

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[®]配合錠 LD/ULD 「トローワ」

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

《ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤》

製 品 名	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」
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1)} 注1) 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 0.035 mg 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), norethisterone (INN) Ethinylestradiol (JAN), ethinylestradiol (INN)	
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	
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：東和薬品株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：	
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2020年6月改訂(第3版、禁忌の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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 が添付文書を保管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、今後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)

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	28
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	28
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)	28
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	28
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	29
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	31
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	36
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	36
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	36
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	36
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	37
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	37
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	38
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	38
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	38
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	39
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	1. 規制区分	39
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	39
7. 溶出性	10	3. 貯法・保存条件	39
8. 生物学的試験法	19	4. 薬剤取扱い上の注意点	39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19	5. 承認条件等	39
10. 製剤中の有効成分の定量法	19	6. 包装	39
11. 力価	19	7. 容器の材質	40
12. 混入する可能性のある夾雑物	19	8. 同一成分・同効薬	40
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	19	9. 国際誕生年月日	40
14. その他	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
V. 治療に関する項目	20	11. 薬価基準収載年月日	40
1. 効能・効果	20	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	40
2. 用法・用量	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
3. 臨床成績	20	14. 再審査期間	41
VI. 薬効薬理に関する項目	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	16. 各種コード	41
2. 薬理作用	22	17. 保険給付上の注意	41
VII. 薬物動態に関する項目	23	XI. 文 献	42
1. 血中濃度の推移・測定法	23	1. 引用文献	42
2. 薬物速度論的パラメータ	25	2. その他の参考文献	42
3. 吸収	26	XII. 参考資料	42
4. 分布	26	1. 主な外国での発売状況	42
5. 代謝	27	2. 海外における臨床支援情報	42
6. 排泄	27	XIII. 備 考	43
7. トランスポーターに関する情報	27	その他の関連資料	43
8. 透析等による除去率	27		

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年に上市されている。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・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：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、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、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、乳房不快感等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、血栓症、アナフィラキシーがあらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

製剤学的特性

- ・フィルムコーティング錠として開発（有効成分は高活性）
- ・錠剤両面に製品名と規格を印刷
- ・PTPシートケースを用意

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「トーフ」
フリウエル配合錠 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「フリウエル」を使用。

フリウエル+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)

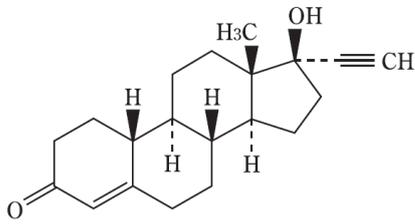
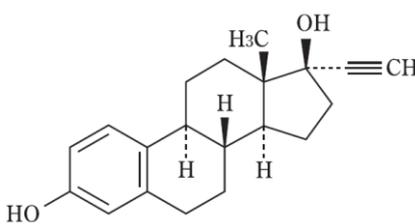
(2) 洋 名(命名法)

Norethisterone (JAN) 、norethisterone (INN)
Ethinylestradiol (JAN) 、ethinylestradiol (INN)

(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)

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 (IUPAC)
エチニルエストラジオール	19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

有効成分名	慣用名、別名、略号
ノルエチステロン	略号：NET
エチニルエストラジオール	略号：EE

7. CAS登録番号

有効成分名	CAS登録番号
ノルエチステロン	68-22-4
エチニルエストラジオール	57-63-6

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°C
エチニルエストラジオール	180～186°C 又は 142～146°C

(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

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

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

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

(2) 製剤の物性

製品名	フリウエル配合錠 LD「トーフ」	フリウエル配合錠 ULD「トーフ」
硬度	87N(8.9kg 重)	86N(8.8kg 重)

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

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「トーフ」

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 0.035 mg を含有する。

フリウエル配合錠 ULD「トーフ」

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 を含有する。

(2) 添加物

フリウエル配合錠 LD/ULD「トーフ」

使用目的	添加物
賦形剤	乳糖水和物
崩壊剤	部分アルファー化デンプン
結合剤	ポビドン
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	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

