

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

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

フリウエル[®]配合錠 LD/ULD 「トローワ」

FREWELL[®] COMBINATION TABLETS LD “TOWA” / COMBINATION TABLETS ULD “TOWA”

販 売 名	フリウエル配合錠 LD 「トローワ」	フリウエル配合錠 ULD 「トローワ」
剤 形	フィルムコーティング錠	
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	1錠中 日局 ノルエチステロン 1mg 含有 日局 エチニルエストラジオール 0.035mg 含有	1錠中 日局 ノルエチステロン 1mg 含有 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) エチニルエストラジオール (JAN) 洋名：Norethisterone (JAN) Ethinylestradiol (JAN)	
製造販売承認年月日	2018年 8月 15日	
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	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/	

本 IF は 2022 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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（<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、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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	25
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	25
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	25
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
6. RMP の概要	2	1. 警告内容とその理由	26
		2. 禁忌内容とその理由	26
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	27
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	29
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
		10. 過量投与	33
III. 有効成分に関する項目	5	11. 適用上の注意	33
1. 物理化学的性質	5	12. その他の注意	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	34
		1. 薬理試験	34
IV. 製剤に関する項目	7	2. 毒性試験	34
1. 剤形	7		
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	35
4. 力価	8	2. 有効期間	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	6. 同一成分・同効薬	35
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	35
10. 容器・包装	16	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	35
11. 別途提供される資材類	16	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	36
12. その他	16	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
		11. 再審査期間	36
V. 治療に関する項目	17	12. 投薬期間制限に関する情報	36
1. 効能又は効果	17	13. 各種コード	36
2. 効能又は効果に関連する注意	17	14. 保険給付上の注意	36
3. 用法及び用量	17		
4. 用法及び用量に関連する注意	17	XI. 文献	37
5. 臨床成績	17	1. 引用文献	37
		2. その他の参考文献	37
VI. 薬効薬理に関する項目	20		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20	XII. 参考資料	38
2. 薬理作用	20	1. 主な外国での発売状況	38
		2. 海外における臨床支援情報	38
VII. 薬物動態に関する項目	21		
1. 血中濃度の推移	21	XIII. 備考	39
2. 薬物速度論的パラメータ	24	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	39
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24	2. その他の関連資料	40
4. 吸収	24		
5. 分布	24		
6. 代謝	25		
7. 排泄	25		

略語表

略語	略語内容
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸転移酵素)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素)
AUC	薬物血清中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
C _{max}	最高血清中濃度
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
HUS	溶血性尿毒症症候群
log	対数
NET	ノルエチステロン
RH	相対湿度 (Relative Humidity)
RMP	医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan)
SLE	全身性エリテマトーデス
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
T _{max}	最高血清中濃度到達時間
T _{1/2}	消失半減期
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤は月経困難症治療剤であり、本邦では2013年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、フリウエル配合錠LD「トローワ」及びフリウエル配合錠ULD「トローワ」の開発を企画し、薬食発第1121第2号（平成26年11月21日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年8月にそれぞれ承認を取得、2018年12月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

有効性：フリウエル配合錠LD「トローワ」及びフリウエル配合錠ULD「トローワ」は、月経困難症に対して、通常、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ことにより、有効性が認められている。

さらに、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整に対して、通常、1日1錠を毎日一定の時刻に、通常、14～21日間経口投与することにより、有効性が認められている。

（「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

安全性：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。

重大な副作用：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）、アナフィラキシー（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

副作用：頭痛、悪心、上腹部痛、不正性器出血（破綻出血、点状出血）、希発月経、月経過多、下腹部痛、過少月経、頻発月経、乳房痛、乳房不快感等（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・高活性成分のため、フィルムコーティング錠として開発
(IV. 1. (1) 剤形の区別の項参照)
- ・遮光性のあるフィルムコーティング層により光安定性を担保
(IV. 6. (2) 無包装状態における安定性の項参照)
- ・錠剤両面に製品名と規格を印刷
(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)
- ・PTPシートケースを用意

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	
その他	有	患者携帯カード

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

フリウェル配合錠 LD「トーフ」
フリウェル配合錠 ULD「トーフ」

(2) 洋 名

FREWELL COMBINATION TABLETS LD “TOWA”
FREWELL COMBINATION TABLETS ULD “TOWA”

