

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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

プラノバル® 配合錠
PLANOVAR® TABLETS

剤形	錠剤（糖衣錠）
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	1 錠中 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
一般名	和名：ノルゲストレル（JAN）、エチニルエストラジオール（JAN） 洋名：Norgestrel（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：2008 年 4 月 3 日 薬価基準収載年月日：2008 年 6 月 20 日 販売開始年月日：1979 年 4 月 19 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2024 年 7 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。

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、I F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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F 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（<https://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 I F 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 I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F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。I F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I F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、I F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。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	12
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 血中濃度の推移	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬物速度論的パラメータ	13
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	14
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	14
1. 販売名	3	5. 分布	14
2. 一般名	3	6. 代謝	15
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	15
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	15
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	15
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	15
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	16
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	18
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..	20
4. 力価	8	7. 相互作用	25
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	10. 過量投与	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 適用上の注意	29
9. 溶出性	8	12. その他の注意	29
10. 容器・包装	8	IX. 非臨床試験に関する項目	30
11. 別途提供される資材類	9	1. 薬理試験	30
12. その他	9	2. 毒性試験	30
V. 治療に関する項目	10		
1. 効能又は効果	10		
2. 効能又は効果に関連する注意	10		
3. 用法及び用量	10		
4. 用法及び用量に関連する注意	10		
5. 臨床成績	10		

X. 管理的事項に関する項目	32
1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
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	32
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	32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード販売名	33
14. 保険給付上の注意	33
X I. 文献	34
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35
X II. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III. 備考	37
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	37
2. その他の関連資料	37

略語表

略語	略語の内容
AUC	薬物血清中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
CYP	チトクローム P 450
ED ₅₀	50%有効量
EE	エチニルエストラジオール
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
LD ₅₀	50%致死量
NG	ノルゲストレル

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノルゲストレルは、米国ワイス研究所において開発され、従来無視できなかったアンドロゲン作用、エストロゲン作用、同化作用を軽減した黄体ホルモン剤である。また、黄体ホルモンと卵胞ホルモンを配合することにより、黄体ホルモンの効果が増強され、低用量化が可能となることから、エチニルエストラジオールとノルゲストレルを配合剤として開発が進められた。我国では、1967年日本ワイス社（現ファイザー社）と日本シエーリング社（現バイエル薬品社）により研究開発に着手し、「プラノバル」として1972年8月医薬品製造（輸入）承認申請を行い、1978年5月に承認を受け、発売に至った。その後、医療事故防止対策の一環とした販売名変更により、2008年4月に「プラノバル配合錠」として承認を取得した。

プラノバル配合錠は、2009年6月にワイス（現ファイザー）よりあすか製薬に譲渡され、2012年3月にファイザーよりあすか製薬が製造販売承認を承継した。

その後、生殖補助医療における調節卵胞刺激の開始時期の調整の効能又は効果について2022年3月に一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 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、卵巣機能不全の効能又は効果を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(2) 重大な副作用として、血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

エチニルエストラジオールを0.05mg（50 μ g）含有する中用量の黄体・卵胞ホルモン配合錠である。（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

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料、 最適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 作成されている資料	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	—

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

プラノバル®配合錠

(2) 洋名

PLANOVAR® TABLETS

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ノルゲストレル（JAN）

エチニルエストラジオール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Norgestrel（JAN）

Ethinylestradiol（JAN）

(3) ステム

＜ノルゲストレル＞

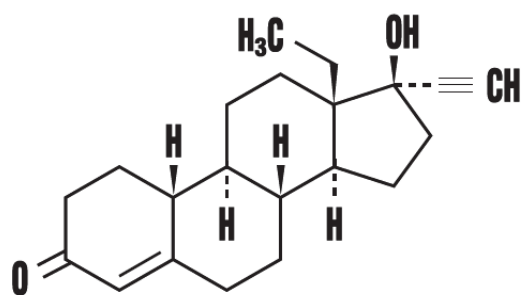
プロゲステロン：-gestr-

＜エチニルエストラジオール＞

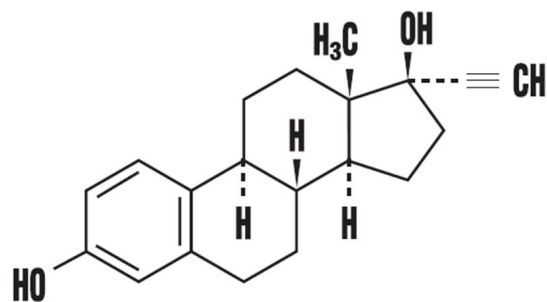
エストロゲン：-estr

3. 構造式又は示性式

＜ノルゲストレル＞



＜エチニルエストラジオール＞



4. 分子式及び分子量

＜ノルゲストレル＞

分子式：C₂₁H₂₈O₂

分子量：312.45

＜エチニルエストラジオール＞

分子式：C₂₀H₂₄O₂

分子量：296.40

5. 化学名（命名法）又は本質

＜ノルゲストレル＞

13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one (IUPAC)

