

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

月経困難症治療剤

フリウェル[®] 配合錠 LD「サワイ」
フリウェル[®] 配合錠 ULD「サワイ」FREWELL[®] Combination Tablets [SAWAI]

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	配合錠LD: 1錠中日局ノルエチステロン1mg、日局エチニルエストラジオール0.035mg含有 配合錠ULD: 1錠中日局ノルエチステロン1mg、日局エチニルエストラジオール0.02mg含有
一般名	和名: ノルエチステロン(JAN) 洋名: Norethisterone(JAN) 和名: エチニルエストラジオール(JAN) 洋名: Ethinylestradiol(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2017年8月15日(配合錠LD) 2018年8月15日(配合錠ULD) 薬価基準収載年月日: 2018年12月14日 発売年月日: 2018年12月14日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元: 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL: 0120-381-999、FAX: 06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト: https://med.sawai.co.jp/

本IFは2023年3月改訂の電子添文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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

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

IF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。IF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IF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、IF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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	30
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	30
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	34
1. 販売名	3	8. 副作用	36
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	37
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	38
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	38
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	39
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	39
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	40
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	40
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	40
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	40
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	40
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	40
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	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	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	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	41
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	41
9. 溶出性	12	11. 再審査期間	41
10. 容器・包装	17	12. 投薬期間制限に関する情報	41
11. 別途提供される資材類	17	13. 各種コード	41
12. その他	17	14. 保険給付上の注意	41
V. 治療に関する項目	18	XI. 文献	42
1. 効能又は効果	18	1. 引用文献	42
2. 効能又は効果に関連する注意	18	2. その他の参考文献	42
3. 用法及び用量	18	XII. 参考資料	43
4. 用法及び用量に関連する注意	18	1. 主な外国での発売状況	43
5. 臨床成績	19	2. 海外における臨床支援情報	43
VI. 薬効薬理に関する項目	22	XIII. 備考	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	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	44
2. 薬理作用	22	2. その他の関連資料	44
VII. 薬物動態に関する項目	23		
1. 血中濃度の推移	23		
2. 薬物速度論的パラメータ	26		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	27		
4. 吸収	27		
5. 分布	27		
6. 代謝	28		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	28		
9. 透析等による除去率	28		
10. 特定の背景を有する患者	28		
11. その他	29		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フリウエル配合錠LD/配合錠ULD「サワイ」は、日局ノルエチステロン、日局エチニルエストラジオールを含有する月経困難症治療剤である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	フリウエル配合錠LD	フリウエル配合錠ULD
承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号	
承認	2017年8月	2018年8月
上市	2018年12月	

2022年12月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果が追加承認された。(X. -9. 参照)

2. 製品の治療学的特性

- 1) ノルエチステロン・エチニルエストラジオールは、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、プロスタグランジンの産生を抑制し、子宮平滑筋収縮等による疼痛を緩和すると考えられる。(VI. -2. 参照)¹⁾
- 2) ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、配合製剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、配合製剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。(VI. -2. 参照)²⁾
- 3) 重大な副作用として、血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)、アナフィラキシーが報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) GS1コードを表示した「1シート1ピロー」包装である。
- 2) 糊不使用の台紙を使用し、PTPシートの脱着及び分別廃棄が可能である(台紙は個装箱に封入)。
- 3) 患者さんの持ち運びを考慮した台紙設計にしている。

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材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

(2023年7月19日時点)

I. 概要に関する項目

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

フリウエル®配合錠LD「サワイ」

フリウエル®配合錠ULD「サワイ」

2) 洋名

FREWELL® Combination Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録された配合剤の統一ブランド名称。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ノルエチステロン(JAN)

エチニルエストラジオール(JAN)

2) 洋名(命名法)

Norethisterone(JAN、INN)

Ethinylestradiol(JAN、INN)

3) ステム(stem)

ノルエチステロン

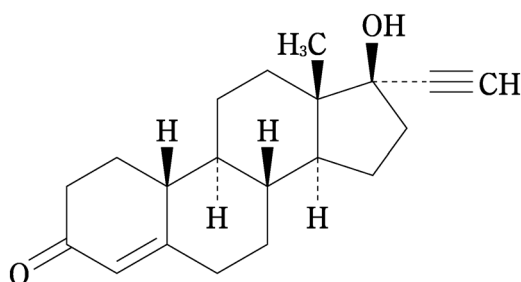
—ster— : androgens/anabolic steroids

エチニルエストラジオール

estr : estrogens

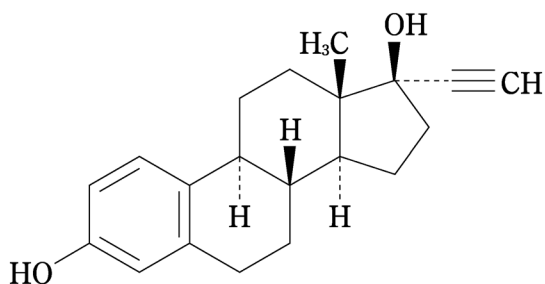
3. 構造式又は示性式

ノルエチステロン



II. 名称に関する項目

エチニルエストラジオール



4. 分子式及び分子量

ノルエチステロン

分子式 : $C_{20}H_{26}O_2$

分子量 : 298.42

エチニルエストラジオール

分子式 : $C_{20}H_{24}O_2$

分子量 : 296.40

5. 化学名(命名法)又は本質

ノルエチステロン

17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

ノルエチステロン

白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

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

ノルエチステロン

エタノール(95)、アセトン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。

溶解度(37℃)³⁾ : 0.5%ポリソルベート80添加

pH1.2 : 0.021mg/mL、pH4.0 : 0.023mg/mL、pH6.8 : 0.021mg/mL、

水 : 0.020mg/mL

0.8%ラウリル硫酸ナトリウム添加

pH1.2 : 0.35mg/mL、pH4.0 : 0.45mg/mL、pH6.8 : 0.39mg/mL、水 : 0.48mg/mL

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

ノルエチステロン

乾燥減量 : 0.5%以下(0.5g、減圧、シリカゲル、4時間)

エチニルエストラジオール

乾燥減量 : 0.5%以下(0.5g、減圧、酸化リン(V)、4時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ノルエチステロン

融点 : 203～209℃

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

ノルエチステロン

解離基を持たない。³⁾

6) 分配係数

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

7) その他の主な示性値

ノルエチステロン

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-32 \sim -37^\circ$ (乾燥後、0.25g、アセトン、25mL、100mm)