(3) 名称の由来

一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が保有する登録商標「フリウェル」を使用。

フリウェル+配合錠+LD/ULD*+「トーフ」

*LD：Low Dose、ULD：Ultra Low Dose

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）
Ethinylestradiol（JAN）

(3) ステム

有効成分名	ステム
ノルエチステロン	ステロイド、黄体ホルモン：-sterone
エチニルエストラジオール	卵胞ホルモン：-estr-

3. 構造式又は示性式

有効成分名	構造式
ノルエチステロン	
エチニルエストラジオール	

4. 分子式及び分子量

有効成分名	分子式	分子量
ノルエチステロン	$C_{20}H_{26}O_2$	298.42
エチニルエストラジオール	$C_{20}H_{24}O_2$	296.40

5. 化学名（命名法）又は本質

有効成分名	化学名
ノルエチステロン	17-Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one (JAN)
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 (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

有効成分名	略号
ノルエチステロン	NET
エチニルエストラジオール	EE

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

有効成分名	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。光によって変化する。
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

ノルエチステロン

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
エタノール (95)	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
アセトン	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
テトラヒドロフラン	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
水	1000mL 以上	10000mL 未満	極めて溶けにくい

エチニルエストラジオール

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
ピリジン	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
テトラヒドロフラン	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
エタノール (95)	10mL 以上	30mL 未満	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	10mL 以上	30mL 未満	やや溶けやすい
水	10000mL 以上		ほとんど溶けない

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

有効成分名	融点(分解点)
ノルエチステロン	203～209℃
エチニルエストラジオール	180～186℃又は 142～146℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

有効成分名	確認試験法
ノルエチステロン	日局「ノルエチステロン」の確認試験による
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」の確認試験による

定量法

有効成分名	定量法
ノルエチステロン	日局「ノルエチステロン」の定量法による
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」の定量法による







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	フリウエル配合錠 LD「トーワ」	フリウエル配合錠 ULD「トーワ」
剤形の区別	フィルムコーティング錠	

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	フリウエル配合錠 LD「トーワ」	フリウエル配合錠 ULD「トーワ」	
性状	白色のフィルムコーティング錠		
本体表示	表	フリウエル LD トーワ	フリウエル ULD トーワ
	裏		
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径 (mm)	6.6		6.6
厚さ (mm)	2.9		2.9
質量 (mg)	103.5		103.5

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	フリウエル配合錠 LD「トーワ」	フリウエル配合錠 ULD「トーワ」
硬度	87N (8.9kg 重)	86N (8.8kg 重)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	フリウエル配合錠 LD「トーワ」	フリウエル配合錠 ULD「トーワ」
有効成分	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	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
添加剤	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、酸化チタン、タルク	

(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

(1) 加速試験

フリウエル配合錠 LD「トーフ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色のフィルム コーティング錠	同左
ノル エチ ステ ロン	確認試験	適合	同左
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	90.1~98.3	90.9~96.2
	含量(%)	99.0~101.2	100.7~101.7
エチ ラジ ニル エス ト	確認試験	適合	同左
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	93.1~99.5	91.6~99.3
	含量(%)	100.2~101.6	100.2~101.1

フリウエル配合錠 ULD「トーフ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色のフィルム コーティング錠	同左
ノル エチ ステ ロン	確認試験	適合	同左
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	91.9~97.2	89.9~96.4
	含量(%)	98.7~100.6	100.4~101.6
エチ ニル エス トラ ジオ ール	確認試験	適合	同左
	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	92.3~99.1	91.7~98.6
	含量(%)	98.6~101.0	98.9~100.4

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、フリウエル配合錠 LD「トーフ」及びフリウエル配合錠 ULD「トーフ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性

フリウエル配合錠 LD「トーフ」³⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、 3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
ノルエチ ステロン	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	類縁物質	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
エチニル エストラ ジオール	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	類縁物質	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(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」に準じて試験を実施した。

フリウエル配合錠 ULD「トーフ」⁴⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、 3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
ノルエチ ステロン	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	類縁物質	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
エチニル エストラ ジオール	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	類縁物質	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(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」に準じて試験を実施した。

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) 規格及び試験方法⁵⁾⁶⁾

フリウエル配合錠 LD「トーフ」及びフリウエル配合錠 ULD「トーフ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

フリウエル配合錠 LD「トーワ」⁷⁾

フリウエル配合錠 LD「トーワ」について、「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) (以下、ガイドライン) に従い溶出試験を行った。

1. ノルエチステロン

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

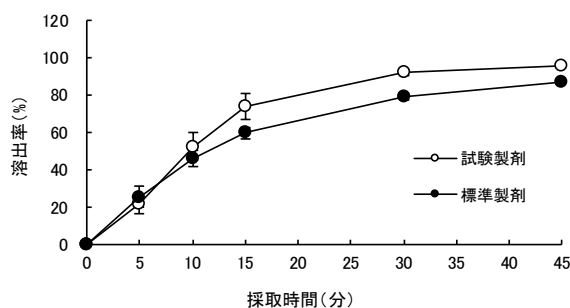
試験製剤：フリウエル配合錠 LD「トーワ」

検体数： n=12

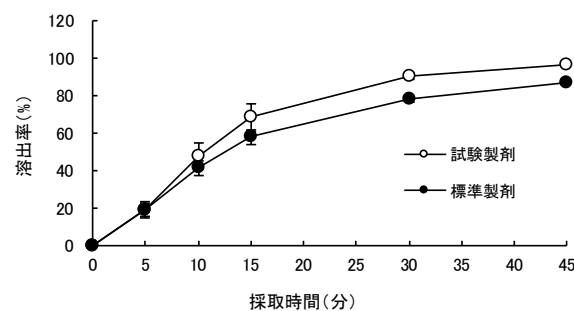
試験法：パドル法

標準製剤：ルナベル配合錠 LD

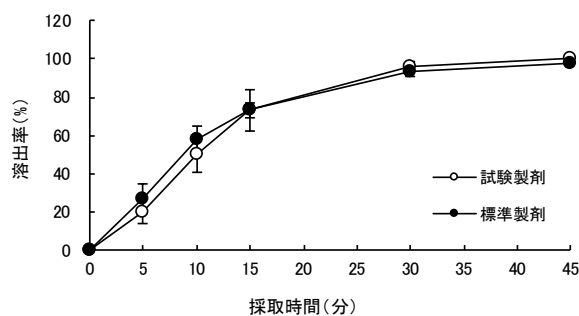
pH1.2, 50rpm, パドル法



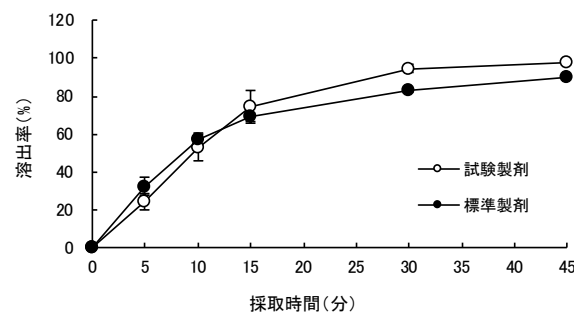
pH4.0, 50rpm, パドル法



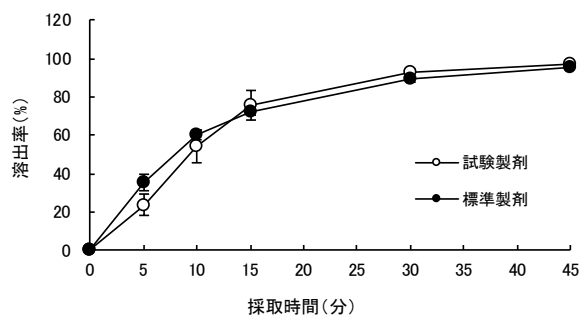
pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



pH1.2, 100rpm, パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH 1.2	15	74.2	59.8	14.4	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	適
		45	96.2	86.8	9.4		
	pH 4.0	15	68.7	58.1	10.6		
		45	96.5	87.2	9.3		
	pH 6.8	15	73.4	73.4	0.0		
		30	96.0	93.2	2.8		
	水	15	74.5	69.1	5.4		
		30	94.5	83.1	11.4		
100	pH 1.2	15	75.5	72.5	3.0	適	
		30	93.2	89.1	4.1		

(n=12)

2. エチニルエストラジオール

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm

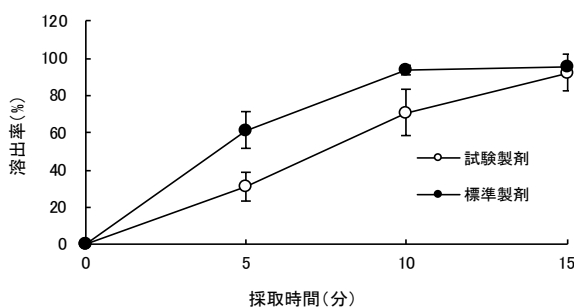
試験製剤：フリウェル配合錠 LD「トローワ」

検体数： n=12

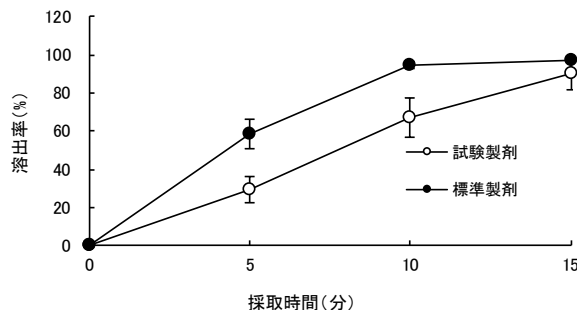
試験法：パドル法

標準製剤：ルナベル配合錠 LD

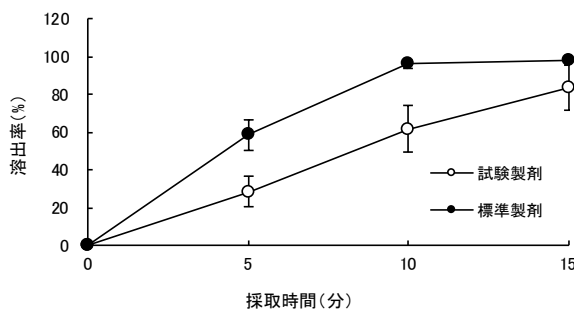
pH1.2, 50rpm, パドル法



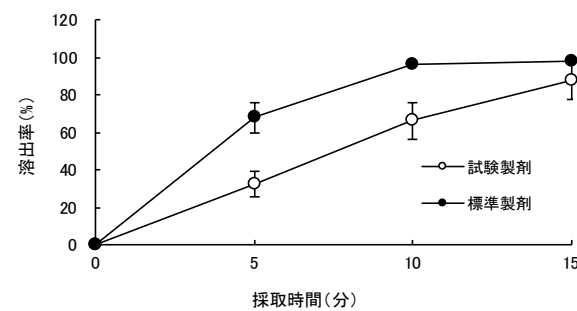
pH4.0, 50rpm, パドル法



pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH 1.2	15	92.4	95.1	-2.7	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
	pH 4.0	15	90.4	97.3	-6.9		適
	pH 6.8	15	84.0	98.0	-14.0		適
	水	15	87.8	98.4	-10.6		適

(n=12)

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、フリウエル配合錠 LD「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、フリウエル配合錠 LD「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

フリウエル配合錠 ULD「トーワ」⁸⁾

フリウエル配合錠 ULD「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたフリウエル配合錠 LD「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

1. ノルエチステロン

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm

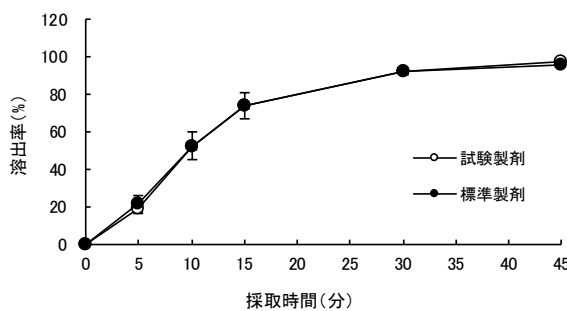
試験製剤：フリウエル配合錠 ULD「トーワ」

検体数： n=12

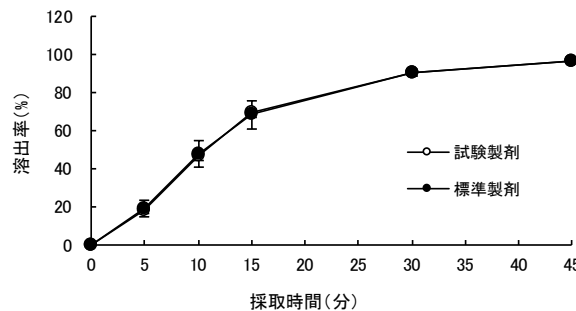
試験法：パドル法

標準製剤：フリウエル配合錠 LD「トーワ」

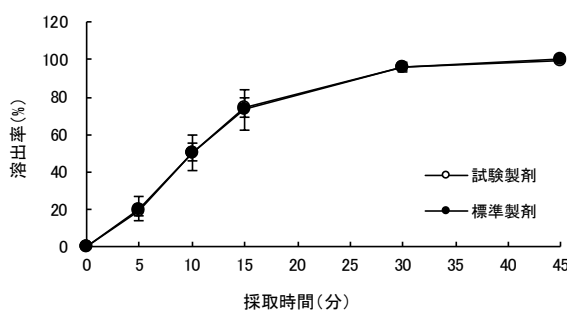
pH1.2, 50rpm, パドル法



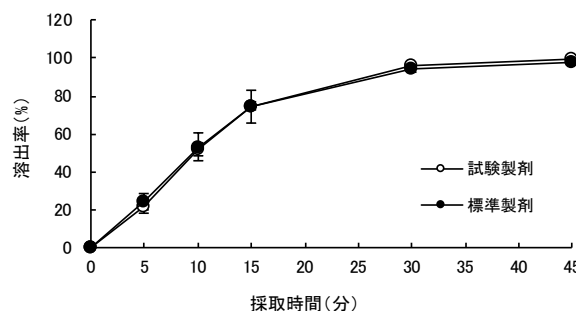
pH4.0, 50rpm, パドル法



pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH 1.2	15	73.9	74.2	-0.3	標準製剤の平均溶出 率の±10%以内	適
		30	92.3	92.0	0.3		
	pH 4.0	15	69.4	68.7	0.7		適
		30	90.4	90.8	-0.4		
	pH 6.8	15	74.5	73.4	1.1		適
		30	95.9	96.0	-0.1		
	水	15	74.7	74.5	0.2		適
		30	95.7	94.5	1.2		

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
50	pH 1.2	30	90.1～94.3	77.3～107.3	0	最終比較時点における 個々の溶出率につい て、試験製剤の平均溶 出率±15%の範囲を超 えるものが12個中1個 以下で、±25%の範囲 を超えるものがない	適
	pH 4.0	30	87.3～92.5	75.4～105.4	0		適
	pH 6.8	30	92.4～97.6	80.9～110.9	0		適
	水	30	94.4～97.6	80.7～110.7	0		適

(n=12)

2. エチニルエストラジオール

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm

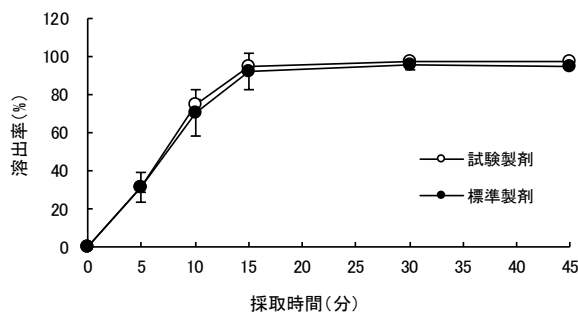
試験製剤：フリウエル配合錠 ULD「トーワ」

検体数： n=12

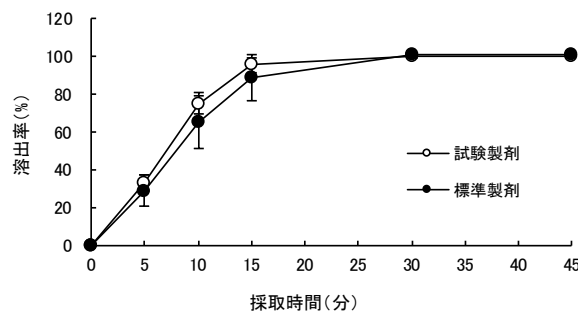
試験法：パドル法

標準製剤：フリウエル配合錠 LD「トーワ」

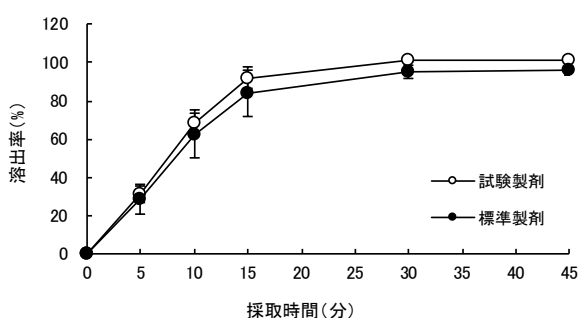
pH1.2, 50rpm, パドル法



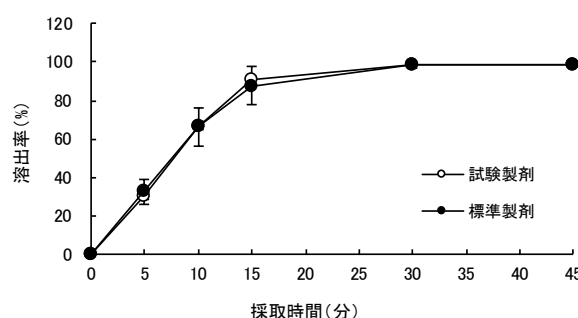
pH3.0, 50rpm, パドル法



pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH 1.2	15	94.8	92.4	7.8	15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH 3.0	15	95.5	89.0			適
	pH 6.8	15	91.8	84.0		標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
	水	15	90.6	87.8		15分以内に平均85%以上溶出	適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
50	pH 1.2	15	91.5～98.1	79.8～109.8	0	最終比較時点における 個々の溶出率につい て、試験製剤の平均溶 出率±15%の範囲を超 えるものが12個中1個 以下で、±25%の範囲 を超えるものがない	適
	pH 3.0	15	83.8～98.5	80.5～110.5	0		適
	pH 6.8	15	76.9～96.3	76.8～106.8	0		適
	水	15	88.0～95.3	75.6～105.6	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、フリウエル配合錠 ULD「トーワ」と、標準製剤（フリウエル配合錠 LD「トーワ」）は、生物学的に同等であるとみなされた。

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

販売名	包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
フリウエル配合錠 LD「トーワ」	PTP包装	63錠 [21錠×3、乾燥剤入り]
フリウエル配合錠 ULD「トーワ」	PTP包装	63錠 [21錠×3、乾燥剤入り]

患者携帯カードと PTP シートケースが同梱

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
フリウエル配合錠 LD「トーワ」	PTP包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー（乾燥剤入り） : アルミニウム・ポリエチレンラミネート
フリウエル配合錠 ULD「トーワ」	PTP包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー（乾燥剤入り） : アルミニウム・ポリエチレンラミネート

11. 別途提供される資材類
該当資料なし

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

- 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

〈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

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 配合製剤（以下、LD 配合製剤）
〈子宮内膜症に伴う月経困難症〉

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¹⁰⁾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。^{9),10)}

〈機能性月経困難症〉

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¹¹⁾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。¹¹⁾

	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)

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

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¹²⁾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。¹²⁾

2) 安全性試験

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 配合製剤（以下、LD 配合製剤）
〈子宮内膜症に伴う月経困難症〉

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¹³⁾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。^{13),14)}

ノルエチステロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 0.02mg 配合製剤（以下、ULD 配合製剤）
〈子宮内膜症に伴う月経困難症〉

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。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

(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

ノルエチステロン : レボノルゲストレルなどの合成黄体ホルモン

エチニルエストラジオール : メストラノールなどの合成卵胞ホルモン

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

〈月経困難症〉

本剤は、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。¹⁶⁾

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

本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、本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、本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。¹⁷⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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。¹⁸⁾

(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

〈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 配合製剤（以下、LD 配合製剤）〉

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。¹⁹⁾

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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)

2) 反復経口投与

健康成人女性 9 例に本剤と同一成分・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。²⁰⁾

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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 及びエチニルエストラジオール 0.02mg 配合製剤（以下、ULD 配合製剤）〉

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。²¹⁾

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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)

4) 反復経口投与

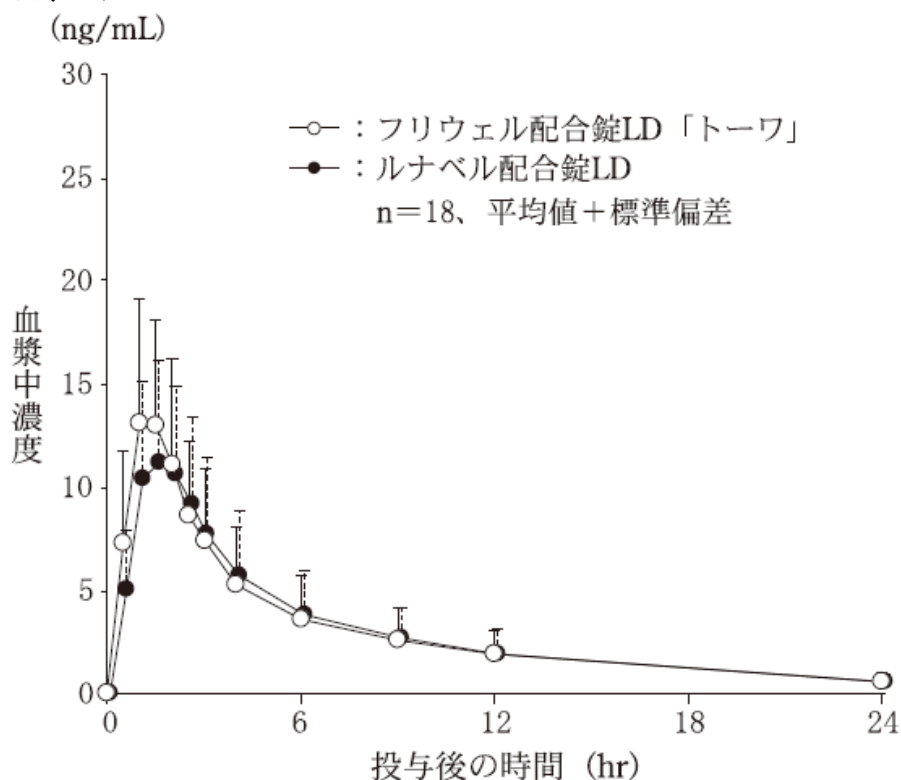
ノルエチステロン、エチニルエストラジオールともに投与 4 日目から定常状態に達すると考えられる。²²⁾

5) 生物学的同等性試験

〈フリウエル配合錠LD「トーワ」〉

フリウエル配合錠LD「トーワ」とルナベル配合錠LDを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ノルエチステロンとして1mg及びエチニルエストラジオールとして0.035mg）健康成人女性に絶食単回経口投与してノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、いずれも $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²³⁾

①ノルエチステロン



薬物動態パラメータ

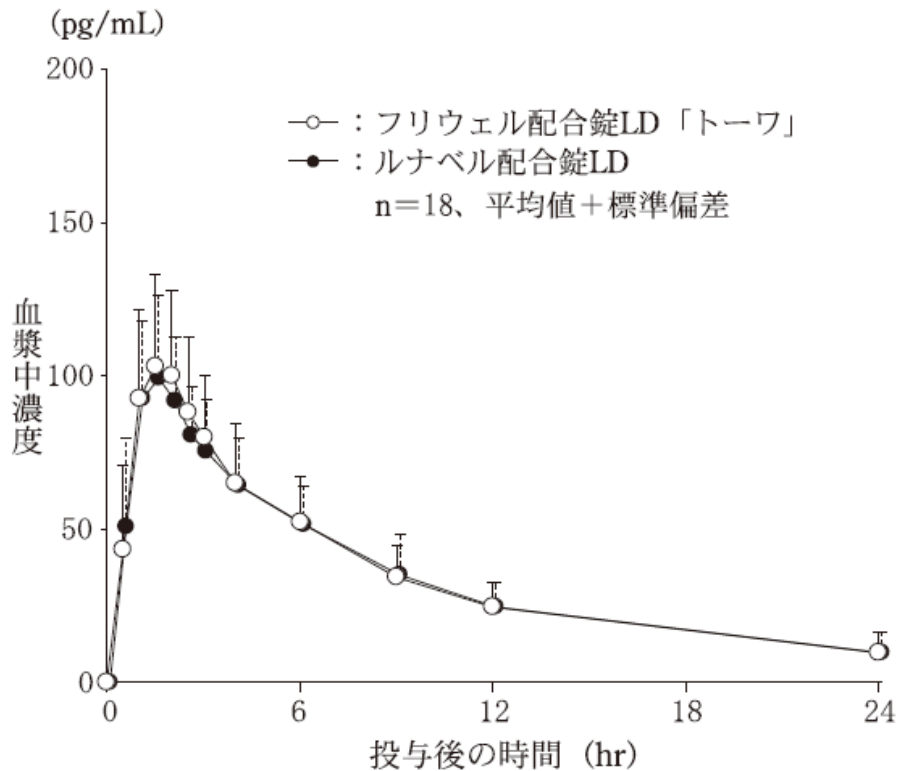
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
フリウエル配合錠LD「トーワ」	74.7±38.2	14.28±5.76	1.28±0.39	7.07±1.54
ルナベル配合錠LD	73.9±34.5	12.37±4.82	1.69±0.57	6.84±1.27

血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 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。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₂₄	C_{max}
平均値の差	$\log(0.9770)$	$\log(1.1390)$
平均値の差の90%信頼区間	$\log(0.9159)\sim\log(1.0422)$	$\log(1.0577)\sim\log(1.2265)$

②エチニルエストラジオール



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
フリウエル配合錠LD「トーフ」	852±257	107.7±30.7	1.58±0.39	8.78±3.05
ルナベル配合錠LD	838±242	102.4±26.5	1.42±0.35	8.29±2.83

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₂₄	C _{max}
平均値の差	log(1.0068)	log(1.0374)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9690)~log(1.0461)	log(0.9862)~log(1.0913)

(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 併用薬の影響

「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

販売名	kel (健康成人女性、絶食単回経口投与)	
	ノルエチステロン	エチニルエストラジオール
フリウエル配合錠 LD「トローワ」 ²³⁾	0.1028±0.0243hr ⁻¹	0.0896±0.0355hr ⁻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

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。²⁴⁾

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

「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

該当資料なし

(6) 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 (*in vitro*)。 ²⁵⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。^{24),26)}

(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

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。²⁵⁾

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 [血液凝固能が増進され、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. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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。

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、膣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長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周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[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

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。 本剤は肝の薬物代謝酵素（CYP1A2）を阻害し、こ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増大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素（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増強する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。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増強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	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。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		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。
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
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
<p>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]</p>		

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

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 ヶ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²⁷⁾。[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」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
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

有効成分：該当しない

製剤：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

2. 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

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：有（東和薬品医療関係者向けサイトに掲載

https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/patients_doc.php)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ルナベル配合錠 LD、ルナベル配合錠 ULD、シンフェーズ T28 錠

同効薬：レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデスク配合錠

7. 国際誕生年月日

ルナベル配合錠 LD：2008年4月16日

(2013年2月15日にルナベル配合錠からルナベル配合錠 LD に販売名変更)

ルナベル配合錠 ULD：2013年6月28日

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	製造販売承認 年 月 日	承認番号	薬価基準収載 年 月 日	販売開始 年 月 日
フリウエル配合錠 LD「トーワ」	2018年8月15日	23000AMX00688000	2018年12月14日	2018年12月14日
フリウエル配合錠 ULD「トーワ」	2018年8月15日	23000AMX00687000	2018年12月14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

フリウエル配合錠 LD/ ULD「トーワ」

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2022年12月28日

	旧	新
効能又は効果	月経困難症	○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
用法及び用量	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。	〈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。

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

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
フリウエル配合錠 LD「トーワ」	2482009F1082	2482009F1082	126573601	622657301
フリウエル配合錠 ULD「トーワ」	2482009F2054	2482009F2054	126574301	622657401

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。なお、本剤が避妊の目的で処方された場合には、保険給付の対象とはならない。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験（配合錠 LD）
- 2) 社内資料：加速試験（配合錠 ULD）
- 3) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 LD）
- 4) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 ULD）
- 5) 社内資料：製品試験；溶出試験（配合錠 LD）
- 6) 社内資料：製品試験；溶出試験（配合錠 ULD）
- 7) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 LD）
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 ULD）
- 9) Harada T,et al. *Fertil.Steril.* 2008 ; 90 : 1583-1588.
- 10) 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）
- 11) Harada T,et al. *Fertil.Steril.* 2011 ; 95 : 1928-1931.
- 12) 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）
- 13) 百枝幹雄ほか,産科と婦人科 2008 ; 75 : 1165-1181.
- 14) 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）
- 15) 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）
- 16) 効力を裏付ける試験（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）
- 17) 非臨床薬理試験（ルナベル配合錠：2022年3月11日承認、審査報告書）
- 18) 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）
- 19) 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）
- 20) 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）
- 21) 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）
- 22) 健康成人女性への反復投与時の薬物動態（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）
- 23) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 LD）
- 24) Orme ML'E,et al. *Clin.Pharmacokinet.* 1983 ; 8 : 95-136.
- 25) 百瀬裕子ほか,基礎と臨床 1990 ; 24 : 4841-4872.
- 26) 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）
- 27) Farquhar C,et al. *Oral contraceptive pill,progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques.Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ; 5 : CD006109
- 28) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

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

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²⁸⁾

■ 試験製剤

フリウェル配合錠 LD「トローワ」

フリウェル配合錠 ULD「トローワ」

■ 方法

- ① 注入器（ニプロカテーテル用シリンジ）のピストン部を抜き取り、注入器内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。
- ② 水浴を用いて 55±1℃に設定したお湯を注入器口から約 20mL 吸い取り、キャップ（ニプロカテーテル用シリンジとセットで同封）で閉じ、注入器を横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ 注入器を手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ④ 崩壊していることが確認できれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認できれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は⑤の操作へ進む。
- ⑤ 錠剤はペンチで軽くつぶしたもの、カプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。
- ⑥ 注入器からキャップを取り外し、8Fr のチューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
- ⑦ チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
- ⑧ 懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL を注入器で注入し、洗いこむ。
- ⑨ 洗いこみ後の注入器、チューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
- ⑩ 通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う。

■ 試験器具・機器

日本コヴィディエン（株）製 ニューエンテラルフィーディングチューブ（8 及び 12 フレンチ(Fr)
長さ：120cm)

ニプロ（株）製 ニプロカテーテル用シリンジ 50mL サイズ

Baxa 社製 経口用ストップコック付三方活栓

テルモ製 サフィードコネクター100

堀場製作所製 pH メーター LAQUA F72

■ 結果

販売名	試験項目	結果
フリウエル配合錠 LD 「トローワ」	崩壊性	水（約 55℃）では崩壊不良であり、 製剤破壊後、水（約 55℃）・10 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する （全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 7.8
フリウエル配合錠 ULD「トローワ」	崩壊性	水（約 55℃）では崩壊不良であり、 製剤破壊後、水（約 55℃）・10 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する （全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 7.7

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号