



経口避妊剤

マーベロン[®]21・28

デソゲストレル・エチニルエストラジオール錠

日本オルガノン株式会社

I. 基礎編

各種避妊法使用開始1年間の失敗率(妊娠率)

方法	理想的な使用 ¹⁾ (%)	一般的な使用 ²⁾ (%)
経口避妊剤	0.3	8
殺精子剤のみ (発泡錠、ゼリー ³⁾ 、クリーム ³⁾)	18	29
薬剤付加IUD	0.1~0.6	0.1~0.8
コンドーム	2	15
ペッサリー	6	16
リズム法	1~9	25
女性避妊手術	0.5	0.5
男性不妊手術	0.10	0.15
避妊せず	85	85

1) : 選んだ避妊法を、正しく続けて使用しているにもかかわらず妊娠した場合

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

3) : 日本では発売していない

OCとは・・・。

低用量経口避妊薬のことです。ピルという呼び名が一般的ですが、英語の Oral Contraceptives（経口避妊薬）の頭文字を取ってOCと言われていません。副作用を少なくするために、避妊効果を保ちながらホルモン量を減らすという努力から生まれてきました。

- OCには、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの2つの女性ホルモンが含まれています。
- 毎日規則正しく服用することで、確実な避妊効果が期待できます。
- 赤ちゃんが欲しくなってOCの服用を止めれば、速やかに妊娠可能なもとの状態になります。
- 一相性と三相性の2種類のOCがあります。



世界の女性と日本の女性の避妊法

(生殖可能年齢の既婚女性)

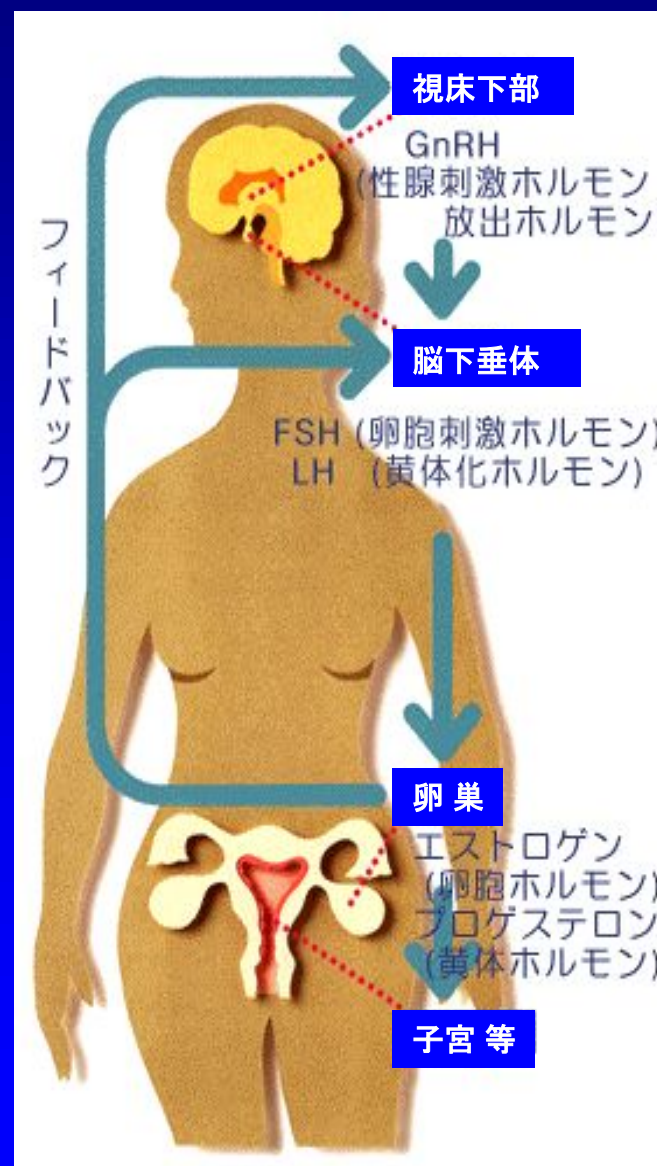
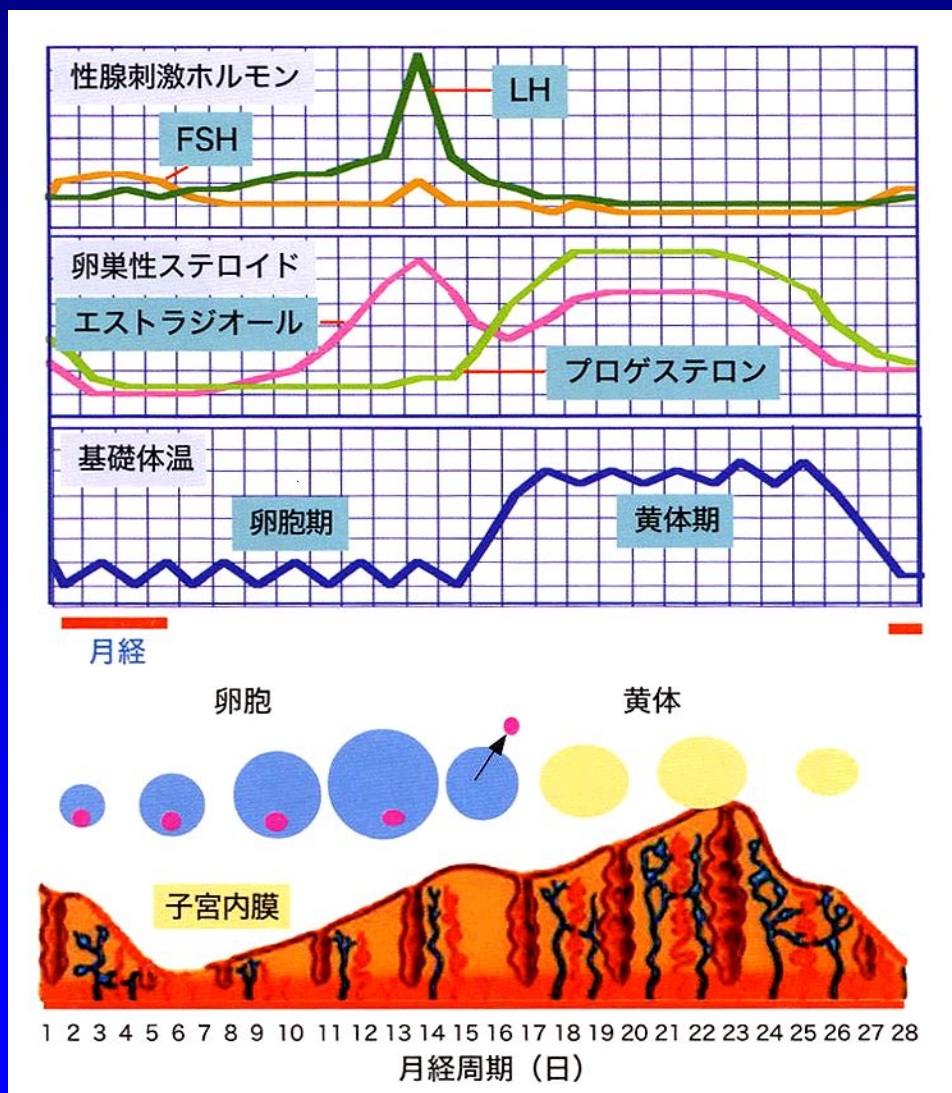
	調査年	避妊 実行率	避妊手術 (女性)	避妊手術 (男性)	OC	IUD	コンド ーム	膈内 バリア法	リズム 法	膈外射 精	他の伝統 的避妊法
世界	1998	60.9	20.2	3.5	7.2	13.9	4.8	0.5	3.9	2.4	0.7
中国	1997	83.8	33.5	7.7	1.7	36.4	3.4	0.2	0.5
日本	2000	55.9	3.6		* 2.3	...	42.1	15.4	3.6	...	1.3
韓国	1997	80.5	24.1	12.7	1.8	13.2	15.1	0.0	13.6		
デンマーク	1988	78.0	5.0	5.0	26.0	11.0	22.0	3.0	2.0	5.0	0.0
スウェーデン	1981	78.0	3.0		23.0	20.0	25.0		7.0		
英国	2002	84.0	13.0	17.0	22.0	6.0	18.0	1.0	1.0	4.0	0.0
フランス	1994	74.6	8.0		35.6	19.9	5.0	0.8	1.6	3.2	0.5
ドイツ	1992	74.7	0.9	0.0	58.6	6.0	4.4	1.2	0.6	0.3	1.9
オランダ	1993	78.5	4.8	10.5	49.0	3.6	7.7	0.0	2.9		
カナダ	1995	74.7	30.6	15.2	14.4	2.9	9.4	0.8	0.6	0.7	0.2
米国	1995	76.4	23.8	13.2	15.6	0.7	13.3	1.8	2.3	2.3	1.3
豪州	1986	76.1	27.7	10.4	24.0	4.0	4.4	0.8	2.0	1.6	0.3

*日本ではOCとIUDをあわせたもの

国連:2003

経口避妊剤の作用機序

女性の性周期



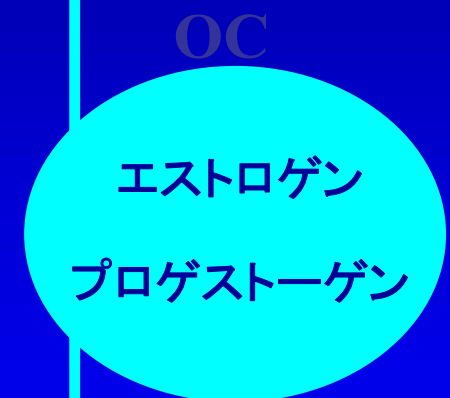
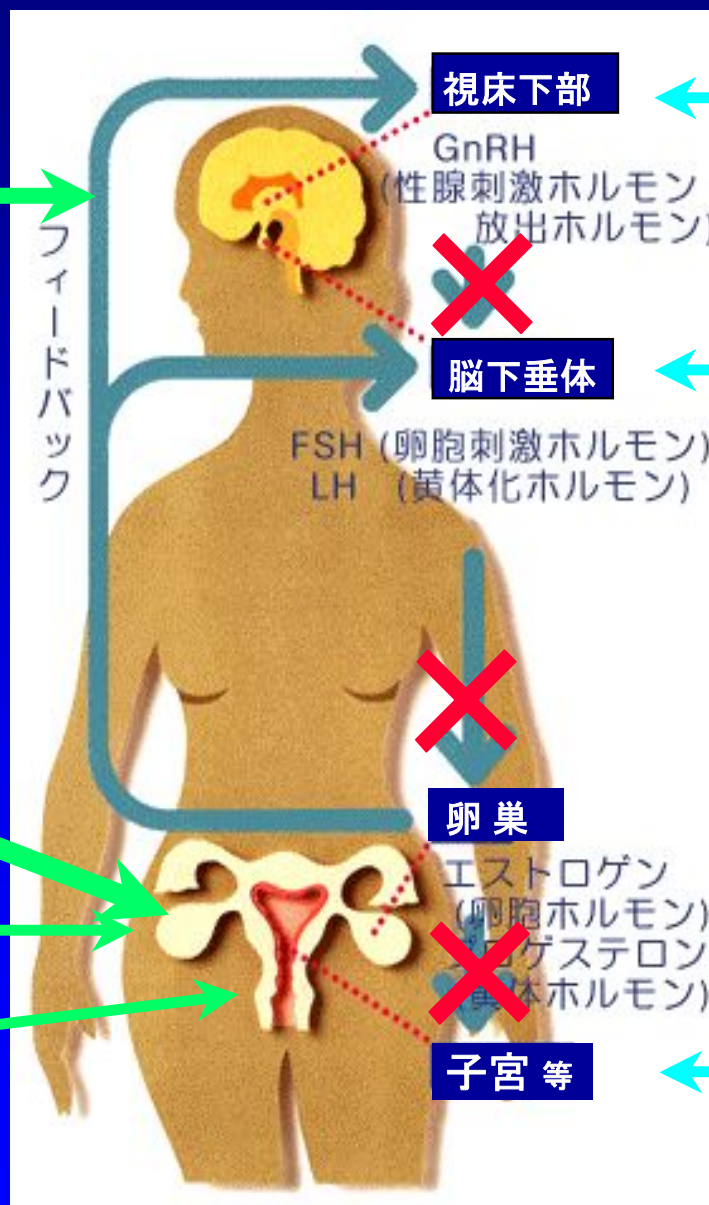
OCの作用機序

ネガティブ・
フィードバック機構

① 排卵抑制

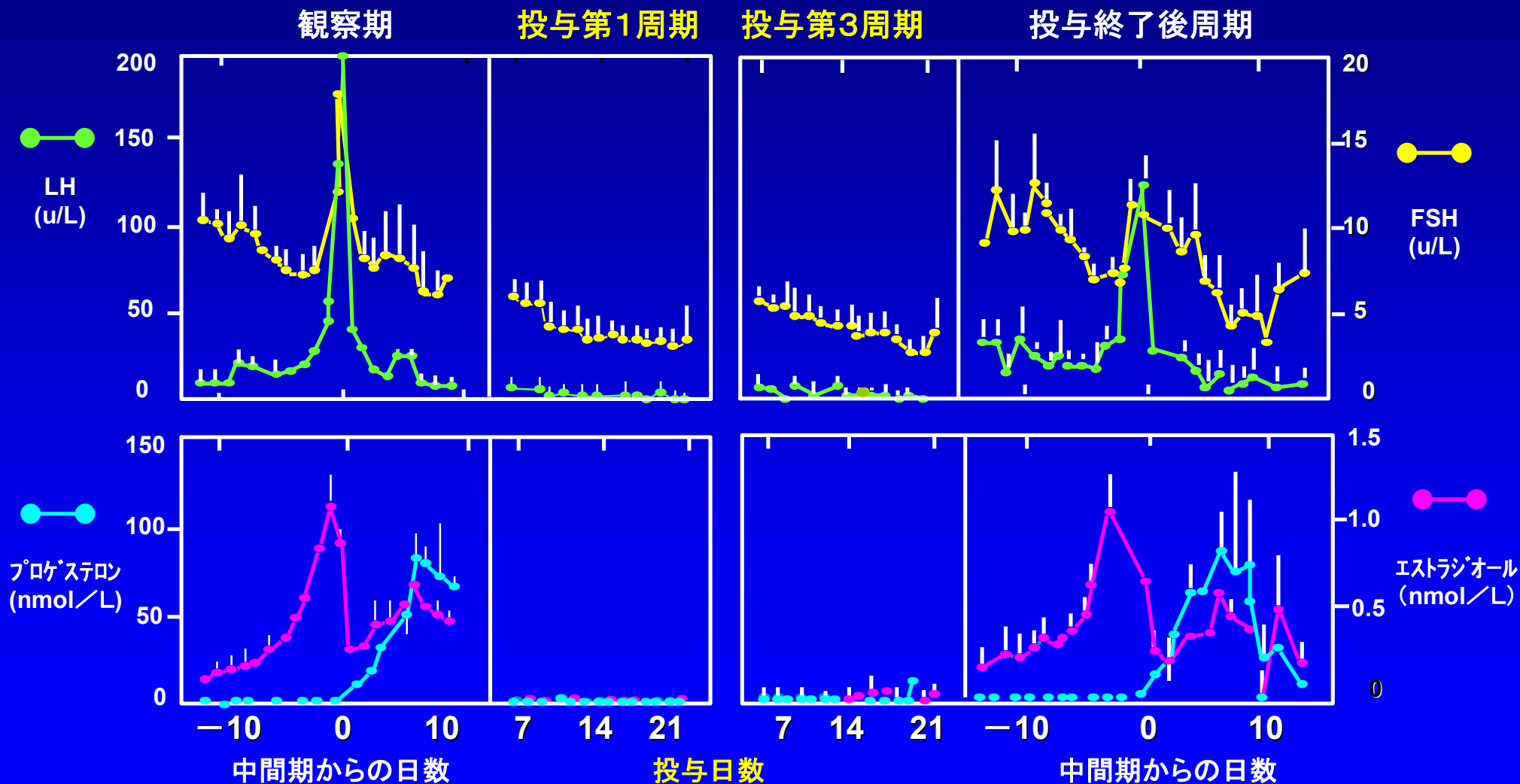
② 着床阻害

③ 精子通過性阻害



脳下垂体－卵巢機能に対する作用

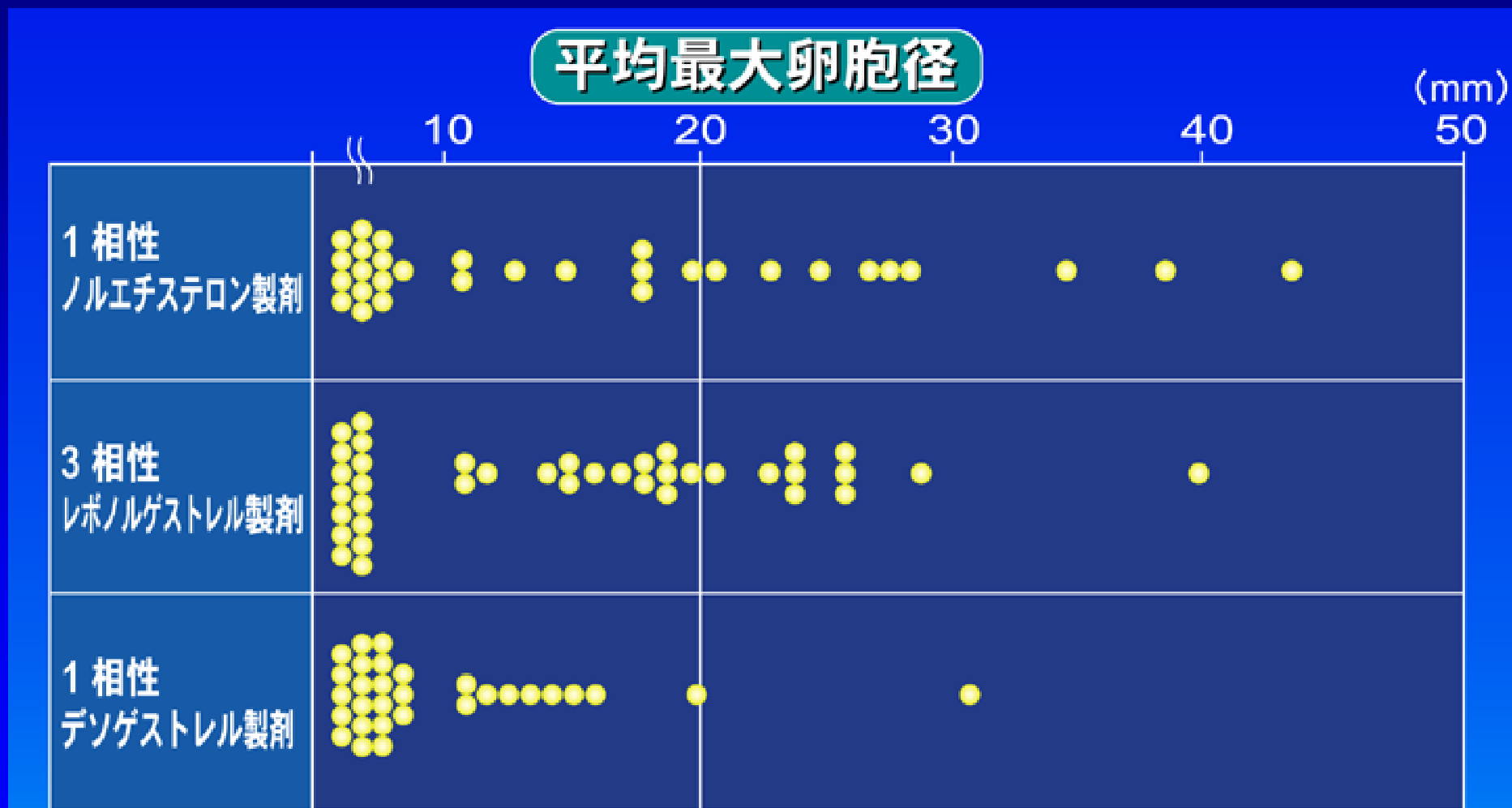
LH、FSH、プロゲステロン、エストラジオールの変化



(平均±S.E.M.)