＜エチニルエストラジオール＞

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号：SH850

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

<ノルゲストレル>

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

<エチニルエストラジオール>

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

<ノルゲストレル>

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。

<エチニルエストラジオール>

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

<ノルゲストレル>

該当資料なし

<エチニルエストラジオール>

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

<ノルゲストレル>

融点：206～212℃

<エチニルエストラジオール>

融点：180～186℃又は 142～146℃

(5) 酸塩基解離定数

<ノルゲストレル>

該当資料なし

<エチニルエストラジオール>

該当資料なし

(6) 分配係数

<ノルゲストレル>

該当資料なし

<エチニルエストラジオール>

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

<ノルゲストレル>

該当資料なし

<エチニルエストラジオール>

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-26 \sim -31^\circ$ (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

<ノルゲストレル>

室温において 24 ヶ月、加湿、加温及び直射日光下において 6 ヶ月変化を認めず、安定であった。

<エチニルエストラジオール>

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<ノルゲストレル>

確認試験法

日本薬局方「ノルゲストレル」の確認試験による。

①硫酸による呈色反応

②赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法

日本薬局方「ノルゲストレル」の定量法による。

滴定 (電位差滴定法)

<エチニルエストラジオール>

確認試験法

日本薬局方「エチニルエストラジオール」の確認試験による。

①硫酸による呈色反応

②塩化ベンゾイルによる沈殿物の融点測定

定量法

日本薬局方「エチニルエストラジオール」の定量法による。

滴定 (電位差滴定法)

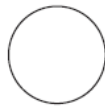
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（糖衣錠）

(2) 製剤の外観及び性状

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
			
	直径約 5.6mm 厚さ約 3.8mm 質量約 90mg		

(3) 識別コード

販売名	プラノバル配合錠
識別コード	AK376

識別コードは PTP シート表面に表示

(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

1) 有効成分（活性成分）の含量

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

2) 添加剤

販売名	プラノバル配合錠
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

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	60 ヲ月	PTP	規格内

加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40℃	6 ヲ月	PTP+アルミパック	規格内

苛酷試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃、85%RH	6 ヲ月	PTP	規格内
		シャーレ（開放）	1 ヲ月目で糖衣表面が溶け始めたが、定量値は変化なし

光安定性試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
直射日光下	6 ヲ月	無色ガラス瓶 （開栓）	規格内

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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 溶出規格への適合性

日本薬局方の溶出試験に従って、試験液に水、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、次の溶出規格に適合する。

溶出規格		結果
時間	溶出率	
45 分	70%以上	適合
45 分	70%以上	適合

(2) 溶出挙動の類似性

該当しない

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

プラノバール配合錠 : 210 錠 [21 錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

○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

2. 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]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈機能性子宮出血〉

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¹⁾。

〈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〉

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

<ノルゲストレル>

デソゲストレル、ノルエチンドロン、レボノルゲストレル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

<エチニルエストラジオール>

エストラジオール系薬剤：メストラノール、エストラジオールプロピオン酸

エストリオール系薬剤：エストリオール、エストリオールプロピオン酸エステル、
エストリオール-3-ベンゾエート-16,17-ジアセテート

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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²⁾(外国人データ)。

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³⁾。

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³⁾。

(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

1) 血中濃度

健康成人女性に ^{14}C 標識ノルゲストレル (NG) 4mg^{注)} 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⁴⁾ (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) 30 μg ^{注)} 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⁴⁾ (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。

(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) 薬物間相互作用

該当資料なし

<参考>

「VIII. 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

該当資料なし

(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）吸収部位

<ノルゲストレル>

ノルゲストレルは、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⁵⁾。

<エチニルエストラジオール>

エチニルエストラジオールは、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⁶⁾。

（2）吸収率

「Ⅶ. 4. (2) 吸収部位」の項参照

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

（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

<ノルゲストレル>

ノルゲストレルは、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⁵⁾。

<エチニルエストラジオール>

エチニルエストラジオールの分布容積は 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⁶⁾。

（6）血漿蛋白結合率

「Ⅶ. 4. (5) その他の組織への移行性」の項参照

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<ノルゲストレル>

ノルゲストレルは、16 β 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⁵⁾。

<エチニルエストラジオール>

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

<ノルゲストレル>

該当資料なし

<エチニルエストラジオール>

CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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) 排泄経路

