. Med. J., **292**, 1355, 1986
- プリンシプル産科婦人科学改訂第4版, p.618-623, メジカルビュー社, 1987
- 乳癌検診(日本対がん協会編, 社会保険出版社, 1984)
- 乳癌集団検診の手引き(乳癌研究会編, 篠原出版, 1987)
- 乳癌の診断と治療(医薬ジャーナル, 1995)
- Becker, T. M., et al.: Int. J. Epidemiol., **23**, 913, 1994
- Parazzini, F., et al.: Br. J. Cancer, **77**, 838, 1998
- Zondervan, K. T., et al.: Br. J. Cancer, **73**, 1291, 1996
- 永井宣隆: 産婦人科, **51**, 429, 1997
- Chie, W. C., et al.: Int. J. Cancer, **77**, 219, 1998
- Rooks, J. B., et al.: JAMA, **242**, 644, 1979
- Corfman, P. A.: Contraception, **37**, 433, 1988
- Mays, E. T., et al.: Semin. Liver Dis., **4**, 147, 1984
- Forman, D., et al.: Br. Med. J., **292**, 1357, 1986
- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Int. J. Cancer, **43**, 254, 1989
- The Collaborative MILTS(Multi-centre International Liver Tumor Study): Contraception, **56**, 275, 1997

2. 心血管系に関する事項

- WHO: Lancet, **346**, 1575, 1995
- Spitzer, W. O., et al.: Br. Med. J., **312**, 83, 1996
- WHO: Lancet, **348**, 498, 1996
- WHO: Lancet, **348**, 505, 1996
- Petitti, D. B., et al.: N. Engl. J. Med., **335**, 8, 1996
- WHO: Lancet, **349**, 1202, 1997
- Lewis, M. A., et al.: Contraception, **56**, 129, 1997
- WHO Special Program of Research: Br. J. Obstet. Gynaecol., **98**, 1117, 1991
- Jespersen, J., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., **163**, 396, 1990
- Layde, P. M., et al.: Lancet, **1**, 541, 1981
- Stadel, B. V., et al.: N. Engl. J. Med., **305**, 672, 1981
- 風間睦美: Biomedical Perspectives, **6**, 85, 1997
- Bloemenkamp, KWM., et al.: Lancet, **346**, 1593, 1995
- 丸山征郎: 血栓と循環, **4**, 21, 1996
- 野島順三, 他: 臨床病理, **46**, 1181, 1998
- Robinson, G. E., et al.: Br. Med. J., **302**, 269, 1991
- Vessey, M. P., et al.: Br. Med. J., **3**, 123, 1970
- 篠木信敏, 他: medicina, **33**, 1308, 1996
- Gibbs, N. M., et al.: Br. J. Surg., **45**, 209, 1957
- Kawasaki, T., et al.: Thrombosis Res., **79**, 147, 1995
- 高木繁夫, 他: 総合臨床, **34**, 1115, 1985
- Jain, A. K., et al.: Studies in Family Planning, **8**, 50, 1977
- 櫻川信男, 他: 臨床血栓止血学, p.231, 医歯薬出版, 1994
- 脇坂行一, 他: 病態血液学, p.477, 南江堂, 1978
- Farley, T. M. M., et al.: Contraception, **57**, 211, 1998
- Heinemann, L. A. J., et al.: Br. Med. J., **315**, 1502, 1997
- Position statement: CPMP concludes its assessment of 'third-generation' combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism, 28 September 2001

3. 次世代への影響に関する事項

- 安田佳子, 他: 医学のあゆみ, **98**, 537, 1976
- 安田佳子, 他: 医学のあゆみ, **99**, 611, 1976
- Takasugi, N., et al.: J. Natl. Cancer Inst., **33**, 855, 1964
- 守 隆夫: 医学のあゆみ, **95**, 599, 1975
- Huggins, G. R., et al.: Fertility & Sterility, **54**, 559, 1990
- Corfman, P. A.: Contraception, **37**, 433, 1988
- Heinonen, O. P., et al.: N. Engl. J. Med., **296**, 67, 1977
- Harlap, S., et al.: Obstet. Gynecol., **55**, 447, 1980
- Savolainen, E., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., **140**, 521, 1981
- Ferencz, C., et al.: Teratology, **21**, 225, 1980
- Rothman, K. J., et al.: Am. J. Epidemiol., **109**, 433, 1979
- 常見邦順, 他: 基礎と臨床, **24**, 117, 1990
- 原田滋雄, 他: 薬理と治療, **19**, 197, 1991
- Kwarta, Jr. R. F., et al.: 応用薬理, **42**, 327, 1991
- 影山明彦, 他: 日獨医報, **36**, 284, 1991
- 先天異常調査20年のあゆみ: 日本母性保護医協会, 1993
- 東京都立病産院における先天異常出産モニタリング調査
- Li, D. K., et al.: Teratology, **51**, 30, 1995
- Kim, M. R., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., **172**, 1042, 1995
- 石塚直隆: 日本内分分泌学会雑誌, **38**, 443, 1962
- Carr, D. H., et al.: Can. Med. Assoc. J., **103**, 343, 1970
- Lauritsen, J. G.: Acta Obstet. Gynecol. Scand., **54**, 261, 1975
- Dhadi, R. K., et al.: Lancet ii, **20**, 1970
- Boue, J., et al.: Teratology, **12**, 11, 1975
- 松永 英: 産婦人科治療, **32**, 88, 1976
- Harlap, S., et al.: Teratology, **31**, 381, 1985
- Depue, R. H., et al.: J. Natl. Cancer Inst., **71**, 1151, 1983
- Henderson, B. E., et al.: Int. J. Cancer, **23**, 598, 1979
- Brown, L. M., et al.: Cancer Res., **46**, 4812, 1986
- Moss, A. R., et al.: Am. J. Epidemiol., **124**, 39, 1986

