

黄体・卵胞ホルモン配合剤
日本薬局方
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠

日本標準商品分類番号

872482

処方箋医薬品^注プラノバル[®]配合錠

承認番号 22000AMX01562

販売開始 1979年4月

PLANOVAR[®] TABLETS貯法：室温保存
有効期間：5年

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者
〔血液凝固能が亢進され、これらの症状が悪化又は再発することがある。〕 [11.1.1参照]
- 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）及びその疑いのある患者〔エストロゲン作用により、腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕 [8.7参照]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.4 前回妊娠中に黄疸又は持続性そう痒症の既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕
- 2.5 前回の妊娠中に悪化した耳硬化症の既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕
- 2.6 妊娠ヘルペスの既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕
- 2.7 鎌状赤血球貧血のある患者〔血栓症又は肝障害を起こすおそれがある。〕 [11.1.1参照]
- 2.8 デュビン・ジョンソン症候群、ローター症候群の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.9 脂質代謝異常のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.10 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5.1参照]
- 2.11 診断の確定していない異常性器出血のある患者〔悪性腫瘍の場合、症状を悪化させるおそれがある。〕 [8.7参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プラノバル配合錠	
有効成分	1錠中 日局ノルゲストレル	0.5mg
	日局エチニルエストラジオール	0.05mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、マクロゴール6000、沈降炭酸カルシウム、サラシミツロウ、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販売名	プラノバル配合錠		
剤形	白色の糖衣錠		
外形	表	側面	裏
識別コード	AK376		

4. 効能又は効果

○機能性子宮出血

- *○月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全

*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ため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の可否は、患者ごとに治療上の必要性及び危険性を考慮して慎重に判断すること。 [15.1.3参照]

6. 用法及び用量

〈機能性子宮出血〉

1日1錠を7～10日間連続投与する。

- *〈月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全〉

1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
緊急対応を要する血栓症の主な症状
下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等患者に対しても、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]
- 8.2 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [11.1.1参照]
血栓症が疑われる症状
下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等
- 8.3 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [11.1.1参照]
- 8.4 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。
- 8.5 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。 [11.1.1参照]
- 8.6 外国では、喫煙が類薬（経口避妊薬）による心・血管系の重篤な副作用（血栓症等）の危険性を増大させ、また、この危険性は年齢及び喫煙量（1日15本以上）により増大し、35歳以上の女性で特に顕著であるとの報告がある。したがって、本剤を投与する場合には禁煙させることが望ましい。 [9.1.7、11.1.1参照]
〈機能性子宮出血、月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全〉
- 8.7 長期間投与を行う場合は、約6カ月毎に婦人科的検査を行うこと。 [2.2、2.11、9.1.1-9.1.3参照]
〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
- *8.8 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。[8.7参照]

9.1.2 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。[8.7参照]

9.1.3 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

症状が増悪するおそれがある。[8.7参照]

9.1.4 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を悪化させることがある。

9.1.5 てんかん患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 糖尿病患者

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。

9.1.7 40歳以上の女性

一般に血栓症等の心・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。[8.6、11.1.1参照]

9.1.8 骨成長が終了していない可能性がある患者

骨端の早期閉鎖をきたすおそれがある。[9.7参照]

9.1.9 ポルフィリン症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.10 テタニーのある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.11 高血圧のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

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を悪化させることがある。

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。肝障害を悪化させるおそれがある。[2.3参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝障害を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

〈機能性子宮出血、月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全〉

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確認すること。[2.10、9.5.1参照]

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。[2.10、9.4参照]

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

9.5.3 黄体・卵胞ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

[9.1.8参照]

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。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系 抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン水和物等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルピナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 プセレリン酢酸塩等	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、スルフォニアミド系製剤、 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。
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、ホスアンブレナビル（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	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 エトラビリン		エトラビリンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。
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。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。本剤がポリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウトドリソウ (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ので、本剤投与時はセイヨウトド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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行的、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。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 血栓症 (四肢、肺、心、脳、網膜等) (0.1~0.2%未満)**
 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。[2.1、2.7、8.1-8.6、9.1.7参照]

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
肝臓	肝機能の異常	黄疸等
子宮	不正出血 (破綻出血、点状出血)	経血量の変化、帯下の増加等
乳房	乳房緊満感	乳房痛等
過敏症		発疹等
電解質代謝	浮腫、体重増加	
循環器		動悸、血圧上昇等
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛等	下痢、腹痛、便秘、口内炎、口渇等
精神神経系	頭痛、眠気、倦怠感	めまい、神経過敏等
皮膚	ざ瘡等	色素沈着 ^{注2)} 等
その他	熱感、腰痛、肩こり、冷感	コンタクトレンズがうまく調節されない等