(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

(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「トーワ」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	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「トーワ」及びフリウエル配合錠 ULD「トーワ」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
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
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。

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

フリウエル配合錠 LD/ULD「トーワ」⁵⁾⁶⁾

フリウエル配合錠 LD「トーワ」及びフリウエル配合錠 ULD「トーワ」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⁾

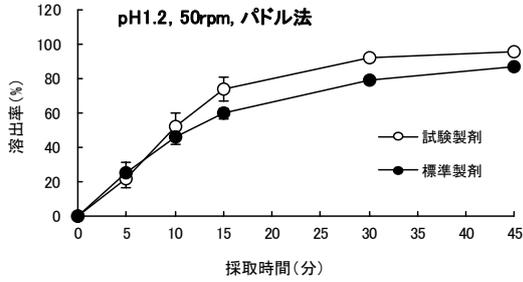
フリウエル配合錠 LD「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

1. ノルエチステロン

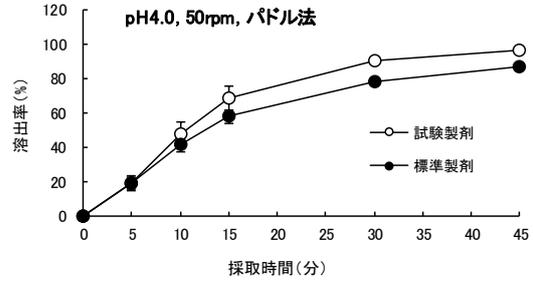
<測定条件>

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「トローワ」

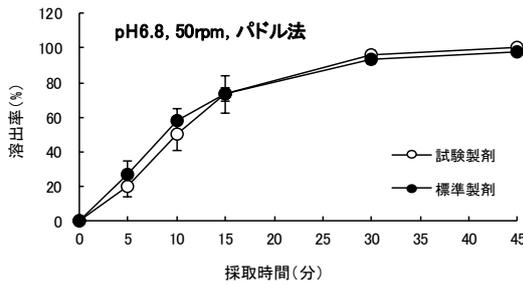
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 配合錠、ノルエチステロンとして1.0mg



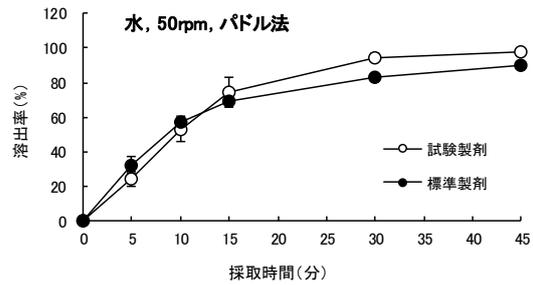
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	21.6	52.4	74.2	92.0	96.2
標準偏差	0	4.5	7.4	6.9	1.6	0.9
標準製剤	0	25.8	46.4	59.8	79.6	86.8
標準偏差	0	5.5	4.1	3.1	1.7	1.6



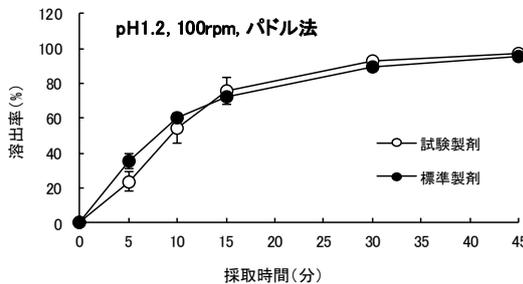
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	19.5	47.9	68.7	90.8	96.5
標準偏差	0	4.2	6.7	7.3	1.8	1.3
標準製剤	0	19.4	41.7	58.1	78.4	87.2
標準偏差	0	3.1	3.7	3.6	1.6	0.8



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	20.5	50.4	73.4	96.0	100.1
標準偏差	0	6.1	9.5	10.6	2.7	0.8
標準製剤	0	27.1	57.9	73.4	93.2	97.5
標準偏差	0	7.7	7.0	4.0	2.3	1.8