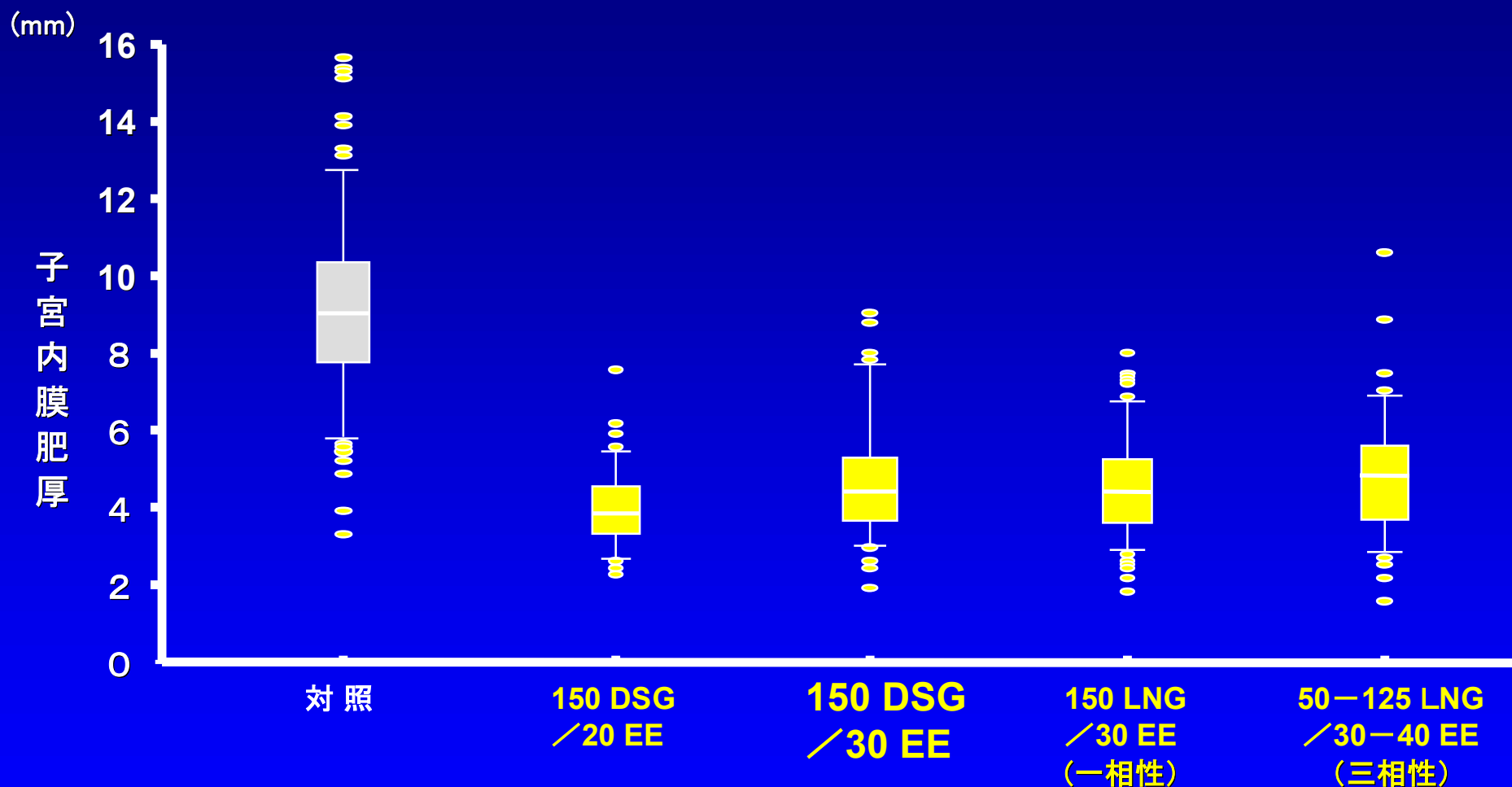
(Cullberg G., et.al.: Acta Obstet Gynecol. Scand. Suppl., 111:29, 1982)

OC服用中の超音波計測による卵胞径



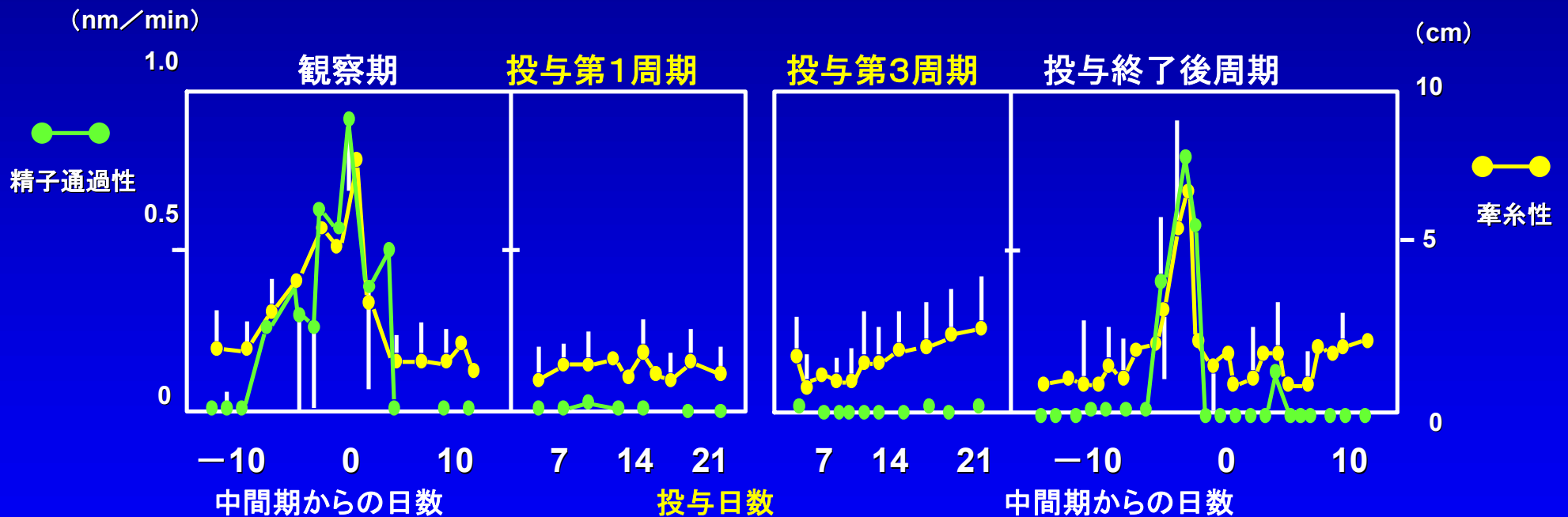
Van der Vange ; British Journal of Obstetrics and Gynaecology 4:71,1986

月経周期第16-18日での子宮内膜肥厚

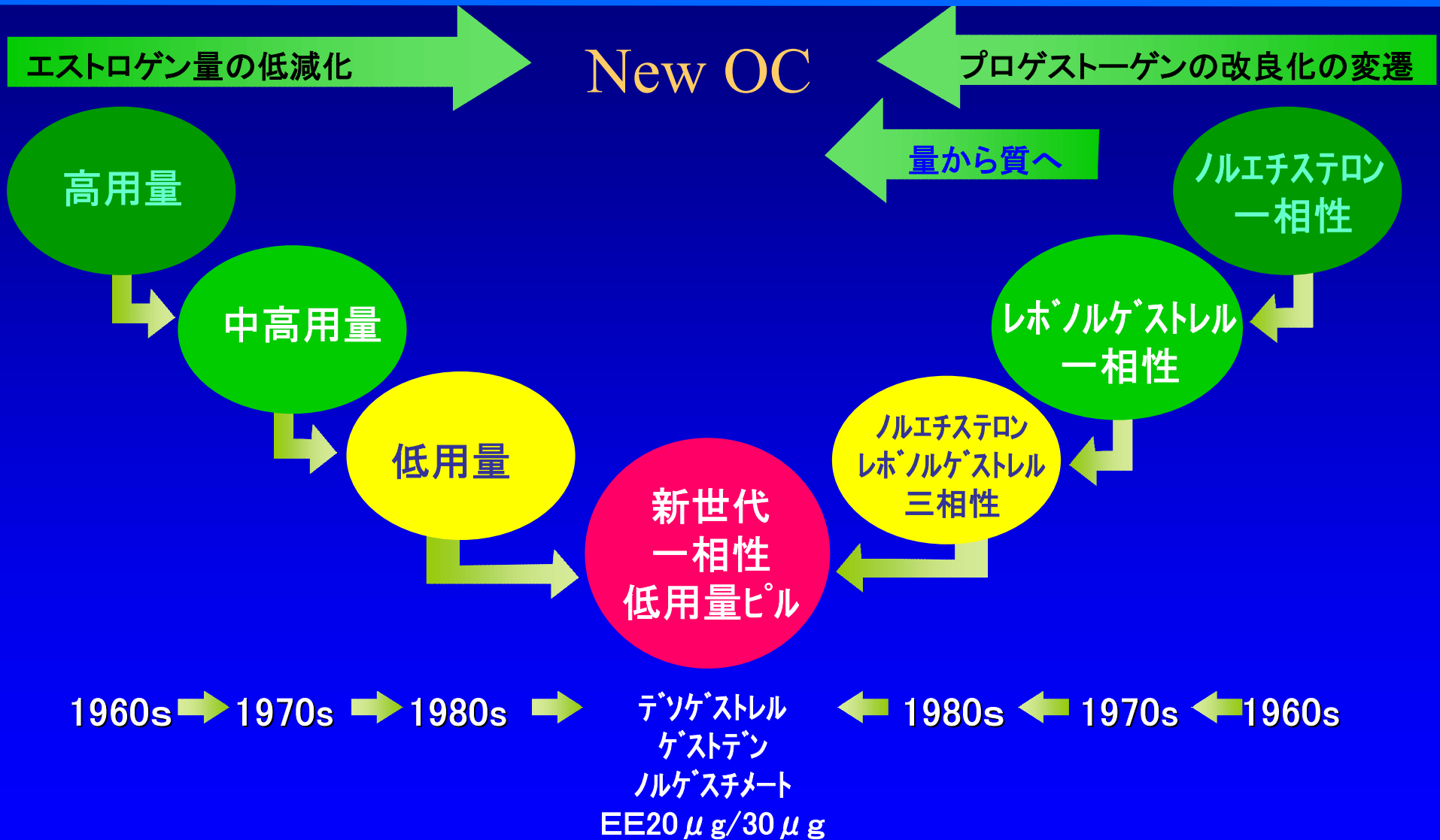


DSG: デソゲストレル
LNG: レボノルゲストレル
EE: エチニルエストラジオール

頸管粘液牽糸性および精子通過性



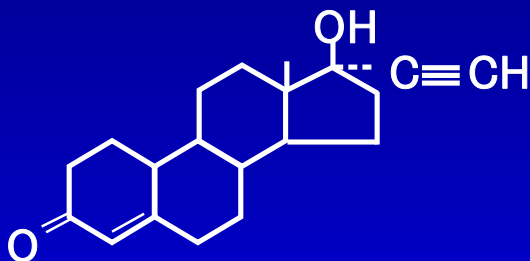
OCの改良化の変遷



世代別の黄体ホルモン剤

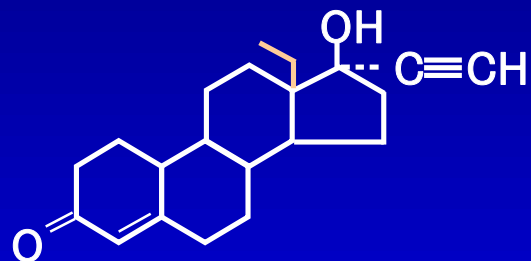
第一世代：1960年代

ノルエチステロン
norethisterone



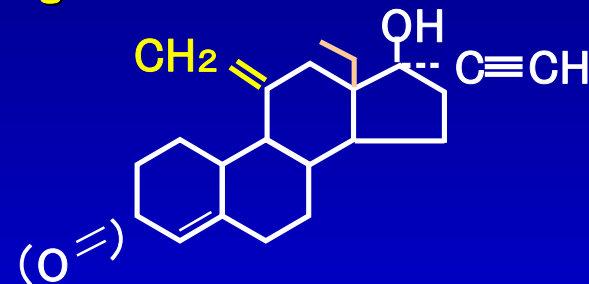
第二世代：1970年代

レボノルゲストレル
levonorgestrel

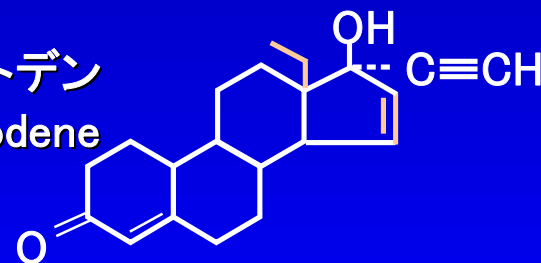


第三世代：1980年代～90年代

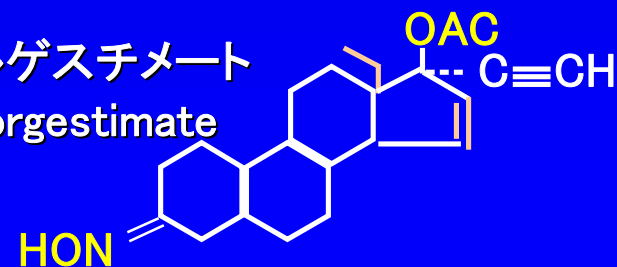
デソゲストレル
desogestrel



ゲストデン
gestodene



ノルゲステメート
norgestimate



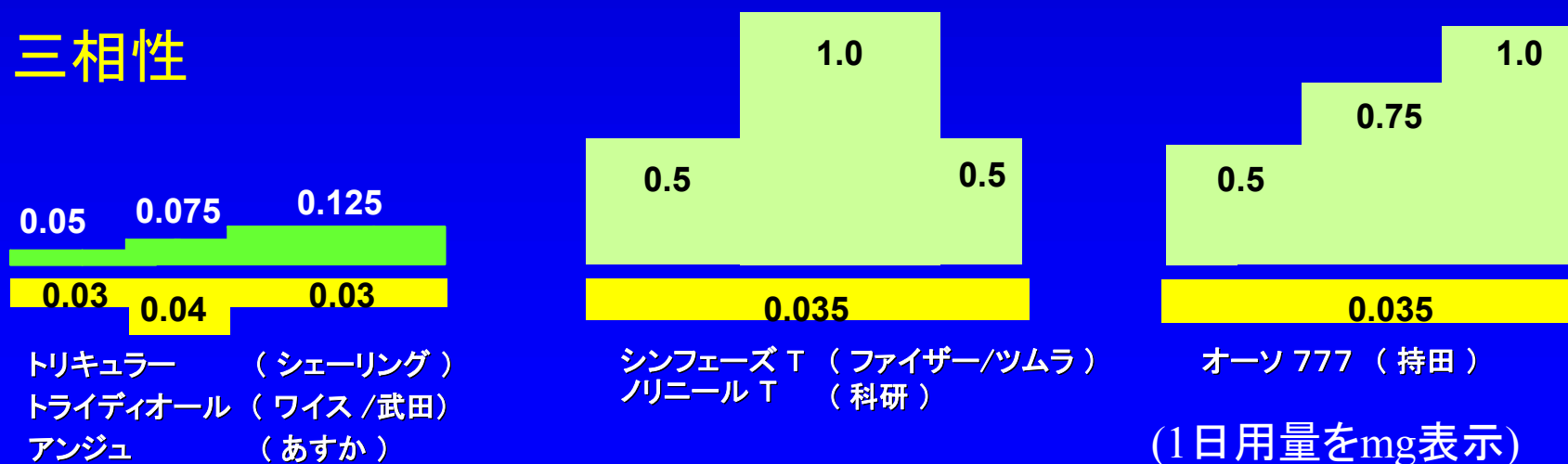
日本で発売されている低用量経口避妊剤

■ ノルエチステロン
 ■ レボノルゲストレル
 ■ デソゲストレル
 ■ エチニルエストラジオール

一相性

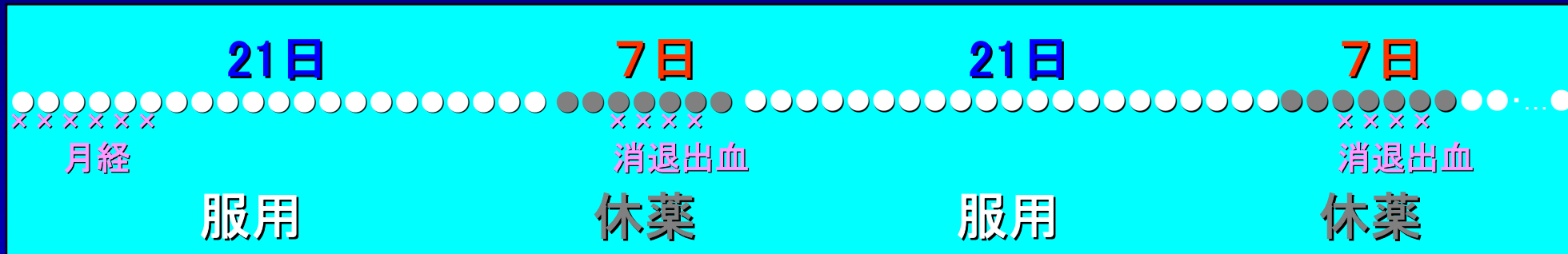


三相性



服用方法

マーベロン®21の服用法



服用例（用法及び用量の解説）

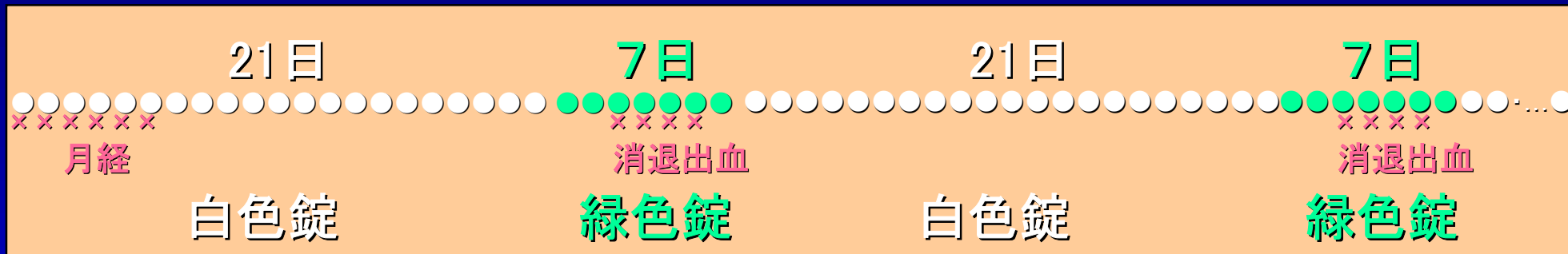
例えば、月経が水曜日に始まった場合、表示されている[水]の錠剤から矢印の方向に1日1錠をほぼ一定の時刻に21日間服用させる。

21番目の錠剤を飲み終えたら、7日間の休薬期間を設ける。



休薬期間に消退出血が発来するが、その発来日、持続日数にかかわらず、8日目から新しいシートの[水]から同様に服用させる。以後、同じように繰り返し服用させる。

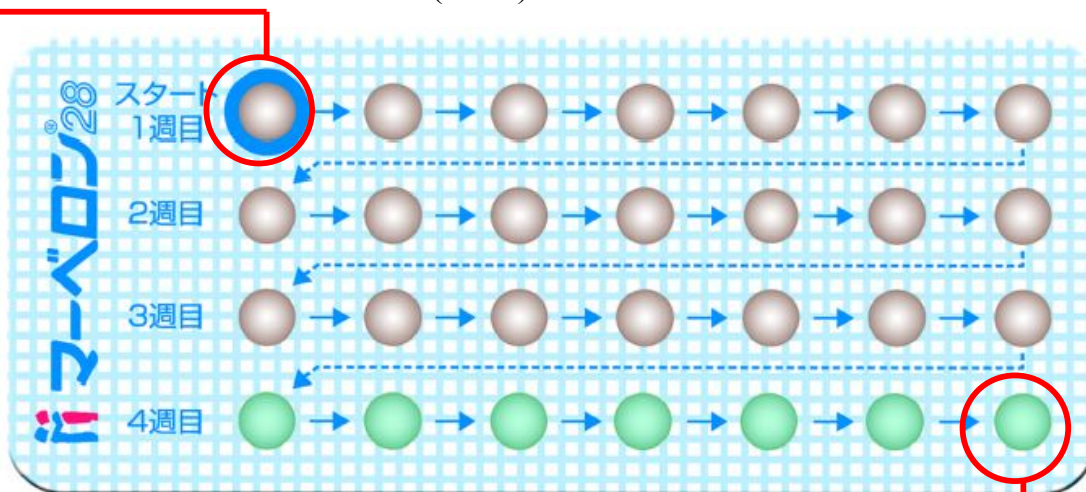
マーベロン®28の服用法



服用例(用法及び用量の解説)

最上列左端の白色錠から矢印の方向に、1日1錠をほぼ一定の時刻に服用させる。白色錠をすべて(21錠)服用し終わったら、緑色錠を1日1錠飲み続けさせる(7日間)。

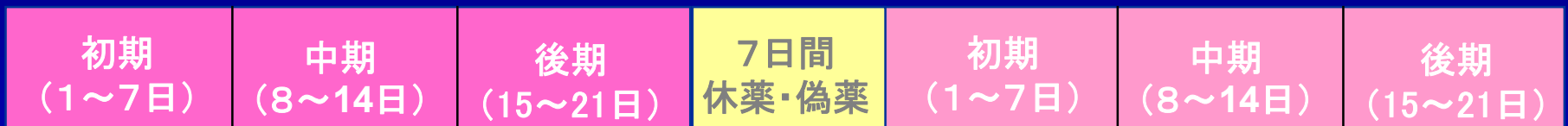
月経第1日目に、最上列左端の白色錠から服用を開始させる。



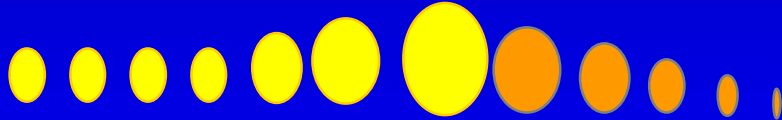
28番目の錠剤(緑色錠)を飲み終えた翌日から新しいシートの服用を開始させる。

1枚の薬剤シートが空になった後、消退出血が終わっていても継続していても、翌日から新しい薬剤シートに移り、休むことなく最上列左端の白色錠から服用を開始させる。以後同じように繰り返し服用させる。

7日間の休薬



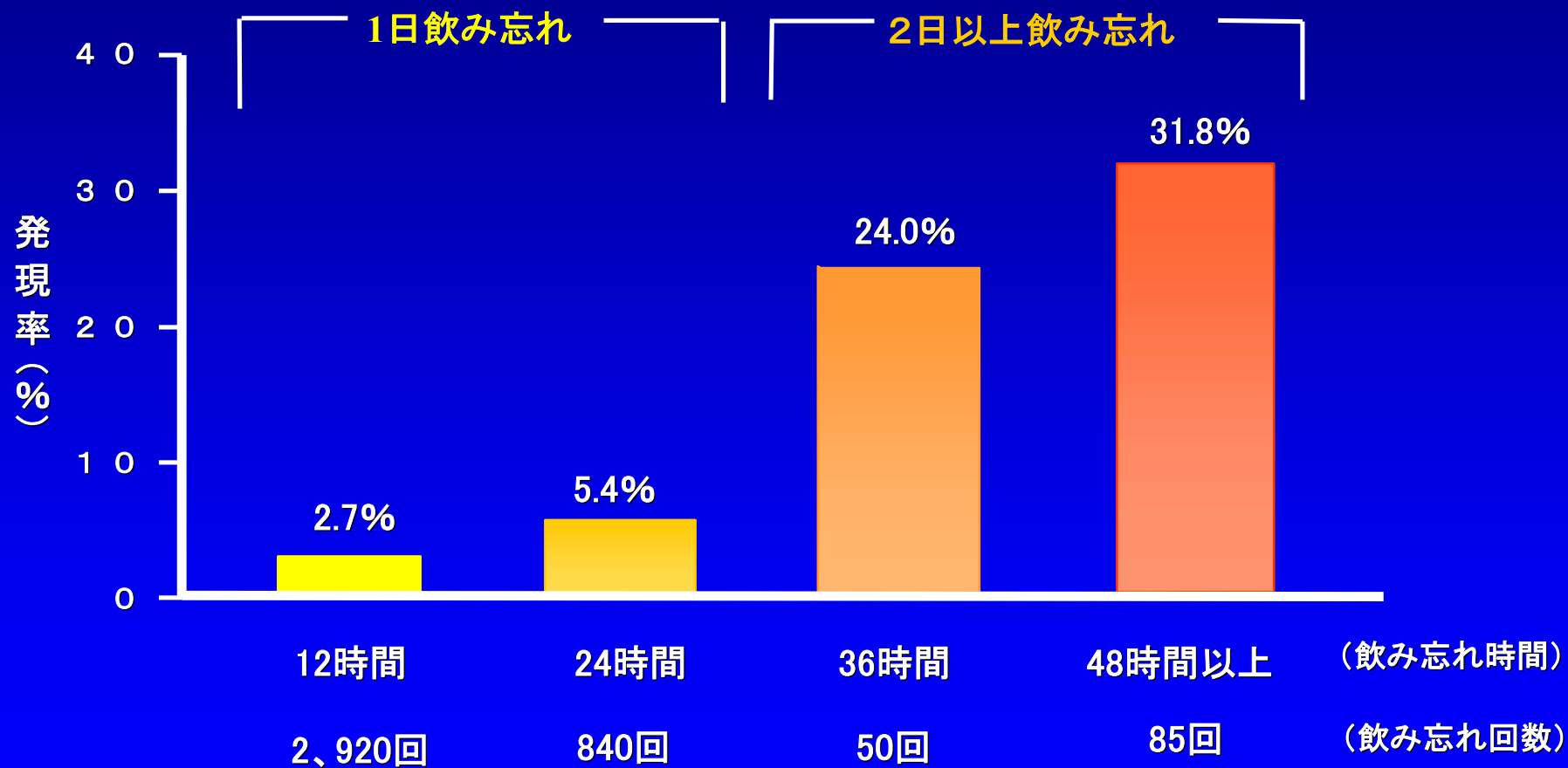
ゴナドトロピン
分泌抑制



閉鎖卵胞

下垂体の抑制解除
卵胞の発育

飲み忘れと不正出血発現率 (服用日誌のある周期)



(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

飲み忘れへの対応

【白色錠(実薬)の飲み忘れ】

①24時間以内に気付いた場合

気付いた時点で直ちに飲み忘れた錠剤1錠を服用する。

その日にのむ予定のピルも通常通り服用する。翌日からは通常通り。

②24時間後に気付いた場合(その日の服用時間に前日の飲み忘れに気付いた)

その日の服用時間に2錠を服用する。

翌日からは定期的な服用スケジュールを続行する。

③24時間以上

2錠を服用忘れたら、不正性器出血が発現する可能性が高い。

服用を中止させ、次の月経を待ち、服用を再開する。

飲み忘れによる妊娠の可能性は高くなるので、その周期は他の避妊方法を使用させる。

II. 製品編

マーベロン®

マーベロン®

・組成 (1錠中)

マーベロン® 21/28共通(白色錠)

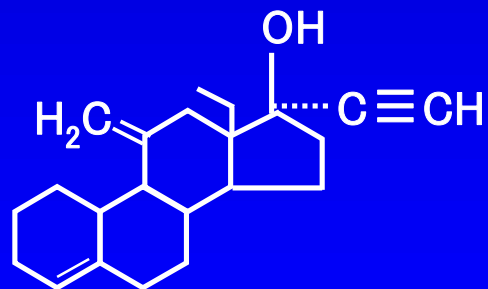
デソゲストレル 0.15mg

エチニルエストラジオール 0.03mg

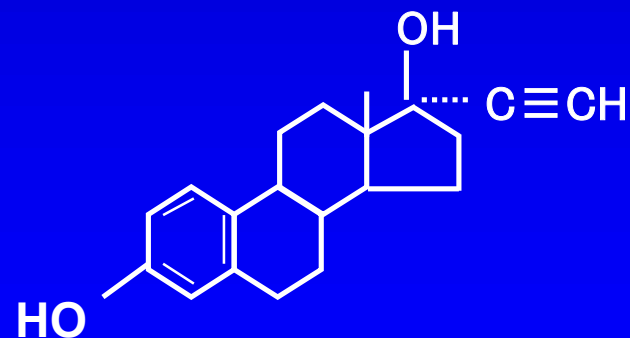
マーベロン® 28のみ(緑色錠)

プラセボ錠

- ・ 承認年月日 1999年6月16日
- ・ 発売年月日 マーベロン® 21: 2005年 4月20日
マーベロン® 28: 2006年12月13日
- ・ 効能・効果 避妊



デソゲストレル

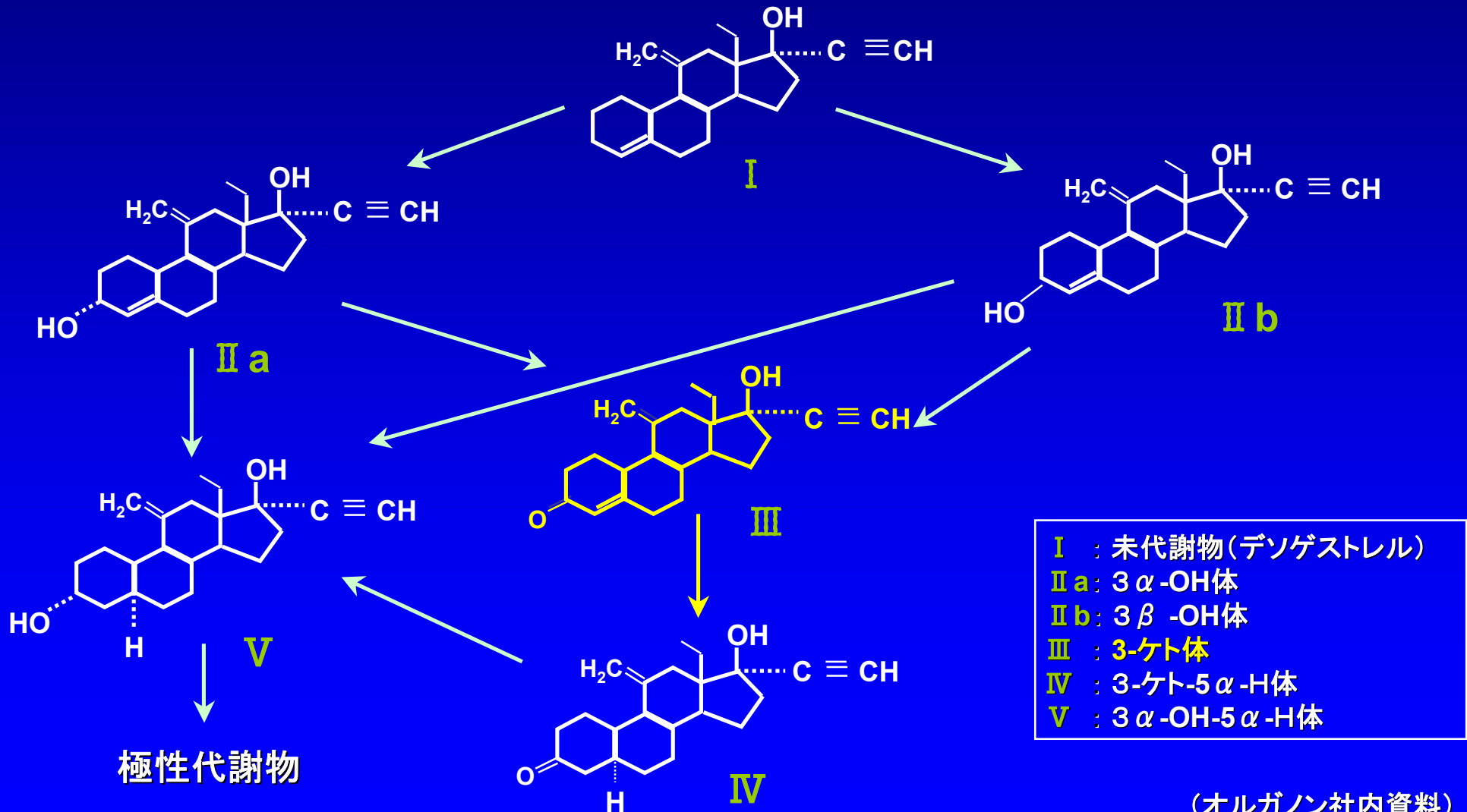


エチニルエストラジオール

マーベロン®の特徴

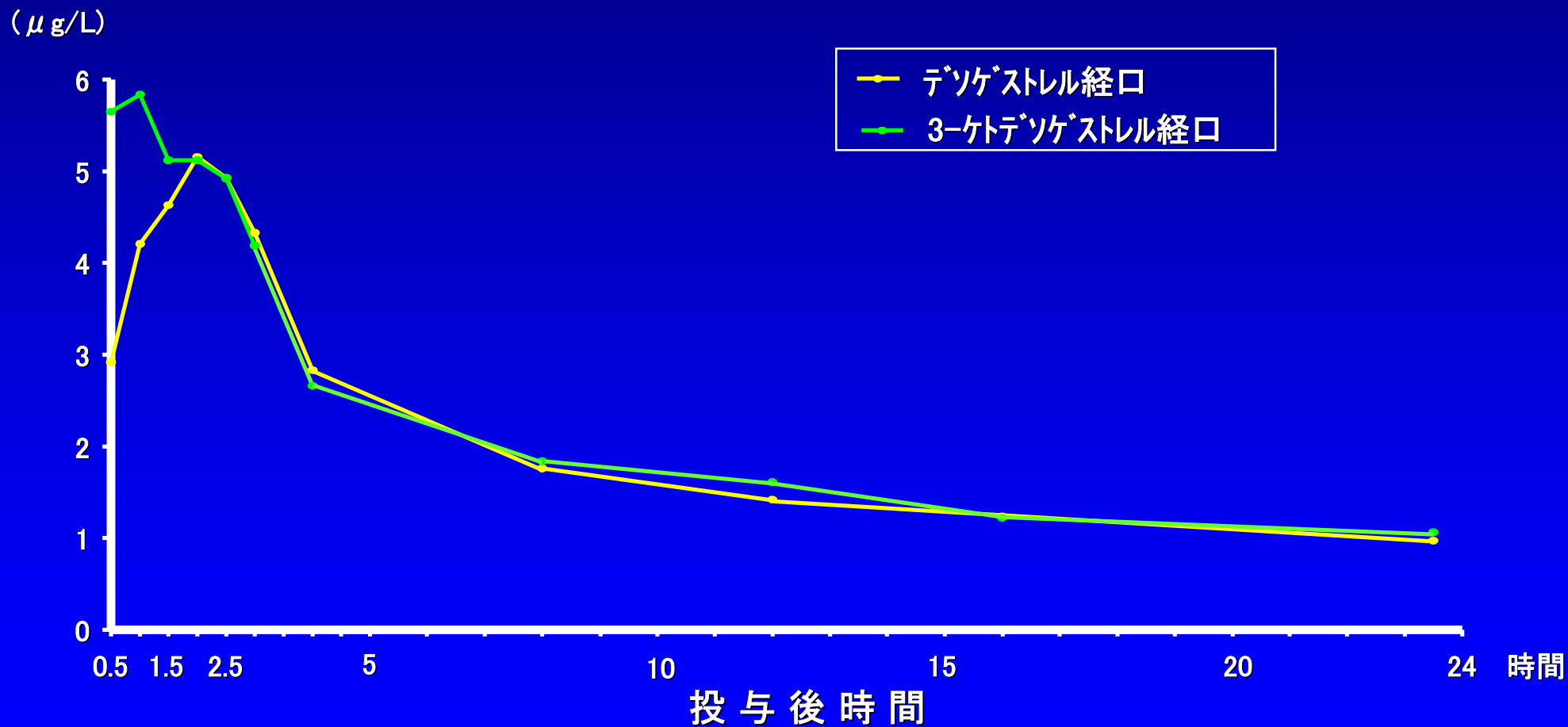
1. 服薬が簡易な一相性経口避妊剤です。
2. プロゲステロン／アンドロゲン活性比率を高めた新しい黄体ホルモン「デソゲストレル」を使用しています。
3. 卵胞ホルモン「エチニルエストラジオール」は1錠中0.03mgと低含量です。
4. 優れた避妊効果が期待できます。国内臨床試験におけるPearl indexは0.085でした。
5. 服用終了後の妊孕性の回復は速やかです。
6. 副作用は1,011例(14,378周期)中、258例(25.5%)に認められた。主な副作用は、悪心(11.8%)、乳房痛(8.4%)、頭痛(5.8%)、不正性器出血(2.4%)、嘔吐(2.3%)、倦怠感(1.2%)、下痢(1.1%)、腹痛(1.0%)などでした。

デソゲストレルの推定代謝経路



3-ケト-デソゲストレルの血清中濃度

デソゲストレルと3-ケトデソゲストレル



(Hasenack H.G. et al: Contraception 33: 591-596, 1986)

薬物動態パラメーター (単回投与時)

	AUC (0-∞) (pmol·hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	C max (pmol/mL)	T max (hr)
3-ケト デソゲストレル	28.6	19.1	3.39	1.8
エチニル エストラジオール	7.0	20.0	0.64	1.69

薬物動態パラメーター (21日間連続経口投与後)

	AUC (pmol·hr/ml)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (pmol/ml)	T _{max} (hr)
3-ケト デソゲストレル	97.2	22.0	12.12	1.2
エチニル エストラジオール	11.7	23.7	1.18	1.1

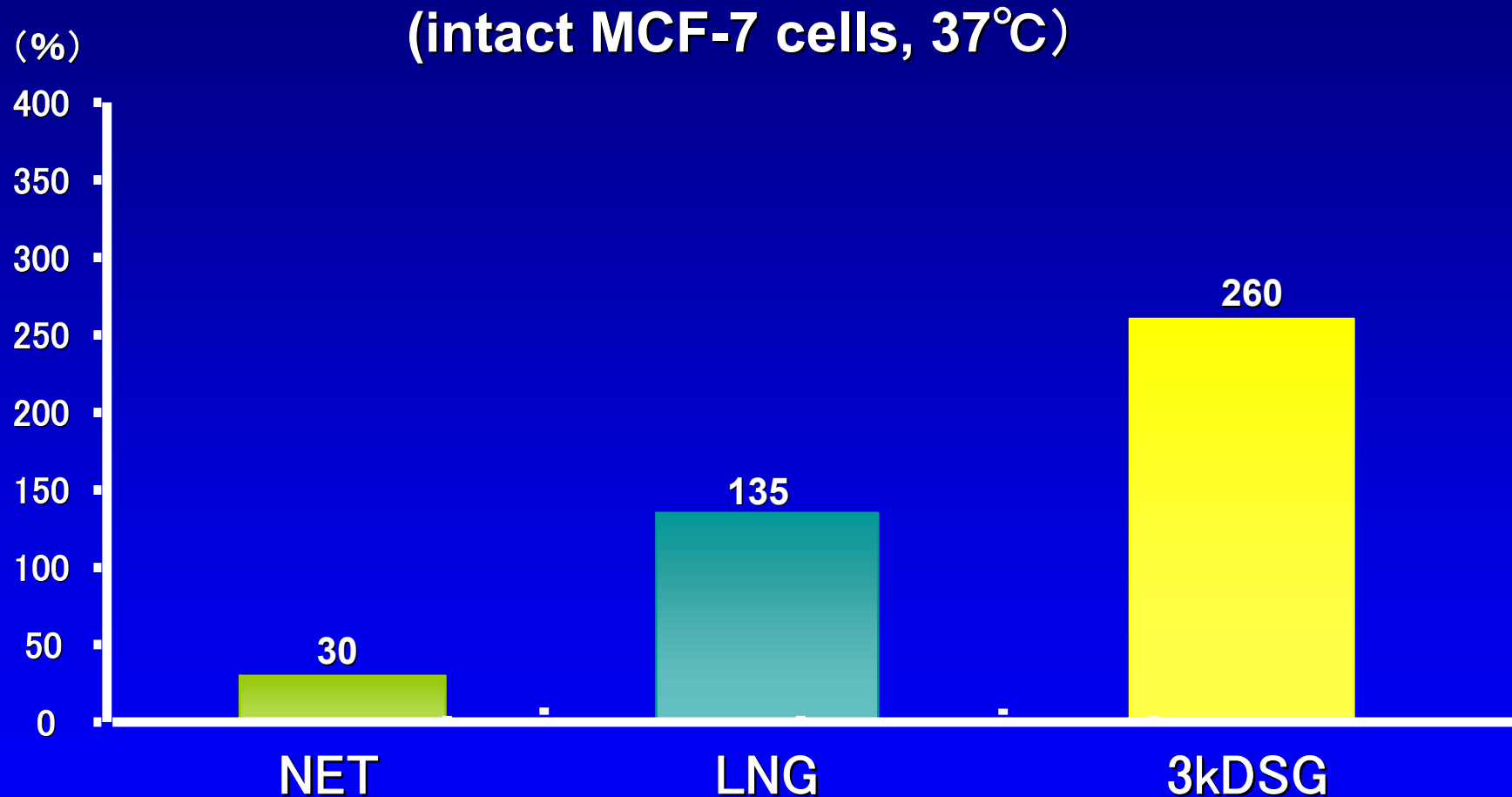
排泄

健康成人女性に3H-標識デソゲストレルとエチニル
エストラジオールを経口投与した場合、投与後8日
までに尿中及び糞中に以下の割合で排泄された。
(参考-外国人)

尿中: 約48%

糞中: 約35%

プロゲステロンレセプターへの親和性



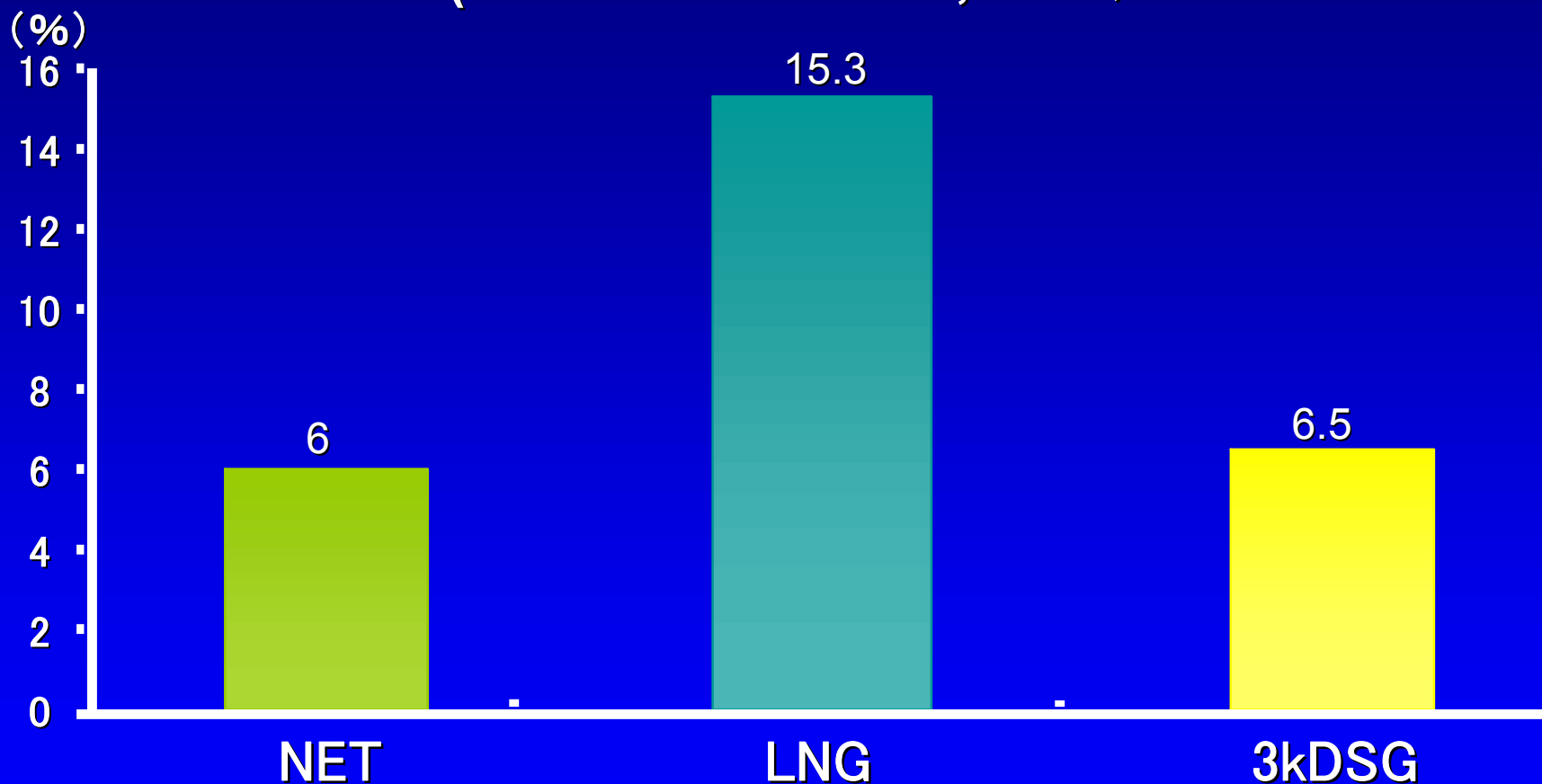
Org2058 (pure progestogen) = 100%

MCF-7 cells : ヒト乳癌細胞

(H.J.Kloosterboer:Contraception 38:326, 1988)