<ノルゲストレル>

健康成人女性に¹⁴C標識ノルゲストレル（NG）4mg^注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⁴⁾（外国人データ）。

<エチニルエストラジオール>

健康成人男性に³H標識エチニルエストラジオール（EE）30 μ g^注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⁴⁾（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。

(2) 排泄率

「Ⅶ. 7. (1) 排泄経路」の項参照

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 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〕

（解説）

2.1 外国の疫学的調査の結果では類薬（経口避妊薬）の服用が静脈血栓症^{7),8)}、脳卒中⁹⁾⁻¹¹⁾、心筋梗塞^{12),13)}の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに類薬（経口避妊薬）の服用により血液凝固能の亢進や血液線溶系が抑制されるとの報告がある^{14),15)}。

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化を促すことがある。〕〔8.7 参照〕

（解説）

2.2 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殖を招くおそれがある。また、外国での疫学調査の結果、類薬（経口避妊薬）により乳癌¹⁶⁾及び子宮頸癌¹⁷⁾⁻²⁰⁾になる可能性が高くなるとの報告がある。

2.3 重篤な肝障害のある患者〔9.3.1 参照〕

（解説）

2.3 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²¹⁾。

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。〕

（解説）

2.4 類薬（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²²⁾。外国で 50 例の黄疸例を扱った研究においては、類薬（経口避妊薬）服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した 42 名の経産婦がおり、このうち 27 名（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²³⁾。

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。〕

(解説)

2.5 類薬（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²⁴⁾。

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。〕

(解説)

2.6 妊娠ヘルペスならびに妊娠中に全身性の皮疹を来した女性が類薬（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²⁵⁾。

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。〕

(解説)

2.9 外国においては類薬（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²⁶⁾。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²⁷⁾。さらに、類薬（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²⁸⁾。

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〕

(解説)

2.10 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。従って、本服用前に妊娠が確認されている場合には禁忌である。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こと。（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

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〕

(解説)

2.11 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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

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、本剤の投与の要否は、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]

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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)

8.1 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、適切な処置を行うこと。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こと^{29),30)}。

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

(解説)

8.2 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こと。

8.3 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）

8.3 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こと^{29),30)}。

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。

（解説）

8.4 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こと。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〕

（解説）

8.5 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

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³¹⁾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こと。

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〕

（解説）

8.6 類薬（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性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と報告されている³⁵⁾。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増加するとの報告がある³²⁾。「米国添付文書ガイダンス」では警告の項に次のように記載されている³³⁾。

「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、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。

〈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ヵ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〕

（解説）

8.7 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、類薬（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。

〈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。

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. 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〕

（解説）

9.1.1 子宮筋腫はエストロゲン依存性の良性腫瘍である。本剤に含まれるエストロゲンが子宮筋腫の発育を促進する可能性があることから記載した。

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〕

（解説）

9.1.2 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ことから、慎重な投与が必要である。

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]

(解説)

9.1.3 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、その子供に高率に乳癌が発症するといわれている³⁴⁾。また、現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘍が大部分を占めるのでその腫瘍の初発時期、症状を聞くことが重要であるとの報告がある³⁵⁾。

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。

(解説)

9.1.4 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来することが知られている³⁶⁾。一方、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤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³⁷⁾。

したがって、このような患者に本剤を投与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。

9.1.5 てんかん患者

症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

9.1.5 月経時の本症については、類薬（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³⁸⁾。

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。

(解説)

9.1.6 「米国添付文書ガイダンス」では、類薬（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³³⁾。類薬（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³⁹⁾。

9.1.7 40 歳以上の女性

症状が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]

(解説)

9.1.7 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。外国で類薬（経口避妊薬）を服用していない女性 10 万人あたりの心筋梗塞による死亡数は 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³⁴⁾。

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]

(解説)

9.1.8 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⁴⁰⁾ので、骨成長が終了していない可能性がある患者への投与には注意が必要である。

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。

(解説)

9.1.9 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^{41),42)}。
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⁴¹⁾。

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。

(解説)

9.1.10 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。黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤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⁴³⁾。

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。

(解説)