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	24.5	53.3	74.5	94.5	98.1
標準偏差	0	4.5	7.3	8.3	2.2	0.8
標準製剤	0	32.6	57.1	69.1	83.1	89.7
標準偏差	0	5.0	2.8	2.1	1.0	1.3



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	23.7	54.4	75.5	93.2	97.3
標準偏差	0	5.7	8.8	7.6	1.2	0.6
標準製剤	0	35.5	60.4	72.5	89.1	95.3
標準偏差	0	4.4	2.5	1.8	1.5	1.4

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		適
	pH 4.0	15	68.7	58.1	10.6		適
		45	96.5	87.2	9.3		適
	pH 6.8	15	73.4	73.4	0.0		適
		30	96.0	93.2	2.8		適
	水	15	74.5	69.1	5.4		適
		30	94.5	83.1	11.4		適
100	pH 1.2	15	75.5	72.5	3.0	適	
		30	93.2	89.1	4.1	適	

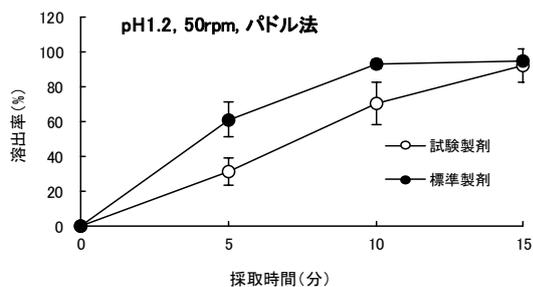
(n=12)

2. エチニルエストラジオール

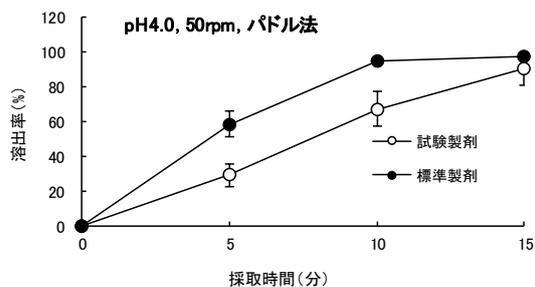
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm
 試験製剤 : フリエル配合錠LD「トワ」

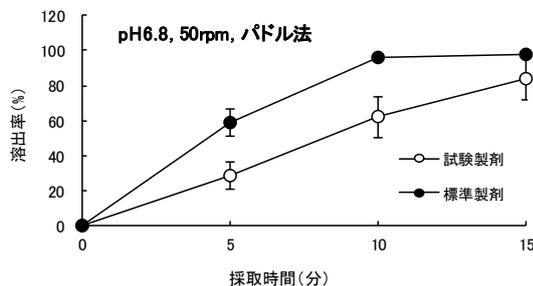
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 配合錠、エチニルエストラジオールとして0.035mg



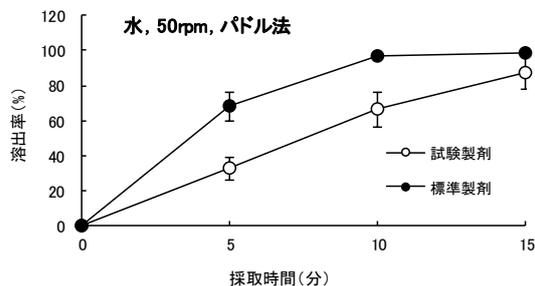
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	31.3	70.9	92.4
標準偏差	0	7.8	12.2	9.6
標準製剤	0	61.2	93.3	95.1
標準偏差	0	9.9	2.6	2.6



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	29.4	67.6	90.4
標準偏差	0	6.9	10.3	8.9
標準製剤	0	58.8	94.7	97.3
標準偏差	0	7.5	1.4	1.0



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	28.6	62.0	84.0
標準偏差	0	7.9	12.0	12.0
標準製剤	0	58.7	96.1	98.0
標準偏差	0	7.8	1.8	1.5



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	32.8	66.5	87.8
標準偏差	0	6.6	9.9	10.3
標準製剤	0	68.1	96.8	98.4
標準偏差	0	8.2	1.2	1.1

