

## 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2013に準拠して作成

## 月経困難症治療剤

フリウェル<sup>®</sup> 配合錠 LD「サワイ」  
フリウェル<sup>®</sup> 配合錠 ULD「サワイ」FREWELL<sup>®</sup>

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 洋名: Norethisterone 和名: エチニルエストラジオール 洋名: Ethinylestradiol
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	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
開発・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: 06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト: <a href="https://med.sawai.co.jp/">https://med.sawai.co.jp/</a>

本IFは2020年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013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	26
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	26
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	26
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	27
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	29
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	33
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	33
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	33
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	33
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	34
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	34
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	35
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	35
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	35
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	36
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	1. 規制区分	36
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	2. 有効期間又は使用期限	36
7. 溶出性	10	3. 貯法・保存条件	36
8. 生物学的試験法	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	5. 承認条件等	37
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	6. 包装	37
11. 力価	15	7. 容器の材質	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	8. 同一成分・同効薬	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	9. 国際誕生年月日	38
14. その他	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
V. 治療に関する項目	16	11. 薬価基準収載年月日	38
1. 効能又は効果	16	12. 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	38
2. 用法及び用量	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
3. 臨床成績	16	14. 再審査期間	38
VI. 薬効薬理に関する項目	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	16. 各種コード	38
2. 薬理作用	18	17. 保険給付上の注意	38
VII. 薬物動態に関する項目	19	XI. 文献	39
1. 血中濃度の推移・測定法	19	1. 引用文献	39
2. 薬物速度論的パラメータ	22	2. その他の参考文献	39
3. 吸収	23	XII. 参考資料	40
4. 分布	23	1. 主な外国での発売状況	40
5. 代謝	24	2. 海外における臨床支援情報	40
6. 排泄	24	XIII. 備考	40
7. トランスポーターに関する情報	25	その他の関連資料	40
8. 透析等による除去率	25		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

フリウェル配合錠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。

ノルエチステロンは合成黄体ホルモンであり、黄体ホルモンとしての作用を現す。<sup>1)</sup>

エチニルエストラジオールは合成エストロゲンであり、エストロゲンとしての作用を現す。<sup>2)</sup>

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。

	フリウェル配合錠LD	フリウェル配合錠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	

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) GS 1 コードを表示した「1シート1ピロー」包装である。
- 2) 個装箱の一部を切り離し、調剤棚のラベルとして使用可能である。
- 3) ノルエチステロンはネガティブフィードバックにより黄体形成ホルモンの分泌を抑制し排卵を止めるとともに、エストロゲンによる子宮内膜の増殖を抑える。<sup>3)</sup>
- 4) エチニルエストラジオールは視床下部において、フィードバック抑制をかけるプロゲステロンに対する感受性を上げ、下垂体性腺刺激ホルモン分泌を抑制する。<sup>3)</sup>
- 5) 重大な副作用として、血栓症、アナフィラキシーが報告されている(頻度不明)。

## II. 名称に関する項目

---

### 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

##### 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)

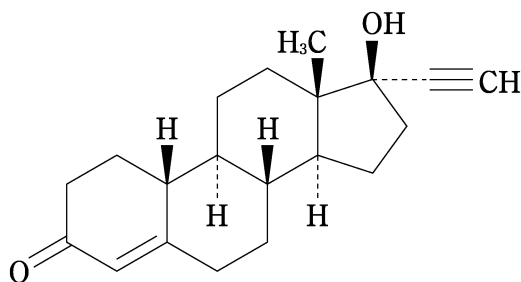
Norethisterone(JAN、INN)  
Ethinylestradiol(JAN、INN)

##### 3) ステム

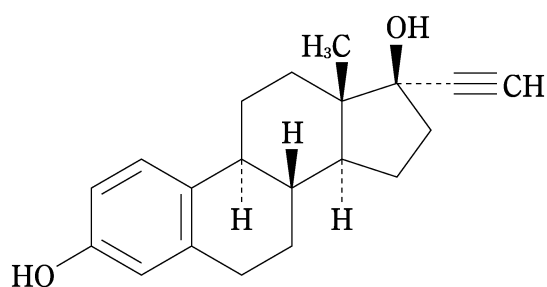
ノルエチステロン  
-sterone : ステロイド(黄体ホルモン)  
エチニルエストラジオール  
estr : 卵胞ホルモン(エストロゲン)類

#### 3. 構造式又は示性式 .....

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 .....

ノルエチステロン

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>

分子量：298.42

エチニルエストラジオール

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

分子量：296.40

5. 化学名(命名法) .....

ノルエチステロン

17-Hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one

エチニルエストラジオール

19-Nor-17 $\alpha$ -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

7. CAS登録番号 .....

68-22-4 [Norethisterone]

57-63-6 [Ethinylestradiol]

---

### 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°C)<sup>4)</sup> : 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°C

エチニルエストラジオール

融点 : 180～186°C又は142～146°C

5) 酸塩基解離定数

ノルエチステロン

解離基を持たない。<sup>4)</sup>

6) 分配係数

エチニルエストラジオール

670(クロロホルム/buffer、pH7.0)<sup>5)</sup>



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)<sup>4)</sup> : pH1.2、4.0及び6.8において、25°Cで24時間、37°C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<sup>4)</sup> : 25°Cで24時間、37°C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

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

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
フリウエル配合錠 LD「サワイ」	素錠	 6.5	 約100	 2.2	白色
フリウエル配合錠 ULD「サワイ」	素錠	 6.5	 約100	 2.2	白色