注1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

注2) 長時間、太陽光をあびないように注意すること。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 外国での疫学調査の結果、類薬 (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。**

- 15.1.2 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。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。**

- *15.1.3 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¹⁾。[5.参照]**

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人女性に¹⁴C標識ノルゲストレル (NG) 4mg^{注1)}を経口投与すると血中濃度は3時間後に最高に達し、24時間後にはほぼ半減した²⁾ (外国人データ)。

健康成人男性に³H標識エチニルエストラジオール (EE) 30μg^{注1)}を経口投与すると血中濃度は2~4時間後に最高に達した²⁾ (外国人データ)。

16.2 吸収

NGは、経口投与後、消化管より速やかに吸収され、初回通過効果もあまり受けないのでバイオアベイラビリティは高い³⁾。EEは、経口投与後、吸収は速いが小腸で抱合を受け、バイオアベイラビリティは40~50%程度である⁴⁾。

16.3 分布

NGは、血漿中で、アルブミン及び性ホルモン結合グロブリンと高度に結合している³⁾。

EEの分布容積は3.5L/kg、消失半減期は10時間、全身クリアランスは5.4mL/min/kgであり、血漿たん白結合率は95~98%である⁴⁾。

16.4 代謝

NGは、16β位の水酸化やA環の還元の後、硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受ける³⁾。

16.5 排泄

健康成人女性に¹⁴C標識NG4mg^{注1)}を経口投与すると総投与量の95%が糞尿中より排泄され、尿中排泄量は総排泄量の64%であった²⁾ (外国人データ)。

健康成人男性に³H標識EE30μg^{注1)}を経口投与すると総投与量の95%が糞尿中より排泄され、尿中排泄量は総排泄量の42.7%であった²⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、NGとして1回0.5mg、EEとして1回0.05mgを1日1回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈機能性子宮出血〉

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含めた臨床試験において、機能性子宮出血に対する有効率は70.4% (152/216例) を示した⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

脳下垂体前葉に作用して、脳下垂体前葉からの卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン分泌を抑制し、また、子宮内膜の再生を促進し、分泌相に転換する。

18.2 黄体ホルモン作用

健康成人女性の月経延長テストで、ノルゲストレルの黄体ホルモン作用は酢酸ノルエチステロンの2.5倍、ノルエチノドレルの5倍、酢酸メゲステロールの2.5倍である。また、ノルゲストレルは卵胞ホルモンを配合することにより黄体ホルモン作用が増強される⁶⁾ (外国人データ)。

18.3 抗エストロゲン作用

去勢マウスの膣スメアテストで、ノルゲストレルの抗エストロゲン作用はノルエチステロンの10倍である⁷⁾。

18.4 男性ホルモン作用

去勢ラットを用いた試験で、ノルゲストレルの男性ホルモン作用は同一黄体ホルモン作用量で、ノルエチステロンの1/18である⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ノルゲストレル

一般的名称：ノルゲストレル (Norgestrel)

化学名：13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one

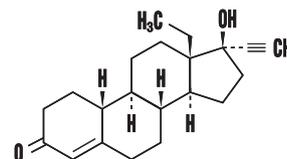
分子式：C₂₁H₂₈O₂

分子量：312.45

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

テトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：206~212℃

19.2 エチニルエストラジオール

一般的名称：エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol)

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

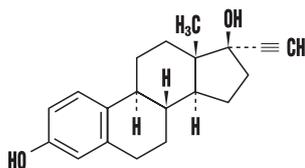
分子式：C₂₀H₂₄O₂

分子量：296.40

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。

ピリジン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。

化学構造式：



融点：180～186℃又は142～146℃

**22. 包装

210錠 [21錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- *1) Farquhar, C. et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2017;5(5):CD006109
- 2) Kolb, K, H. et al.: 未発表
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店;2016. C3824-3827
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店;2016. C865-868
- 5) 古谷 博他: 臨床評価. 1978;6(1):15-28
- 6) Swyer, G. I. M. et al.: J. Reprod. Fertil. 1968;5 (Suppl. 5):63-68
- 7) Edgren, R. A. et al.: Steroid. 1963;2(3):319-335

24. 文献請求先及び問い合わせ先

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社
大阪府中央区道修町四丁目1番1号