9.1.11 「米国添付文書ガイダンス」では、類薬（経口避妊薬）の使用により心筋梗塞、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、これらの疾患の罹患及び死亡のリスクは有意に高くなるとされている³³⁾。また、外国の類薬（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²⁷⁾。

(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を悪化させることがある。

(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来すことが知られている³⁶⁾。一方、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤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³⁷⁾。したがって、このような患者に本剤を投与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。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。

(解説)

9.3.1 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²¹⁾。

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

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。

(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。[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、児の成長後膣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、児の成長後膣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。

(解説)

9.5.1 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。従って、本服用前に妊娠が確認されている場合には禁忌である。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こと。

9.5.2 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、膣上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する報告がある^{44),45)}。

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、成長後膣上皮の悪性変性を認めたとの報告がある^{46),47)}。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

ヒトに 50 μ g 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⁴⁸⁾。

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^{49),50)}。

(7) 小児等

9.7 小児等

[9.1.8 参照]

(解説)

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.8 骨成長が終了していない可能性がある患者」の項参照

(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。
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増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。

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、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	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。
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。
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。

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）（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]

(2) その他の副作用

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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象 \ 時期	承認時までの調査	承認時以降の調査	計
調査施設数	6	56	62
調査症例数	64	601	665
副作用発現症例数	8	34	42
副作用発現件数	12	63	75
副作用発現症例率 (%)	12.5	5.66	6.32
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
肝臓	1 (1.56)	1 (0.17)	2 (0.30)
肝機能異常	1 (1.56)	1 (0.17)	2 (0.30)
長期連用		1 (0.17)	1 (0.15)
血栓		1 (0.17)	1 (0.15)
子宮		2 (0.33)	2 (0.30)
点状出血		2 (0.33)	2 (0.30)
乳房		1 (0.17)	1 (0.15)
乳房緊満感	1 (0.17)	1 (0.15)	
電解質代謝		4 (0.67)	4 (0.60)
浮腫		1 (0.17)	1 (0.15)
体重増加		3 (0.50)	3 (0.45)
消化器	9 (14.06)	41 (6.82)	50 (7.52)
悪心・嘔吐	6 (9.38)	27 (4.49)	33 (4.96)
食欲不振		7 (1.16)	7 (1.05)
胃痛	3 (4.69)	2 (0.33)	5 (0.75)
胃部不快感		5 (0.83)	5 (0.75)
精神神経系	1 (1.56)	8 (1.33)	9 (1.35)
頭痛	1 (1.56)	2 (0.33)	3 (0.45)
眠気		1 (0.17)	1 (0.15)
倦怠感		5 (0.83)	5 (0.75)
皮膚	1 (1.56)	1 (0.17)	2 (0.30)
鼻のかゆみ	1 (1.56)		1 (0.15)
にきび		1 (0.17)	1 (0.15)
その他		4 (0.67)	4 (0.60)
熱感		1 (0.17)	1 (0.15)
腰痛		1 (0.17)	1 (0.15)
四肢冷感		1 (0.17)	1 (0.15)
肩こり		1 (0.17)	1 (0.15)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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 シートの誤飲防止のため、PTP 製剤に共通の注意事項（平成 22 年 9 月 15 日付 医政総発 0915 第 2 号、薬食総発 0915 第 5 号、薬食安発 0915 第 1 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. その他の注意

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⁵¹⁾。

[5.参照]

(解説)

15.1.1 経口黄体・卵胞ホルモン配合剤共通の注意事項である。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、類薬（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¹⁴⁾。また、類薬（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^{33),52)}。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⁵³⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

ノルゲストレルは $ED_{50}=92\text{mg/kg}$ で催眠増強作用を、オキシトシンによって誘発された発情期と妊娠初期の摘出子宮の収縮に対して、用量依存的な抑制作用を示した。配合剤でも同様の効果が見られた^{54),55)}。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁶⁾

急性毒性

	投与法	LD ₅₀ (mg/kg)			
		ラット (SD 系)		マウス (ICR 系)	
ノルゲストレル ＋ エチニル エストラジオール ＝10：1		♂	♀	♂	♀
	p.o.	> 5000	> 5000	> 5500	> 5500
	s.c.	> 5000	> 5000	> 5500	ca. 5500
	i.p.	2500 (1692～3185)	2250 (1931～2621)	3100 (2656～3617)	3500 (3070～3990)