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(%)	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、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、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。

フリウエル配合錠 ULD「トローワ」⁸⁾

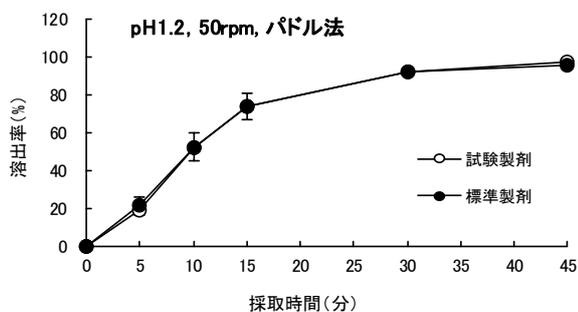
フリウエル配合錠 ULD「トローワ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたフリウエル配合錠 LD「トローワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

1. ノルエチステロン

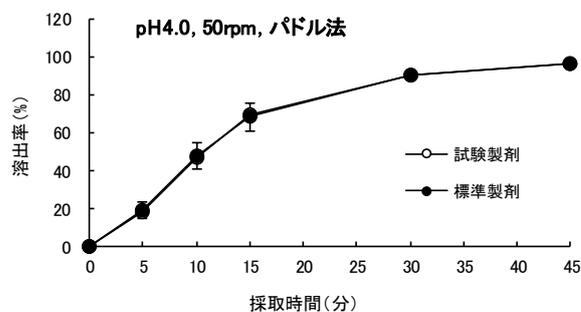
<測定条件>

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「トローワ」

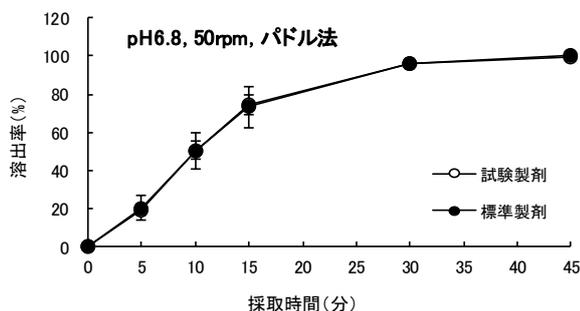
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : フリウエル配合錠LD「トローワ」



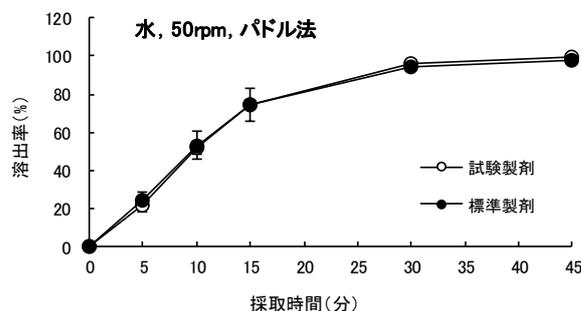
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	19.1	52.0	73.9	92.3	97.7
標準偏差	0	1.4	1.7	1.7	1.2	1.1
標準製剤	0	21.6	52.4	74.2	92.0	96.2
標準偏差	0	4.5	7.4	6.9	1.6	0.9



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	18.1	47.1	69.4	90.4	96.4
標準偏差	0	1.7	2.8	2.4	1.2	0.9
標準製剤	0	19.5	47.9	68.7	90.8	96.5
標準偏差	0	4.2	6.7	7.3	1.8	1.3



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	19.6	50.7	74.5	95.9	99.6
標準偏差	0	2.8	4.7	5.2	1.4	0.8
標準製剤	0	20.5	50.4	73.4	96.0	100.1
標準偏差	0	6.1	9.5	10.6	2.7	0.8



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	21.7	52.0	74.7	95.7	99.4
標準偏差	0	3.2	3.7	2.2	1.1	0.9
標準製剤	0	24.5	53.3	74.5	94.5	98.1
標準偏差	0	4.5	7.3	8.3	2.2	0.8

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

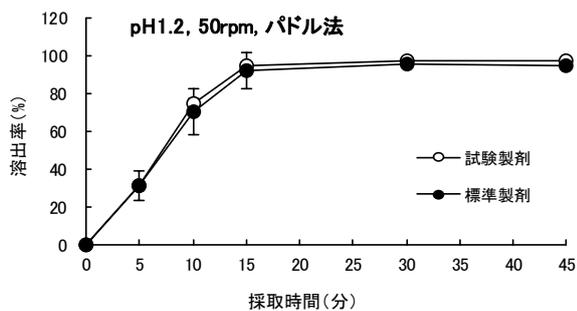
回転数 : 50rpm

試験製剤 : フリウエル配合錠ULD「トーワ」

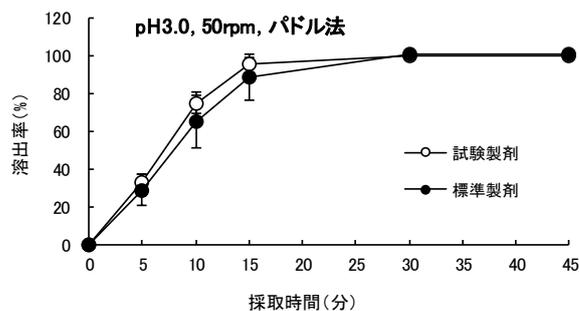
検体数 : n=12

試験法 : バドル法

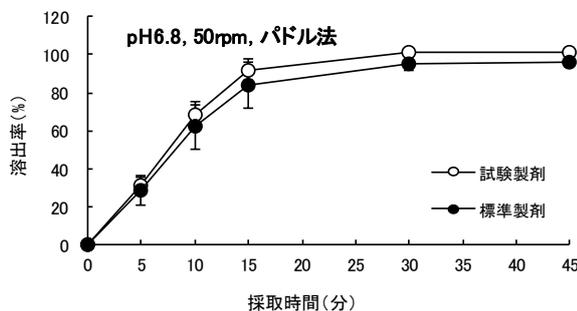
標準製剤 : フリウエル配合錠LD「トーワ」



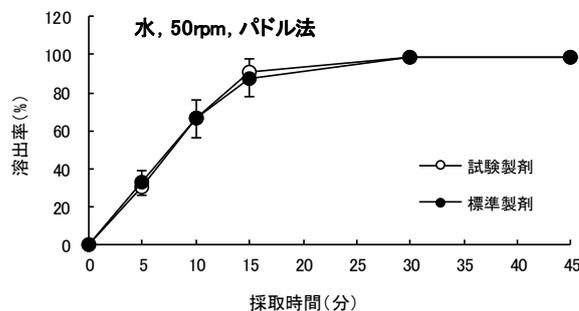
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	31.2	74.7	94.8	97.6	97.6
標準偏差	0	1.9	2.7	1.8	1.4	0.9
標準製剤	0	31.3	70.9	92.4	95.8	95.2
標準偏差	0	7.8	12.2	9.6	2.1	2.0



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	33.4	75.4	95.5	100.0	100.2
標準偏差	0	4.6	5.9	4.0	0.8	0.9
標準製剤	0	29.2	65.8	89.0	100.7	101.3
標準偏差	0	8.3	13.9	11.9	1.5	1.3



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	31.2	68.7	91.8	101.0	100.9
標準偏差	0	4.2	6.4	5.6	0.8	0.7
標準製剤	0	28.6	62.0	84.0	95.4	95.8
標準偏差	0	7.9	12.0	12.0	3.3	2.7



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	30.4	66.9	90.6	98.7	98.9
標準偏差	0	1.6	2.1	2.1	1.0	0.9
標準製剤	0	32.8	66.5	87.8	98.2	98.7
標準偏差	0	6.6	9.9	10.3	1.6	0.9

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

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

液体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

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

月経困難症

2. 用法・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・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

該当資料なし

(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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

エチニルエストラジオールはエストロゲンとして、ノルエチステロンは黄体ホルモンとしての作用を有し、排卵や子宮内膜の増殖を抑制することで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。

(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

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

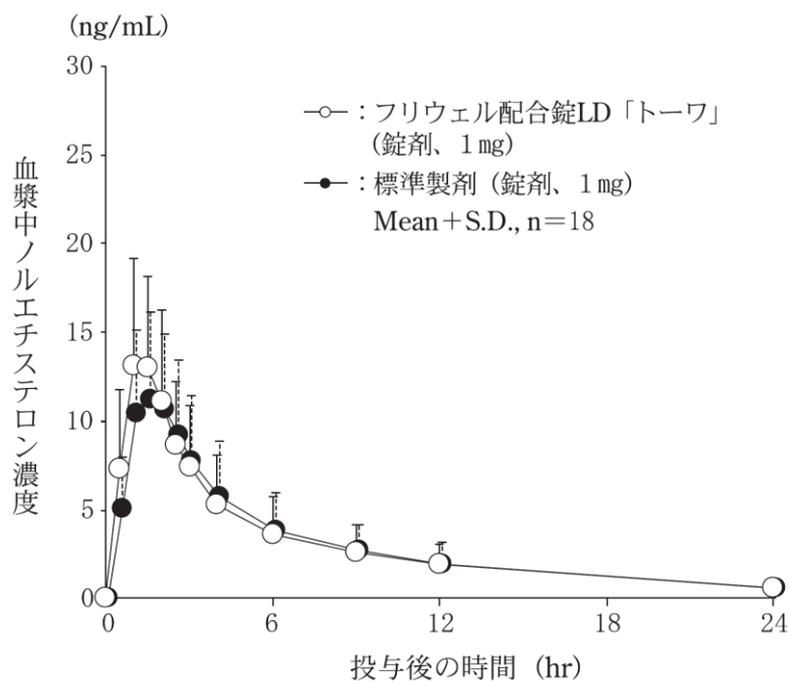
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験¹²⁾

フリウエル配合錠 LD「トーワ」と標準製剤を、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（n=18）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、Cmax）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。

(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 ₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フリウエル配合錠LD 「トーフ」 (錠剤、1 mg)	74.7±38.2	14.28±5.763	1.28±0.39	7.073±1.538
標準製剤 (錠剤、1 mg)	73.9±34.5	12.37±4.818	1.69±0.57	6.844±1.272

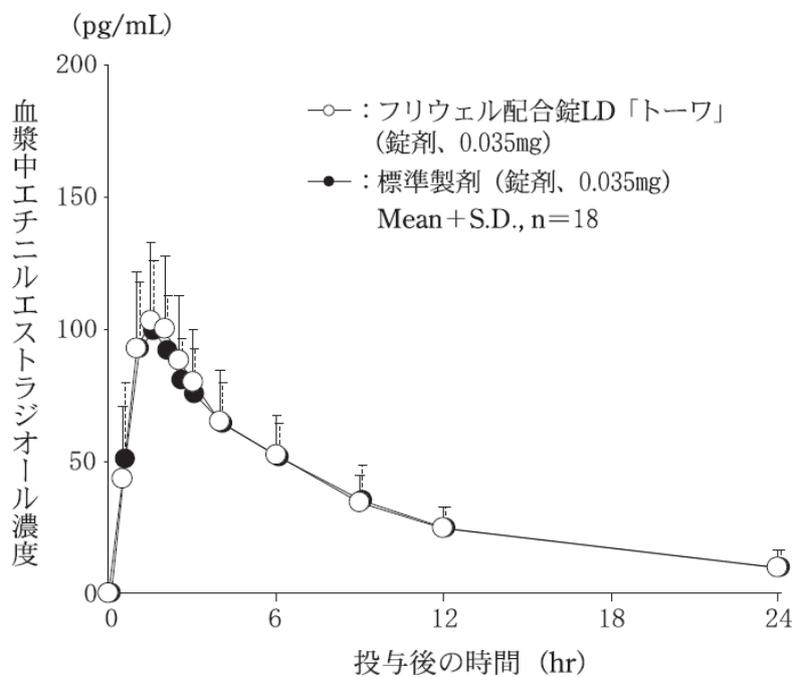
(Mean±S. D., n=18)

血漿中濃度並びに 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。

両製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 ₂₄	Cmax
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)~log(1.0422)	log(1.0577)~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 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」 (錠剤、0.035mg)	852±257	107.7±30.65	1.58±0.39	8.78±3.05
標準製剤 (錠剤、0.035mg)	838±242	102.4±26.47	1.42±0.35	8.29±2.83

(Mean±S. D., n=18)

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。

両製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 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)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数¹²⁾

フリウエル配合錠LD「トーワ」

1) ノルエチステロン

kel : $0.1028 \pm 0.0243 \text{hr}^{-1}$ (健康成人女性、絶食経口投与)

2) エチニルエストラジオール

kel : $0.0896 \pm 0.0355 \text{hr}^{-1}$ (健康成人女性、絶食経口投与)

(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

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 3)を参照

(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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

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

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 [血液凝固能が亢進され、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 [血液凝固能が亢進され、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・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・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。

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
- 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增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。本剤投与中に腫瘤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) フリウェル配合錠 ULD「トーワ」のエチニルエストラジオールの用量はフリウェル配合錠 LD「トーワ」より低用量であり、他社が実施した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、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠 ULDでは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。（「副作用」の項参照）
- 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。
- 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。
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。

<p>バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール 等</p> <p>ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム 等</p> <p>カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート</p>		<p>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。</p>
<p>テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン 等</p> <p>ペニシリン系抗生物質 アンピシリン 等</p>		<p>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。</p>
<p>テルビナフィン塩酸塩</p>	<p>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。</p>	<p>機序不明</p>
<p>Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩 等</p>	<p>これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>ラモトリギン モルヒネ サリチル酸</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。</p>	<p>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。</p>

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

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

その他の副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、薬疹、顔面浮腫
血液	貧血
内分泌代謝 ^{注3)}	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、けん怠感、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
眼 ^{注3)}	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、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 ^{注3)}	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、脱毛症、色素沈着 ^{注4)} 、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、子宮類線維腫の変性、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(GOT)増加、ALT(GPT)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

注2) 投与を中止すること。
注3) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注4) 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

該当資料なし

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

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

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。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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。]

15. その他の注意

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、児の成長後腔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、児の成長後腔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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(4) 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

製剤：処方箋医薬品^{注1)}

注1) 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(外箱に記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
フリウエル配合錠 LD 「トーフ」	PTP 包装	63 錠 (21 錠×3)
フリウエル配合錠 ULD 「トーフ」	PTP 包装	63 錠 (21 錠×3)

7. 容器の材質

製品名	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

8. 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：ノルゲストレル+エチニルエストラジオール、ノルエチステロン+メストラノール、クロルマジノン酢酸エステル+メストラノール、ノルエチステロン、クロルマジノン酢酸エステル、ジドロゲステロン、ダナゾール、リユープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、プセレリン酢酸塩、ジエノゲスト、ドロスピレノン+エチニルエストラジオール

9. 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

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
フリウエル配合錠 LD「トーワ」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00688000	
フリウエル配合錠 ULD「トーワ」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00687000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
フリウエル配合錠 LD「トーワ」	2018 年12 月14 日	
フリウエル配合錠 ULD「トーワ」	2018 年12 月14 日	

12. 効能・効果追加、用法・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

製品名	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 「トーフ」	126573601	2482009F1082	622657301
フリウエル配合錠 ULD 「トーフ」	126574301	2482009F2054	622657401

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。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) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(LD)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(ULD)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(LD)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(ULD)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(LD)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(ULD)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(LD)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(ULD)
- 9) グッドマン・ギルマン薬理書 第12版, 1522, 2013
- 10) 第十七改正日本薬局方解説書, C-865, 2016
- 11) 第十七改正日本薬局方解説書, C-3821, 2016
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(LD)
- 13) 東和薬品株式会社 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¹³⁾

■ 試験製剤

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」

■ 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されれば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、崩壊が確認されれば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

製品名	試験項目	結果
フリウエル配合錠 LD 「トーワ」	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