アンドロゲンレセプターへの親和性

(intact MCF-7 cells, 37°C)

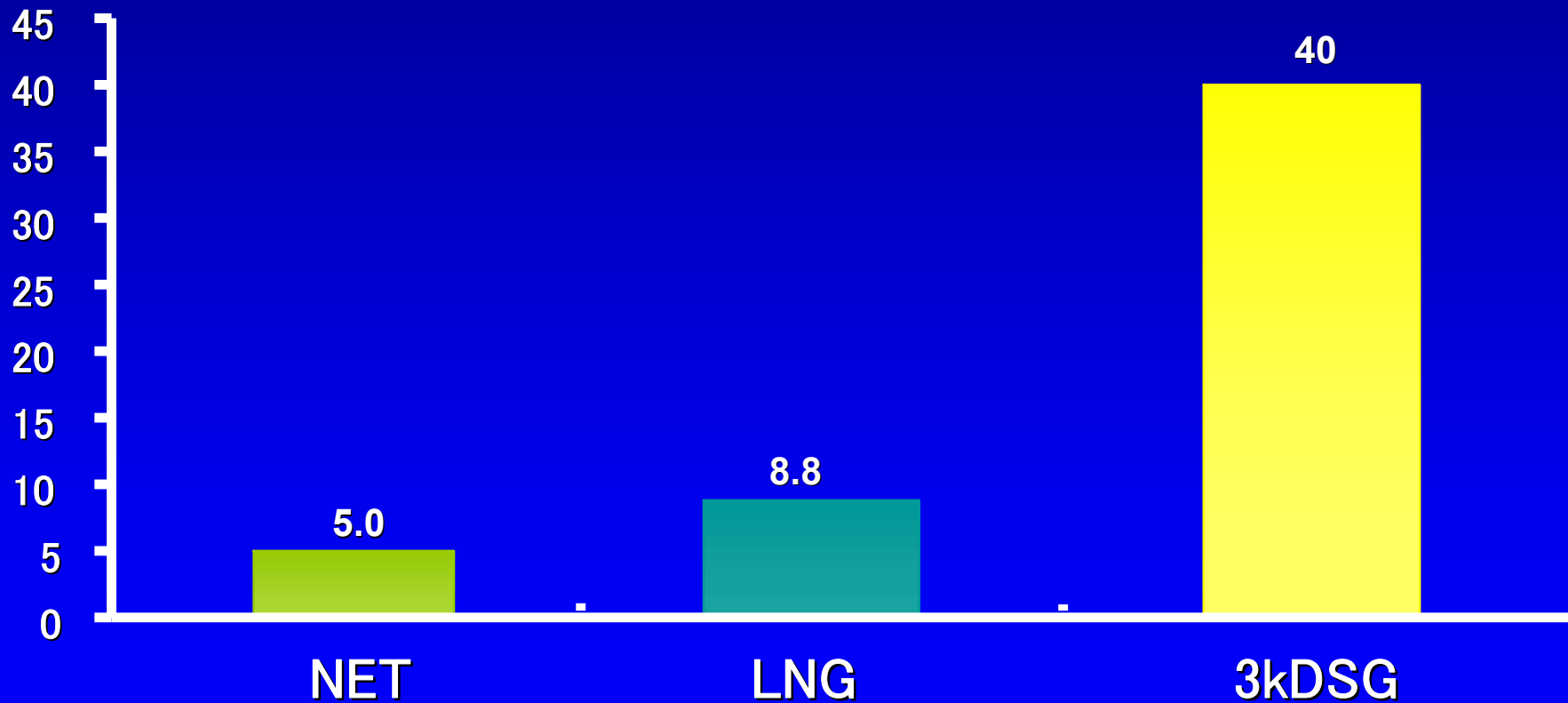


Dihydrotestosterone = 100%

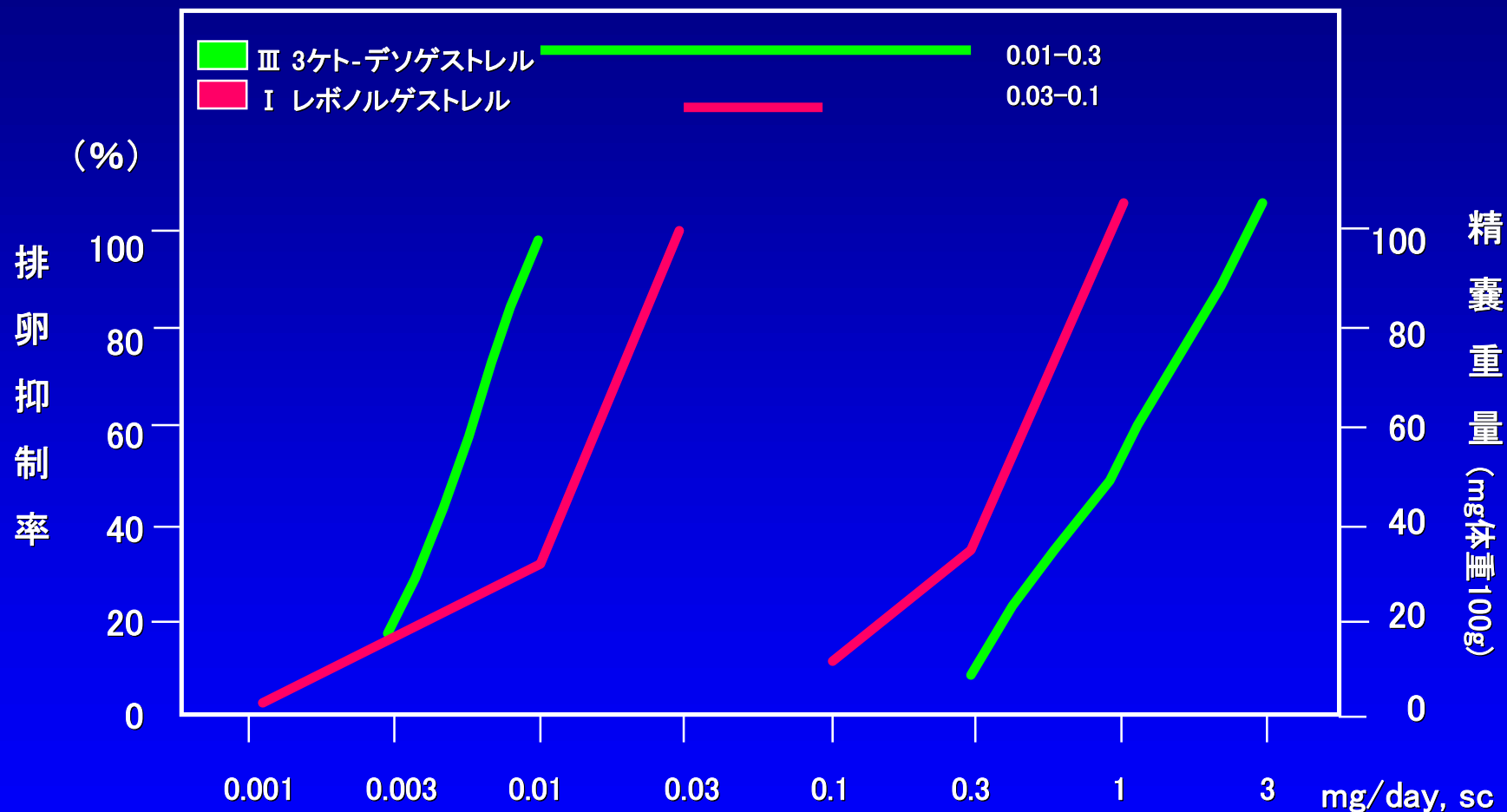
MCF-7 cells : ヒト乳癌細胞

黄体ホルモンの選択性

＜プロゲステロン／アンドロゲン比率＞



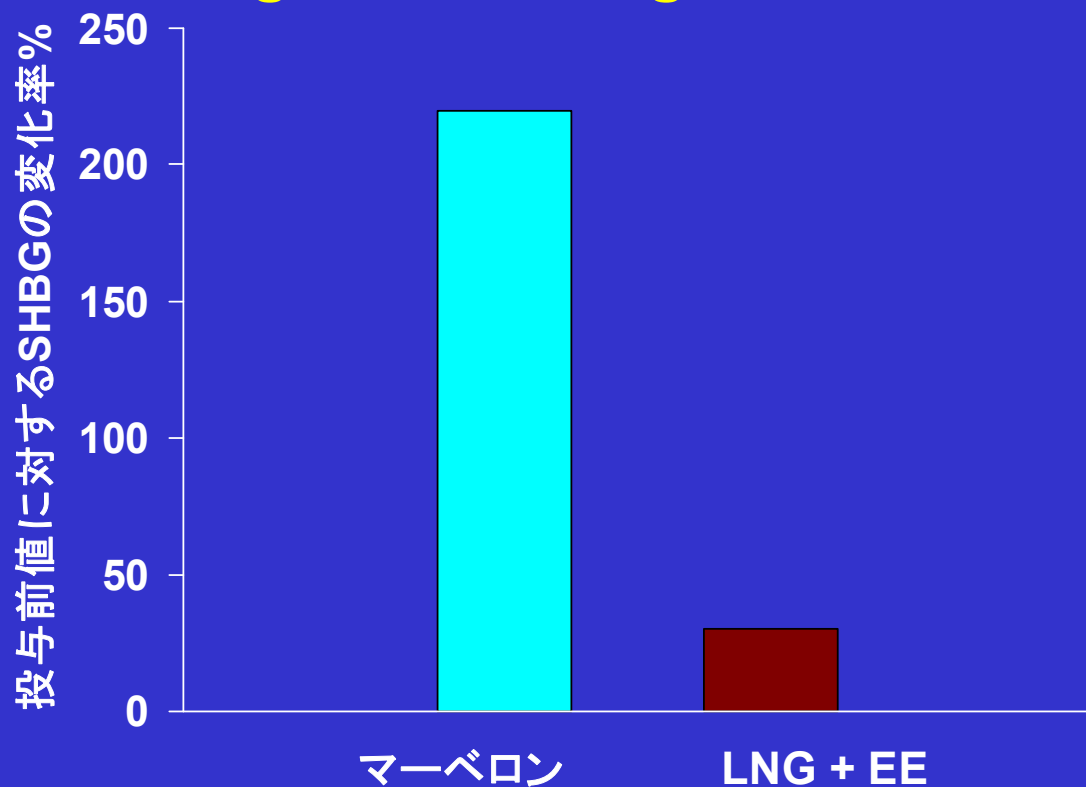
100%排卵抑制とアンドロゲン作用発現量との関係



(Berer S. et.al Gynecology endocrinology 477-493.1987)

マーベロン®のSHBGに対する影響

LNG 0.15mg + EE 0.03mg含有ピルとの比較



Hammond et al. 1984

国内臨床試験成績

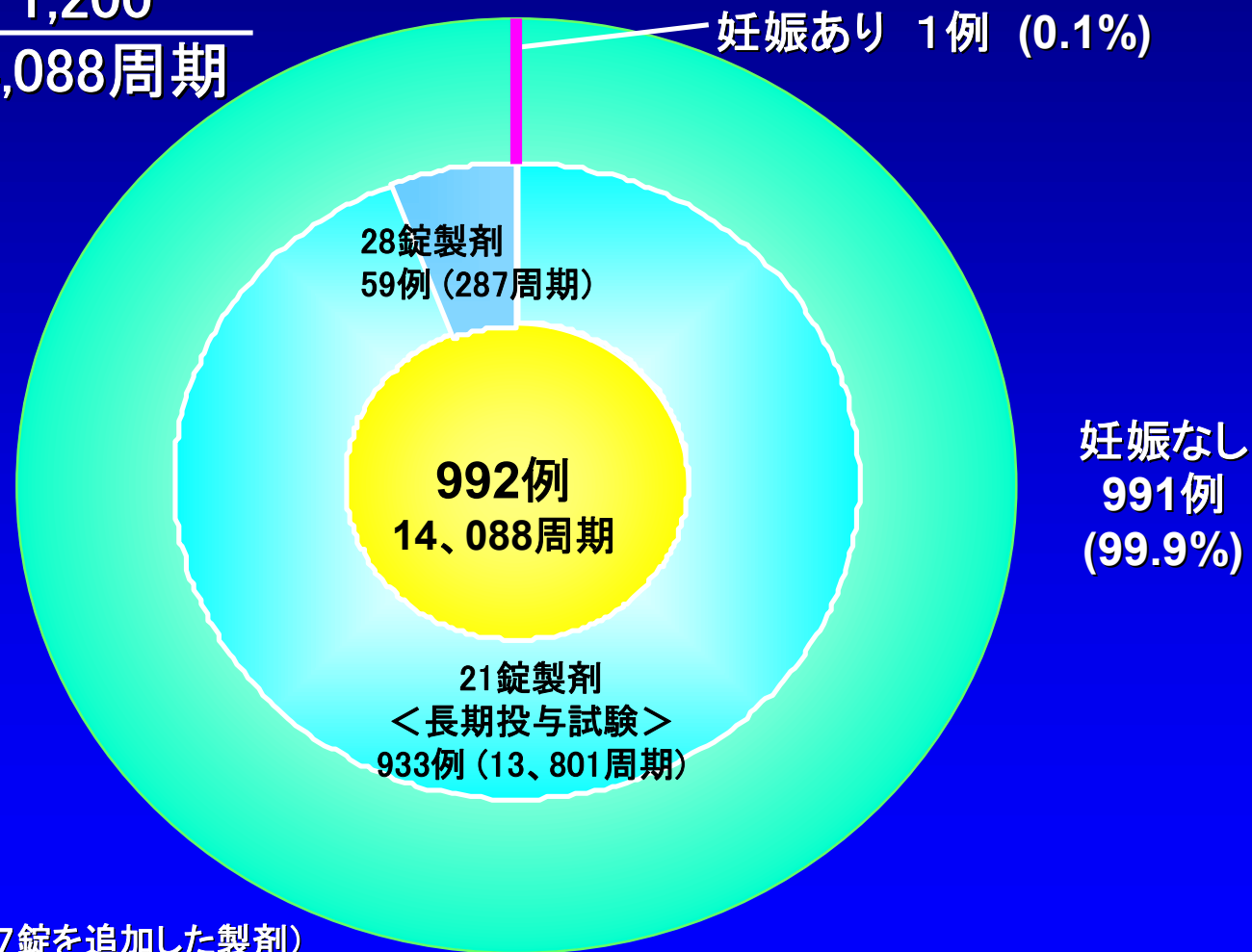
マーベロン臨床試験の主な治験施設

施設名	施設名	施設名
札幌医科大学	慶應義塾大学	京都府立医科大学
秋田大学	横浜市立大学	京都大学
山形大学	聖マリアンナ医科大学	大阪大学
東北大学	杏林大学	大阪医科大学
群馬大学	北里大学	神戸大学
自治医科大学	新潟大学	鳥取大学
日本大学	名古屋大学	徳島大学
帝京大学	名古屋大学分院	九州大学
東京大学	藤田学園保健衛生大学	鹿児島大学

(他87施設)

避妊効果

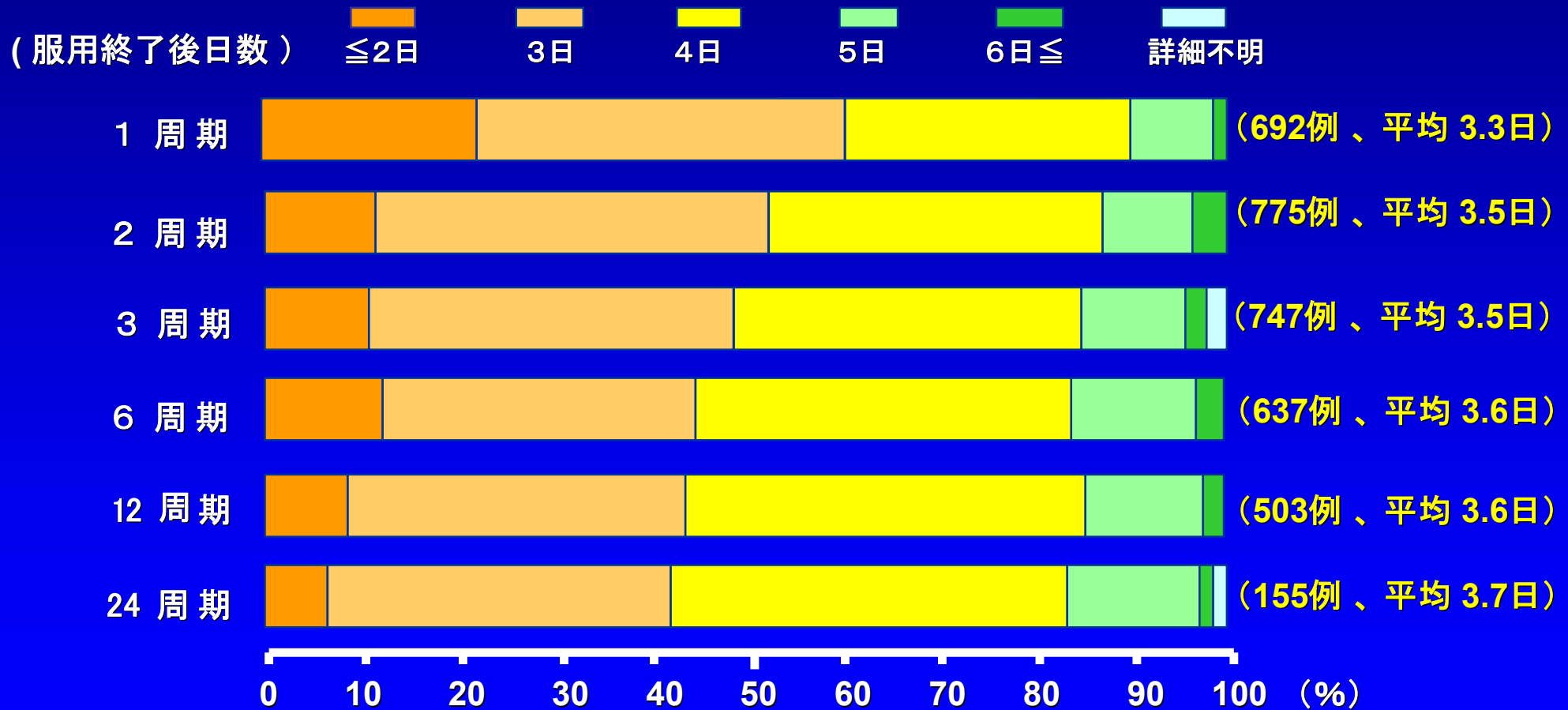
$$\text{Pearl Index} = 1 \times \frac{1,200}{14,088 \text{ 周期}} = 0.085$$



(* 28錠製剤は、21錠製剤にプラセボ 7錠を追加した製剤)