4. 妊娠機能に関する事項

- Woutersz, T. B.: J. Reprod. Med., **26**, 615, 1981
- Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives and health, p.71-77, Pitman Medical, London, 1974
- Mosher, W. D., et al.: Fertility & Sterility, **56**, 192, 1991
- Chasan-Taber, L., et al.: Am. J. Epidemiol., **146**, 258, 1997

5. その他

- 厚生省医薬品副作用情報, No.28, **33**, 1977
- Fisch, I. R., et al.: JAMA, **237**, 2499, 1977
- Schwartzman, J. A., et al.: Rev. Bras. Oto-Rino-Laringol., **41**, 46, 1975
- Drill, V. A.: Am. J. Obstet. Gynecol., **119**, 165, 1974
- Orellana-Alcalde, J. M., et al.: Lancet, **2**, 1278, 1966
- Koide, S. S., et al.: J. Reprod. Med., **15**, 214, 1975
- Nilsson, S.: Contraception, **17**, 131, 1978
- 吉本雅昭, 他: ホルモンと臨床, **44**, 597, 1996
- Chasan-Taber, L., et al.: Circulation, **94**, 483, 1996
- Godsland, I. F., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **74**, 64, 1992
- 二宮涼子, 他: 産科, **48**, 281, 1994
- 降旗謙一, 他: 最新医学, **35**, 2522, 1980
- Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edition, p.176, p.1450, 1977
- 岡田弘二: ステロイド療法のあり方 産婦人科領域, p.171, 金芳堂, 1982
- Zimmerman, A. W.: Neurologic Clinics, **4**, 853, 1986
- Burckhardt, P.: Hormone Res., **6**, 321, 1975
- Crook, D., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., **158**, 1612, 1988
- Frey, B. M., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **26**, 505, 1984
- Abernethy, D. R., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **35**, 792, 1984
- セレギリン塩酸塩添付文書
- シクロスポリン添付文書
- Reimers, D., et al.: Prax. Pneumol., **25**, 255, 1971
- Back, D. J., et al.: Contraception, **21**, 135, 1980
- Back, D. J., et al.: Br. J. Pharmacol., **69**, 441, 1980

- Back, D. J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., **25**, 527, 1988
- Crawford, P., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., **30**, 892, 1990
- Back, D. J., et al.: J. Steroid. Biochem., **16**, 407, 1982
- テルピナフィン塩酸塩添付文書
- プセリリン酢酸塩添付文書
- Steele, J. M., : J. Fam. Plan. Doctors, **3**, 77, 1978
- ネルフィナビルメシル酸塩添付文書
- Quellet, D., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., **46**, 111, 1998
- ネビラピン添付文書
- 樽垣祐子: 今日の治療指針, p.713, 医学書院, 1999
- Van Vange, N., et al.: Contraception, **41**, 345, 1990
- 野口 實: 産婦科誌, **40**, 14, 1988
- Schatz, D. L., et al.: Can. Med. Assoc. J., **99**, 882, 1968
- 今釜秀一, 他: 臨床眼科, **41**, 751, 1987
- Beral, V., et al.: Br. Med. J., **318**, 96, 1999
- Mostad, S. B., et al.: Lancet, **350**, 922, 1997
- Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives and health, p.22-30, Pitman Medical, London, 1974
- Bray, R. S., : Contraception, **13**, 417, 1976
- Keller, A. J., et al.: Obstet. Gynecol., **49**, 83, 1977
- Gerretsen, G., et al.: Contraception, **22**, 25, 1980
- Baker, D. A., et al.: Contraception, **32**, 377, 1985
- Bisset, L. R., et al.: Contraception, **38**, 573, 1988
- Baker, D. A., et al.: Contraception, **39**, 119, 1989
- Scanlan, J. M., et al.: Psychoneuroendocrinology, **20**, 281, 1995
- FDA Guidance for Industry: Combined Oral Contraceptives-Labeling for Healthcare Providers and Patients: DRAFT GUIDANCE, 2000
- World Health Organization: Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Second edition.: Low-dose combined oral contraceptives, 2000

II. 有効性

1. 避妊効果に関する事項

- Hatcher, R. A., et al.: Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition, p.779-861, New York: Ardent Media, 2011.
- Morris, S. E., et al.: Contraception, **20**, 61, 1979
- Chowdhury, V., et al.: Contraception, **22**, 241, 1980
- Sparrow, M. J., : NZ. Med. J., **100**, 102, 1987

2. 人口妊娠中絶に関する資料

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

3. 副作用に関する資料

- The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: N. Engl. J. Med., **316**, 650, 1987
- Narod, S. A., et al.: N. Engl. J. Med., **339**, 424, 1998
- The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study: JAMA, **249**, 1596, 1983
- The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: JAMA, **257**, 796, 1987
- Schlesselman, J. J., : Human Reproduction, **12**, 1851, 1997
- Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives and health, p.22, p.61, Pitman Medical, London, 1974
- Connel, E. B., et al.: J. Reprod. Med., **29**, 513, 1984
- Lanes, S. F., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., **166**, 956, 1992
- Vessey, M., et al.: J. Biosoc. Sci., **8**, 373, 1976
- Westrom, L.: Am. J. Obstet. Gynecol., **138**, 880, 1980
- Rubin, G. L., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., **144**, 630, 1982
- Brinton, L. A., et al.: Am. J. Epidemiol., **113**, 203, 1981

※(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 <すり相談窓口>

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地
電話 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

発売元



持田製薬株式会社

MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

JP503028IN

janssen