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

ノルエチステロン

光によって変化する。

液性(pH)³⁾ : pH1.2、4.0及び6.8において、25℃で24時間、37℃で6時間は安定である(0.8%ラウリル硫酸ナトリウム添加)。

水³⁾ : 25℃で24時間、37℃で6時間は安定である(0.8%ラウリル硫酸ナトリウム添加)。

エチニルエストラジオール

保存条件 : 遮光して保存する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

ノルエチステロン

日局「ノルエチステロン」の確認試験に準ずる。

- 1) 不飽和ステロイドに対する硫酸反応
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法

エチニルエストラジオール

日局「エチニルエストラジオール」の確認試験に準ずる。

- 1) ステロイドのエタノール硫酸呈色反応
- 2) 安息香酸エチニルエストラジオールの融点

<定量法>

ノルエチステロン

日局「ノルエチステロン」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

エチニルエストラジオール

日局「エチニルエストラジオール」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

フリウエル配合錠LD「サワイ」：素錠

フリウエル配合錠ULD「サワイ」：素錠

2) 製剤の外観及び性状

品名	フリウエル配合錠LD「サワイ」	フリウエル配合錠ULD「サワイ」
外形		
性状	白色	
直径(mm)	6.5	6.5
厚さ(mm)	2.2	2.2
重量(mg)	約100	約100
識別コード	SW-F LD	SW-F ULD

3) 識別コード

●フリウエル配合錠LD「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW-F LD

●フリウエル配合錠ULD「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW-F ULD

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

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

品名	フリウエル配合錠LD「サワイ」	フリウエル配合錠ULD「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局ノルエチステロン 1 mg 日局エチニルエストラジオール 0.035mg	日局ノルエチステロン 1 mg 日局エチニルエストラジオール 0.02mg
添加剤	ステアリン酸Mg、乳糖、部分アルファー化デンプン	

IV. 製剤に関する項目

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

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

●フリウエル配合錠LD「サワイ」

1) 加速試験⁴⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

		イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヵ月
性状		白色の素錠	同左
確認試験		規格に適合	同左
純度試験		規格に適合	同左
含量均一性試験		規格に適合	同左
溶出試験		規格に適合	同左
定量試験※	ノルエチステロン	97.1	97.2
	エチニルエストラジオール	99.9	101.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁵⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
17503	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・硬度*(5錠の平均値)・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*	
					NET	EE
イニシャル	白色の素錠	71.0	適合	適合	100.0	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 72.4	変化なし	変化なし	変化なし 97.7	変化なし 99.3
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 67.6	変化なし	変化なし	変化なし 97.8	変化なし 100.2
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 73.4	変化なし	変化なし	変化なし 98.3	変化なし 98.0
光	30万lx・hr	変化なし 69.0	変化あり (規格外)	変化なし	変化なし 98.2	変化あり (規格内) 94.9
	60万lx・hr	変化なし 76.2	変化あり (規格外)	変化なし	変化なし 97.6	変化あり (規格外) 92.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

NET：ノルエチステロン

EE：エチニルエストラジオール

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁶⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
17503	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・硬度*(5錠の平均値)・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※	
					NET	EE
イニシャル	白色の素錠	71.0	適合	適合	100.0	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 74.2	変化なし	変化なし	変化なし 100.1	変化なし 99.7
光(120万lx・hr)	変化なし	変化なし 71.8	変化なし	変化なし	変化なし 99.5	変化なし 97.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)
NET：ノルエチステロン
EE：エチニルエストラジオール

●フリウェル配合錠ULD「サワイ」

1) 加速試験⁷⁾

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。
その結果、規格に適合した。

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

		イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状		白色の素錠	同左
確認試験		規格に適合	同左
純度試験		規格に適合	同左
含量均一性試験		規格に適合	同左
溶出試験		規格に適合	同左
定量試験※	ノルエチステロン	98.8	98.9
	エチニルエストラジオール	99.8	99.7

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁸⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
6131	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・硬度*(5錠の平均値)・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度 (N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*	
						NET	EE
イニシャル		白色の素錠	75.4	適合	適合	100.0	100.0
温度 (3 ヶ月)		変化なし	変化なし 75.8	変化なし	変化なし	変化なし 98.6	変化なし 100.6
湿度 (3 ヶ月)		変化なし	変化なし 68.8	変化なし	変化なし	変化なし 99.0	変化なし 100.9
室温 (3 ヶ月)		変化なし	変化なし 68.4	変化なし	変化なし	変化なし 98.0	変化なし 98.8
光	30万 lx・hr	変化なし	変化なし 62.8	変化なし	変化なし	変化なし 99.6	変化あり (規格外) 95.9
	60万 lx・hr	変化なし	変化なし 69.6	変化あり (規格外)	変化なし	変化なし 98.5	変化あり (規格外) 92.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

NET：ノルエチステロン

EE：エチニルエストラジオール

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁹⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
6131	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・硬度*(5錠の平均値)・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度 (N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*	
						NET	EE
イニシャル		白色の素錠	75.4	適合	適合	100.0	100.0
室温 (6 ヶ月)		変化なし	変化なし 79.8	変化なし	変化なし	変化なし 100.6	変化なし 100.0
光 (120万 lx・hr)		変化なし	変化なし 66.6	変化なし	変化なし	変化なし 100.0	変化なし 97.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

NET：ノルエチステロン

EE：エチニルエストラジオール

IV. 製剤に関する項目

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

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

<溶出挙動における同等性及び類似性>

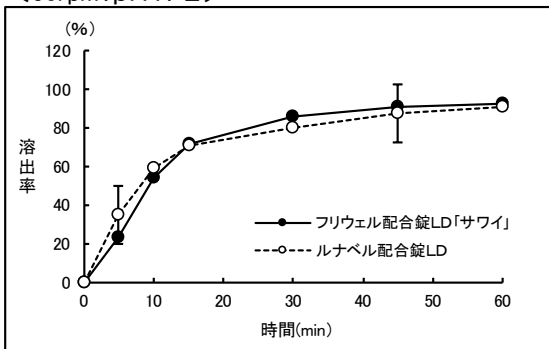
●フリウエル配合錠LD「サワイ」¹⁰⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号		
試験条件	パドル法	ノルエチステロン	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、 100rpm(pH5.0)
		エチニルエストラジオール	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、 100rpm(pH5.0)
試験回数	12 ベッセル		
試験製剤	フリウエル配合錠LD「サワイ」		
標準製剤	ルナベル配合錠LD		

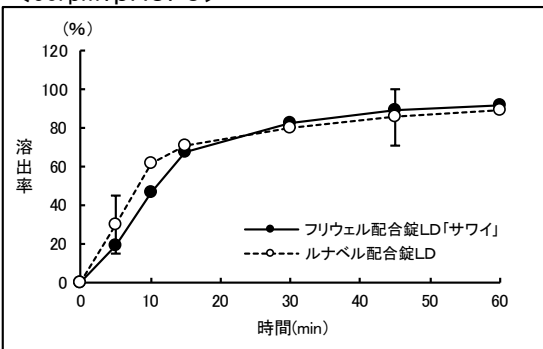
<p>結果及び 考察</p>	<p>ノルエチステロン <50rpm : pH1. 2> 標準製剤の平均溶出率が 40% (5 分) 及び 85% (45 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm : pH5. 0> 標準製剤の平均溶出率が 40% (5 分) 及び 85% (45 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm : pH6. 8> f 2 関数の値が 42 以上であった。 <50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が 60% (10 分) 及び 85% (30 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <100rpm : pH5. 0> 標準製剤の平均溶出率が 60% (10 分) 及び 85% (30 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 エチニルエストラジオール <50rpm : pH1. 2> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 <50rpm : pH5. 0> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 <50rpm : pH6. 8> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 <100rpm : pH5. 0> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>
--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ノルエチステロン