消退出血発来日

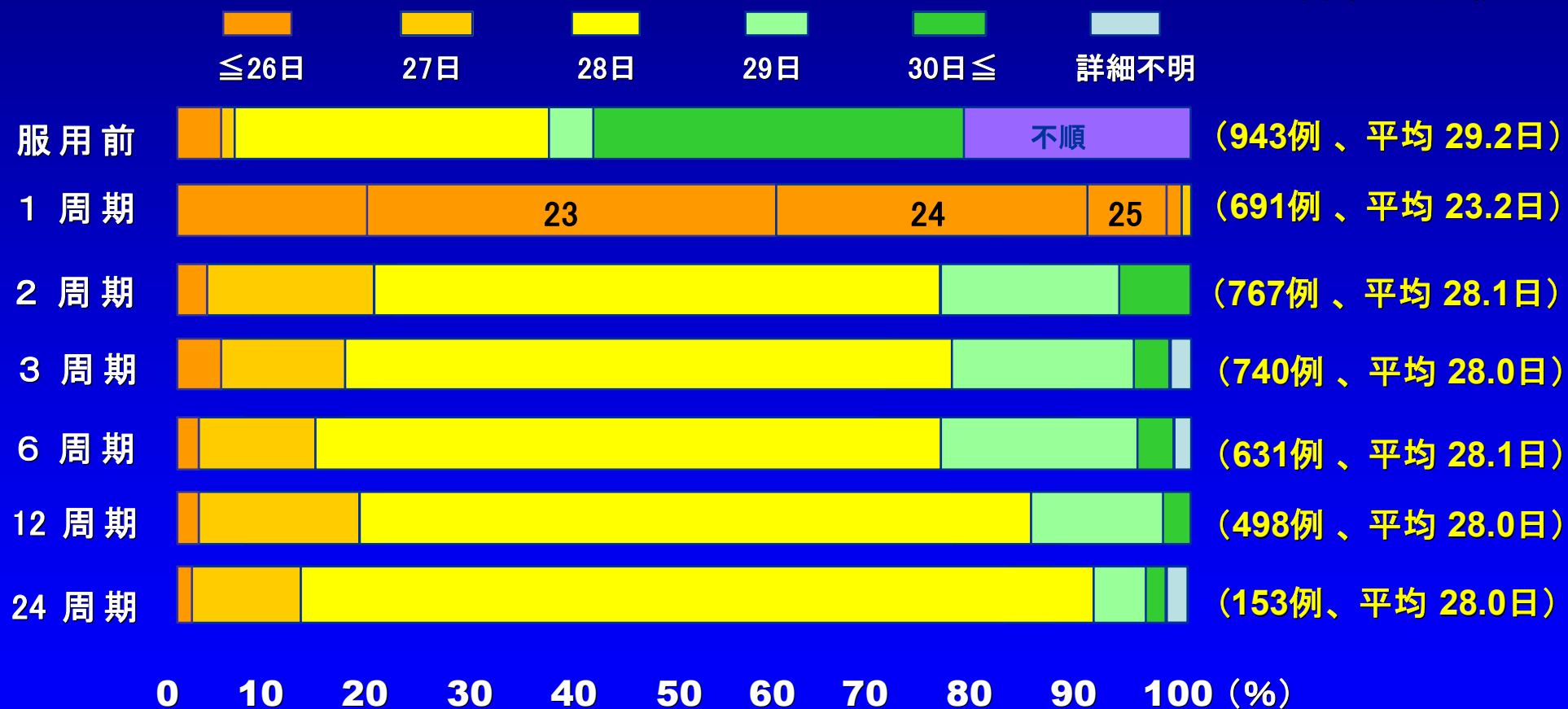
(新規+継続)



(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

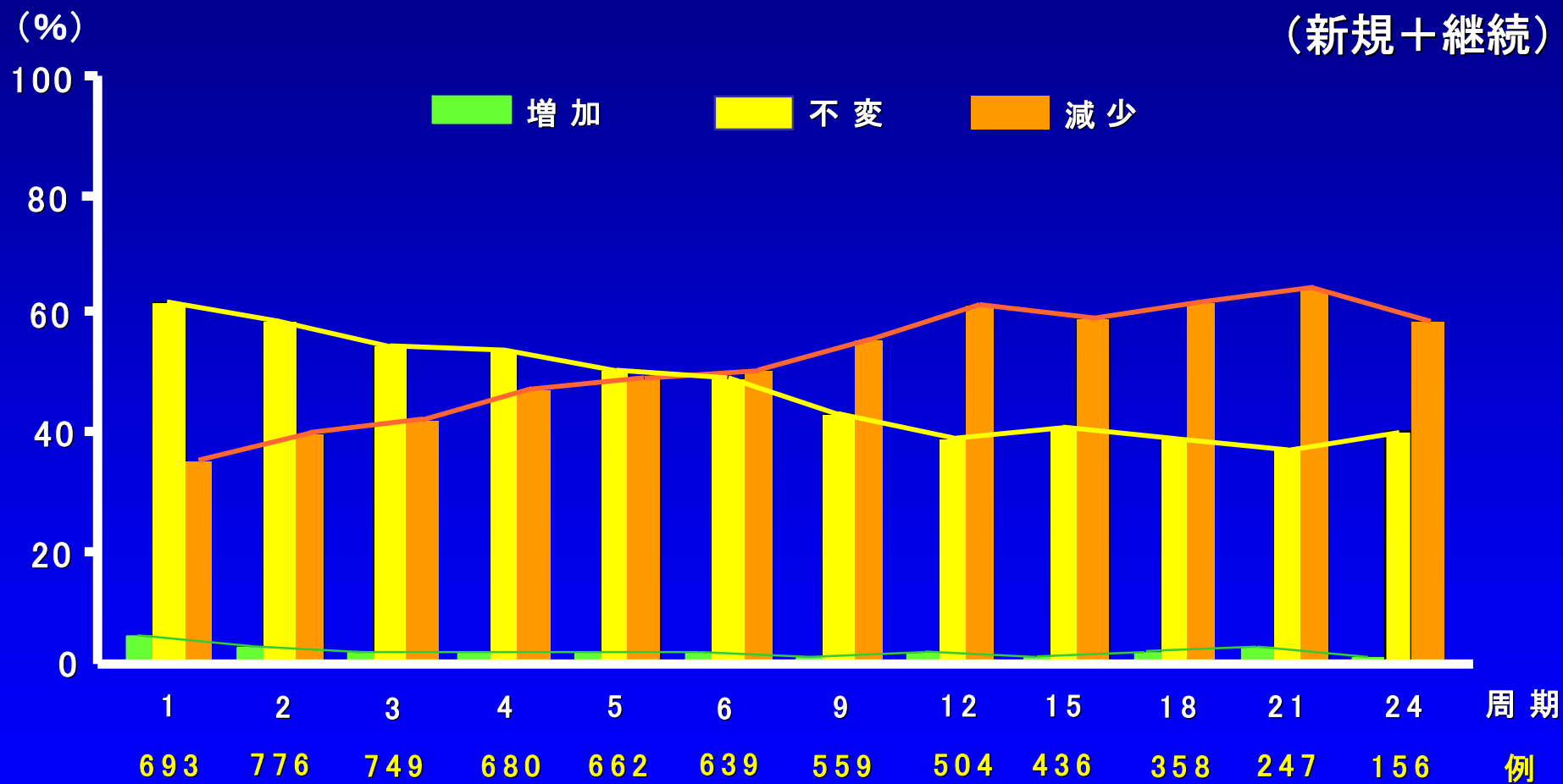
周期日数の変化

(新規+継続)



(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

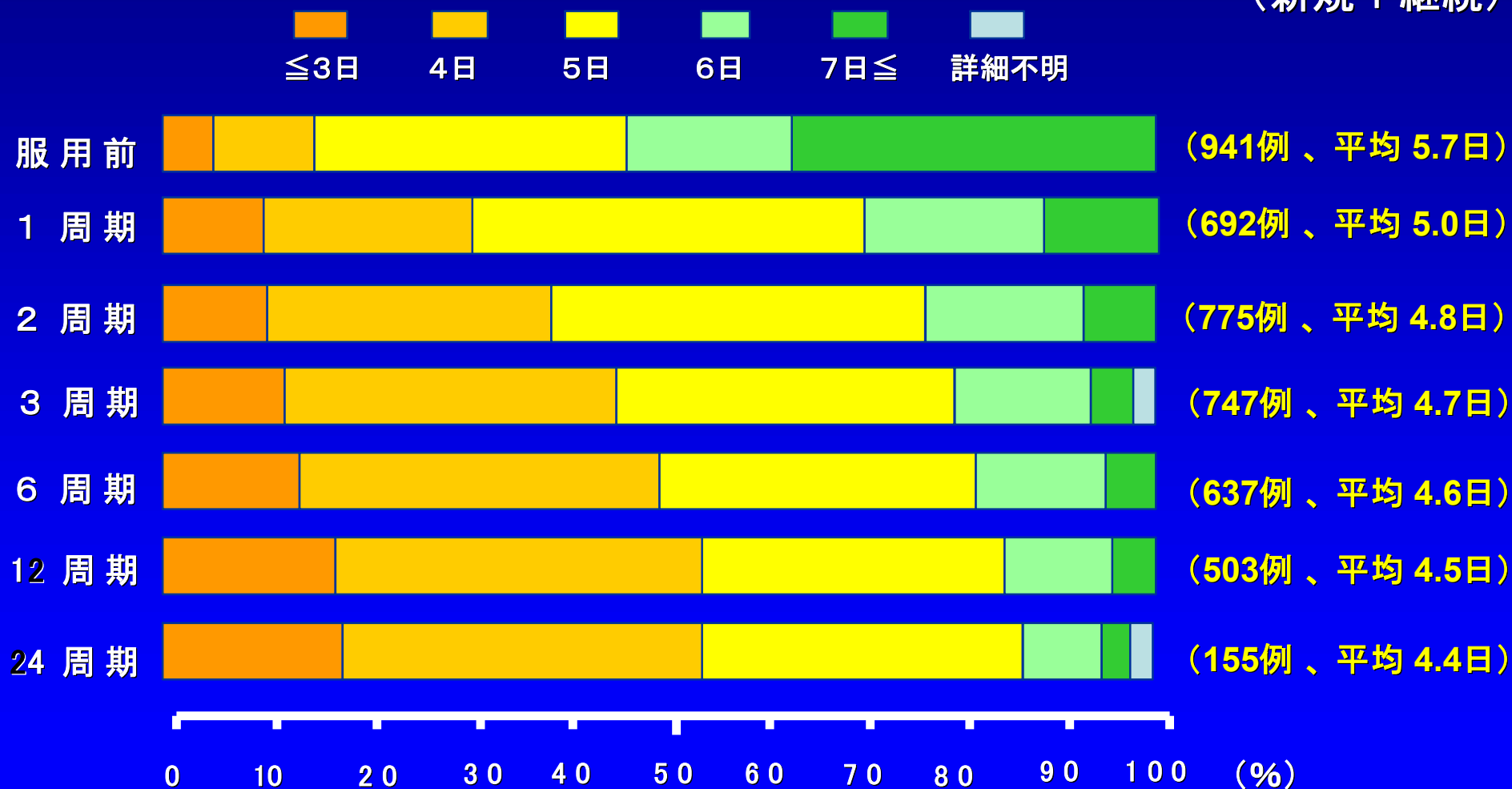
消退出血量の変化



(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

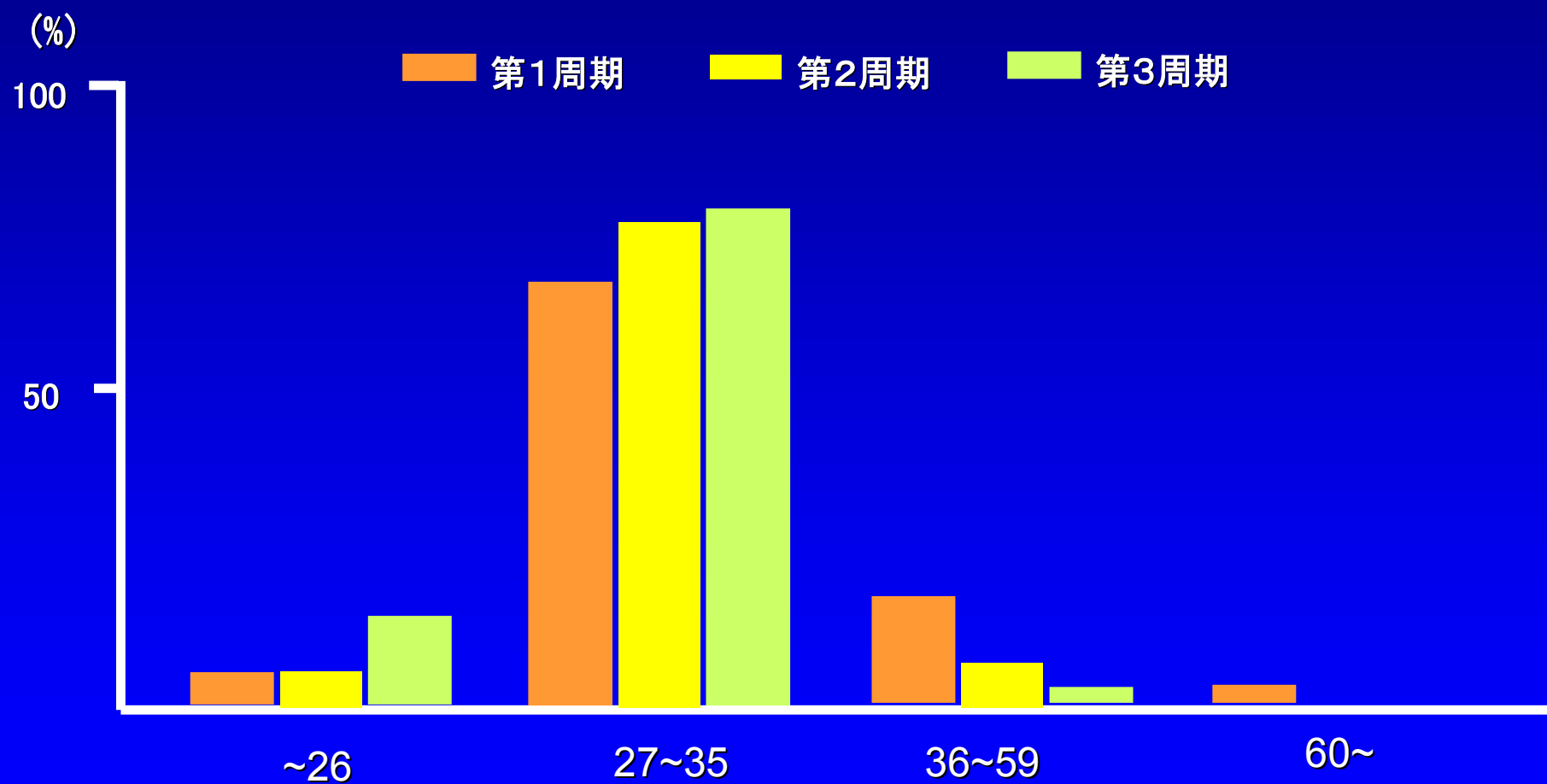
消退出血持続日数

(新規+継続)



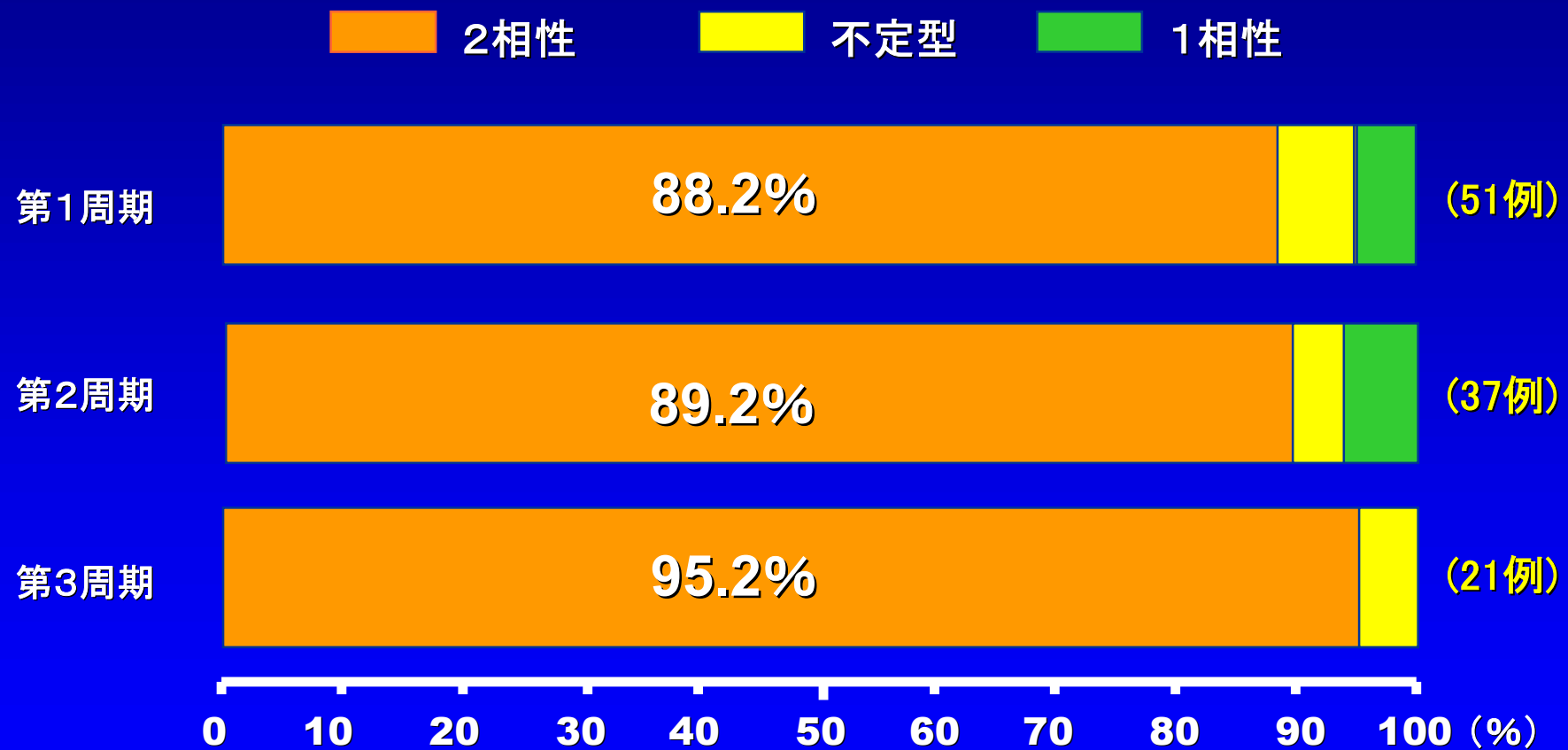
(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

服用終了後の周期日数の変化



(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

服用終了後の基礎体温パターン



(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

副作用発現状況一覽表

対象症例 1,011例
 発現例数 258例 (25.5%) *1
 発現件数 442件 *2

*1 検査値異常2例含む
 (AST・ALT上昇除く)
 *2 検査値異常6件含む

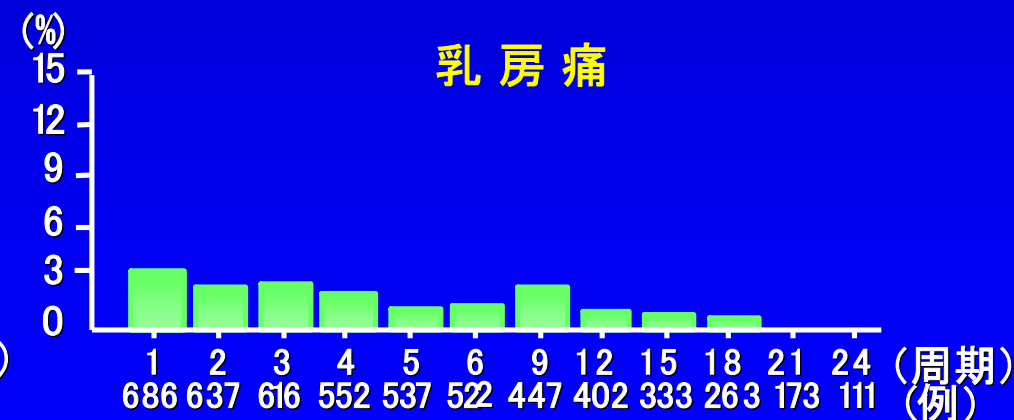
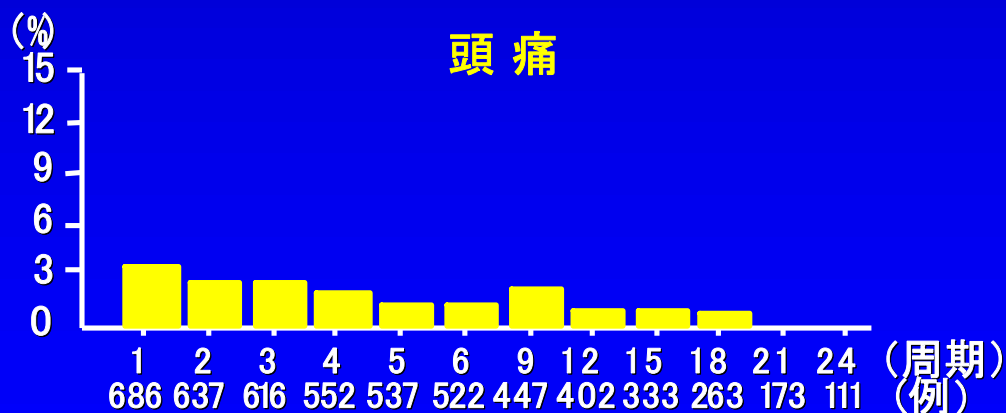
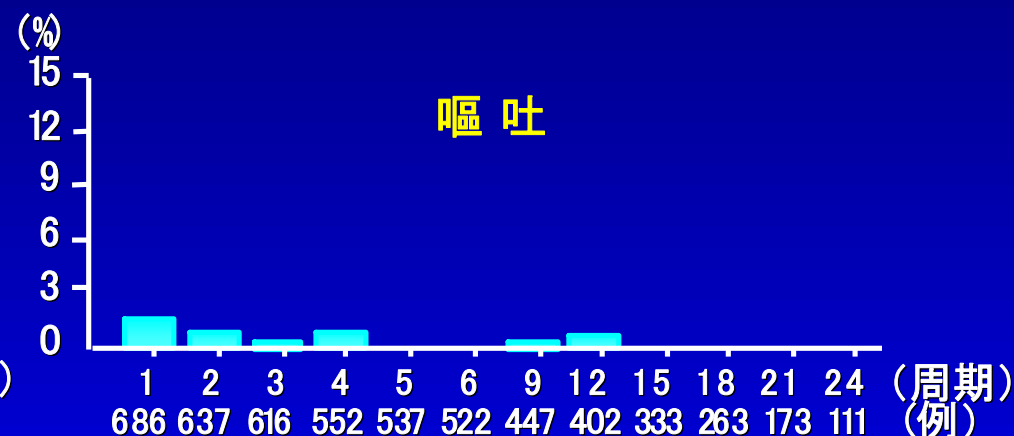
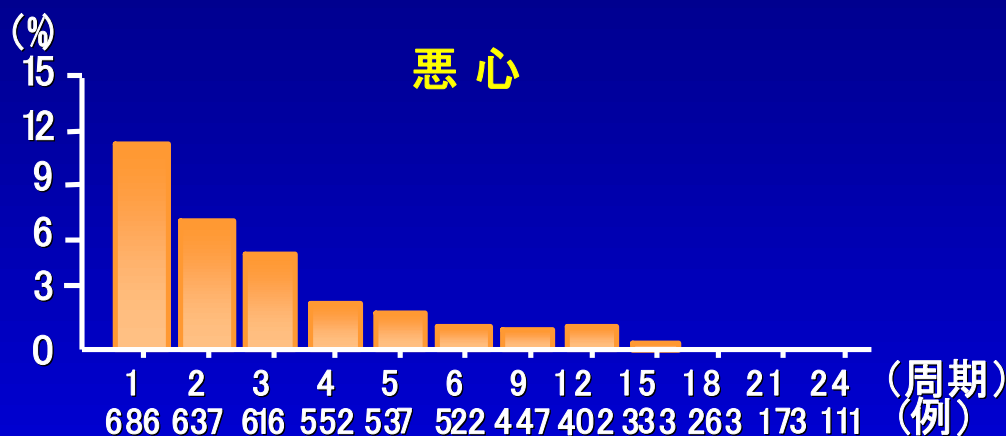
* 肝機能障害と同じ症例(重複)
 ** 臨床検査値異常

