

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

経口避妊剤

処方せん医薬品

トリキュラー錠21 トリキュラー錠28

(レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠)

注意－医師の処方せんにより使用すること

2014年2月

バイエル薬品株式会社

このたび、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては「使用上の注意」に十分ご留意賜りますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要すると思われるので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照賜りますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の服用により、<u>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</u>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<u>直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u> <u>緊急対応を要する血栓症の主な症状</u> 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。</p> <p>(2)本剤の服用中に、<u>血栓症が疑われる症状</u>があらわれた場合は、<u>投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u> <u>血栓症が疑われる症状</u> 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(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、<u>投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p>(4)本剤服用者には、<u>投与開始時及び継続時に以下について説明すること。</u> ・<u>血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。</u> ・<u>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。</u> ・<u>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。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の服用により、<u>血栓症</u>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、本剤服用患者に対しては、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。</p> <p>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</p> <p>2)血栓症のリスクが高まる状態 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等</p> <p>(2)<u>年齢及び喫煙量</u>により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。〔「禁忌」(5)の項参照〕</p> <p>(3)以降省略</p>

：下線部追加改訂箇所

医薬品添付文書改訂情報は医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されています。あわせてご利用ください。

改訂後				改訂前																																			
<p>2. 重要な基本的注意（続き）</p> <p>(5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。〔「禁忌」(11)の項参照〕</p> <p>(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增大するとの報告がある。従って、本剤服用者には禁煙するよう指導すること。〔「禁忌」(5)の項参照〕</p> <p>(7) 以降省略</p>																																							
<p>3. 相互作用（該当箇所）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート</td> <td>本剤の効果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。</td> <td>これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。</td> </tr> <tr> <td><u>テラプレレビル</u></td> <td><u>本剤の作用が減弱するおそれがある。</u></td> <td><u>ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールのAUC減少が報告されている。</u></td> </tr> <tr> <td>HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>エチニルエストラジオールのAUCが減少する。</td> </tr> <tr> <td>HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビルン</td> <td></td> <td>エトラビルンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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、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。</td> <td>この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	<u>テラプレレビル</u>	<u>本剤の作用が減弱するおそれがある。</u>	<u>ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールのAUC減少が報告されている。</u>	HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。	HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（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 エトラビルン		エトラビルンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。	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、剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	<p>3. 相互作用（該当箇所）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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 ボセンタン モダフィニル トピラマート</td> <td>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。</td> <td>これらの薬剤は肝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。</td> </tr> <tr> <td>HIV感染症治療剤 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 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>エチニルエストラジオールのAUCが減少する。</td> </tr> <tr> <td>エトラビルン</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>エトラビルンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>この食品は肝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。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は 肝 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。	HIV感染症治療剤 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 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。	エトラビルン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビルンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。	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 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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																					
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。																																					
<u>テラプレレビル</u>	<u>本剤の作用が減弱するおそれがある。</u>	<u>ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールのAUC減少が報告されている。</u>																																					
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。																																					
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（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 エトラビルン		エトラビルンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。																																					
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、剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。																																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																					
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 ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は 肝 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。																																					
HIV感染症治療剤 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 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。																																					
エトラビルン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビルンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。																																					
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 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。																																					
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p><u>血栓症（頻度不明）</u>：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<u>症状</u>があらわれた場合には<u>直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p><u>血栓症（頻度不明）</u>：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。</p>																																						

：下線部追加改訂箇所 ：二重線削除箇所

改 訂 後	改 訂 前
<p>8. その他の注意</p> <p>(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年間に於いて最も高くなるとの報告がある。<u>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。</u></p> <p>(2)～(4)省略</p> <p>(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、<u>アナフィラキシー</u>、溶血性尿毒症症候群 (HUS) があらわれたとの報告がある。</p> <p>(6) 省略</p>	<p>8. その他の注意</p> <p>(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年間に於いて最も高くなるとの報告がある。</p> <p>(2)～(4)省略</p> <p>(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、<u>アナフィラキシー</u>様症状、溶血性尿毒症症候群 (HUS) があらわれたとの報告がある。</p> <p>(6) 省略</p>

—: 下線部追加改訂箇所 —: 二重線削除箇所

2. 改訂理由：

<厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知>

月経困難症治療剤「ヤーズ配合錠」に対して発出された厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成26年1月17日付薬食安発0117第6号、「医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について」）の改訂内容に鑑み、本剤の「重要な基本的注意」の項及び「重大な副作用」の項を改訂するよう医薬品医療機器総合機構より指示がありました。本改訂は経口卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤（以下EP配合剤）共通の改訂となります。

●「重要な基本的注意」の項

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可能性がある旨の追記、緊急対応を要する血栓症の主な症状の例示と発現時の対処、血栓症が疑われる症状や血栓症のリスクが高まる状態の例示とそれが認められた場合の対処、並びに本剤服用者に対する血栓症に関しての説明事項について、EP配合剤共通の注意喚起として追記が必要と当局により判断されたことから、本剤の「重要な基本的注意」の項にこれらの内容を追記しました。

また、月経困難症の効能をもつ低用量EP配合剤に記載されている「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」については、従前より禁忌(11)項に“手術前4週以内、術後2週以内”を記載し注意喚起を行っておりましたが、重要な基本的注意にも追記が必要と当局に判断されたことから、EP配合剤共通の注意として追記しました。

●「重大な副作用」の項

「重要な基本的注意」の(1)項と整合性を図り、“直ちに”の追記、症状を一部追記・記載整備等を行いました。

<自主改訂>

●「相互作用」の項

- ▶ テラプレビル、ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）及びロピナビル・リトナビル配合剤とエチニルエストラジオール含有製剤との併用によりエチニルエストラジオールのAUC減少が報告されており、またアタザナビル及びインジナビルとの併用によりエチニルエストラジオールの血中濃度が上昇するとの報告があることから、CCDS(Company Core Data Sheet：企業中核データシート)に併用に関する注意事項が記載されました。その記載に基づき、「相互作用」の項の「併用注意」にこれら薬剤を追記して注意喚起を図ることにしました。

- 薬物代謝酵素を誘導する薬剤及び食品について、「機序・危険因子」の欄に「肝の薬物代謝酵素を誘導し・・・」と記載していましたが、最近の知見を踏まえ、「肝の」の記載を削除しました。
- グリセオフルビンは、すでに国内で販売が中止されていることから記載を削除しました。

●「その他の注意」の項

- 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剤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剤へ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か月間が特に高かったとの報告があることから、「その他の注意」の項にこれらの内容を追記し注意喚起を図ることにしました。
- 従来、添付文書で使用してきました副作用名「アナフィラキシー様症状」を最近の知見に基づき、「アナフィラキシー」に変更しました。用語変更に関する詳細は、医薬品・医療機器等安全性情報299号（2013年2月）『副作用名「アナフィラキシー」について』をご参照ください。
(http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/299-5.pdf)

改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 227(2014年3月)に掲載される予定です。