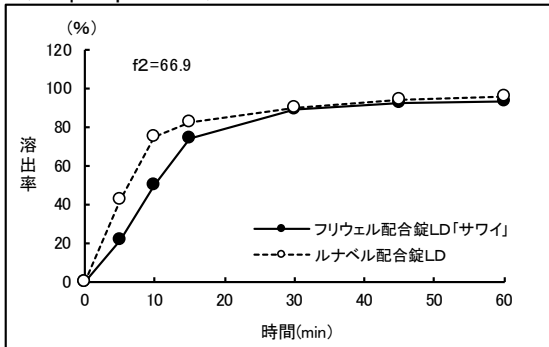
<50rpm : pH1. 2>



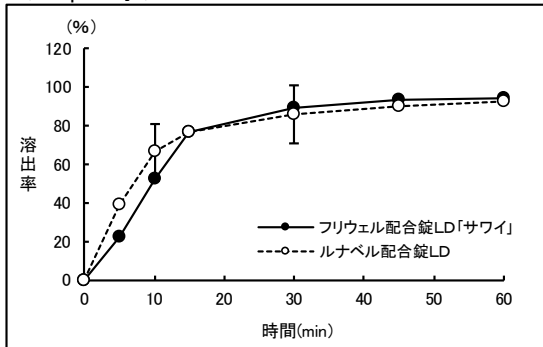
<50rpm : pH5. 0>



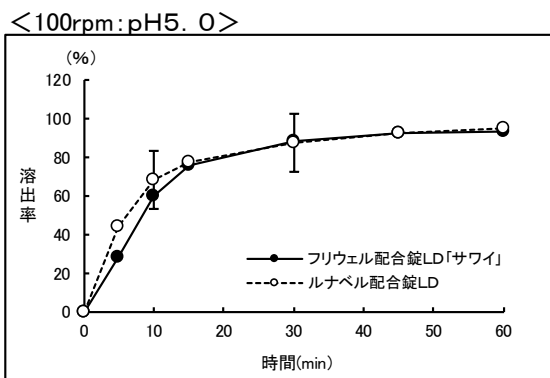
<50rpm : pH6. 8>



<50rpm : 水>

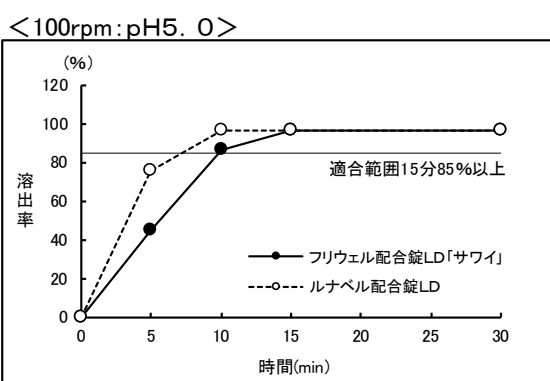
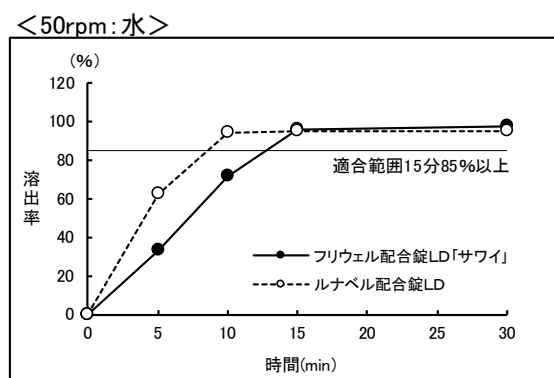
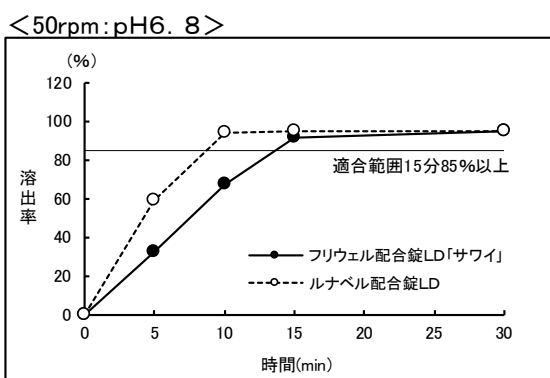
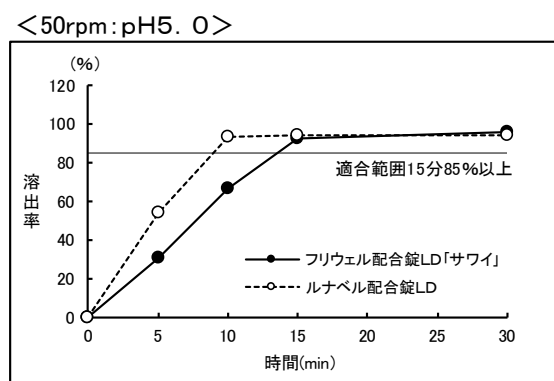
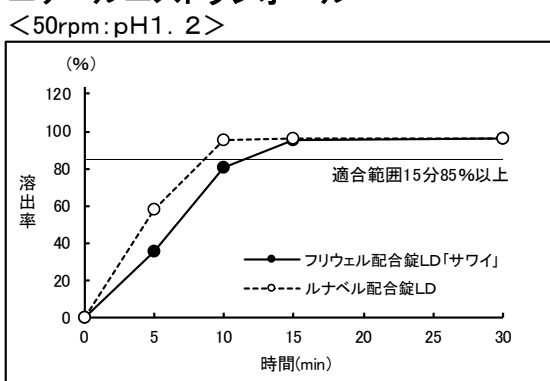


IV. 製剤に関する項目



(I : 判定基準の適合範囲)

エチニルエストラジオール



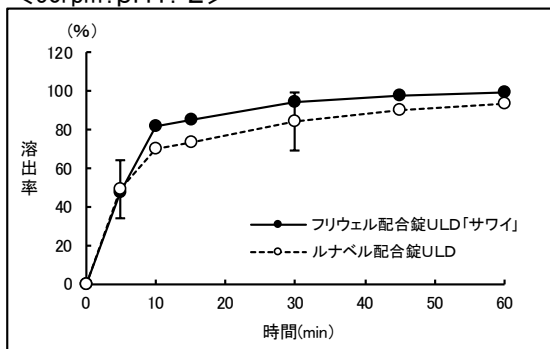
●フリウエル配合錠ULD「サワイ」¹¹⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第10号		
試験条件	パドル法	ノルエチステロン	50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水)、 100rpm (pH4.0)
		エチニルエストラジオール	50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水)、 100rpm (pH4.0)
試験回数	12 ベッセル		