種 類	[例 数(%)] 件 数(%)
消化管障害	[137(13.6)]
悪 心	119(11.8)
嘔 吐	23(2.3)
下 痢	11(1.1)
腹 痛	10(1.0)
便 秘	4(0.4)
食欲減退	4(0.4)
胸 や け	2(0.2)
口 渴	2(0.2)
腹部膨満	1(0.1)
肝臓・胆管系障害	[2(0.2)]
肝機能障害	2(0.2)
AST上昇*	2(0.2)**
ALT上昇*	2(0.2)**
内分泌障害	[1(0.1)]
アルドステロン上昇	1(0.1)**
心・血管障害(一般)	[4(0.4)]
血圧上昇	4(0.4)
心拍数・心リズム障害	[5(0.5)]
期外収縮	3(0.3)
動 悸	2(0.2)

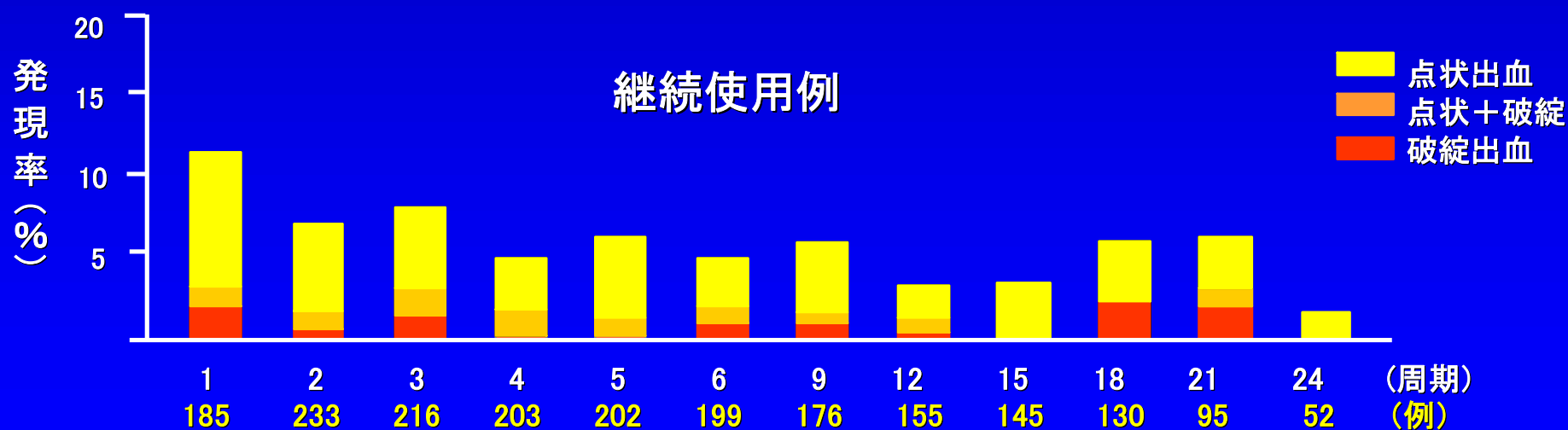
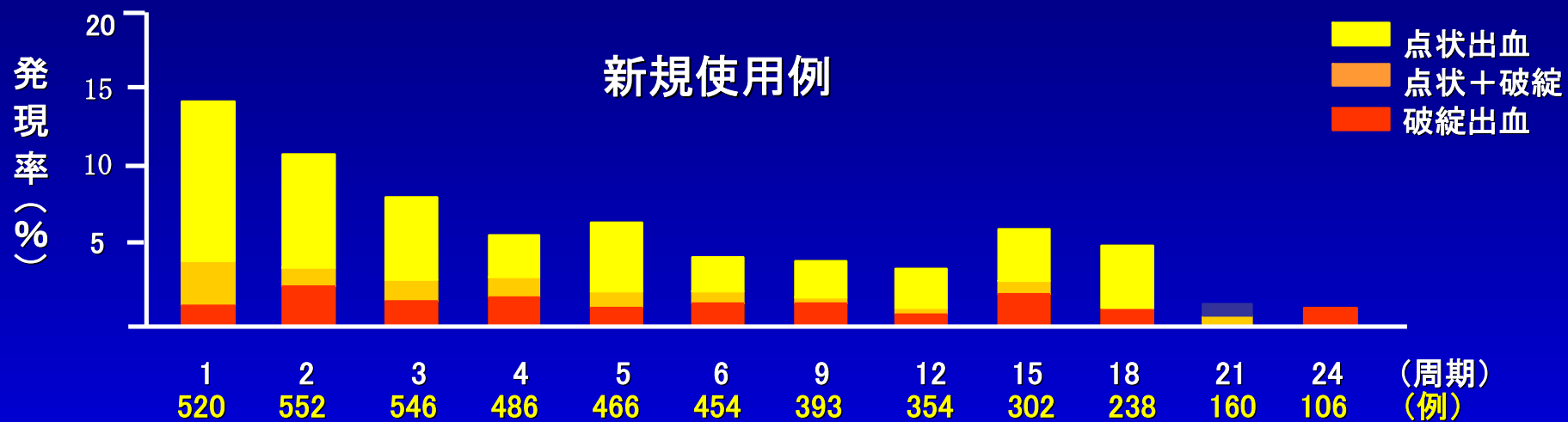
種 類	[例 数(%)] 件 数(%)
皮膚・皮膚付属器障害	[13(1.3)]
湿 疹	3(0.3)
掻 痒 感	3(0.3)
痤 瘡	3(0.3)
発 疹	2(0.2)
色素沈着	1(0.1)
顔面紅斑	1(0.1)
中枢・末梢神経系障害	[62(6.1)]
頭 痛	59(5.8)
めまい	7(0.7)
肩こり	1(0.1)
手指のこわばり	1(0.1)
視覚障害	(1(0.1)]
視力障害	1(0.1)
精神障害	[6(0.6)]
眠 気	3(0.3)
性欲減退	2(0.2)
性感減退	1(0.1)
代謝・栄養障害	[19(1.9)]
体重増加	10(1.0)
浮 腫	9(0.9)

種 類	[例 数(%)] 件 数(%)
呼吸器系障害	[2(0.2)]
咽 頭 痛	1(0.1)
咳	1(0.1)
白血球・網内系障害	[1(0.1)]
白血球減少(症)	1(0.1)**
女性生殖(器)障害	[115(11.4)]
乳房痛	85(8.4)
不正(子宮)出血	24(2.4)
帯 下	4(0.4)
性交困難(性交痛)	1(0.1)
乳房緊満(感)	1(0.1)
月経過多	1(0.1)
月 経 痛	1(0.1)
一般的全身障害	[22(2.2)]
倦怠(感)	12(1.2)
腰 痛	6(0.6)
顔面浮腫	2(0.2)
下肢痛	1(0.1)
胸 痛	1(0.1)
腰部倦怠感	1(0.1)

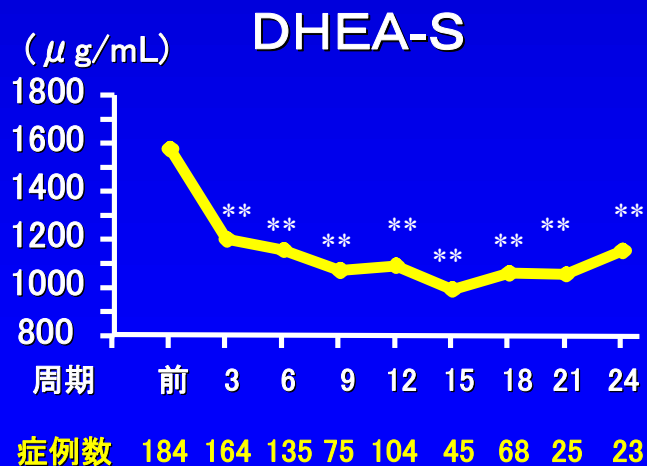
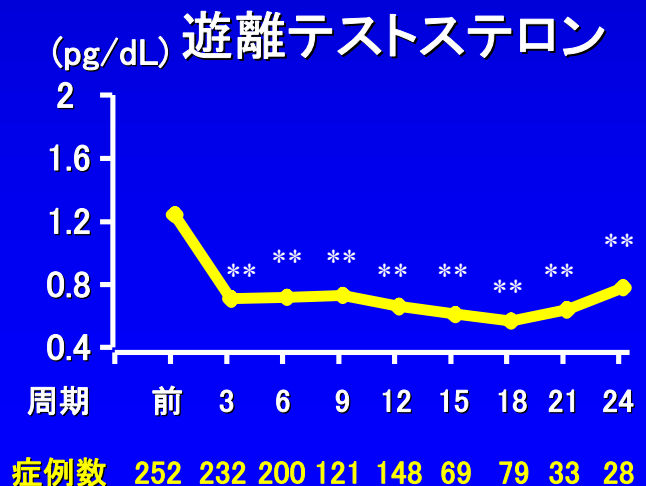
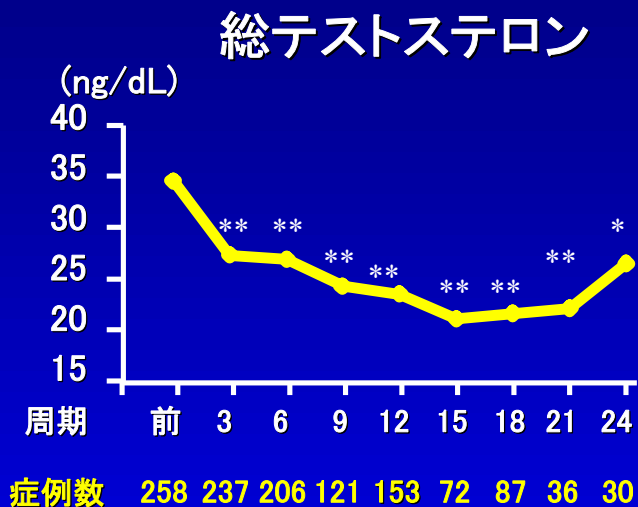
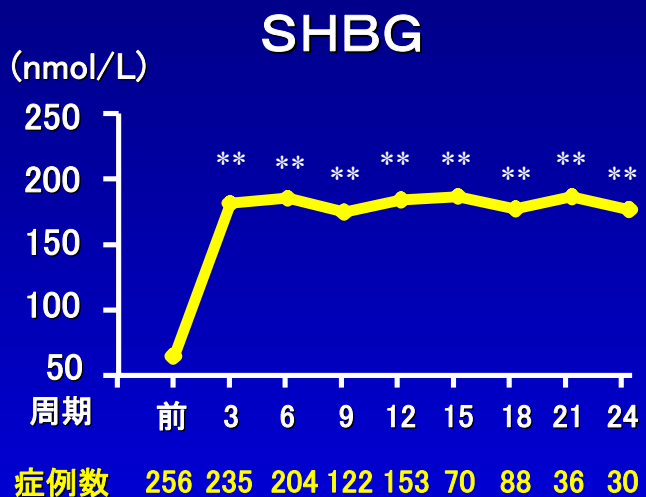
主な副作用の発現率の推移 (新規例)



不正性器出血発現頻度



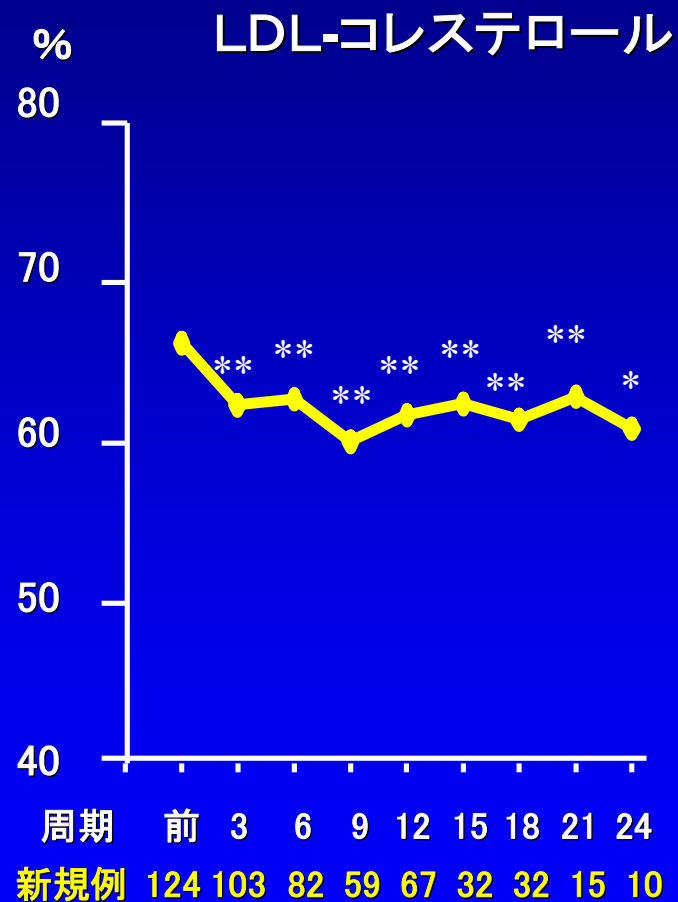
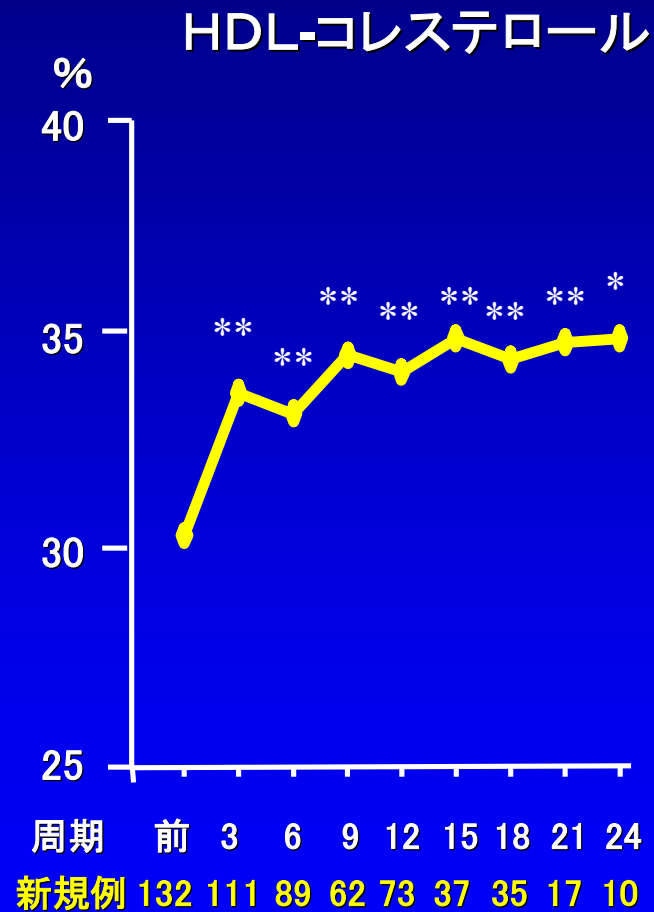
アンドロゲンへの影響



* : p<0.05
** : p<0.01

(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

脂質代謝系への影響

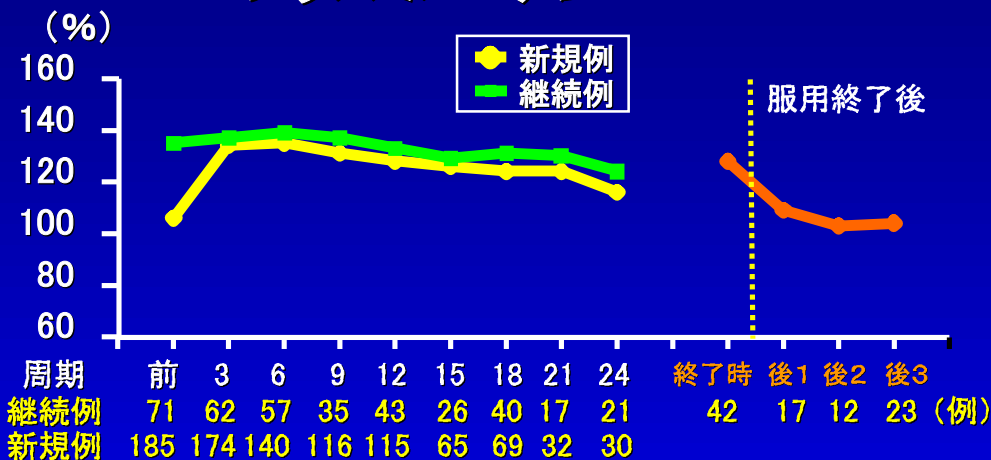


* : p<0.05
** : p<0.01

(水野正彦ほか:産科と婦人科、57(12):2507、1990)

OC服用で上昇する検査値

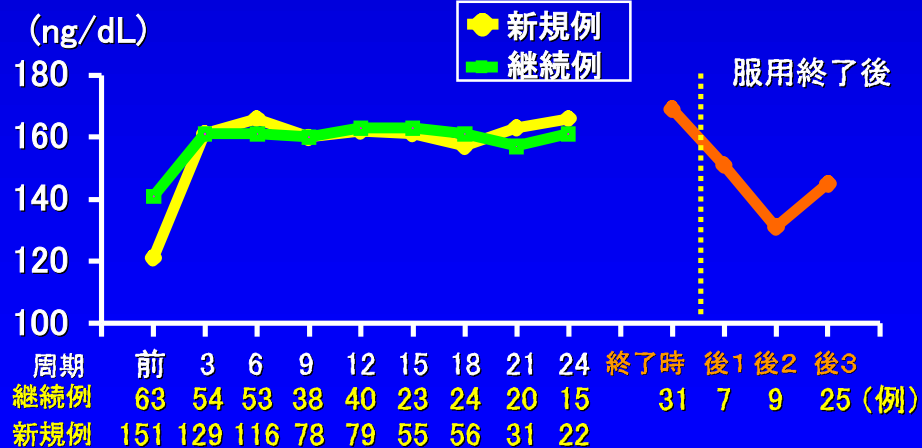
プラスミノゲン



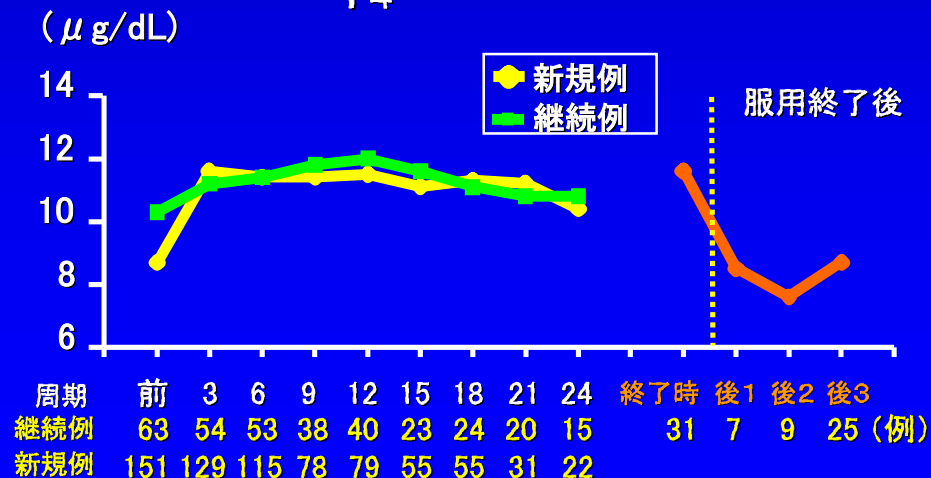
コルチゾール



T₃



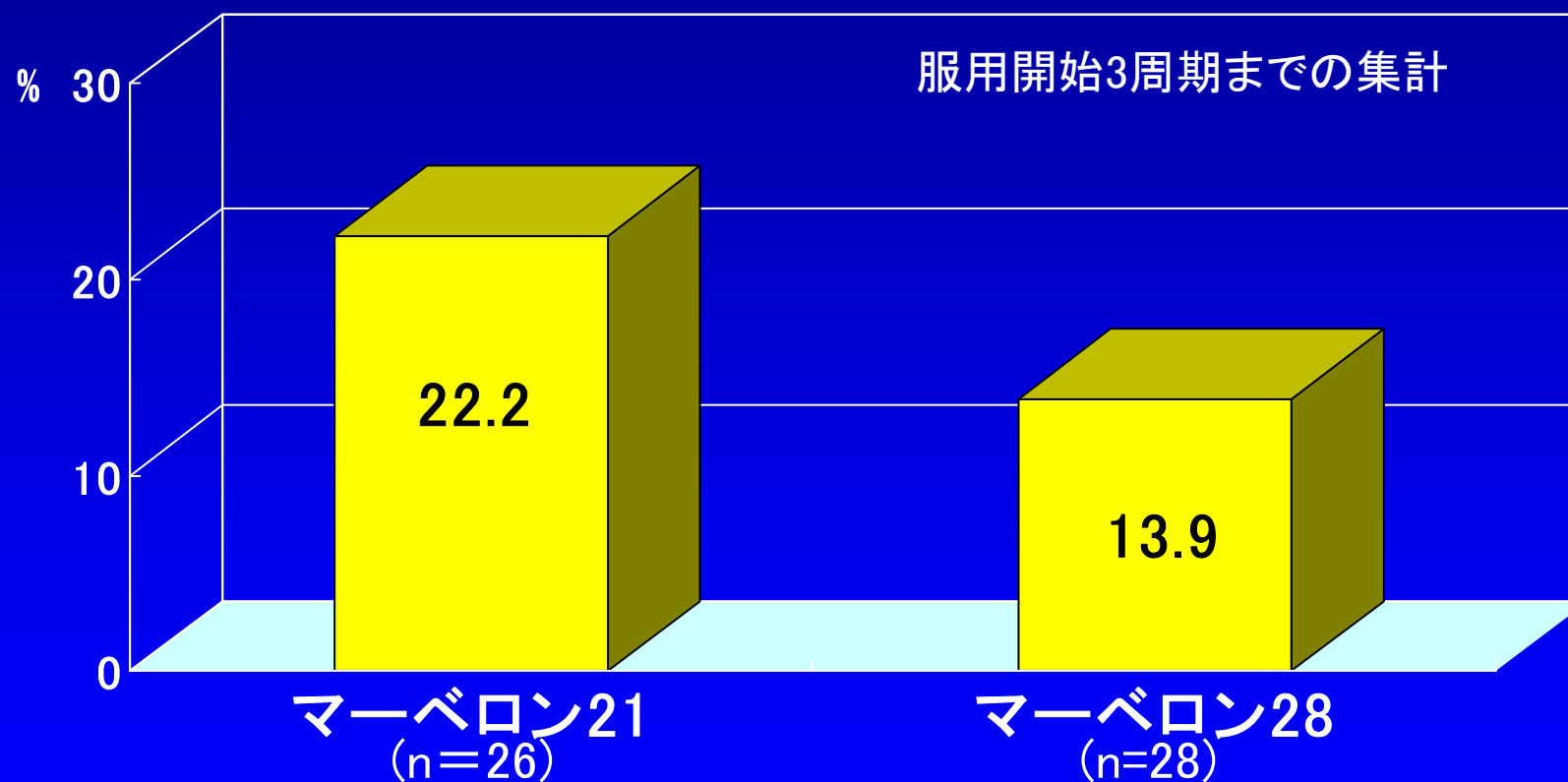
T₄



(日本オルガノン集計)

服用スケジュールへの影響 21錠製剤 vs 28錠製剤

休薬又は偽薬服用が7日以外となった率



Drug Information

効能又は効果

避妊

【効能又は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8%との報告がある。

用法及び用量(1)

マーベロン®21

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

マーベロン®28

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

用法及び用量(2)

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- 1.本剤は、他の経口避妊剤の投与が適当でないと考えられる場合に投与を考慮すること。[レボノルゲストレル等の経口避妊剤と比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告がある。]
- 2.毎日一定の時刻に服用させること。
- 3.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

(冒頭)

経口避妊剤は、H I V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、尖形コンジローム、膣トリコモナス症、B型肝炎等)を防止するものではないこと、これらの感染防止にはコンドームの使用が有効であることを服用者に十分に説明すること。

なお、必要に応じ、性感染症検査の実施を考慮すること。

禁忌 (1)

— 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腫瘍(例えば乳癌、子宮体癌、子宮筋腫)、子宮頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
3. 診断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
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。]

禁忌 (2)

— 次の患者又は女性には投与しないこと —

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。〕
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ことがある。〕
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。〕

禁忌 (3)

一次の患者又は女性には投与しないこと

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. 思春期前の女性[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

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
- (2) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある女性
- (3) 喫煙者
- (4) 肥満の女性
- (5) 血栓症の家族歴を持つ女性
- (6) 前兆を伴わない片頭痛の患者
- (7) 心臓弁膜症の患者
- (8) 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者
- (9) 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)
- (10) ポルフィリン症の患者
- (11) 肝障害のある患者
- (12) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者
- (13) てんかん患者
- (14) テタニーのある患者

重要な基本的の注意(1)

(1) 本剤の服用により、**血栓症**があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、本剤服用者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

1) 血栓症の初期症状

下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等

2) 血栓症のリスクが高まる状態

体を動かさない状態、顕著な血圧上昇が見られた場合等

(2) **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。

重要な基本的の注意(2)

- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 長期間投与を行う場合は、**6ヵ月毎の検診**、また、1年に1回、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考慮すること。
- (6) 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。

重要な基本的の注意(3)

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

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

(8) 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。

重要な基本的の注意(4)

- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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。

重要な基本的の注意(5)

(12) 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、妊娠の可能性はある。

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、妊娠の可能性はある。

相互作用(1)

[併用注意](併用に注意すること)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等 三環系抗うつ薬 イミプラミン等 塩酸セレギリン シクロスポリン	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。
硫酸グアネチジン	硫酸グアネチジンの降圧作用が減弱されるおそれがある	機序は明らかではないが、本剤のレニン・アンギオテンシン系への影響によるものと考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン グリセオフルビン	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。
塩酸テルビナフィン	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

相互作用(2)

[併用注意](併用に注意すること)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Gn-RH誘導体 酢酸ブセレリン等	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ことがある。 血糖値その他患者の状態を十分観察し、 血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
HIV感染症治療薬 メシル酸ネルフィナビル、 リトナビル	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
ネビラピン		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。

副作用(1)

	例数	発現率
総症例	1,011例(14,378周期)	
副作用	258例	25.5%
主な副作用		
悪心	119例	11.8%
乳房痛	85例	8.4%
頭痛	59例	5.8%
不正性器出血	24例	2.4%
嘔吐	23例	2.3%
倦怠感	12例	1.2%
下痢	11例	1.1%
腹痛	10例	1.0%

臨床検査値異常	
AST上昇・ALT上昇	2例
白血球数減少	1例
アルドステロン上昇	1例

(承認時までの集計)

副作用(2)

(1)重大な副作用

血栓症(頻度不明)：血栓症(四肢、肺、心筋、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、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

副作用(3)

(2) その他の副作用

	副作用の頻度		
	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満
過敏症 注1)			発疹
眼 注2)	網膜血流障害による視力障害		視力障害
肝臓 注2)	黄疸		肝機能の異常、AST上昇、ALT上昇
電解質代謝 注2)			ナトリウムや体液の貯留による浮腫、体重増加
子宮			不正性器出血(破綻出血、点状出血)、帯下、月経過多、月経痛、性交痛
乳房		乳房痛	乳房緊満(感)
循環器			期外収縮、血圧上昇、動悸
消化器		悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、食欲減退、胸やけ、口渇、腹部膨満感
呼吸器系			咽頭痛、咳
精神神経系		頭痛	倦怠感、めまい、眠気
皮膚			瘡癩、湿疹、掻痒感、色素沈着 注3)、顔面紅斑
その他			腰痛、顔面浮腫、性欲減退、性感減退、下肢痛、胸痛、腰部倦怠感、肩こり、手指のこわばり、白血球数減少、アルドステロン上昇

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) 長期間太陽光を浴びないように注意すること

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発来しなかった場合、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。]。

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。

その他の注意(1)

(1) 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊剤を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25~4.0倍高くなるとの報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。

また、1995年~1996年にデソゲストレルを含む経口避妊剤はレボノルゲストレル等の経口避妊剤に比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告(レボノルゲストレル等の経口避妊剤による静脈血栓症の患者が1年間で1万人当たり1人であるのに対してデソゲストレルを含む経口避妊剤では2人になる)がある。ちなみに、妊娠による静脈血栓の発症は1年間で1万人当たり6人といわれている。

(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。

その他の注意(2)

(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、100万人あたり1人に満たない。

(4) 卵胞ホルモン製剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後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トマトーデス(SLE)の悪化、アナフラキシー様症状、溶血性尿毒症候群(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。

III. OCと血栓症

第三世代低用量経口避妊剤の静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスクは第二世代低用量ピルに比べ約2倍高い？

第二世代=1.0 とした時のRR

	ゲストデン	デソゲストレル
WHO Study (Lancet, 1995)	3.1 (1.6 - 5.9) *	2.4 (1.3 - 4.6) *
BCDSP - Case Control (Lancet, 1995)	2.1 (1.0 - 4.4) *	2.2 (1.1 - 4.4) *
Transnational Study (BMJ, 1996)	1.5 (1.0 - 2.2) *	1.5 (1.1 - 2.2) *

* 有意差あり(95%信頼区間が1より大きい)

静脈血栓塞栓症に関連してとられた勧告と措置

■ イギリス (CSM¹⁾) 1995年10月

第三世代の低用量ピルは第一選択とすべきでないとの勧告

■ ドイツ (BfArM²⁾) 1995年12月

第三世代のピルは、30歳以下の女性が初めて使用する場合に投与してはならないと通達

■ ノルウェー (SLK³⁾) 1995年12月

「他の経口避妊剤が適当でないと考えられる場合の避妊」と適応を規制

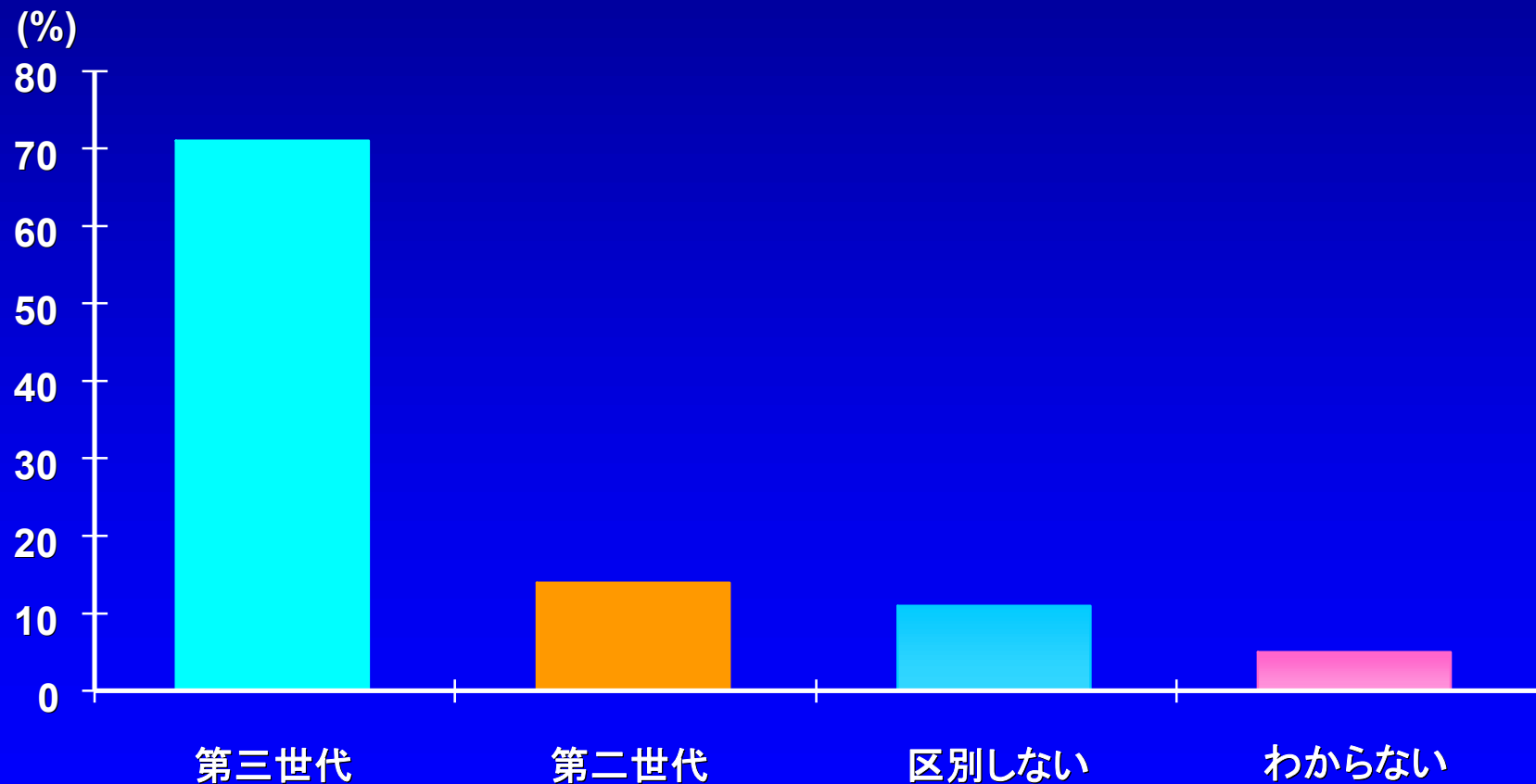
1) British Committee on Safety of Medicines

2) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

3) Norwegian Health Authorities

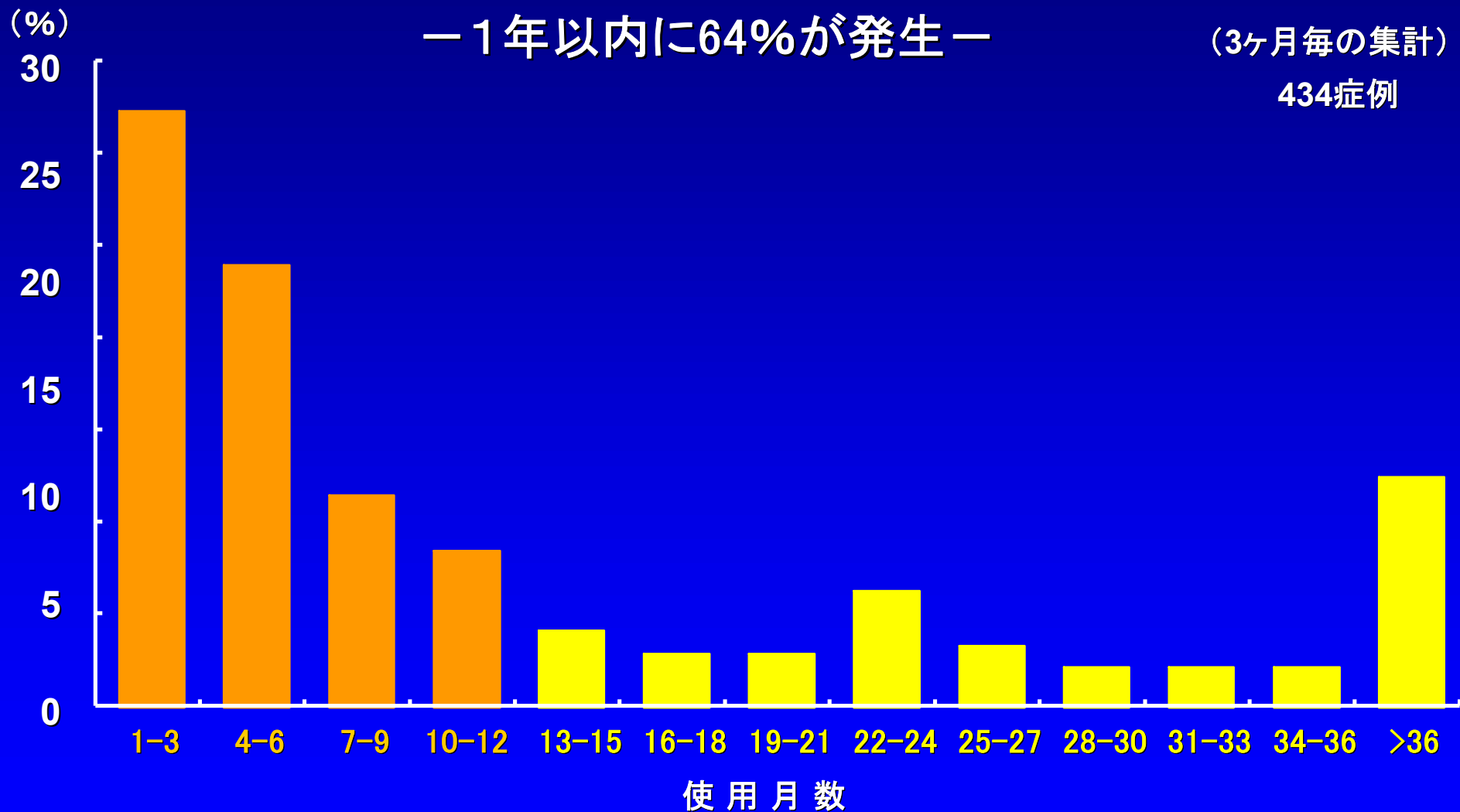
処方バイアス

- **心・循環器系リスクを持つ女性への処方とは？**
イギリス、ドイツ、スウェーデン、オランダの4ヶ国の医師306名に対するインタビュー調査



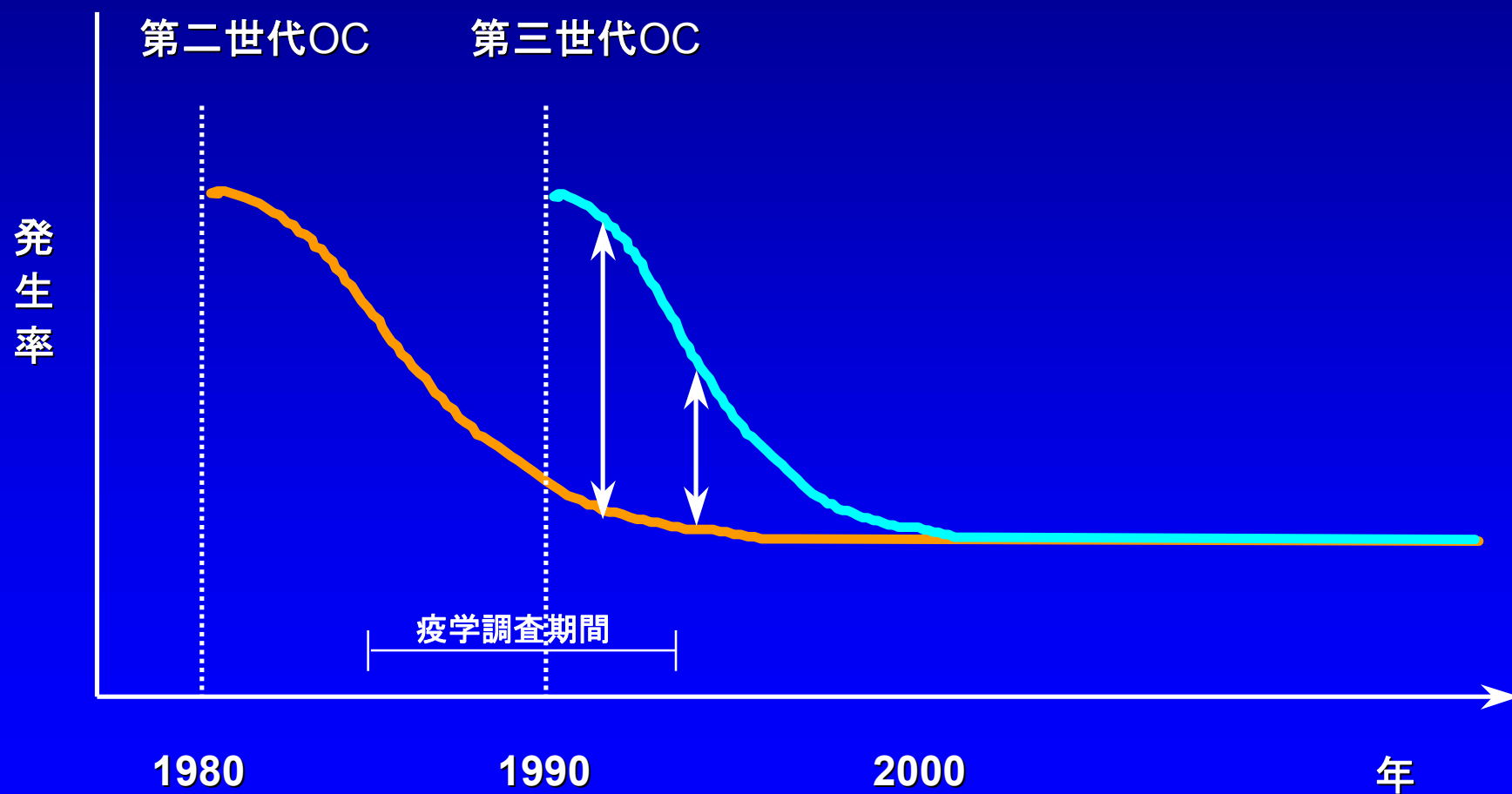
(Van Lunsen, European Journal of Contraception and Reprod Health Care; 1:39-45, 1996)

デソゲストレル製剤の使用月数とVTE発症例数



健康服用者効果

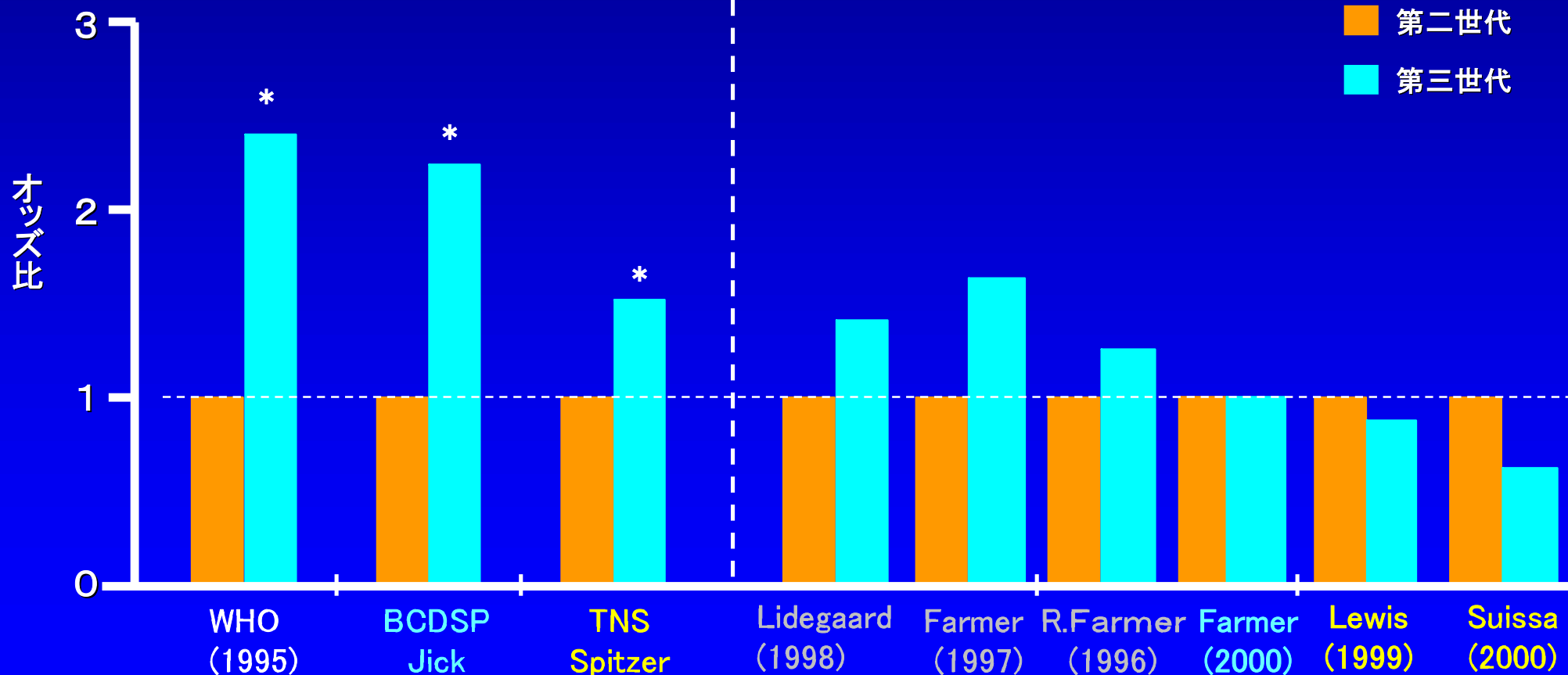
- 第二世代は血栓患者が除かれた時点で調査された？



低用量経口避妊剤と静脈血栓塞栓症 (VTE) (第二世代 対 第三世代)

バイアス補正なしの報告
1995

バイアス除去後の報告
1997-2000



* : 第二世代との間に 統計的有意差あり

静脈血栓塞栓症に関連してとられた勧告と措置

■ イギリス (CSM¹⁾) 1995年10月

第三世代の低用量ピルは第一選択とすべきでないとの勧告

1999年4月 規制を撤廃

■ ドイツ (BfArM²⁾) 1995年12月

第三世代のピルは、30歳以下の女性が初めて使用する場合に投与してはならないと通達

1997年12月通達を撤回

■ ノルウェー (SLK³⁾) 1995年12月

「他の経口避妊剤が適当でないと考えられる場合の避妊」と適応を規制

2002年4月規制解除

2003年1月添付文書の適応を「避妊」に改訂

1) British Committee on Safety of Medicines

2) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

3) Norwegian Health Authorities

CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) Position statement 2001年9月

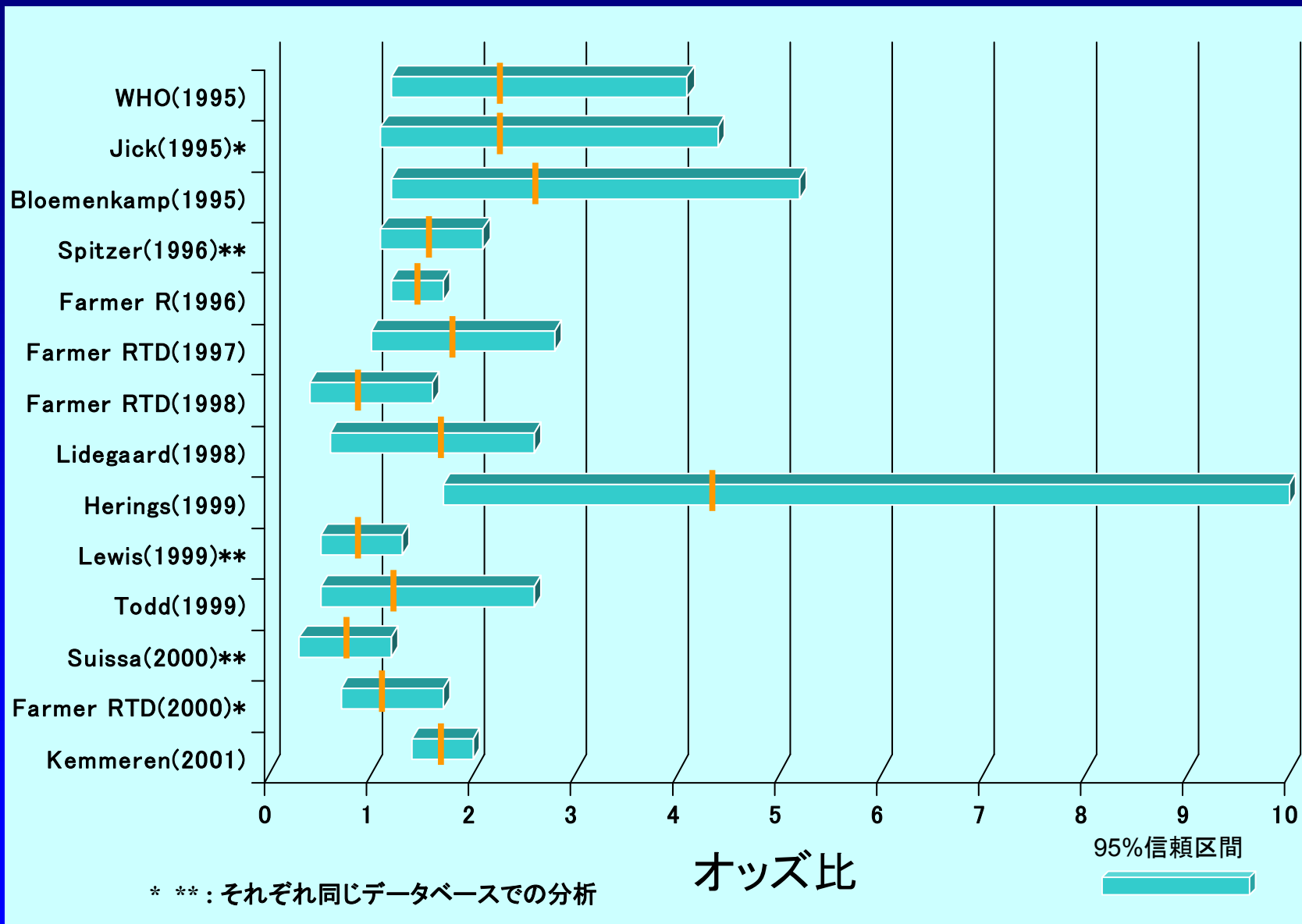
- 静脈血栓塞栓症はすべての経口避妊剤にとってまれな副作用であり、そのリスクは低く、現在使用中の全ての経口避妊剤は良好なリスクとベネフィットのバランスにある。
- 現在使用されている経口避妊剤を中止する理由はない。
- 経口避妊剤の静脈血栓塞栓症リスクは、妊娠によるリスクよりはるかに少ない。
- 経口避妊剤の静脈血栓塞栓症リスクは、初めて服用する最初の1年間で最も高い。

第三世代の静脈血栓塞栓症リスクに関して

- 第三世代の静脈血栓塞栓症リスクは第二世代より1.5-2.0倍高い。
- 静脈血栓塞栓症の発症率は妊娠していないピル非服用者で100,000人に約5人、第二世代服用者で約15人、第三世代服用者で25人が1年毎に発症する。

CPMP Position Statment(2001)

静脈血栓参考文献(第三世代:第二世代リスク)



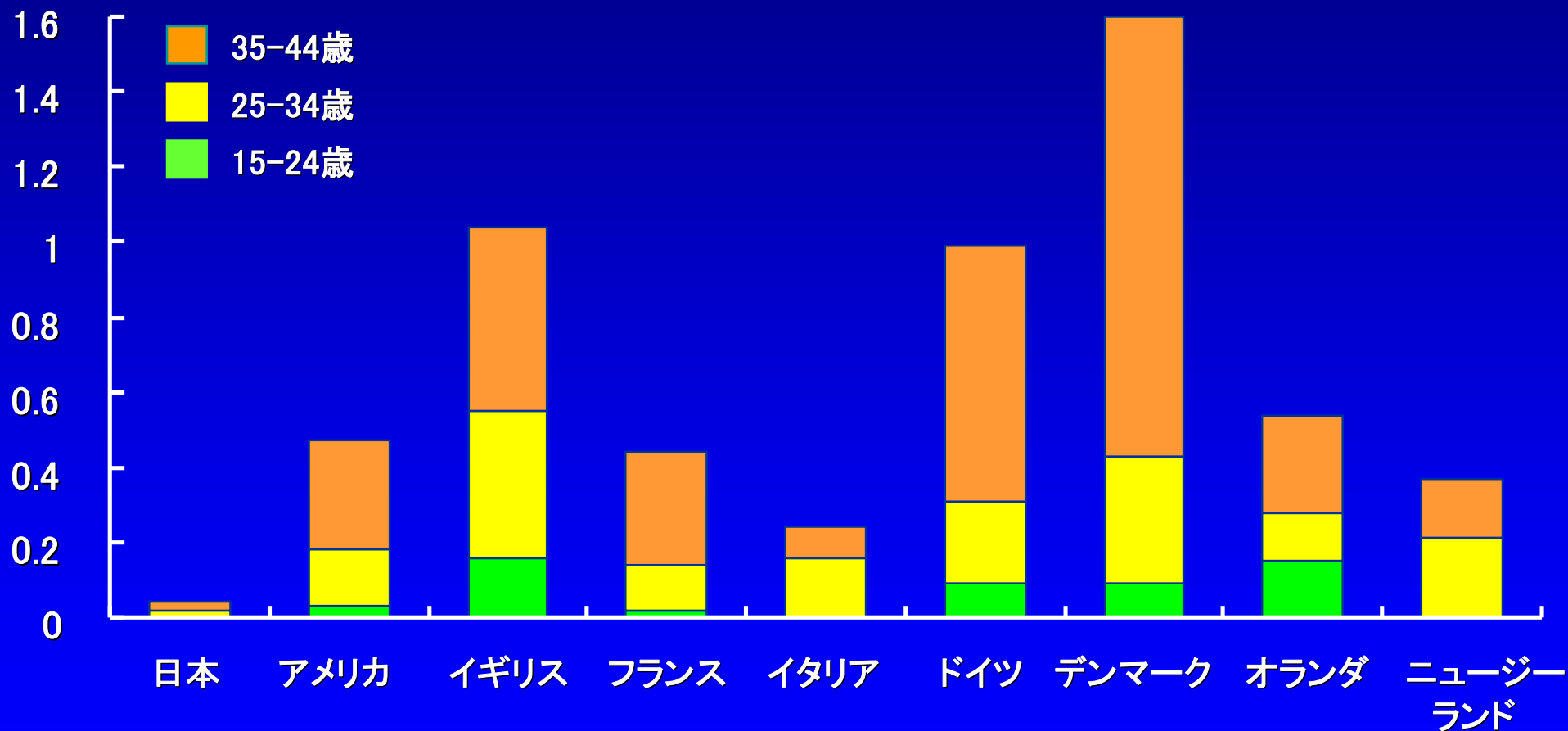
CPMP Position Statment(2001)

静脈血栓参考文献(その他)

著者	要旨
Rosendaal (1999)	20～40歳の中にOCを服用開始した女性は血栓症のリスクが上昇する。
Bloemenkamp (1999)	OCの静脈血栓リスクは3.2。年齢・家族歴・時期・施設で補正しても3.9。Biasに影響されない。
Parkin (2000)	致命的肺塞栓リスクはLNGで5.1、第三世代14.9 (LNG 3例、第三世代 12例での検討)
Jick (2000)	ピル恐慌以降第二世代の服用率が増えたが、第三/第二のリスク比はピル恐慌後も第三世代が高い。
Suissa (1997)	OC服用者の静脈血栓発症リスクは服用開始1年間は10、その後は2に低下し、第二、第三世代間に差はない。
Farley (1998)	服用開始1年間の静脈血栓発症リスクは第三世代が高い。

国別年齢別の静脈血栓による死亡率

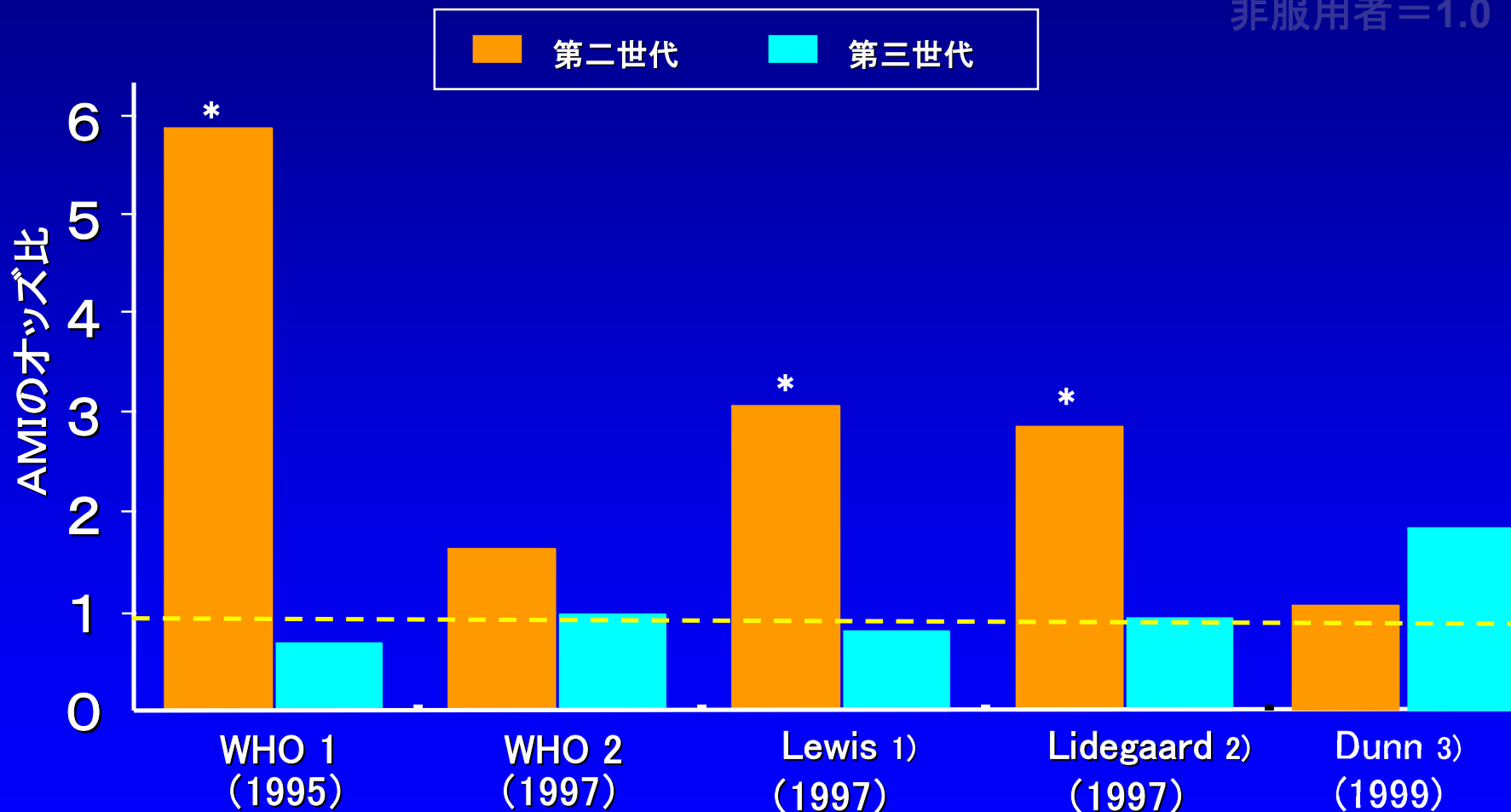
死亡数 (10万人当たり)



(Farley T.M.M: Contraception 57: 211-230, 1998)

経口避妊剤と急性心筋梗塞 (AMI)

非服用者 = 1.0



* : 非服用者との間に統計的有意差あり

1) 多国間研究

2) Danish case-control study

3) England, Scotland, Wales case-control study

マーベロン®添付文書

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

本剤は、他の経口避妊剤の投与が適当でないと考えられる場合に投与を考慮すること。

[レボノルゲストレル等の経口避妊剤と比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告がある。]

マーベロン®添付文書

【その他の注意】

(1) また、1995年～1996年にデソゲストレルを含む経口避妊剤はレボノルゲストレル等の経口避妊剤に比較して、静脈血栓症の相対危険率を増加させることを示唆する報告(レボノルゲストレル等の経口避妊剤による静脈血栓症の患者が1年間で1万人当たり1人であるのに対してデソゲストレルを含む経口避妊剤では2人になる)がある。ちなみに、妊娠による静脈血栓の発症は1年間で1万人当たり6人といわれている。

【マーベロン[®]28発売の経緯】

◆ 医療機関の先生方と服用者のニーズにお答えするため、この度マーベロン[®]28を発売させていただきます。

1. マーベロンは一相性であり、取り違いによるのみ間違いの無いことが大きなメリットです。このような理由から、欧州では21錠製剤が広く受け入れられており日本でも2005年4月にマーベロン[®]21を発売しました。
2. 現在、マーベロンの21錠製剤は広く受け入れられていますが、28錠製剤のニーズも強く上市についての検討を行なって参りました。
3. 海外で販売されているマーベロン[®]28のプラセボは、日本で承認を得た製品より色素量が少ない錠剤です。日本でもプラセボの色素量を減らした錠剤を使用するために、準備期間を必要としておりました。この度ようやく、海外と同じプラセボ錠が日本で使用可能となったためマーベロン[®]28を発売させていただきます。

OC服用に伴う副効用

	発生頻度
月経困難症	↓
過多月経	↓
子宮内膜症	↓
貧血	↓
良性乳房疾患	↓
子宮外妊娠	↓
機能性卵巣嚢胞	↓
良性卵巣嚢腫	↓
子宮体癌	↓
卵巣癌	↓
大腸癌	↓
骨粗鬆症	↓
尋常性ざ瘡(にきび)	↓
関節リウマチ	↓

月経前症候群、骨盤内感染症に関してはエビデンス不足

副効用(1)

- 月経困難症
月経時の痙攣性腹痛が有意に軽減
- 過多月経
2周期を超えるOC使用で月経血量43%減少
- 子宮内膜症
性交痛、月経時以外の疼痛緩和効果はGnRHと同等。3-6周期連続服用療法で好影響。
- 卵巣癌
発症リスク50%減。OC中止後15年リスク低下維持。
- 卵巣嚢胞
機能性卵巣嚢胞および良性卵巣腫瘍の発生率低下

副効用(2)

– 子宮体癌

発症リスク50%減。死亡率低下、中止10年後も維持

- 大腸癌
相対危険度0.82
- 骨粗鬆症
加齢による骨密度減少予防。40歳以上の服用者で閉経後の大腿骨頸部骨折抑制
- 尋常性ざ瘡(にきび)
病変軽減
- その他
関節リウマチ発生率30%低下。良性乳房疾患リスク低下。