	投与法	LD ₅₀ (mg/kg)		中毒症状	
		マウス (MMRI 系)		投与後症状	剖検
ノルゲストレル ＋ エチニル エストラジオール ＝10：1		♂	♀		
	p.o.	> 2500	> 2500	不元気、無慾 状、虚脱感	生存動物： 一部に肝肥大、 肝鬱血、肝小灰 白色病巣 i.p.のみ肝葉間 癒着
	s.c.	> 2500	> 2500		死亡動物： 肺の鬱血性浮 腫
	i.p.	1500 (1300～1800)	1600 (1400～1800)		

(2) 反復投与毒性試験

慢性毒性

ラットに体重 kg 当たり、ノルゲストレル 500mg、エチニルエストラジオール 50mg の配合剤を 1 ヶ月間投与した結果、体重増加抑制、主にオスに性器萎縮、軽度のリンパ球減少が認められた。これらは一般的なエストロゲン及びプロゲステロン作用で認められる所見であった⁵⁷⁾。

ラットに体重 kg 当たり、ノルゲストレル 6mg、エチニルエストラジオール 0.6mg の配合剤を 1 年間経口投与した結果、体重増加抑制及び生殖器官、内分泌腺に対するエストロゲン・プロゲステロン作用に基づく変化が認められるのみであった⁵⁸⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラット及びマウスについて妊娠初期試験では 0.11mg/kg、器官形成期試験及び妊娠後期試験では 1.1mg/kg のノルゲストレル：エチニルエストラジオール（10：1）配合剤を規定の期間投与した結果、母動物及び胎児に重大な病的障害を起こすと考えられる結果は得られなかった⁵⁹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

薬物依存性試験

ラット及びマウスにおいて、ノルゲストレル及びエチニルエストラジオール配合剤によると考えられる薬物依存性に関する中枢神経作用は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：プラノバル配合錠

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：日本薬局方 ノルゲストレル

該当しない

日本薬局方 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：5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

(1) 患者向医薬品ガイド ：あり

(2) くすりのしおり ：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同 効 薬：該当なし

7. 国際誕生年月日

1965 年 4 月 22 日（インド）

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	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
プラノバル配合錠	2008 年 4 月 3 日	22000AMX01562	2008 年 6 月 20 日	1979 年 4 月 19 日
プラノバル (旧販売名)	1978 年 5 月 18 日	15300AMY00092	1979 年 4 月 19 日	1979 年 4 月 19 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

効能又は効果追加

1987 年 8 月 25 日：月経困難症

2022 年 3 月 18 日：生殖補助医療における調節卵胞刺激の開始時期の調整

効能又は及び効果変更

1989 年 5 月 11 日：卵巣機能不全（下線部の削除：卵巣機能不全による不妊症）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価

通知年月日：1989 年 3 月 1 日

再評価結果：薬事法第 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。

(承認事項に変更なし)

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬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 (9 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
プラノバル配合錠	2482005F1041	2482005F1041	105412501	620007058
プラノバル (旧販売名)	2482005F1033	—	—	—

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 古谷 博他:臨床評価.1978;6(1):15-28
- 2) Swyer,G.I.M.et al.:J.Reprod.Fertil.1968;5(Suppl. 5):63-68 (PMID:4108063)
- 3) Edgren,R.A.et al.:Steroid.1963;2(3):319-335
- 4) Kolb,K,H.et al.:未発表
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書.廣川書店;2016.C3824-3827
- 6) 第十七改正日本薬局方解説書.廣川書店;2016.C865-868
- 7) WHO. Lancet.1995; 346:1575-1582(PMID:7500748)
- 8) Spitzer WO, et al.:BMJ.1996;312:83-88(PMID:8555935)
- 9) WHO. Lancet.1996;348:98-505(PMID:8757151)
- 10) WHO. Lancet.1996;348:505-510(PMID:8757152)
- 11) Petitti DB, et al.:N Engl J Med.1996;335(1):8-15(PMID:8637557)
- 12) WHO. Lancet.1997;349:1202-1209(PMID:9130941)
- 13) Lewis MA, et al.:Contraception.1997; 56(3):129-140(PMID:9347202)
- 14) WHO Special Program of Research. Br J Obstet Gynaecol.1991; 98(11):1117-1128 (PMID:1760424)
- 15) Jespersen J, et al.:Am J Obstet Gynecol.1990;163(1 Pt 2):396-403(PMID:2196812)
- 16) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet.1996;347:1713-1727 (PMID:8656904)
- 17) WHO. Int J Cancer.1993;55:228-236(PMID:8370621)
- 18) Ursin G, et al.:Lancet.1994;344:1390-1394(PMID:7968074)
- 19) Ye Z, et al.:Int J Epidemiol.1995;24(1):19-26(PMID:7797343)
- 20) Thomas DB, et al.:Am J Epidemiol.1996;144:281-289(PMID:8686697)
- 21) 厚生省医薬品副作用情報.1977; No.28:33-35
- 22) Drill VA, Am J Obstet Gynecol.1974;119:165-174(PMID:4595936)
- 23) Orellana-Alcalde JM, et al.:Lancet.1966;288:1278-1280(PMID:4163418)
- 24) Jorge A, et al.:Rev Bras Oto-Rino-Laringol.1975;41: 46-50
- 25) Koide SS, et al.:J Reprod Med.1975;15:214-224(PMID:1104827)
- 26) Crook D, et al.:Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1612-1620(PMID:3287933)
- 27) Fisch, I. R. et al.:JAMA.1977;237:2499-2503(PMID:576962)
- 28) 高木繁夫ほか:総合臨牀 1985; 34: 1115-1119
- 29) 臨床血栓止血学.櫻川信男ほか編,医歯薬出版,1994:231-236
- 30) 大熊稔:病態血液学 南江堂, 1978:477-482
- 31) 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
- 32) Stadel BV, N Engl J Med.1981;305: 672-677(PMID:7022211)
- 33) Corfman PA, Contraception.1988;37:433-455(PMID:3044694)