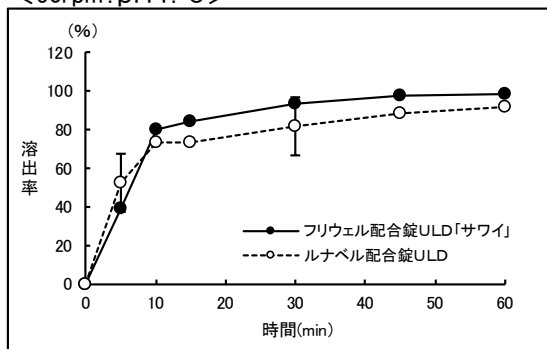
試験製剤	フリウェル配合錠ULD「サワイ」
標準製剤	ルナベル配合錠ULD
結果及び考察	<p>ノルエチステロン</p> <p><50rpm : pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が 40% (5分) 及び 85% (30分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH4.0> 標準製剤の平均溶出率が 40% (5分) 及び 85% (30分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : 水> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><100rpm : pH4.0> 標準製剤の平均溶出率が 60% (5分) 及び 85% (15分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>エチニルエストラジオール</p> <p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : pH4.0> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : pH6.8> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : 水> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p><100rpm : pH4.0> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>

ノルエチステロン

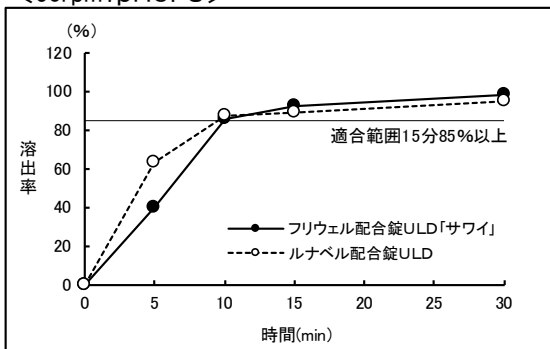
<50rpm:pH1.2>



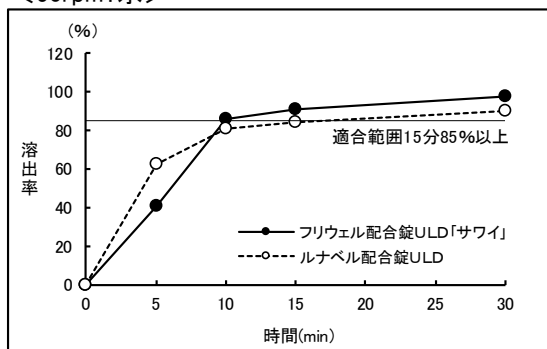
<50rpm:pH4.0>



<50rpm:pH6.8>

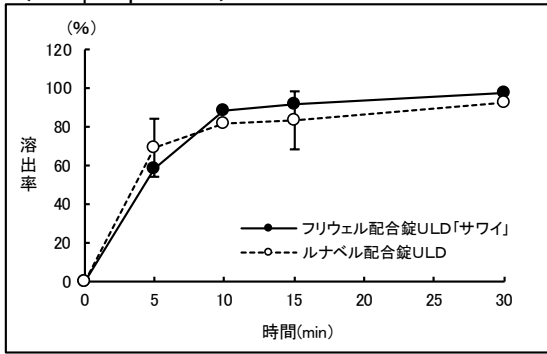


<50rpm:水>



IV. 製剤に関する項目

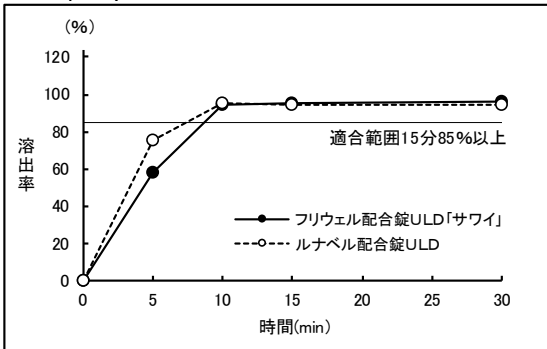
<100rpm:pH4.0>



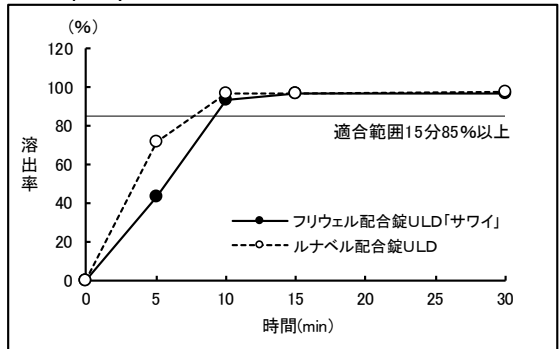
(I : 判定基準の適合範囲)

エチニルエストラジオール

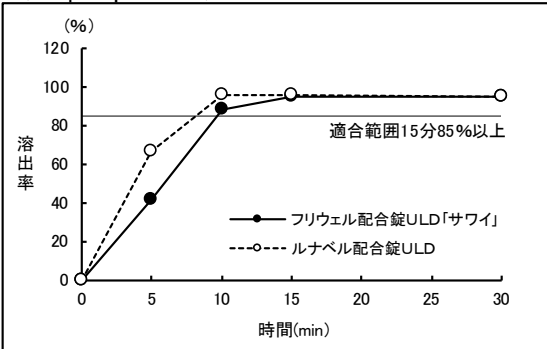
<50rpm:pH1.2>



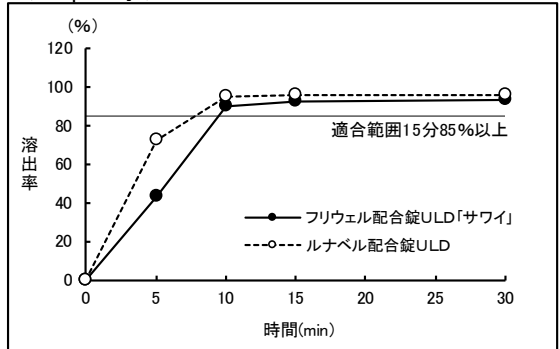
<50rpm:pH4.0>



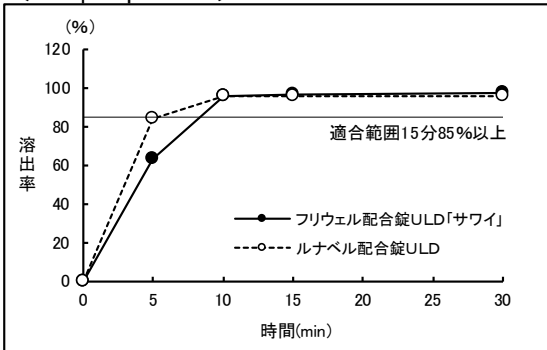
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH4.0>



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

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

〈フリウエル配合錠LD「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り] : 63錠(21錠×3)

〈フリウエル配合錠ULD「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り] : 63錠(21錠×3)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

●フリウエル配合錠LD「サワイ」

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム

●フリウエル配合錠ULD「サワイ」

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム

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

4. 効能又は効果

- 月経困難症
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

2. 効能又は効果に関連する注意

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、本剤を含む低用量卵胞ホルモン・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を考慮して慎重に判断すること。[15. 1. 6 参照]

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈月経困難症〉

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。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

1日1錠を毎日一定の時刻に、通常、14～21日間経口投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 毎日一定の時刻に服用させること。
- 7.2 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。
- 7.3 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールとおりに服用を継続すること。

〈月経困難症〉

- 7.4 初めて服用させる場合、原則として月経第1～5日目に服用を開始させること。
- 7.5 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に画像診断及び臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態に十分注意すること。

7.6 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠ULDのエチニルエストラジオールの用量はノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠LDより低用量であり、臨床試験においてノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠LDと比較して不正性器出血の発現率が高いことを踏まえ、症状や治療目標に応じて治療薬を選択すること。[11.2 参照]

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

〈月経困難症、ノルエチステロン 1 mg・エチニルエストラジオール0.035mg配合製剤(LD配合製剤)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

子宮内膜症に伴う月経困難症患者(LD配合製剤群：21～44歳、平均31.7歳、プラセボ群：20～48歳、平均31.5歳)を対象とした4周期投与のプラセボ対照比較試験において、LD配合製剤は月経困難症スコア合計^{注)}の変化量でプラセボに対して有意差(2標本t検定：p<0.0001)が認められた。

	投与前 (-1周期)	最終観察周期 (4周期投与後又は中止時)
LD配合製剤	4.4±1.12 (n=49)	2.4±1.43 (n=49)
プラセボ	4.3±1.02 (n=47)	3.7±1.27 (n=47)

(平均値±標準偏差)

副作用の発現頻度はLD配合製剤群80.0%(40/50例)、プラセボ群67.3%(33/49例)であった。LD配合製剤群の主な副作用(10%以上)は、不正性器出血60.0%(30例)、悪心24.0%(12例)、希発月経20.0%(10例)、頭痛14.0%(7例)、乳房不快感10.0%(5例)であった^{12,13)}。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

機能性月経困難症患者(20～44歳、LD配合製剤群：平均29.1歳、プラセボ群：平均29.2歳)を対象とした4周期投与のプラセボ対照比較試験において、LD配合製剤は月経困難症スコア合計^{注)}の変化量でプラセボに対して有意差(2標本t検定：p<0.001)が認められた¹⁴⁾。

	投与前 (-1周期)	最終観察周期 (4周期投与後又は中止時)
LD配合製剤	3.8±0.94 (n=52)	1.2±1.26 (n=52)
プラセボ	3.6±0.71 (n=55)	2.2±1.43 (n=55)

(平均値±標準偏差)

V. 治療に関する項目

〈月経困難症、ノルエチステロン1mg・エチニルエストラジオール0.02mg配合製剤(ULD配合製剤)〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

月経困難症患者(ULD配合製剤群：17～50歳、平均32.4歳、プラセボ群：20～48歳、平均30.4歳)を対象とした4周期投与のプラセボ対照比較試験において、ULD配合製剤は月経困難症スコア合計^(注)の変化量でプラセボに対して有意差(2標本t検定：p<0.001)が認められた。

	投与前 (-1周期)	最終観察周期 (4周期投与後又は中止時)
ULD配合製剤	4.1±1.00 (n=105)	1.8±1.57 (n=105)
プラセボ	4.2±0.95 (n=54)	2.9±1.55 (n=54)

(平均値±標準偏差)

副作用の発現頻度は、ULD配合製剤群89.7% (96/107例)、プラセボ群57.4% (31/54例)であった。ULD配合製剤群の主な副作用(10%以上)は、不正性器出血70.1% (75例)、希発月経22.4% (24例)、頭痛12.1% (13例)、下腹部痛10.3% (11例)であった⁽¹⁵⁾。

注)月経困難症スコア合計(月経困難症の程度+鎮痛薬の使用)

	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事(学業・家事)に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす	2
	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

(2) 安全性試験

〈月経困難症、ノルエチステロン1mg・エチニルエストラジオール0.035mg配合製剤(LD配合製剤)〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

子宮内膜症に伴う月経困難症患者(18～45歳、平均30.6歳)を対象とした、LD配合製剤13周期投与の長期投与試験における月経困難症スコア合計^(注)の推移は以下のとおりであった。

投与前 (-1周期)	1周期 投与後	3周期 投与後	6周期 投与後	9周期 投与後	13周期 投与後
4.3±0.99 (n=123)	2.7±1.90 (n=123)	2.1±1.67 (n=121)	1.8±1.61 (n=115)	1.5±1.64 (n=107)	1.5±1.64 (n=107)

(平均値±標準偏差)

副作用の発現頻度は89.1% (114/128例)であった。主な副作用(10%以上)は不正性器出血59.4% (76例)、悪心25.8% (33例)、頭痛15.6% (20例)、希発月経12.5% (16例)、上腹部痛11.7% (15例)であった^(16,17)。

〈月経困難症、ノルエチステロン1mg・エチニルエストラジオール0.02mg配合製剤(ULD配合製剤)〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

子宮内膜症に伴う月経困難症患者(20～47歳、平均33.2歳)を対象としたULD配合製剤13周期投与の長期投与試験において、月経困難症に対する効果はULD配合製剤投与期間中持続することが確認された。また、副作用の発現率は低下傾向を示し、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

副作用の発現頻度は98.6% (145/147例)であった。主な副作用(10%以上)は、不正性器出血89.1% (131例)、希発月経45.6% (67例)、頭痛21.1% (31例)、月経過多16.3% (24例)、過少月経15.0% (22例)、悪心14.3% (21例)、頻発月経12.9% (19例)であった⁽¹⁸⁾。

注) 月経困難症スコア合計(月経困難症の程度+鎮痛薬の使用)			
	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事(学業・家事)に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす	2
	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

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

黄体ホルモン作用／卵胞ホルモン作用：ドロスピレノン／エチニルエストラジオール ベータ
デクス、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール¹⁹⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序18.1 作用機序

〈月経困難症〉

18.1.1 ノルエチステロン・エチニルエストラジオールは、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、プロスタグランジンの産生を抑制し、子宮平滑筋収縮等による疼痛を緩和すると考えられる¹⁾。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

18.1.2 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、配合製剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、配合製剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる²⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 排卵抑制作用

健康成人女性(14例)にノルエチステロン1mg及びエチニルエストラジオール(0.035mg又は0.02mg)配合製剤を1日1回1錠21日間投与した時、いずれもエストラジオール及びプロゲステロンの分泌抑制が認められた²⁰⁾。

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

16.1 血中濃度

〈ノルエチステロン 1mg・エチニルエストラジオール0.035mg配合製剤(LD配合製剤)〉

16.1.1 単回経口投与

健康成人女性29例へのLD配合製剤(ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.035mg)単回経口投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった²¹⁾。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
ノルエチステロン	12.4±4.4	1.7±1.0	6.8±1.1	75.2±34.1
エチニルエストラジオール	0.094±0.031	1.4±0.5	9.3±3.7	0.923±0.357

(n=29、平均値±標準偏差)

16.1.2 反復経口投与

健康成人女性9例にLD配合製剤と同一成分・含量の薬剤を21日間反復経口投与した場合の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった²²⁾。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
ノルエチステロン	22.4±11.1	2.6±3.7	9.7±2.2	175.7±51.3
エチニルエストラジオール	0.172±0.052	1.3±1.0	12.5±2.7	1.999±0.455

(n=9、平均値±標準偏差)

〈ノルエチステロン 1mg・エチニルエストラジオール0.02mg配合製剤(ULD配合製剤)〉

16.1.3 単回経口投与

健康成人女性12例へのULD配合製剤(ノルエチステロン 1mg、エチニルエストラジオール 0.02mg)単回経口投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった²³⁾。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
ノルエチステロン	12.5±6.2	1.8±0.8	7.4±1.9	69.2±36.3
エチニルエストラジオール	0.056±0.017	1.5±0.4	5.5±2.2	0.368±0.171

(n=12、平均値±標準偏差)

16.1.4 反復経口投与

ノルエチステロン、エチニルエストラジオールともに投与4日目から定常状態に達すると考えられる²⁴⁾。

〈生物学的同等性試験〉

●フリウエル配合錠LD「サワイ」^{25, 26)}

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48hr
休薬期間	7日間以上
測定方法	LC/MS法
試験製剤	フリウエル配合錠LD「サワイ」
標準製剤	ルナベル配合錠LD

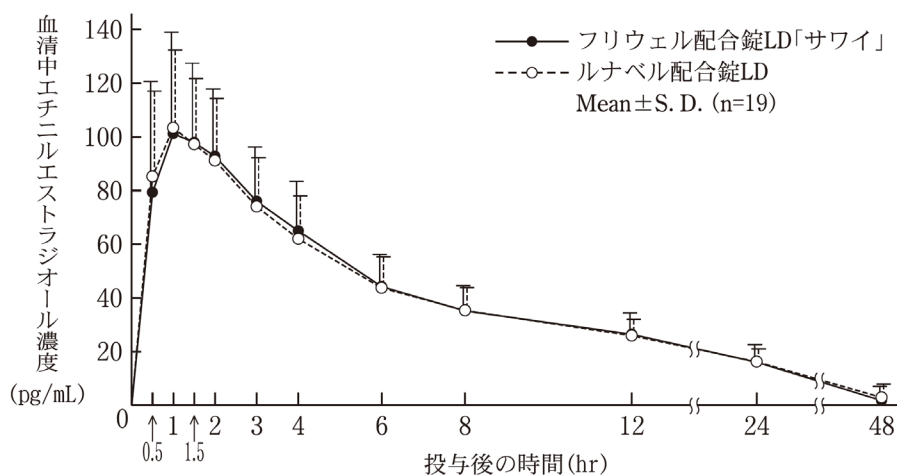
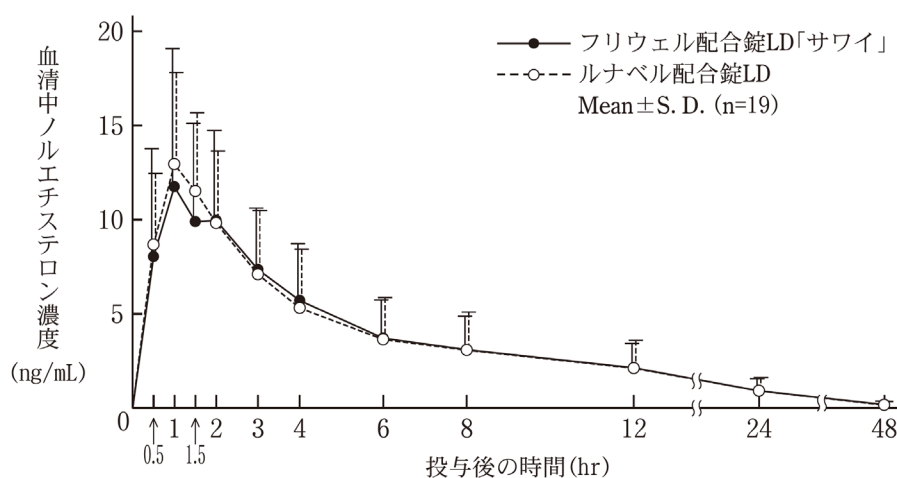
VII. 薬物動態に関する項目

フリウエル配合錠LD「サワイ」とルナベル配合錠LDを閉経後健康女性にそれぞれ1錠(ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール0.035mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
ノルエチステロン	フリウエル配合錠LD「サワイ」	14.22±5.99	1.7±0.9	9.1±2.6	90.47±48.30
	ルナベル配合錠LD	13.76±4.30	1.2±0.5	9.4±2.2	90.30±50.70
エチニルエストラジオール	フリウエル配合錠LD「サワイ」	0.107±0.034	1.4±0.8	15.8±5.7	1.096±0.339
	ルナベル配合錠LD	0.106±0.029	1.1±0.3	16.7±4.9	1.105±0.286

(Mean±S.D.)



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
ノルエチステロン	AUC _t	log(0.98)	log(0.91)～log(1.05)
	Cmax	log(1.01)	log(0.90)～log(1.13)
エチニルエスト ラジオール	AUC _t	log(0.98)	log(0.93)～log(1.03)
	Cmax	log(1.00)	log(0.94)～log(1.06)

●フリウエル配合錠ULD「サワイ」^{27,28)}

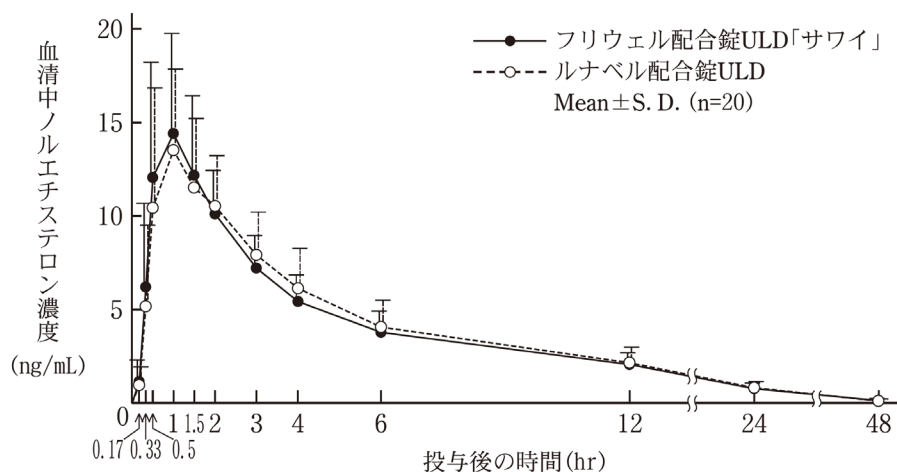
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	フリウエル配合錠ULD「サワイ」
標準製剤	ルナベル配合錠ULD

フリウエル配合錠ULD「サワイ」とルナベル配合錠ULDを閉経後健康女性にそれぞれ1錠(ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール0.02mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

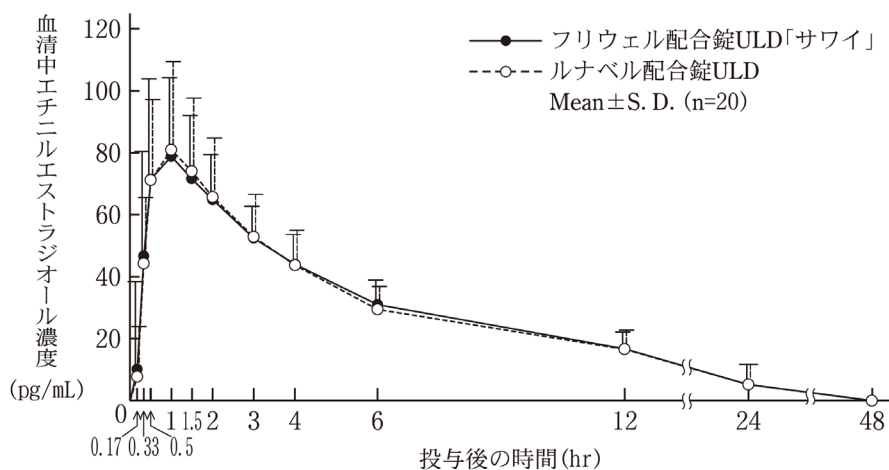
各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ノルエチステロン	フリウエル配合錠ULD「サワイ」	16.08±4.96	1.2±0.7	9.1±2.2	90.50±24.34
	ルナベル配合錠ULD	14.60±5.07	1.3±0.8	8.9±2.2	93.78±30.22
エラジニル エスト	フリウエル配合錠ULD「サワイ」	0.086±0.028	1.0±0.6	8.1±3.6	0.642±0.242
	ルナベル配合錠ULD	0.083±0.028	1.0±0.3	8.3±3.6	0.637±0.260

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
ノルエチステロン	AUC _t	log (0.97)	log (0.93) ~ log (1.02)
	Cmax	log (1.11)	log (1.02) ~ log (1.21)
エチニルエスト ラジオール	AUC _t	log (1.02)	log (0.95) ~ log (1.09)
	Cmax	log (1.05)	log (0.94) ~ log (1.17)

血清中濃度ならびにAUC_t、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 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

- フリウエル配合錠LD「サワイ」を閉経後健康女性に1錠(ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール0.035mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{25, 26)}

ノルエチステロン: $0.082 \pm 0.023 \text{hr}^{-1}$

エチニルエストラジオール: $0.050 \pm 0.024 \text{hr}^{-1}$

- フリウエル配合錠ULD「サワイ」を閉経後健康女性に1錠(ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール0.02mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{27, 28)}

ノルエチステロン: $0.081 \pm 0.021 \text{hr}^{-1}$

エチニルエストラジオール: $0.103 \pm 0.043 \text{hr}^{-1}$

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

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

外国人において、ラジオイムノアッセイ法により測定したノルエチステロン及びエチニル
エストラジオールの経口投与後の生物学的利用率はそれぞれ64%及び約40%であった²⁹⁾。

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

VIII. -6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

限外ろ過法により測定したノルエチステロン及びエチニルエストラジオールのヒト血漿中蛋白結合率はそれぞれ約96%及び99%であった³⁰⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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ゾーム代謝酵素によって不活性代謝物へ変換され、その後3位で直接硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける^{29, 31)}。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

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

16.5 排泄

ラットに経口投与した場合、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經由して、糞中に排泄された³⁰⁾。

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 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
 - 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)、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。][8.9-8.11、8.13参照]
 - 2.3 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。][8.9、8.11、8.13参照]
 - 2.4 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。][11.1.1参照]
 - 2.5 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。][8.7、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照]
 - 2.6 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。][11.1.1参照]
 - 2.7 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。][9.1.9、11.1.1参照]
 - 2.8 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。][11.1.1参照]
 - 2.9 血栓性素因のある患者[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。][11.1.1参照]
 - 2.10 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。][11.1.1参照]
 - 2.11 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[血液凝固能が増進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。][8.6、11.1.1参照]
 - 2.12 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]
 - 2.13 肝腫瘍のある患者[症状が増悪することがある。]
 - 2.14 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。][11.1.1参照]
 - 2.15 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。][9.1.10、11.1.1参照]
 - 2.16 耳硬化症の患者[症状が増悪することがある。]
 - 2.17 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。]
 - 2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[9.4.1、9.4.2、9.5.1参照]
 - 2.19 授乳婦[9.6参照]
 - 2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者[骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。
- 8.2 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]
- 8.3 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
- 8.4 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]
- 8.5 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。
- 8.6 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。[2.11、11.1.1参照]
- 8.7 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ので、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照]
- 8.8 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊薬等)を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。
- 〈月経困難症〉
- 8.9 本剤の投与に際しては、患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。本剤投与中は6ヵ月毎の検診を行い、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。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1参照]
- 8.10 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。[2.2、9.1.3、9.1.4参照]
- 8.11 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では、不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して、器質的疾患の増悪の有無を確認すること。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞(卵巣チョコレート嚢胞)は、自然経過において悪性化することを示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること。[2.2、2.3参照]
- 8.12 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 8.13 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。[2.2、2.3参照]
- 8.14 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が高い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。
- 8.15 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きたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。
- 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
- 8.16 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。
- 8.17 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、予定した時期に消退出血が発来しない可能性があるため、医師に相談すること。

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

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 子宮筋腫のある患者
定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。[8.9参照]
- 9.1.2 40歳以上の患者(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)
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。[2.5、8.7、11.1.1参照]
- 9.1.3 乳癌の既往歴のある患者
乳癌が再発するおそれがある。[8.10参照]
- 9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者
定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。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。[8.10参照]
- 9.1.5 喫煙者(ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)
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。[2.5、8.7、11.1.1参照]
- 9.1.6 肥満の患者
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。[11.1.1参照]
- 9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者
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。[11.1.1参照]
- 9.1.8 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。[11.1.1参照]
- 9.1.9 心臓弁膜症の患者(ただし、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には投与しないこと)
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。[2.7、11.1.1参照]
- 9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者
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。[2.15、11.1.1参照]
- 9.1.11 耐糖能の低下している患者(糖尿病患者及び耐糖能異常の患者)
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。
- 9.1.12 ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。
- 9.1.13 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が増悪することがある。

9.1.14 てんかん患者

症状が増悪することがある。

9.1.15 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

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が増悪することがある。

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。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。[2.12参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害の患者を除く)

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。

4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

<月経困難症>

9.4.1 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に確認すること。[2.18、9.5.1参照]

9.4.2 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、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[2.18、9.5.1参照]

9.4.3 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

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。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。[2.18、9.4.1、9.4.2参照]

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後膈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、児の成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。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、乳房腫大が起こるとの報告がある。[2.19参照]

7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

8) 高齢者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

10.2 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 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	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。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素(CYP3A4等)を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
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		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。
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誘導體 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル(リトナビル併用時)	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル(リトナビル併用時)		リトナビル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。
ロピナビル・リトナビル配合剤		こ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。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 この薬剤は本剤の代謝酵素(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。	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	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	本剤の効果が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。

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)(頻度不明)

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。[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.7、9.1.2、9.1.5-9.1.10参照]

11.1.2 アナフィラキシー(頻度不明)

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。

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、薬疹、顔面浮腫	
血液		貧血	
内分泌代謝		浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症	高脂血症
精神神経	頭痛(15.5%)	倦怠感、めまい、いらいら感、ふらつき、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、眠気、不眠症、感情不安定、顔面感覚鈍麻、片頭痛、異常感、知覚過敏、睡眠障害	神経過敏、頭重、しびれ感、振戦、抑うつ
眼		霧視	視覚障害(視力低下、視野欠損等)
循環器		血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫、起立性低血圧	
消化器	悪心(17.9%)、上腹部痛	嘔吐、腹痛、下痢、便秘、胃痛、腹部膨満、鼓腸、胃炎、過敏性腸症候群、胃不快感、歯痛、排便痛、消化管運動障害、口内炎、食欲不振、痔核、腸炎、腹部不快感、消化不良、胃腸炎	口渇、胸やけ、食欲亢進
肝臓		肝機能異常	黄疸

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、多形紅斑、アトピー性皮膚炎、女性陰部そう痒症、紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、紫斑	色素沈着 ^{注1)} 、脱毛症、結節性紅斑
筋・骨格		背部痛	四肢痛、筋痙縮、筋骨格硬直
腎・尿路		尿道炎、尿中蛋白陽性	
卵巣		出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞、卵巣血腫、卵巣出血	
子宮	不正性器出血(破綻出血、点状出血)(LD:60.0%、ULD:81.1%) ^{注2)} 、希発月経(LD:14.1%、ULD:35.8%)、月経過多、下腹部痛、過少月経、頻発月経	無月経、不規則月経、性器分泌物、子宮肥大、消退出血不規則、性交出血、子宮頸線維腫の変性、子宮平滑筋腫、子宮頸管ポリープ、月経前症候群、子宮出血	経血量の変化、帯下の増加
乳房	乳房痛、乳房不快感	乳房緊満感、乳房萎縮、乳汁分泌、乳癌、乳房腫瘤、乳汁漏出症、線維嚢胞性乳腺疾患、乳腺線維腺腫	
臨床検査		AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、プラスミノーゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中フィブリノーゲン増加、血中鉄減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常	フィブリンDダイマー増加
その他		性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、帯状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腔乾燥、アレルギー性鼻炎	多汗

注1)長時間太陽光を浴びないように注意すること。
注2)[7.6参照]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 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。

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬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薬服用開始の最初の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、初めて経口避妊薬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薬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。

15.1.2 外国での疫学調査の結果、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。

15.1.3 外国で、経口避妊薬を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。

15.1.4 外国で、経口避妊薬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。

15.1.5 外国で、経口避妊薬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。

15.1.6 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³²⁾。

[5. 参照]

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」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
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 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
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

<p>20. 取扱い上の注意 アルミピロー包装開封後は、遮光して保存すること。</p>

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ルナベル配合錠LD/配合錠ULD

同効薬：黄体ホルモン作用／卵胞ホルモン作用：ドロスピレノン／エチニルエストラジオール
ベータデクス、レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール¹⁹⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

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……………

●フリウエル配合錠LD「サワイ」

製造販売承認年月日：2017年8月15日、承認番号：22900AMX00831000

薬価基準収載年月日：2018年12月14日

販売開始年月日：2018年12月14日

●フリウエル配合錠ULD「サワイ」

製造販売承認年月日：2018年8月15日、承認番号：23000AMX00685000

薬価基準収載年月日：2018年12月14日

販売開始年月日：2018年12月14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……………

承認年月日：2022年12月28日

効能又は効果内容：「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果を追加した。

用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………

該当しない

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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード……………

製品名	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番号	レセプト電算処理 システム用コード
フリウエル配合錠 LD「サワイ」	2482009F1074	2482009F1074	125884401	622588401
フリウエル配合錠 ULD「サワイ」	2482009F2046	2482009F2046	126557601	622655701

14. 保険給付上の注意……………

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 作用機序(ルナベル配合錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.6.2.1)
 - 2) 作用機序(ルナベル配合錠：2022年3月11日承認、審査報告書)
 - 3) 日本公定書協会編，医療用医薬品 品質情報集，No. 30，薬事日報社，2010，p. 232.
 - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] フリウエル配合錠LD「サワイ」
 - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] フリウエル配合錠LD「サワイ」
 - 6) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] フリウエル配合錠LD「サワイ」
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] フリウエル配合錠ULD「サワイ」
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] フリウエル配合錠ULD「サワイ」
 - 9) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] フリウエル配合錠ULD「サワイ」
 - 10) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] フリウエル配合錠LD「サワイ」
 - 11) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] フリウエル配合錠ULD「サワイ」
 - 12) Harada, T. et al. : Fertil. Steril., 2008 ; 90 : 1583-1588
 - 13) 第Ⅲ相比較試験－プラセボ対照二重盲検試験(ルナベル配合錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.3)
 - 14) Harada, T. et al. : Fertil. Steril., 2011 ; 95 : 1928-1931
 - 15) 第Ⅲ相比較試験－プラセボ対照二重盲検試験(ルナベル配合錠：2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.3)
 - 16) 百枝幹雄他：産科と婦人科，2008；75：1165-1181
 - 17) 第Ⅲ相長期投与試験(ルナベル配合錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.4)
 - 18) 第Ⅲ相長期投与試験(ルナベル配合錠：2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.4)
 - 19) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2023/7/19 アクセス)
 - 20) 健康成人女性への反復経口投与試験(ルナベル配合錠：2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.2)
 - 21) 健康成人女性への単回経口投与後の血中濃度検討(ルナベル配合錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.1)
 - 22) 臨床第Ⅰ相試験－反復経口投与試験(ルナベル配合錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
 - 23) 健康成人女性への単回経口投与試験(ルナベル配合錠：2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.6U.1)
 - 24) 反復経口投与(ルナベル配合錠：2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2U.3)
 - 25) 中川美聡他：新薬と臨床，2017；66(10)：1287-1297
 - 26) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] フリウエル配合錠LD「サワイ」
 - 27) 田中孝典他：診療と新薬，2018；55(11)：853-860
 - 28) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] フリウエル配合錠ULD「サワイ」
 - 29) Orme, M. L' E. et al. : Clin. Pharmacokinetics., 1983 ; 8 : 95-136
 - 30) 百瀬裕子他：基礎と臨床，1990；24：4841-4872
 - 31) 代謝(ルナベル配合錠：2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
 - 32) Farquhar, C. et al. : Cochrane Database Syst. Rev., 2017 ; 5 : CD006109
2. その他の参考文献
- (社)日本病院薬剤師会 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成11年8月20日” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 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……………

1) 粉碎

該当資料なし

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料……………

患者向け資材

- ・フリウェル配合錠LD/ULD「サワイ」を服用される患者さんへ

医療関係者向け資材

- ・フリウェル配合錠「サワイ」初回処方時間診チェックシート

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