2) 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(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

- フリウエル配合錠LD「サワイ」：SW-F LD
- フリウエル配合錠ULD「サワイ」：SW-F ULD

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- フリウエル配合錠LD「サワイ」  
1錠中に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を含有する。
- フリウエル配合錠ULD「サワイ」  
1錠中に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を含有する。

2) 添加物

添加物として、ステアリン酸Mg、乳糖、部分アルファー化デンプンを含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

●フリウェル配合錠LD「サワイ」<sup>6)</sup>

## 1) 加速試験

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、定量試験等の規格に適合した。

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

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件で不純物増加及び含量低下が観察された。

		イニシャル	温度 (40°C・遮光1ヵ月)	湿度 (25°C75%RH・遮光1ヵ月)
性状		白色の素錠	変化なし	変化なし
硬度(kg)		7.2	7.4	7.5
純度試験		問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験		問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	ノルエチ ステロン	100.0	99.5	99.7
	エチニル エストラ ジオール	100.0	99.5	99.6

		イニシャル	光		室温 (25°C60%RH・遮光1ヵ月)
			総照射量 30万lx・hr	総照射量 60万lx・hr	
性状		白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)		7.2	7.0	7.8	7.4
純度試験		問題なし	不純物増加	不純物増加	問題なし
溶出試験		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	ノルエチ ステロン	100.0	98.2	97.6	99.4
	エチニル エストラ ジオール	100.0	94.9	92.4	98.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、変化は認められなかった。

		イニシャル	光 (総照射量120万lx・hr)
性状		白色の素錠	変化なし
硬度(kg)		7.2	7.3
純度試験		問題なし	問題なし
溶出試験		問題なし	問題なし
定量試験 ※	ノルエチ ステロン	100.0	99.5
	エチニルエス トラジオール	100.0	97.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

##### ●フリウェル配合錠ULD「サワイ」<sup>7)</sup>

###### 1) 加速試験

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、定量試験等の規格に適合した。

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

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、光の条件で不純物増加及び含量低下が観察された。

		イニシャル	温度 (40°C・遮光 1 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH・遮光 1 ヶ月)
性状		白色の素錠	変化なし	変化なし
硬度 (kg)		7.7	7.7	6.5
純度試験		問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験		問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	ノルエチステロン	100.0	100.5	100.7
	エチニルエストラジオール	100.0	100.5	100.4

		イニシャル	光		室温 (25°C60%RH・遮光 1 ヶ月)
			総照射量 30万lx・hr	総照射量 60万lx・hr	
性状		白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度 (kg)		7.7	6.4	7.1	6.7
純度試験		問題なし	問題なし	不純物増加	問題なし
溶出試験		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	ノルエチステロン	100.0	99.6	98.5	101.2
	エチニルエストラジオール	100.0	95.9	92.8	100.5

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

## 3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、変化は認められなかった。

		イニシャル	光 (総照射量120万lx・hr)
性状		白色の素錠	変化なし
硬度 (kg)		7.7	6.8
純度試験		問題なし	問題なし
溶出試験		問題なし	問題なし
定量試験※	ノルエチステロン	100.0	100.0
	エチニルエストラジオール	100.0	97.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 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」<sup>8)</sup>

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		

【結果及び考察】

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>

f2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>

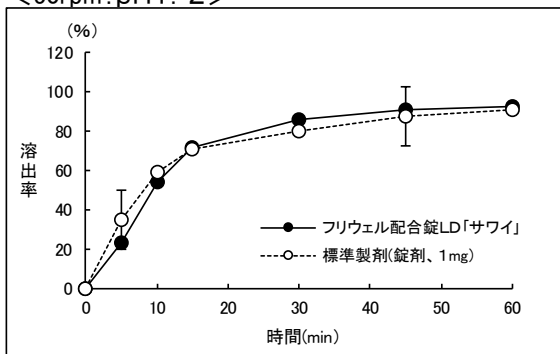
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

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。

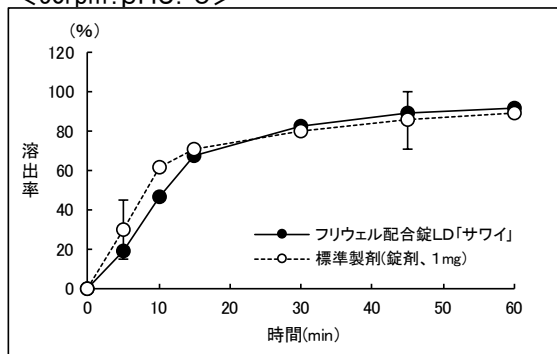
(溶出曲線)

ノルエチステロン

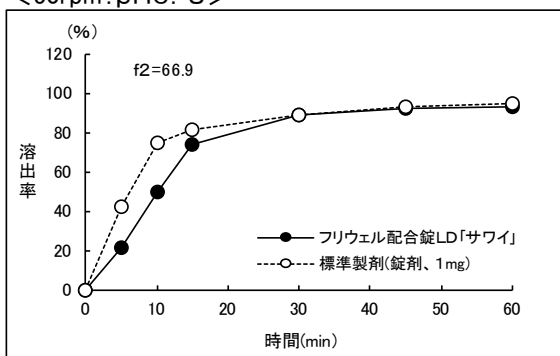
<50rpm: pH1. 2>



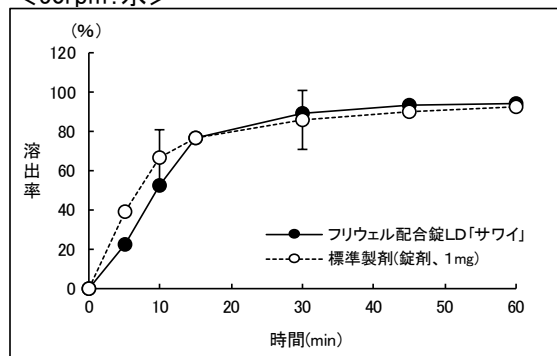
<50rpm: pH5. 0>



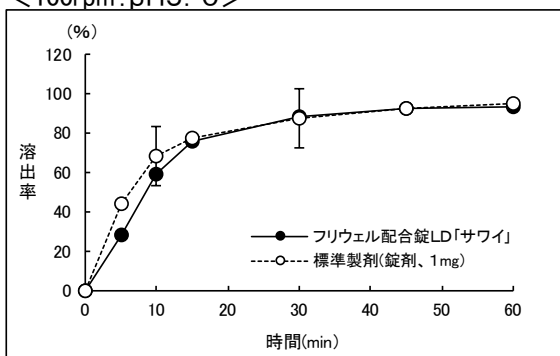
<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH5. 0>

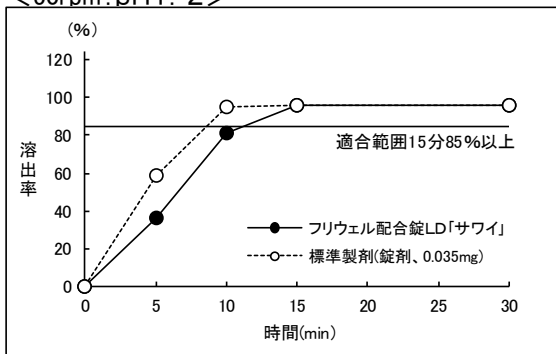


( I : 判定基準の適合範囲)

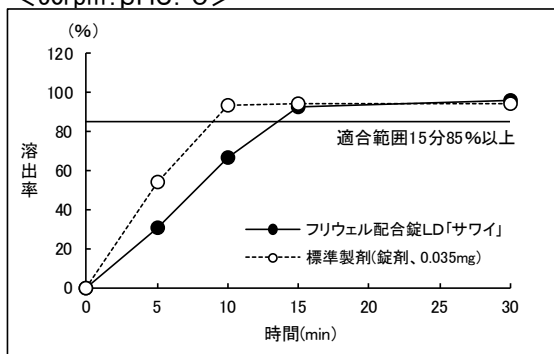
IV. 製剤に関する項目

エチニルエストラジオール

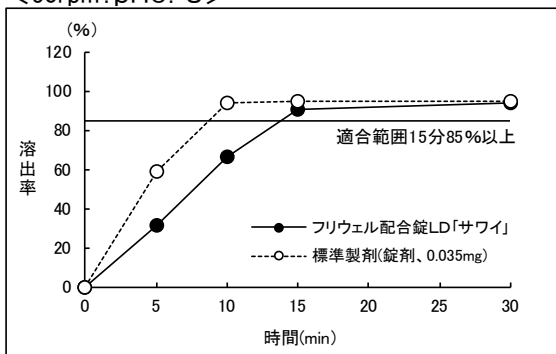
<50rpm: pH1. 2>



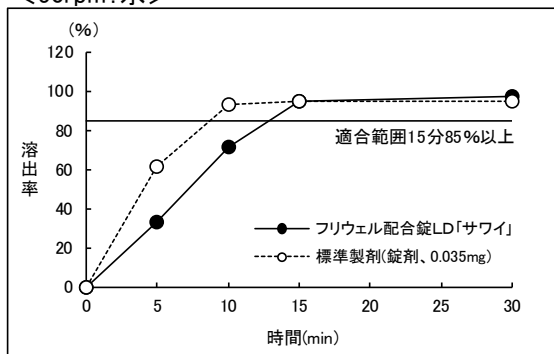
<50rpm: pH5. 0>



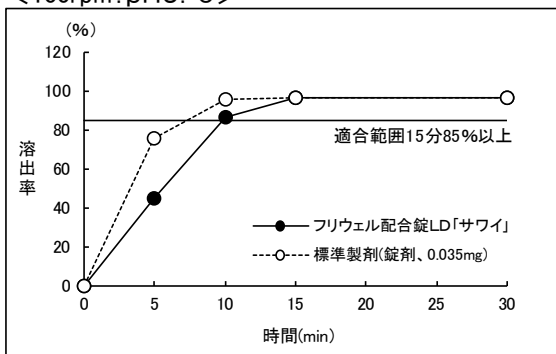
<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH5. 0>



●フリウエル配合錠ULD「サワイ」<sup>9)</sup>

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		

【結果及び考察】

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% (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。



<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。

<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 : 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。

#### 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 : pH4. 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 : pH4. 0>

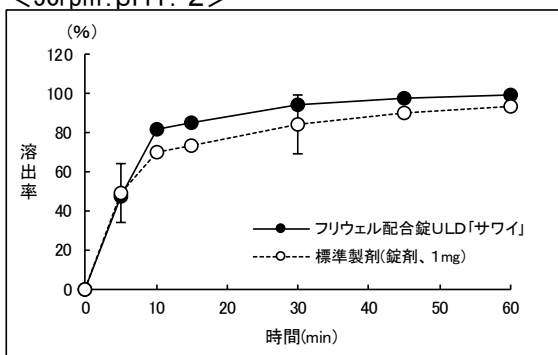
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

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。

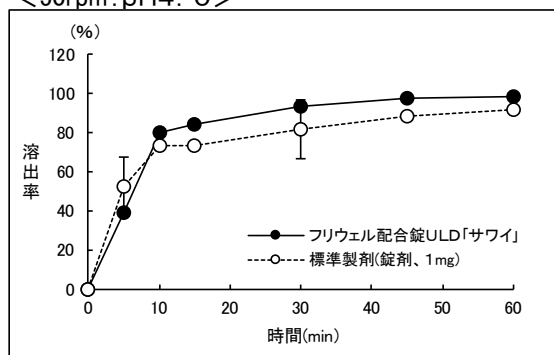
#### (溶出曲線)

##### ノルエチステロン

<50rpm : pH1. 2>

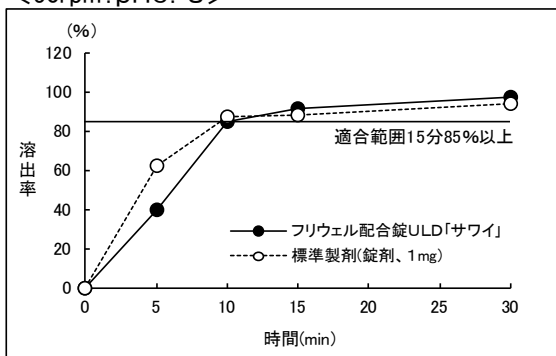


<50rpm : pH4. 0>

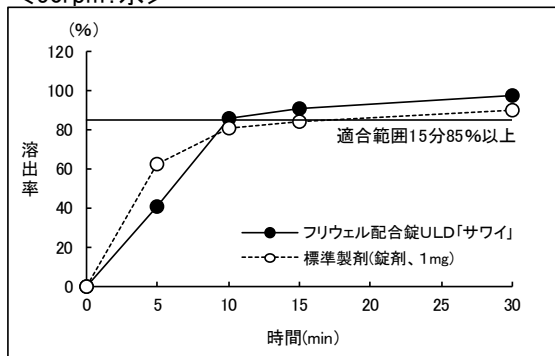


IV. 製剤に関する項目

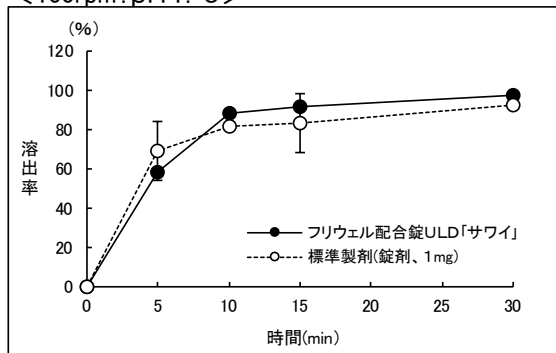
<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



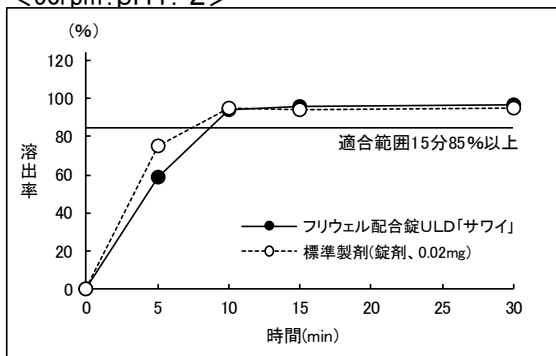
<100rpm: pH4. 0>



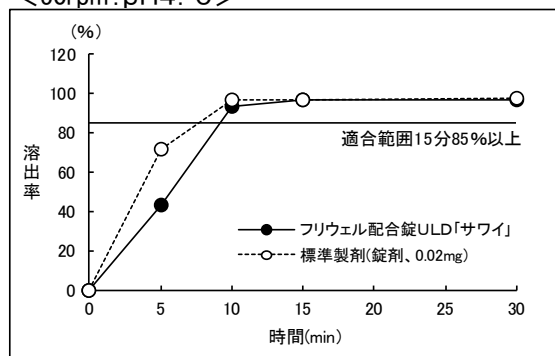
( [ ] : 判定基準の適合範囲)

エチルエストラジオール

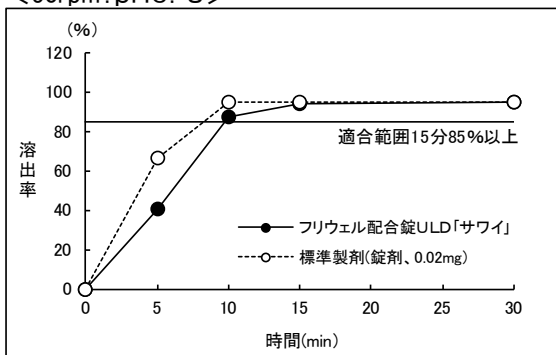
<50rpm: pH1. 2>



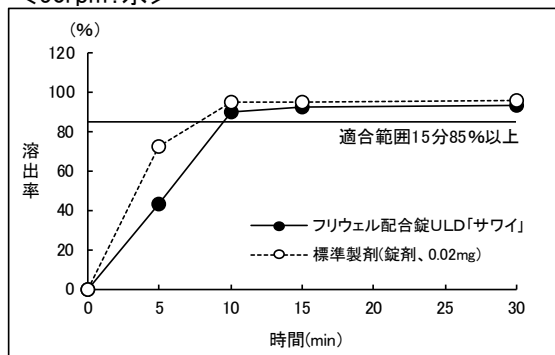
<50rpm: pH4. 0>

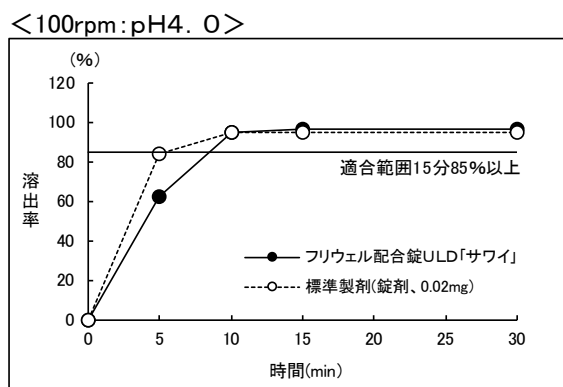


<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>





8. 生物学的試験法 .....  
 該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....  
 1) 硫酸及び水による呈色反応(ノルエチステロン)  
 2) ジアゾ試液及び水酸化ナトリウム試液による呈色反応(エチニルエストラジオール)  
 3) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法 .....  
 液体クロマトグラフィー

11. 力価 .....  
 該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物 .....  
 該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....  
 該当資料なし

14. 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

2. 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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1) 毎日一定の時刻に服用させること。
- 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。
- 3) 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。
- 4) 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。

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

---

## 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<sup>10)</sup>

2. 薬理作用

ノルエチステロン・エチニルエストラジオールの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

本剤は、プロゲステロンとしてノルエチステロン、エストロゲンとしてエチニルエストラジオールを含有する配合剤である。ノルエチステロンはネガティブフィードバックにより黄体形成ホルモンの分泌を抑制し排卵を止めるとともに、エストロゲンによる子宮内膜の増殖を抑える。また、エチニルエストラジオールは視床下部において、フィードバック抑制をかけるプロゲステロンに対する感受性を上げ、下垂体性腺刺激ホルモン分泌を抑制する。これらの作用により月経困難症に効果を発揮する。<sup>3)</sup>

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

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

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## 1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## 2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

## 3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●フリウエル配合錠LD「サワイ」<sup>11, 12)</sup>

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

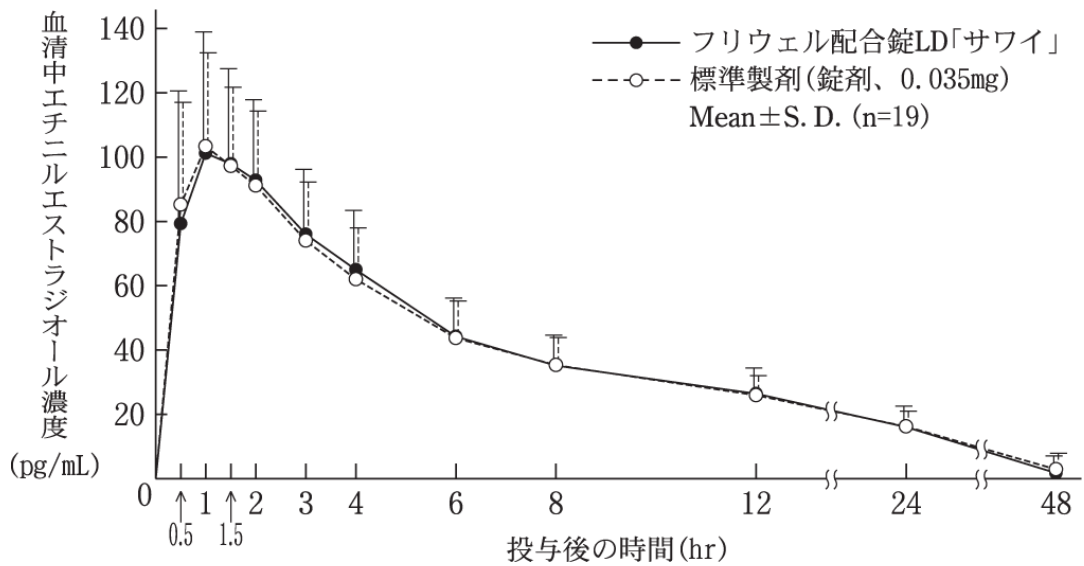
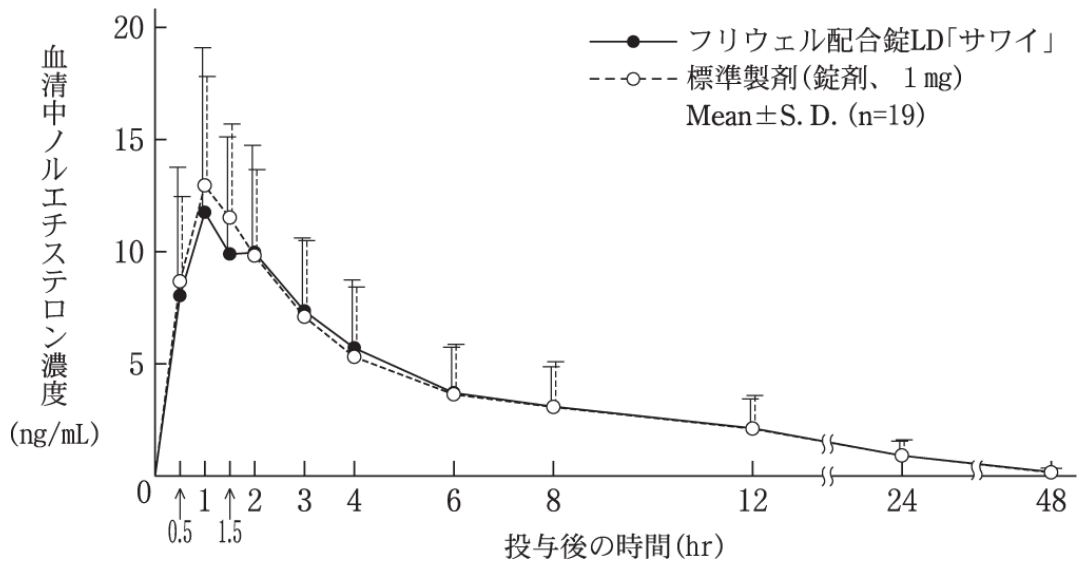
フリウエル配合錠LD「サワイ」と標準剤を閉経後健康女性にそれぞれ1錠(ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール0.035mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (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
	標準剤 (錠剤、1mg)	13.76±4.30	1.2±0.5	9.4±2.2	90.30±50.70
エラジニオール エルスト	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
	標準剤 (錠剤、0.035mg)	0.106±0.029	1.1±0.3	16.7±4.9	1.105±0.286

(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 <sub>t</sub>	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 <sub>t</sub>	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」<sup>13, 14)</sup>

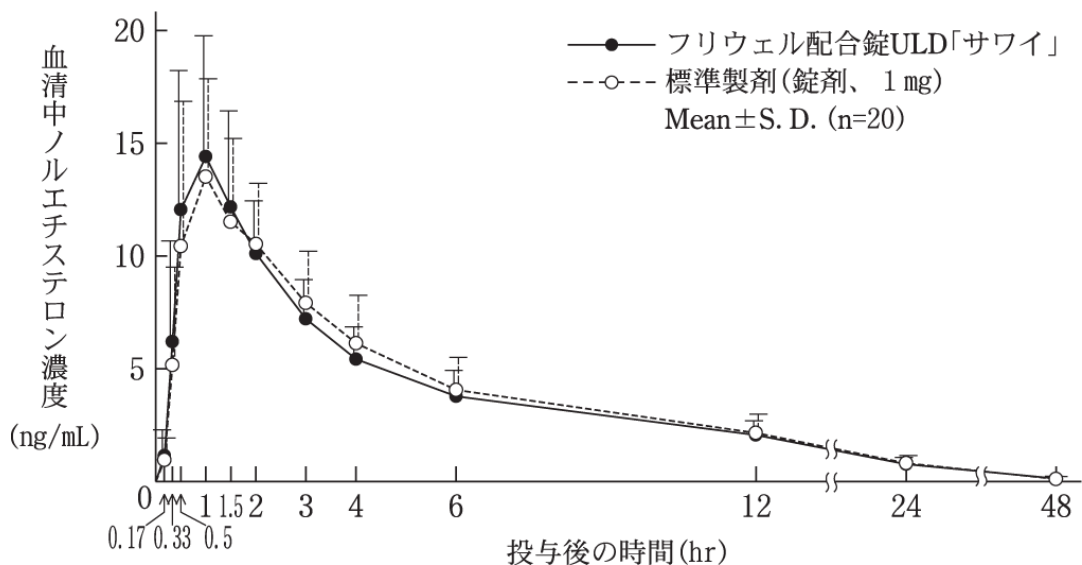
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法

フリウエル配合錠ULD「サワイ」と標準製剤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、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。

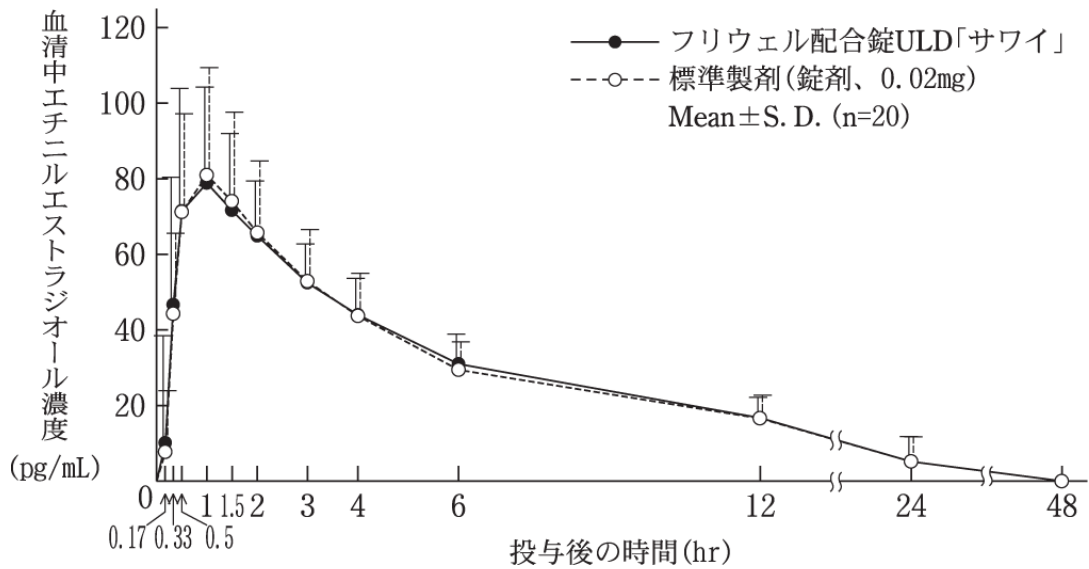
各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (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
	標準製剤 (錠剤、1mg)	14.60±5.07	1.3±0.8	8.9±2.2	93.78±30.22
エラチニオール 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
	標準製剤 (錠剤、0.02mg)	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 <sub>t</sub>	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 <sub>t</sub>	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、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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

エチニルエストラジオール  
40～50%程度<sup>2)</sup>

4) 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<sup>11,12)</sup>

ノルエチステロン：0.082±0.023hr<sup>-1</sup>

エチニルエストラジオール：0.050±0.024hr<sup>-1</sup>

●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<sup>13,14)</sup>

ノルエチステロン：0.081±0.021hr<sup>-1</sup>

エチニルエストラジオール：0.103±0.043hr<sup>-1</sup>

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

エチニルエストラジオール  
95～98%<sup>2)</sup>

3. 吸収.....

ノルエチステロン  
消化管から吸収される。<sup>1)</sup>

4. 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

妊婦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。なお、2周期連続して消退出血が発来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。〕

3) 乳汁への移行性

授乳中の患者には投与しないこと。〔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、乳房腫大が報告されている。〕

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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

## 5. 代謝 .....

### 1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位は主に肝臓である。

ノルエチステロン

尿中排泄物の30～60%はグルクロン酸抱合体、残りは硫酸抱合体である。<sup>1)</sup>

### 2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

エチニルエストラジオール

CYP3A4で代謝される。<sup>5)</sup>

### 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比率

該当資料なし

### 5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄 .....

### 1) 排泄部位及び経路

ノルエチステロン

尿中に排泄される。<sup>1)</sup>

エチニルエストラジオール

投与量の約30%が尿中に排泄され、22%がエチニルエストラジオールとしてふん便中に排泄される。<sup>2)</sup>

### 2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

### 3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報.....  
該当資料なし

8. 透析等による除去率.....  
エチニルエストラジオール  
透析されないとされる。<sup>5)</sup>

## 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

- 1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
- 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。〕
- 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。〕
- 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〔血液凝固能亢進され、これらの症状が増悪することがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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) 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〔血液凝固能亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。(「重要な基本的注意」6)の項参照)〕
- 12) 重篤な肝障害のある患者〔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。〕
- 13) 肝腫瘍のある患者〔症状が増悪することがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 16) 耳硬化症の患者〔症状が増悪することがある。〕
- 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。〕
- 18) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 19) 授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 子宮筋腫のある患者〔筋腫の腫大を促すことがあるので、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。〕
- 2) 40歳以上の患者〔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。〕
- 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。〕
- 4) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者〔エストロゲン投与と乳癌発生の因果関係についてその関連性を示唆する報告もあるので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。〕
- 5) 喫煙者(「禁忌」の項参照)
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 9) 心臓弁膜症の患者(「禁忌」の項参照)
- 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(「禁忌」の項参照)
- 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)〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕
- 12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕
- 13) 肝障害のある患者(「禁忌」の項参照)
- 14) 心疾患、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。〕
- 15) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕
- 16) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。
- 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。
- 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。  
 [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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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。
- 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。
  - ・ 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。
- 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。(「禁忌」の項参照)
- 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。(「禁忌」の項参照)
- 8) 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。
- 9) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。
- 10) 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。
- 11) 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。
- 12) 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。
- 13) 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。
- 14) 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。
- 15) 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。
- 16) 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。
- 17) 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。
- 18) 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。
- 19) 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。



20) 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。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

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	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

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
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。
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	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。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がポリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウ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

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **血栓症**：血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の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) **アナフィラキシー**：アナフィラキシー(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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

2) その他の副作用

	頻度不明
<b>過 敏 症</b> <small>注1)</small>	発疹、薬疹、顔面浮腫
<b>血 液</b>	貧血
<b>内 分 泌 代 謝</b> <small>注2)</small>	浮腫、体重増加、体重減少、高プロラクチン血症、高脂血症
<b>精 神 神 経</b>	頭痛、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、抑うつ、振戦、神経過敏、頭重、しびれ感
<b>眼</b> <small>注2)</small>	霧視、視覚障害(視力低下、視野欠損等)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	頻度不明
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、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、食欲亢進、口渇、胸やけ
肝臓 <sup>注2)</sup>	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、女性陰部掻痒症、紅斑、掻痒症、皮膚乾燥、紫斑、脱毛症、色素沈着 <sup>注3)</sup> 、結節性紅斑
筋・骨格	四肢痛、背部痛、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)、希発月経、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、経血量的変化、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、乳房腫瘍、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(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 $\gamma$ -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

注1) 投与を中止すること。  
 注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。  
 注3) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

<b>副作用</b>	
1) 重大な副作用(頻度不明)	
(2) アナフィラキシー：アナフィラキシー(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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
2) その他の副作用	
	頻度不明
過 敏 症 <sup>注1)</sup>	発疹、薬疹、顔面浮腫
注1) 投与を中止すること。	

9. 高齢者への投与 .....  
 該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....  

1) 妊婦には投与しないこと。 2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、2周期連続して消退出血が発来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。 [妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。] 3) 授乳中の患者には投与しないこと。[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、乳房腫大が報告されている。]
---

11. 小児等への投与 .....  

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。
-------------------------------

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T <sub>3</sub> 、総T <sub>4</sub> 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。
--

13. 過量投与 .....  
 該当資料なし

14. 適用上の注意 .....  

薬剤交付時：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報告されている)
--

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 15. その他の注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。

### 16. その他

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

ノルエチステロン・エチニルエストラジオールの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

4) 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) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

4) その他の特殊毒性

VIII. -15. 参照

## 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 <sup>注)</sup>
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存(気密容器)

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

**その他の注意点**

- 次のような症状が長く続くときは、医師に相談してください。

不正出血<sup>※</sup>、吐き気、嘔吐、頭痛、生理期間の異常(39日以上)、  
上腹部の痛み、乳房が張る、かたまり状の出血があるなど

※不正出血…月経と違う時期におきる出血

- このお薬は避妊を目的に使用することはできません。
- 副作用の早期発見のためにも、定期的に診察をうけましょう。
- 他の診療科や医療機関を受診するときは、このお薬を飲んでいることを医師、薬剤師に伝えてください。

沢井製薬株式会社

GLFREW01PV01 2018年12月改訂

**フリウェル<sup>®</sup> 配合錠LD/ULD「サワイ」を  
服用される患者さんへ**

このお薬は、黄体ホルモンと卵胞ホルモンという2種類の女性ホルモンを補充することにより、月経時の疼痛を軽減します。

**お薬の飲み方**

1日1錠を、21日間連続して飲み、その後7日間は飲むのを休みます。

このお薬をはじめて服用するときは、月経がはじまって1～5日目から飲み始めてください。

● 7日間のお休みの期間はケースのキリトリ箇所をめくって忘れないようにしましょう。

カレンダーなどに、お薬を飲む期間やお休みする期間を記入しておくとう安心です。

(例)フリウェル<sup>®</sup>配合錠LD「サワイ」



毎日1錠を同じ時間帯に飲みましょう。  
飲む時間をあらかじめ決めておき、毎日同じ時間帯に飲むようにしましょう。

**例**

朝起きたとき 夕食後 夜寝る前 など

食事の影響をうけないため、食後でも空腹時でもいつでもかまいません。  
ご自身が飲み忘れにくい時間を決めて、服用するようにしましょう。

**飲み忘れたととき**

①その日のうちに飲み忘れに気づいたとき  
気づいたときにすぐに飲みましょう。次の日から、いつもお薬を飲んでいる時間帯に飲み続けてください。

②翌日に飲み忘れに気づいたとき  
気づいたときに前日飲み忘れた分のお薬を飲み、当日のお薬はいつもお薬を飲んでいる時間帯に飲みましょう。次の日からはスケジュールどおりに服用してください。

前々日	前日	当日	翌日
	飲み忘れ		

③2日以上飲み忘れたととき  
気づいたときに前日分の1錠を飲み、当日のお薬はいつもお薬を飲んでいる時間帯に飲みましょう。前々日の分は飲まないでください。次の日からはスケジュールどおりに服用してください。

前々日	前日	当日	翌日
飲み忘れ	飲み忘れ		

❗ 1日に2錠より多く飲むことはありません。

**服用中の注意点**

このお薬により、血栓症(血管内に血のかたまりが詰まる病気)があらわれることがあります。  
次のような場合は、すぐに医師に相談してください。

- 足の痛み、むくみ ●手足に力がはらない・麻痺
- 息切れ、押しつぶされるような胸の痛み ●激しい頭痛
- 舌のもつれ・しゃべりにくい
- 視力障害(見えにくいところがある、視野がせまくなる)
- めまい など

突然の強い症状としてあらわれた場合は、飲むのをやめてすぐに医療機関を受診してください。  
症状が軽い場合も、血栓症の疑いがあるためすぐに医師に相談してください。

**血栓症にならないために**

- ・禁煙しましょう!  
喫煙は血栓症(静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中など)の副作用の危険性を高めることがわかっています。
- ・適度に体を動かしたり、こまめに水分をとりましょう。  
長時間同じ姿勢を続けたり、水分が不足したりすると血栓症がおこりやすくなります。

注)当説明書は変更・改訂される場合があります。

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- フリウエル配合錠LD「サワイ」  
PTP：63錠(21錠×3)
- フリウエル配合錠ULD「サワイ」  
PTP：63錠(21錠×3)、252錠(21錠×12)

7. 容器の材質

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

8. 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<sup>10)</sup>

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日 .....  
 該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....  
 ●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  
 ●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

11. 薬価基準収載年月日 .....  
 2018年12月14日

12. 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.....  
 該当しない

13. 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

14. 再審査期間 .....  
 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....  
 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。

16. 各種コード .....

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
フリウエル配合錠LD「サワイ」	125884401	2482009F1074	622588401
フリウエル配合錠ULD「サワイ」	126557601	2482009F2046	622655701

17. 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) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-3821 -C-3824.
  - 2) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-865 -C-868.
  - 3) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 2379.
  - 4) 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.
  - 5) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 668.
  - 6) ~ 7) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
  - 8) ~ 9) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
  - 10) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2018/8/24 アクセス)
  - 11) 中川美聡他, 新薬と臨牀, **66**(10), 1287(2017).
  - 12) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
  - 13) 田中孝典他, 診療と新薬, **55**(11), 853(2018).
  - 14) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
2. その他の参考文献 .....

---

## 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

---

その他の関連資料 .....