- 34) Jain AK, Studies in Family Planning.1977;8:50-54(PMID:850926)
- 35) 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
- 36) Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth Edition,1977:176-182,1450-1457
- 37) 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
- 38) Zimmerman AW, Neurol Clin.1986;4:853-861(PMID:3540587)
- 39) Godsland IF, et al.:J Clin Endocrinol Metab.1992;74:64-70(PMID:1530790)
- 40) 吉本雅昭他:ホルモンと臨床.1996;44:597-605
- 41) 二宮涼子他:臨床皮膚科.1994;48:281-283
- 42) 隆旗謙一他:最新医学.1980;35:2522-2527
- 43) Burckhardt P, et al. Hormone Res.1975;6:321-328(PMID:820624)
- 44) 安田佳子他:医学のあゆみ.1976;98:537-538
- 45) 安田佳子他:医学のあゆみ.1976;99:611-612
- 46) Takasugi N, et al.:J Natl Cancer Inst.1964;33:855-865(PMID:14231158)
- 47) 守隆夫:医学のあゆみ.1975;95:599-602
- 48) Nilsson S, et al.:Contraception.1978;17:131-139(PMID:630883)
- 49) Wong YK, et al.:Br Med J,1971;4:403-404(PMID:5166361)
- 50) Madhavapeddi R, et al.:Contraception.1985;32:437-443(PMID:4085247)
- 51) Farquhar, C. et al.:Cochrane Database Syst.Rev.2017;5(5):CD006109 (PMID:28540977)
- 52) Rooks JB, et al.:JAMA.1979;242:644-648.(PMID:221698)
- 53) Mays ET, et al.:Semin Liver Dis.1984;4:147-157(PMID:6087460)
- 54) Edgren R. A. et al.: J Reprod Fert.1968;(Suppl. 5):13-45(PMID:6087460)
- 55) 西村 毅他:薬物療法.1972;5(4):657-662
- 56) 江角吉造他:薬物療法.1976;9(7):1119-1128
- 57) 江角吉造他:薬物療法.1971;4(2):267-284
- 58) 江角吉造他:薬物療法.1971;4(2):237-239
- 59) 江角吉造他:薬物療法.1976;9(6):947-952

2. その他の参考文献

- 1) 本多 啓他:産婦人科の世界.1975;27(2):183-187
- 2) 石原貞尚他:薬物療法.1976;9(1):105-111
- 3) 唐沢陽介他:臨床評価.1976;4(3):459-476
- 4) 坪井照夫他:薬物療法.1970;3(9):1629-1632
- 5) 飯沼博朗他:産科と婦人科.1972;39(6):827-830
- 6) 的埜 中他:薬物療法.1970;3(12):2293-2295
- 7) 鎌田昌平他:臨床と研究.1971;48(1):254-256
- 8) 伊藤 巖他:診療と新薬.1971;8(1):201-204
- 9) 岩本和雄:薬物療法.1971;4(6):947-151
- 10) 木村好秀:薬物療法.1972;5(7):1457-1465
- 11) 木村好秀:薬物療法.1972;5(10):2169-2194
- 12) 古屋鞆彦:薬物療法.1972;5(9):2057-2067

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし