

医薬品インタビューフォーム

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

経口避妊剤

ドロスピレノン錠

スリンダ[®]錠 28

Slinda[®] 28 Tablets

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（注意－医師の処方箋により使用すること）
規格・含量	実薬錠（24 錠）及びプラセボ錠（4 錠）を 1 シートに包装した製剤 実薬錠（白色）：1 錠中ドロスピレノン 4mg プラセボ錠（淡黄色）：含有せず
一般名	和 名：ドロスピレノン 洋 名：Drospirenone
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： 2025 年 5 月 19 日 薬価基準収載年月日： 薬価基準未収載 販売開始年月日： 2025 年 6 月 30 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2025 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 製品の治療学的特性	2	2. 薬理作用	23
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	26
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	26
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	29
6. RMPの概要	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収	29
1. 販売名	4	5. 分布	29
2. 一般名	4	6. 代謝	30
3. 構造式又は示性式	4	7. 排泄	31
4. 分子式及び分子量	4	8. トランスポーターに関する情報	31
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	32
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	32
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	33
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
4. 力価	8	7. 相互作用	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	10. 過量投与	46
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	11. 適用上の注意	46
9. 溶出性	10	12. その他の注意	46
10. 容器・包装	10	IX. 非臨床試験に関する項目	47
11. 別途提供される資材類	10	1. 薬理試験	47
12. その他	10	2. 毒性試験	47
V. 治療に関する項目	11		
1. 効能又は効果	11		
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11		
4. 用法及び用量に関連する注意	12		
5. 臨床成績	13		

X. 管理的事項に関する項目	48
1. 規制区分	48
2. 有効期間	48
3. 包装状態での貯法	48
4. 取扱い上の注意	48
5. 患者向け資材	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	48
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	48
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	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	48
11. 再審査期間	49
12. 投薬期間制限に関する情報	49
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49
X I. 文献	50
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51
X II. 参考資料	52
1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52
X III. 備考	55
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	55
2. その他の関連資料	55

略語表

略語	Spelling	略語の内容
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
CI	Confidence Interval	信頼区間
COC	Combined Oral Contraceptives	混合型経口避妊薬
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P 450
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
DSG	Desogestrel	デソゲストレル
E ₂	Estradiol	エストラジオール
EC ₅₀	Effective concentration producing 50% of the maximum response	50%効果濃度
ED ₅₀	Effective dose producing 50% of the maximum response	50%有効用量
EE	Ethinyl Estradiol	エチニルエストラジオール
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
IC ₅₀	Concentration resulting in 50% of the maximum inhibition	50%阻害濃度
ID ₅₀	Dose resulting in 50% of the maximum inhibition	50%阻害用量
IUS	Intrauterine System	子宮内避妊システム
LH	Luteinizing Hormone	黄体形成ホルモン
MCP	Monocyte chemoattractant protein	単球走化性タンパク
PAI	Plasminogen activator inhibitor	プラスミノゲン活性化抑制因子
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PI	Pearl Index	パール指数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態（学）
POP	Progestin-Only Pill	プロゲスチン単剤の経口避妊薬
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Standard Deviation	標準偏差
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スリンダ®錠 28 は、あすか製薬株式会社（以下、あすか製薬）が Insud Pharma 社より導入したドロスピレノン（Drospirenone : DRSP）を有効成分とするプロゲスチン単剤の経口避妊薬（Progestin-Only Pill : POP）である。

本邦における人工妊娠中絶（中絶）件数は、1955 年をピークに年々減少傾向にあるものの、近年では 10 歳代の中絶件数の増加や、全中絶件数の約 3 割を 35 歳以上が占める等、依然として一定割合が中絶を経験している¹⁾。本邦では中絶に対して保険が適用されず²⁾、中絶は身体的、心理的負担だけでなく経済的にも大きな負担となる。また、計画外の妊娠は、女性の社会進出、キャリアチャレンジにおいて障害になるものであり、女性が主体的に取り組める新しい避妊法の選択肢を増やすことが求められている。これらのことから、中絶又は計画外の妊娠を防ぐために、適切な避妊を行うことが重要である。

現在、国際的に広く使用されている経口避妊薬は、主にエストロゲンとプロゲスチンの配合剤である混合型経口避妊薬（Combined Oral Contraceptives : COC）及び POP である。世界保健機関（WHO）のガイドライン³⁾では、POP は静脈血栓塞栓症のリスクが COC より少なく、喫煙者や肥満、高血圧若しくは弁膜症の女性又は深部静脈血栓症若しくは肺塞栓症の既往を有する患者等には COC よりも推奨度が高い避妊薬とされている。しかしながら、本邦で経口避妊薬として承認されているのは COC のみであり、妊娠を望まない女性に新たな避妊の選択肢を提供することは意義深いと考えられたことから、あすか製薬は本邦において DRSP を有効成分とする POP の開発を行った。

2025 年 1 月現在、本剤は避妊に係る効能又は効果で米国、フランス、ドイツ、オーストラリア等 62 の国又は地域で承認されており、本邦においては、2025 年 5 月に「避妊」の効能又は効果で承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ドロスピレノン（DRSP）4mg を含有する国内初のプロゲスチン単剤の経口避妊薬（POP）である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 本剤は、28 日の周期で DRSP 錠 4mg を 24 日間 1 日 1 錠服薬後にプラセボ錠を 4 日間 1 日 1 錠服薬する経口避妊薬である。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
- (3) DRSP は排卵の抑制、子宮内膜の菲薄化、子宮頸管粘液の高粘稠による精子の侵入障害等により避妊効果を発揮する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (4) 国内第Ⅲ相臨床試験では、13 周期投与期終了時の全般パール指数*（PI）を主要評価項目とした。全般 PI は 0.3917（95%CI：0.0099～2.1823）であり、95%CI の上限が閾値を下回ったことから、本剤の有効性が検証された。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）
*パール指数（PI）：100 人の女性がその避妊法を 1 年間（13 周期）用いた時の妊娠数（対 100 女性年）
- (5) 主な副作用（5%以上）は、不正性器出血（月経中間期出血、異常子宮出血）、頭痛、月経異常（過少月経、過長過多不規則月経、重度月経出血）、下腹部痛、腹痛、下痢、悪心、ざ瘡、乳房不快感等であった。（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、1 シートに実薬錠 24 錠とプラセボ錠 4 錠を含み、指定された順番に従い 28 日間連続経口投与する製剤である。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	・骨密度減少 ・乳癌 ・血栓症	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スリンダ®錠 28

(2) 洋名

Slinda®28 Tablets

(3) 名称の由来

本剤は一般的な錠剤に比べ、小型で薄く飲みやすいため、Slim と Linda（スペイン語；英訳 pretty）を組み合わせ命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドロスピレノン（JAN）

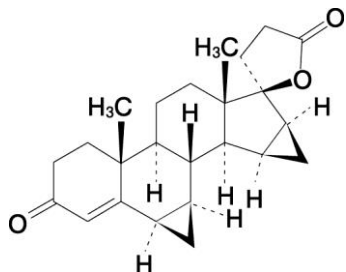
(2) 洋名（命名法）

Drospirenone（JAN）

(3) ステム

アルドステロン拮抗薬、スピロノラクトン誘導体：-renone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₃₀O₃

分子量：366.49

5. 化学名（命名法）又は本質

3-Oxo-6 β ,7 β :15 β ,16 β -dimethano-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：LF111

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末

(2) 溶解性

<各種溶媒>

アセトン：90mg/mL

メタノール：33mg/mL

N,N-ジメチルホルムアミド：50mg/mL

<水溶液>

pH4 緩衝液：0.0085mg/mL

pH7 緩衝液：0.0109mg/mL

pH9 緩衝液：0.0125mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：198～203℃

(5) 酸塩基解離定数

水溶液中において酸塩基の特性がない中性分子である。

(6) 分配係数

log P：1.10（1 - オクタノール/水）

(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

試験	保存条件 湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃、 75%RH	一次包装：低密度ポリエチレン袋（二重） 二次包装：高密度ポリエチレン容器	60 ヲ月	規格内
加速試験	40℃、 75%RH	一次包装：低密度ポリエチレン袋（二重） 二次包装：高密度ポリエチレン容器	6 ヲ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、定量法、粒子径

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ① 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

- ① 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

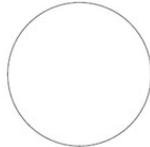
1. 剤形

(1) 剤形の区別

実薬錠：フィルムコーティング錠

プラセボ錠：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	スリンダ錠 28		
	実薬錠	プラセボ錠	
色	白色	淡黄色	
錠数	24 錠	4 錠	
外形	表	側面	裏
			
	直径約 5mm	厚さ約 2.6mm	質量約 56.8mg

(3) 識別コード

D101 (PTP シート裏面に表示)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	スリンダ錠 28	
	実薬錠	プラセボ錠
有効成分	1 錠中ドロスピレノン 4mg	含有せず
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン	
	ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク	ヒプロメロース、トリアセチン、黄色三酸化鉄

(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. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

実薬錠：製剤において認められた類縁物質は、すべて原薬で認められた類縁物質（17-epi drospirenone、6,7-Desmethylen drospirenone、 Δ 6-drospirenone）であり、製剤化工程における製剤特有の分解生成物は認められなかった。

プラセボ錠：該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 製剤の各種条件下における安定性

<実薬錠>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装	26 ヶ月	規格内 (試験継続中)
中間的試験	30℃、65%RH	PTP 包装	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	いずれの項目も規格内だったが、溶出率は低下傾向を示した
苛酷試験 (熱)	60℃	PTP 包装	3 ヶ月	規格内
苛酷試験 (湿度)	25℃、90%RH	PTP 包装	3 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 Lux・hr 以上 及び総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上、 25℃	PTP 包装	120 万 Lux・hr	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、製剤均一性（含量均一性試験）、微生物限度、溶出性、定量法

＜プラセボ錠＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装	26 ヶ月	規格内 (試験継続中)
中間的試験	30℃、65%RH	PTP 包装	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (熱)	60℃	PTP 包装	3 ヶ月	規格内
苛酷試験 (湿度)	25℃、90%RH	PTP 包装	3 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 Lux・hr 以上 及び総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上、 25℃	PTP 包装	120 万 Lux ・hr	規格内

測定項目：性状、崩壊性

(2) 無包装状態の安定性

1) 60℃、遮光、気密容器

＜実薬錠＞

測定項目：性状、純度試験、溶出性、含量

結果：3 か月 規格内

＜プラセボ錠＞

測定項目：性状、崩壊性

結果：3 か月 規格内

2) 25℃、75%RH、遮光、開放

＜実薬錠＞

測定項目：性状、純度試験、溶出性、含量

結果：3 か月 規格内

＜プラセボ錠＞

測定項目：性状、崩壊性

3) 光：120 万 Lux・hr、25℃

＜実薬錠＞

測定項目：性状、純度試験、溶出性、含量

結果：規格内

＜プラセボ錠＞

測定項目：性状、崩壊性

結果：規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

＜実薬錠＞

溶出試験法：パドル法

＜プラセボ錠＞

該当資料なし

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

280 錠 [28 錠 (PTP) ×10]

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔

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

避妊

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

経口避妊剤使用開始 1 年間の飲み忘れを含めた一般的使用における失敗率は 7%との報告がある。[17.3 参照]

(解説)

国内混合型経口避妊薬の電子添文に基づき設定した。

効能又は効果は避妊であり高い有効性を有するが、飲み忘れを含めた一般的な使用においては 7%の失敗率であるとの報告⁴⁾がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に白色錠から開始し、指定された順番に従い 28 日間連続経口投与する。

以上 28 日間を投与 1 周期とし、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

健康な白人女性を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（CF111/203 試験）における、ドロスピレノン（DRSP）4mg を 24 日間投与後プラセボ 4 日間投与（4mg 群）と、DRSP 2.8mg を 28 日間投与（2.8mg 群）による排卵抑制効果の検討から、DRSP 4mg が至適用量と考えられた。国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（LF111/1-A 試験）の結果より、DRSP 4mg 単回及び反復投与時の薬物動態学（PK）プロファイル及び薬力学（PD）プロファイルは日本人と外国人で類似していることが認められた。また、国内第Ⅲ相臨床試験（LF111/3-A 試験）は、海外の承認用量及び用法と同様の 1 周期 DRSP 4mg 錠 24 日間/プラセボ錠 4 日間投与で実施し、DRSP の有効性が確認され、安全性上の問題は認められなかった。

以上より、DRSP 4mg 錠 24 日間/プラセボ錠 4 日間投与は、日本人でも避妊効果を発揮するために十分な用法及び用量であると判断した。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

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

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 服用開始日

経口避妊剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、飲みはじめの最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

7.3 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。万一飲み忘れがあり（淡黄色錠を除く）、翌日までに気づいたならば直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。

2日連続して飲み忘れた場合は、気づいた時点で直ちに飲み忘れた錠剤を1錠服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。

3日以上連続して飲み忘れた場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。

なお、2日以上連続した飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。

7.4 他の経口避妊剤から本剤に切り替える場合

本剤の服用は、切替え前に服用していた薬剤の1周期分の錠剤のうち、有効成分を含む錠剤を用法に従ってすべて服用した翌日から開始させること。

本剤の服用開始が遅れた場合、妊娠する可能性がある。

7.5 子宮内避妊器具又は子宮内避妊システムから切り替える場合

本剤の服用は、除去後同日に開始させること。

(解説)

7.1、7.2 外国の添付文書に基づき設定した。

本剤は月経第1日目より服用を開始する経口避妊剤であり、飲み忘れのないよう毎日一定の時刻に服用させることが大切である。月経第1日目に服用を開始できなかった場合は、妊娠する可能性もあるので、最初の1週間は他の避妊法を併用させること。

7.3 外国において経口避妊剤を飲み忘れずに服用した場合の妊娠率は0.3%であるのに対し、飲み忘れを含めた一般的な服用における妊娠率は7%と報告されていることから⁴⁾、飲み忘れがないよう服用方法を十分指導することが重要と考えられる。また、本剤は海外臨床試験で、24時間の服薬遅延（最終服薬から48時間）後まで排卵抑制効果が確認されたことより、2日連続して飲み忘れた場合でも、気づいた時点で直ちに飲み忘れた錠剤を1錠服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させることが可能である。一方、3日以上連続して飲み忘れた場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させることが必要である。なお、2日以上連続した飲み忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させることとした。（「V.5. (2) 3) CF111/204 試験」の項参照）

7.4、7.5 外国の添付文書に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料 (国内)

相 試験番号	対象 (例数)	試験デザイン	目的	用法及び用量
第Ⅰ/Ⅱ相 LF111/1-A	正常な月経を有する 健康な日本人女性 (12 例)	単施設、非対 照、単回及び反 復投与	薬物動態 (PK)、薬力学 (PD)、安全性	ドロスピレノン (DRSP) 4mg を単回経口投与した後、7 日 以上の間隔をあけて 1 日 1 回、24 日間反復経口投与。
第Ⅲ相 LF111/3-A	避妊を希望する 日本人女性 (286 例、割り当て)	多施設共同、非 ランダム化、非 盲検、非対照	有効性、 安全性、PD	1 周期につき、DRSP 4mg を 1 日 1 回、24 日間経口投与し た後、プラセボを 1 日 1 回、 4 日間経口投与。

参考資料 (海外)

相 試験番号	対象 (例数)	試験デザイン	目的	用法及び用量
第Ⅰ相 CF111/103 A	閉経前の健康な女性 (24 例、割り当て)	単施設、非ラン ダム化、非盲 検、クロスオー バー	PK	本剤群：DRSP 4mg を空腹条 件下で 1 日 1 回経口投与。 対照薬群：DRSP 3mg 及びエ チニルエストラジオール (EE) 0.02mg を空腹条件 下で 1 日 1 回経口投与。 (両群いずれも 1 日目：単回 投与、4～15 日目：反復投与)
第Ⅰ相 CF111/106	閉経前の健康な女性 (24 例、割り当て)	単施設、非ラン ダム化、非盲 検、クロスオー バー	PK (食事の影響)	DRSP を空腹時又は食後 (標 準的な高脂肪食の摂取開始 後 30 分) に単回経口投与。
第Ⅰ相 CF111/107	健康な授乳婦 (12 例)	単施設、非盲検	PK (乳汁への移行)	DRSP を 1 日 1 回、7 日間経 口投与。
第Ⅱ相 CF111/202	閉経前の健康な女性 (64 例、ランダム化) 本剤群：32 例 対照薬群：32 例	単施設、ランダ ム化、非盲検、 実薬対照、並行 群間	PD (排卵抑制効果)	本剤群：1 周期につき、DRSP を 1 日 1 回、24 日間経口投 与した後、プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与。 対照薬群：1 周期につき、デ ソゲストレル (DSG) を 1 日 1 回、28 日間経口投与。
第Ⅱ相 CF111/203	閉経前の健康な女性 (53 例、ランダム化) 4mg 群：26 例 2.8mg 群：27 例	単施設、ランダ ム化、非盲検、 並行群間	PD (排卵抑制効果)	4mg 群：1 周期につき、DRSP 4mg を 1 日 1 回、24 日間経 口投与した後、プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与。 2.8mg 群：1 周期につき、 DRSP 2.8mg を 1 日 1 回、28 日間経口投与。

相 試験番号	対象 (例数)	試験デザイン	目的	用法及び用量
第Ⅱ相 CF111/204	閉経前の健康な女性 (127例、ランダム化) A群：62例 B群：65例	単施設、ランダム化	PD (服薬遅延が起きた場合における DRSPの排卵抑制の維持)	1周期につき、DRSPを1日1回、24日間経口投与した後、プラセボを1日1回、4日間経口投与。各群における投与方法は下記に従う。 A群： 1周期目：通常服薬。 2周期目：3、6、11、22日目に予定された24時間の服薬遅延の実施。 B群： 1周期目：3、6、11、22日目に予定された24時間の服薬遅延の実施。 2周期目：通常服薬。
第Ⅲ相 CF111/205	閉経前の健康な女性 (21例、割り当て)	単施設、非ランダム化、非盲検	反復投与時の子宮 内膜への安全性	1周期につき、DRSPを1日1回、24日間経口投与した後、プラセボを1日1回、4日間経口投与。
第Ⅲ相 CF111/301	妊娠のリスクのある健康な女性 (724例、割り当て)	多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照	有効性、安全性	1周期につき、DRSP 4mgを1日1回、24日間経口投与した後、プラセボを1日1回、4日間経口投与。
第Ⅲ相 CF111/302	妊娠のリスクのある健康な女性 (1,213例、ランダム化) 本剤群：872例 対照薬群：341例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間	有効性、安全性	本剤群：1周期につき、DRSP 4mgを1日1回、24日間経口投与した後、プラセボを1日1回、4日間経口投与。 対照薬群：1周期につき、DSG 0.075mgを1日1回、28日間経口投与。
第Ⅲ相 CF111/303	妊娠のリスクのある初潮後かつ閉経前女性 (1,006例、割り当て)	多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照	有効性、安全性、 PK	1周期につき、DRSP 4mgを1日1回、24日間経口投与した後、プラセボを1日1回、4日間経口投与。

(2) 臨床薬理試験

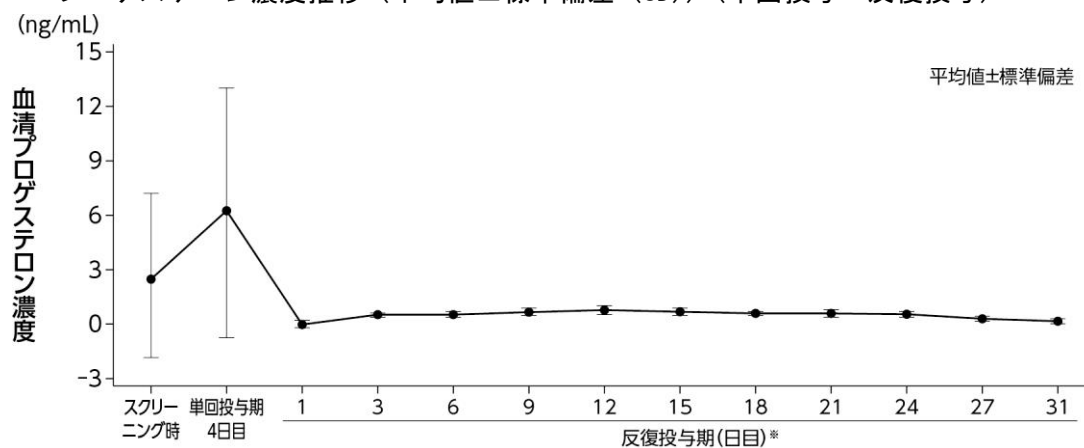
1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (LF111/1-A 試験) ^{5) 6)}

正常な月経を有する健康な日本人女性 12 例に DRSP 4mg 錠 1 錠を単回経口投与した後、7 日以上の間隔をあけて、月経周期 1～5 日目より DRSP 4mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与した。血清プロゲステロン濃度は排卵後の卵胞の黄体化に伴い上昇することから、本試験では排卵の有無を判定する基準として、プロゲステロンのカットオフ値を 5.03ng/mL と規定した ^{7) 8) 9)}。プロゲステロン値が 5.03ng/mL を超えた被験者は、投与前のスクリーニング時及び単回投与期 4 日目では、それぞれ 2 例及び 5 例であった。反復投与期 1 日目から 31 日目にかけてプロゲステロン値が 5.03ng/mL を超えた被験者はいなかった。プロゲステ

ロンの濃度推移は以下のとおりであった。エストラジオール (E₂)、黄体形成ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) において特記すべき変動は認められなかった。

単回投与期において副作用は確認されなかった。反復投与期の副作用は性器出血が 6 例 (50.0%)、下痢及びざ瘡が各 4 例 (33.3%)、頭痛、そう痒症及び発疹が各 2 例 (16.7%) 等であった。

プロゲステロン濃度推移 (平均値±標準偏差 (SD)) (単回投与～反復投与)



※スリダ錠 28 の投与期間は反復投与開始後 24 日間である。

2) CF111/202 試験¹⁰⁾¹¹⁾ [外国人データ]

閉経前の健康な女性 64 例を対象に、DRSP 4mg 又は DSG 0.075mg を 2 周期にわたり経口投与し、排卵抑制効果を評価した。

両群で排卵が認められなかった被験者の割合は、1 周期目では 100%、2 周期目では DRSP 群で 96.3% (26/27 例)、DSG 群で 96.6% (28/29 例) であった。プロゲステロンの血清中濃度により算出される Hoogland Score¹²⁾が 3 スコア以下 (非活動性卵胞に相当) の被験者の割合は、1 周期目では DRSP 群で 63.0% (17/27 例)、DSG 群で 41.4% (12/29 例)、2 周期目では DRSP 群で 48.1% (13/27 例)、DSG 群で 34.5% (10/29 例) であった。

卵胞径が 13mm 以上の被験者を対象とした子宮頸管粘液の Insler Score 評価において、1 周期目の最大 total Insler Score の平均値±標準偏差は、DRSP 群で 4.1±2.9 スコア、DSG 群で 6.8±3.3 スコアであり、DRSP 群で精子上行の状態が悪化したが、2 周期目では両群間に差は認められなかった。

3) CF111/204 試験¹³⁾¹⁴⁾ [外国人データ]

閉経前の健康な女性 127 例を対象に、28 日周期の 3、6、11、22 日目に予定された計 4 回の 24 時間の服薬遅延が起きた場合における DRSP の排卵抑制維持を評価した。被験者を A 群 62 例 (1 周期目: DRSP 4mg を 1 日 1 回、24 日間経口投与後、プラセボ錠を 4 日間経口投与 [通常服薬]、2 周期目: 1 周期目と同様の投与方法。ただし、3、6、11、22 日目に予定された 24 時間の服薬遅延を実施 [服薬遅延])、又は B 群 65 例 (1 周期目: 服薬遅延、2 周期目: 通常服薬) に割付け (前周期の排卵日を考慮しランダム化) 投与した。

全体の排卵率 (95%信頼区間 (CI) は 0.8% (0.000~4.387) であった。DRSP は、28 日周期の 3、6、11、22 日目に予定された計 4 回の 24 時間の服薬遅延が起きた場合でも、排卵抑制に有効であることが示された。

4) CF111/205 試験¹⁵⁾¹⁶⁾ [外国人データ]

閉経前の健康な女性 21 例に 13 周期にわたって DRSP 4mg を 1 日 1 回 24 日間投与後、プラセボを 4 日間反復投与し、子宮内膜の安全性を評価した。

13 周期終了時には、子宮内膜厚は投与前から平均 2.1mm 減少し、子宮内膜生検では過形成は認められず、DRSP の子宮内膜に対する安全性が認められた。

(3) 用量反応探索試験

CF111/203 試験¹⁷⁾ [外国人データ]

閉経前の健康な若年女性 50 例を対象に、4mg 群 (DRSP 4mg を 1 日 1 回 24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 1 日 1 回 4 日間経口投与) 又は 2.8mg 群 (DRSP 2.8mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与) にランダムに割付けし、2 周期投与したときのホルモン活性及び卵巣活性に反映される排卵抑制効果を Hoogland Score で評価した結果、Hoogland Score が「3」以下 (非活動性卵胞に相当) の被験者の割合は、1 周期目に 2.8mg 群で 32.0% (8/25 例)、4.0mg 群で 40.0% (10/25 例) であり、2 周期目には、2.8mg 群で 28.0% (7/25 例)、4.0mg 群で 44.0% (11/25 例) であった。4.0mg 群は 2.8mg 群と比較して Hoogland Score が低かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

連続 3 回の測定で卵胞径が 15mm 以上であった被験者の割合は、4.0mg 群では 1 周期目 28.0%、2 周期目 36.0% であったのに対し、2.8mg 群では 1 周期目 52.0%、2 周期目 60.0% であった。プロゲステロン濃度は両群で同様であり、血清中 E₂ 濃度は 2.8mg 群よりも 4.0mg 群のほうが低かった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量はドロスピレノン 4mg を 1 日 1 回 24 日間経口投与後、プラセボ錠を 1 日 1 回 4 日間経口投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験 (LF111/3-A 試験)¹⁸⁾

目的	避妊を希望する日本人女性を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照試験
対象	避妊 (継続的な経口避妊薬の使用) を希望する日本人女性
主な登録基準	・ 20 歳以上の妊娠可能な閉経前日本人女性 ・ 13 周期 (1 年間) の継続的な経口避妊薬の使用を希望している者 ・ 正常な月経持続日数及び月経周期が確認されている者等 <u>継続投与を行うための基準</u> ・ 本試験の 13 周期投与を完了し、治験薬の継続使用の意思があり、治験責任 (分担) 医師が継続を判断した者
主な除外基準	・ 診断のつかない異常子宮出血を有する者 ・ 安静時収縮期血圧が 160mmHg 以上又は拡張期血圧が 100mmHg 以上である者 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 3 倍を超える者 ・ 子宮頸部細胞診の結果、陽性 [ベセスダシステムによる陰性 (NILM) 以外] であると判断されている者

試験方法	DRSP 4mg を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間経口投与した。28 日間服薬を 1 周期とした。13 周期までの投与期を終了したうちの 52 例が 24 周期までの継続投与期に移行した。
評価項目	・ 主要評価項目：13 周期投与期終了時の全般パール指数（PI） ・ 副次評価項目：13 周期投与期終了時の評価可能周期*¹ 及び完全な周期*² における PI、全般妊娠率、累積妊娠率、累積継続率、累積中止率 ・ その他の評価項目：継続投与期終了時の全般 PI、評価可能周期及び完全な周期における PI、累積妊娠率、累積継続率、累積中止率 ・ PD 評価項目：プロゲステロン、E₂、LH、FSH の血中濃度 ・ 安全性評価項目：有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液凝固系検査等）、出血状況（消退出血／不正子宮出血*³、予定された出血／予定外の出血）*⁴、治験薬最終服薬から月経回復までの期間等 *¹ 追加の避妊方法を使用せずに性行為を伴う曝露周期 *² 周期中に実薬の未服薬日が 4 日以上及び／又は 2 日連続の場合等を除く評価可能周期 *³ 消退出血／不正子宮出血：医師が、被験者日誌に記載された出血状況を確認し、評価した出血状況 *⁴ 予定された出血／予定外の出血：被験者が、被験者日誌に記入した出血状況。
解析計画	<u>13 周期投与期終了時</u> 主要評価項目：全般 PI の点推定値及び Poisson 近似における両側 95%CI を算出した。両側 95%CI 上限が閾値（4）未満の場合、有効性が検証されたとした。 副次評価項目：評価可能周期及び完全な周期における PI の解析として、点推定値及び Poisson 近似における両側 95%CI を算出した。累積妊娠率、累積継続率及び累積中止率の解析として、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。 PD 評価項目：プロゲステロン、E₂、LH、FSH の血中濃度の要約統計量を算出した。 安全性評価項目：安全性解析集団を対象に試験治療下で発現した有害事象を集計し要約した。また、各安全性評価項目の頻度集計又は要約統計量を算出した。 <u>継続投与期終了時</u> その他の評価項目：全般 PI、評価可能周期における PI、完全な周期における PI の解析として、点推定値及び Poisson 近似における両側 95%CI を算出した。累積妊娠率、累積継続率及び累積中止率の解析として、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。 PD 評価項目：プロゲステロン、E₂、LH、FSH の血中濃度の要約統計量を算出した。 安全性評価項目：安全性解析集団のうち、継続投与期に移行した症例を対象に有害事象を集計し要約した。また、各安全性評価項目の頻度集計又は要約統計量を算出した。

(a) 患者背景 (FAS : 13 周期投与期終了時)

	統計量	276 例
年齢 (歳)	平均値 (SD)	31.2 (6.7)
35 歳以下	n (%)	187 (67.75)
35 歳を超える	n (%)	89 (32.25)
BMI	平均値 (SD)	21.48 (3.32)
BMI 30kg/m ² 以下	n (%)	269 (97.46)
BMI 30kg/m ² 超	n (%)	7 (2.54)
収縮期血圧	平均値 (SD)	109.8 (11.0)
拡張期血圧	平均値 (SD)	67.4 (8.9)
従来の避妊法		
経口避妊薬	n (%)	176 (63.77)
コンドーム	n (%)	153 (55.43)
リズム法 (基礎体温法)	n (%)	3 (1.09)
子宮内避妊システム (IUS)	n (%)	1 (0.36)
静脈血栓塞栓症の リスク因子が 1 つ以上存在	n (%)	88 (31.88)
妊娠歴あり	n (%)	115 (41.67)

(b) 有効性

a) 13 周期投与期終了時の全般 PI (FAS) (主要評価項目)

13 周期投与期において、13 周期までの暴露周期 (3,319 周期) の間に 1 例が妊娠し、主要評価項目とされた全般 PI は 0.3917 (95%CI : 0.0099~2.1823) であり、95%CI の上限が閾値 (4) を下回ったことから、本剤の有効性が検証された。

なお、妊娠例に関して、受胎推定日は未服薬期間内と判断された。

全般 PI (FAS : 13 周期投与期終了時)

	統計量	276 例
妊娠数 (妊娠率)	n (%)	1 (0.36)
総周期数	n	3,319
全般 PI (95%CI)		0.3917 (0.0099~2.1823)

b) 13 周期投与期終了時の評価可能周期及び完全な周期における PI (FAS) (副次評価項目)

13 周期投与期終了時の評価可能周期における PI は 0.4332 (95%CI : 0.0110~2.4136)、完全な周期における PI は 0.0000 (95%CI : ~1.6044) であった。

評価可能周期及び完全な周期における PI (FAS : 13 周期投与期終了時)

	統計量	276 例
評価可能周期における PI		
妊娠数 (妊娠率)	n (%)	1 (0.36)
評価可能周期の総周期数	n	3,001
評価可能周期における PI (95%CI)		0.4332 (0.0110~2.4136)
完全な周期における PI		
妊娠数 (妊娠率)	n (%)	0 (0.00)
完全な周期の総周期数	n	2,989
完全な周期における PI (95%CI)		0.0000 (- ~1.6044)

c) 13 周期投与期終了時の累積妊娠率 (FAS) (副次評価項目)

13 周期目の累積妊娠率は 0.40% (95%CI : 0.06~2.81%) であった。

d) 継続投与期終了時の全般 PI (FAS) (その他の評価項目)

継続投与期終了時の全般 PI は 0.3352 (95%CI : 0.0085~1.8678) であった。継続投与期では妊娠例は発生しなかった。

全般 PI (FAS : 継続投与期終了時)

	統計量	276 例
妊娠数 (妊娠率)	n (%)	1 (0.36)
総周期数	n	3,878
全般 PI (95%CI)		0.3352 (0.0085~1.8678)

e) 継続投与期終了時の評価可能周期及び完全な周期における PI (FAS) (その他の評価項目)

継続投与期終了時の評価可能周期における PI は 0.3721 (95%CI : 0.0094~2.0730)、完全な周期における PI は 0.0000 (95%CI : -~1.3784) であった。

評価可能周期及び完全な周期における PI (FAS : 継続投与期終了時)

	統計量	276 例
評価可能周期における PI		
妊娠数 (妊娠率)	n (%)	1 (0.36)
評価可能周期の総周期数	n	3,494
評価可能周期における PI (95%CI)		0.3721 (0.0094~2.0730)
完全な周期における PI		
妊娠数 (妊娠率)	n (%)	0 (0.00)
完全な周期の総周期数	n	3,479
完全な周期における PI (95%CI)		0.0000 (- ~1.3784)

f) 継続投与期の累積妊娠率 (FAS) (その他の評価項目)

継続投与期には妊娠は認められなかった。

(c) PD 的作用

a) 13 周期投与期終了時 (FAS)

プロゲステロンの平均値±標準偏差(SD)は、投与期間中の 4～13 周期目において $0.63 \pm 0.42 \sim 0.92 \pm 1.26 \text{ ng/mL}$ を推移した。後観察期 (服薬終了後 3 週及び 6 週) ではそれぞれ $5.30 \pm 6.54 \text{ ng/mL}$ 及び $3.99 \pm 6.40 \text{ ng/mL}$ であった。E₂ の平均値±SD は、投与期間中の 4～13 周期目において $46.4 \pm 36.9 \sim 55.9 \pm 56.2 \text{ pg/mL}$ を推移した。後観察期 (服薬終了後 3 週及び 6 週) では、それぞれ $114.2 \pm 86.5 \text{ pg/mL}$ 及び $119.3 \pm 99.9 \text{ pg/mL}$ であった。LH 及び FSH は特記すべき変動は認められなかった。

b) 継続投与期終了時 (FAS)

プロゲステロンの平均値±SD は、投与期間中の 4～24 周期目において $0.47 \pm 0.42 \sim 0.85 \pm 1.05 \text{ ng/mL}$ を推移した。後観察期 (服薬終了後 3 週及び 6 週) では、それぞれ $4.62 \pm 4.77 \text{ ng/mL}$ 及び $4.79 \pm 5.93 \text{ ng/mL}$ であった。E₂ の平均値±SD は、投与期間中の 4～24 周期目において $47.3 \pm 30.9 \sim 68.3 \pm 44.9 \text{ pg/mL}$ を推移した。後観察期 (服薬終了後 3 週及び 6 週) では、それぞれ $112.7 \pm 95.0 \text{ pg/mL}$ 及び $119.8 \pm 89.9 \text{ pg/mL}$ であった。LH 及び FSH は特記すべき変動は認められなかった。

(d) 安全性

a) 13 周期投与期終了時

13 周期投与期終了時の副作用は 276 例中 264 例 (95.65%) に認められ、主な副作用 (5%以上) は月経中間期出血 89.49% (247 例)、頭痛 16.30% (45 例)、下腹部痛 13.04% (36 例)、腹痛 12.32% (34 例)、重度月経出血 11.59% (32 例)、下痢 8.33% (23 例)、悪心 6.52% (18 例) 及びざ瘡 6.16% (17 例) であった。重篤な副作用は、浸潤性乳管癌が 1 例認められた。また、投与中止に至った副作用は、多形紅斑 1 例、血管浮腫 1 例、月経中間期出血 1 例であった。本試験において、死亡に至った副作用は認められなかった。

13 周期投与期終了時の 1%以上に認められた副作用（例数（%））

	276 例
良性、悪性及び詳細不明の 新生物（嚢胞及びポリープ を含む）	3 (1.09)
子宮平滑筋腫	3 (1.09)
精神障害	3 (1.09)
易刺激性	3 (1.09)
神経系障害	52 (18.84)
浮動性めまい	3 (1.09)
頭痛	45 (16.30)
片頭痛	3 (1.09)
傾眠	6 (2.17)
胃腸障害	85 (30.80)
腹痛	34 (12.32)
下腹部痛	36 (13.04)
上腹部痛	8 (2.90)
下痢	23 (8.33)
胃腸障害	3 (1.09)
悪心	18 (6.52)
嘔吐	4 (1.45)

	276 例
皮膚及び皮下組織障害	23 (8.33)
ざ瘡	17 (6.16)
湿疹	3 (1.09)
そう痒症	3 (1.09)
筋骨格系及び結合組織障害	8 (2.90)
背部痛	8 (2.90)
生殖系及び乳房障害	249 (90.22)
無月経	6 (2.17)
子宮頸部上皮異形成	4 (1.45)
月経中間期出血	247 (89.49)
過長過多不規則月経	5 (1.81)
乳頭痛	3 (1.09)
卵巣嚢胞	6 (2.17)
乳房不快感	11 (3.99)
重度月経出血	32 (11.59)
一般・全身障害及び投与 部位の状態	14 (5.07)
倦怠感	6 (2.17)
浮腫	5 (1.81)
発熱	5 (1.81)

MedDRA/J 26.1

b) 継続投与期終了時（継続投与期移行例）

継続投与期終了時の副作用は 52 例中 50 例（96.15%）に認められ、主な副作用（5%以上）は月経中間期出血 94.23%（49/52 例）、頭痛 17.31%（9 例）、下痢 13.46%（7 例）、重度月経出血 13.46%（7 例）、下腹部痛 11.54%（6 例）、乳房不快感 11.54%（6 例）、腹痛 9.62%（5 例）、ざ瘡 9.62%（5 例）及び子宮平滑筋腫 7.69%（4 例）であった。継続投与期間中において重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。

継続投与期終了時の 2 例以上に認められた副作用（例数（%））

	52 例
感染症及び寄生虫症	2 (3.85)
外陰部膣カンジダ症	2 (3.85)
良性、悪性及び詳細不明の 新生物（嚢胞及びポリープ を含む）	5 (9.62)
子宮平滑筋腫	4 (7.69)
神経系障害	12 (23.08)
頭痛	9 (17.31)
片頭痛	2 (3.85)
胃腸障害	20 (38.46)
腹痛	5 (9.62)
下腹部痛	6 (11.54)
上腹部痛	2 (3.85)
便秘	2 (3.85)
下痢	7 (13.46)
胃腸障害	2 (3.85)

	52 例
皮膚及び皮下組織障害	6 (11.54)
ざ瘡	5 (9.62)
筋骨格系及び結合組織障害	3 (5.77)
背部痛	2 (3.85)
生殖系及び乳房障害	49 (94.23)
線維嚢胞性乳腺疾患	2 (3.85)
月経中間期出血	49 (94.23)
卵巣嚢胞	2 (3.85)
乳房不快感	6 (11.54)
重度月経出血	7 (13.46)
臨床検査	3 (5.77)
体重増加	2 (3.85)

MedDRA/J 26.1

(c) 13 周期投与期終了時の投与周期ごとの消退出血/不正子宮出血が認められた被験者の割合

13 周期投与期終了時の解析では、消退出血が認められた被験者の割合は、1 周期目で 55.84%、13 周期目で 30.29%であった。一方、不正子宮出血が認められた被験者の割合は、1 周期目で 44.89%、13 周期目で 34.85%であった。

(d) 13 周期投与期終了時の投与周期ごとの予定された出血/予定外の出血が認められた被験者の割合

13 周期投与期終了時の解析では、予定された出血が認められた被験者の割合は、1 周期目で 36.13%、13 周期目で 24.90%であった。一方、予定外の出血が認められた被験者の割合は、1 周期目で 45.26%、13 周期目で 37.76%であった。

(e) 継続投与期終了時（継続投与期移行例）の投与周期ごとの消退出血/不正子宮出血が認められた被験者の割合

継続投与期終了時の解析では、消退出血が認められた被験者の割合は、1 周期目で 71.15%、13 周期目で 42.31%、24 周期目で 40.00%であった。一方、不正子宮出血が認められた被験者の割合は、1 周期目で 34.62%、13 周期目で 38.46%、24 周期目で 26.00%であった。

(f) 継続投与期終了時（継続投与期移行例）の投与周期ごとの予定された出血/予定外の出血が認められた被験者の割合

継続投与期終了時の解析では、予定された出血が認められた被験者の割合は、1 周期目で 46.15%、13 周期目で 36.54%、24 周期目で 34.00%であった。一方、予定外の出血が認められた被験者の割合は、1 周期目で 34.62%、13 周期目で 40.38%、24 周期目で 28.00%であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

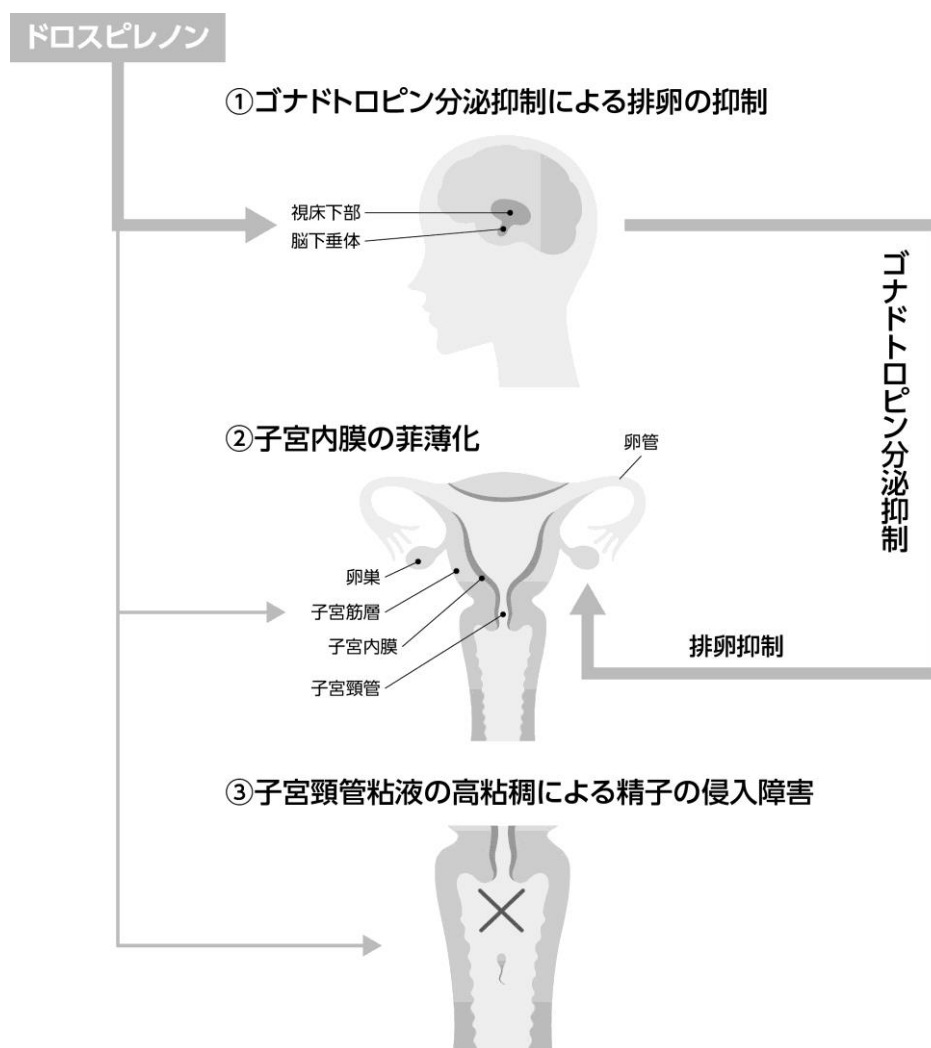
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロゲステロン、レボノルゲストレル、ノルエチステロン、ジエノゲスト、クロルマジノン酢酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、スピロノラクトン、エプレレノン等
注意：関連のある化合物の効能・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¹⁹⁾

ドロスピレノン (DRSP) はプロゲステロン作用と抗ミネラルコルチコイド作用、弱い抗アンドロゲン作用を持つスピロノラクトン誘導体であり、排卵の抑制、子宮内膜の菲薄化、子宮頸管粘液の高粘稠による精子の侵入障害等により避妊効果を発揮する。



11) Ingrid J M Duijkers, et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015; 20 (6) : 419-427 より作成

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ステロイドホルモン受容体結合能 (*in vitro*)^{20) 21) 22) 23) 24)}

DRSP の各種ステロイドホルモン受容体に対する結合親和性を評価した結果、DRSP はプロゲステロンと同様に、プロゲステロン受容体及びミネラルコルチコイド受容体に対して結合親和性を示した。また、DRSP 及びプロゲステロンはアンドロゲン受容体及びグルココルチ

コイド受容体に対してそれぞれ結合能を示したが、各標準物質と比較すると弱い結合であった。一方、DRSP 及びプロゲステロンはエストロゲン受容体には結合を示さなかった。以上より、DRSP は各種ステロイドホルモン受容体に対して、プロゲステロンと類似した結合親和性を示した。

2) ヒト・ステロイドホルモン受容体に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性 (*in vitro*)²⁵⁾

ヒトの各種ステロイドホルモン受容体を安定発現させた CHO-K1 細胞を用いて、DRSP、プロゲステロン、レボノルゲストレルの各受容体に対するアゴニスト作用とアンタゴニスト作用を検討した。その結果、DRSP はプロゲステロンと同様に、プロゲステロン受容体 B に対して強いアゴニスト活性、ミネラルコルチコイド受容体に対して強いアンタゴニスト活性を示した。また、DRSP はアンドロゲン受容体に対して弱いアンタゴニスト活性を示し、グルココルチコイド受容体及びエストロゲン受容体に対する活性は示さなかった。

3) プロゲステロン活性及びプロゲステロン応答遺伝子発現に対する影響 (*in vitro*)²⁶⁾

プロゲステロン受容体を内在的に発現するヒト乳癌由来 T47Dco 細胞においてプロゲステロン応答性のアルカリホスファターゼ (ALP) 活性及び遺伝子発現変化を評価した結果、DRSP はプロゲステロン受容体を介してプロゲステロン作用を発揮し、プロゲステロン応答性遺伝子発現を変化させることが確認された。

4) プロゲステロン作用

①子宮内膜腺の発育に及ぼす影響 (ウサギ)^{23) 27)}

卵巣摘出し 17 β -E₂ (5 μ g/匹) を 6 日間反復皮下投与した幼若雌性ウサギにおいて、DRSP は 0.3mg/匹/日 (皮下投与) 以上の用量で子宮内膜腺の発育を促進した。

②妊娠維持作用 (ラット、マウス)^{23) 27) 28)}

妊娠したラットの卵巣を妊娠 8 日で摘出し、エストロン (1 μ g/匹/日) 及び DRSP を 7 日間反復皮下投与したところ、DRSP は 1mg/匹/日以上で妊娠を維持し、1~3mg/匹/日の妊娠維持率は 75~85%であった²³⁾。また、エストロン (1 μ g/匹/日、皮下) 及び DRSP を 4 日間反復皮下又は経口投与した試験では、DRSP 皮下投与による妊娠維持率は 3mg/匹/日で 80%、10mg/匹/日で 95.7%であり、DRSP 0.5mg $\times$ 6 回/匹/日の経口投与による妊娠維持率は 82.9%であった²⁷⁾。また、妊娠したマウスの卵巣を妊娠 8 日目に摘出し、エストロン (0.03 μ g/匹/日) 及び DRSP を 10 日間反復皮下投与したところ、DRSP の妊娠維持率における 50%有効用量 (ED₅₀) は 25.8mg/kg であった²⁸⁾。

③排卵に及ぼす影響 (ラット)²⁷⁾

ラットに DRSP を発情後期から 4 日間反復皮下投与したところ、排卵の 50%阻害用量 (ID₅₀) は 0.3~1.0mg/匹/日であった。なお、経口投与した場合においても皮下投与と同程度の ID₅₀ を示した。

④抗ゴナドトロピン作用 (カニクイザル)²⁷⁾

雄性カニクイザルにおいて、DRSP 4 mg/kg/日の経口投与は血清黄体形成ホルモン (LH) 濃度及びテストステロン濃度を投与前値と比べて低下させた。

⑤子宮内膜上皮細胞及び乳腺細胞の増殖に及ぼす影響（マウス）²⁸⁾

6週齢のマウスを卵巣摘出し、2週間後から 17β -E₂と同時にDRSPを3週間反復皮下投与した結果、DRSPはエストロゲンによる子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制し、さらに高用量では乳腺細胞の増殖促進作用を示した。

5) 抗ミネラルコルチコイド作用

①心血管マーカー発現に及ぼす影響（*in vitro*）²⁹⁾³⁰⁾

ヒト冠動脈内皮細胞において、DRSP (10 μ mol/L) は、腫瘍壊死因子 (TNF) - α によって誘導されるE-セレクトイン及び単球走化性タンパク (MCP) -1の産生を有意に抑制した。また、プラスミノゲン活性化抑制因子 (PAI) -1の産生も有意に抑制した。さらに、DRSPはアルドステロンによって誘導されるE-セレクトイン、MCP-1及びPAI-1の産生を有意に抑制した²⁹⁾。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) において、DRSPはeNOS活性を10⁻¹⁰mol/L以上で有意に増加させた³⁰⁾。

②脂肪分化等への影響（*in vitro*）³¹⁾

マウス前駆脂肪細胞3T3-L1において、DRSPは脂肪滴蓄積の減少、トリグリセリド含量の減少、脂肪細胞分化のマーカー (リポタンパクリパーゼ、アディポネクチン及びレジスチン) のmRNA発現抑制を示した。また、3T3-L1よりも分化能が高い3T3-F442Aにおいても、DRSPは脂肪細胞分化を抑制し、脂肪滴蓄積及びトリグリセリド含量を減少させた。

③アルドステロン依存性Na⁺排泄に対する作用（ラット）³²⁾

副腎摘出ラットにおいて、DRSP経口投与は、アルドステロンによる尿中Na⁺排泄量の低下及び尿中K⁺排泄量の増加を抑制し (尿中Na⁺/K⁺比の低下の抑制)、3.3mg/kg及び6.7mg/kgの用量においてアルドステロン投与群と比べて尿中Na⁺/K⁺比が増加した。

④血圧に及ぼす影響（ラット）³³⁾

高血圧自然発症ラットにおいて、DRSP 10mg/匹 (排卵抑制におけるED₅₀の10倍量及びプロゲステロンの抗ミネラルコルチコイド作用の5倍量に相当する、27日間反復皮下投与) は、収縮期血圧を低下させ、血漿ナトリウム濃度及び細胞外液量もわずかに減少させたが、血漿量に影響はなかった。また、DRSP 2mg/匹 (排卵抑制におけるED₅₀の2倍量及びプロゲステロン30mg/匹及びスピロノラクトン10mgと同等の抗ミネラルコルチコイド作用に相当する) は、血圧に対して影響はなかった。

6) 抗アンドロゲン作用（ラット）²³⁾²⁷⁾

幼若去勢ラットにおいて、DRSP 7日間反復皮下投与はアンドロゲン誘発精嚢及び前立腺重量増加を抑制した²⁷⁾。

また、妊娠ラットにおいて、DRSP 4日間反復皮下投与は雄胎児の肛門生殖結節間距離及び尿生殖洞の長さを短縮させた²³⁾²⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

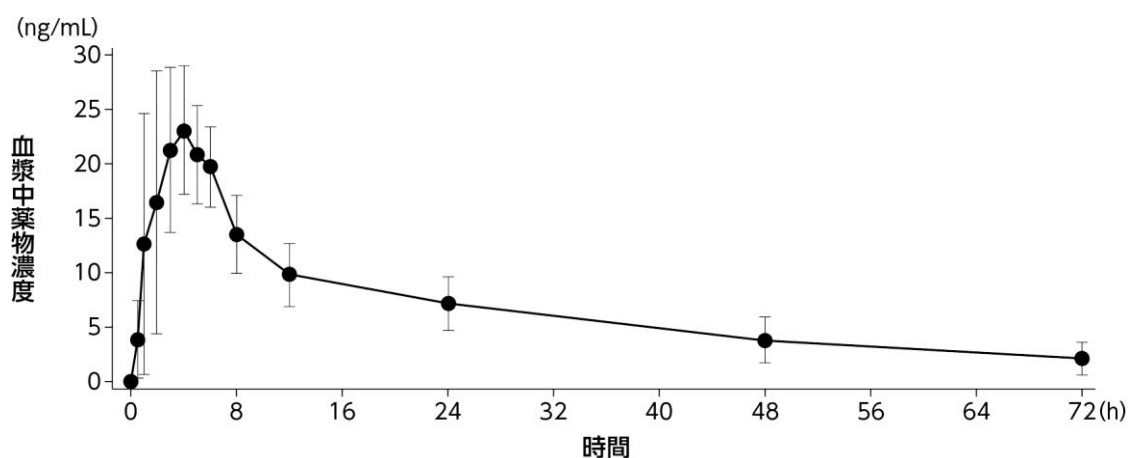
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（国内第 I / II 相臨床試験（LF111/1-A 試験））⁵⁾

正常な月経を有する健康成人女性（12 例）にドロスピレノン（DRSP）4mg を単回経口投与したときの DRSP の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中 DRSP 濃度は、投与 4 時間後に最高濃度に達し、その後二相性の消失を示した。

血漿中 DRSP 濃度推移（平均値±標準偏差（SD））（単回投与时）



DRSP の薬物動態パラメータ（単回投与时）

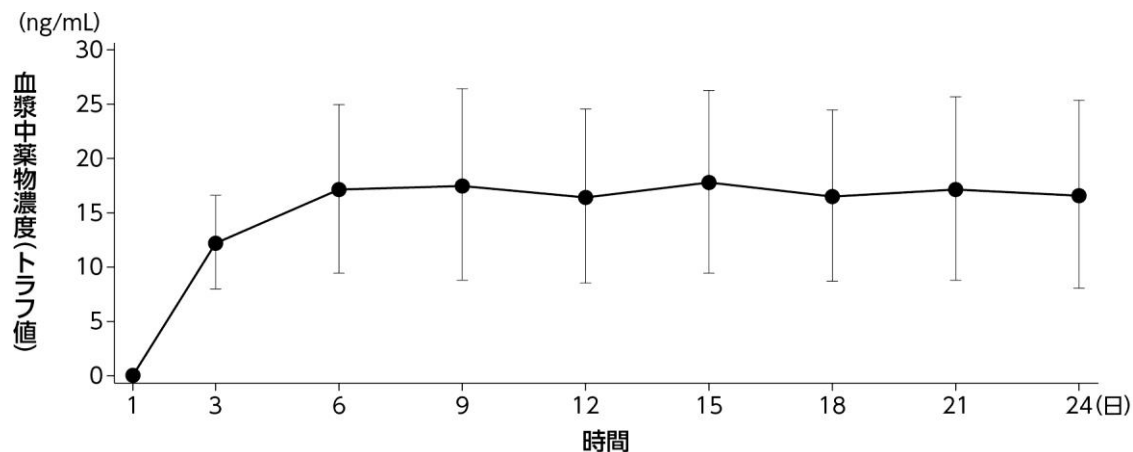
C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-72h} (ng · h/mL)	AUC _∞ (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
28.2128 ±4.4199	4.0 (1-8)	491.23 ±129.94	590.53 ±223.32	27.22 ±8.39

平均値±標準偏差、T_{max}のみ中央値（範囲）、n=12

2) 反復投与（国内第 I / II 相臨床試験（LF111/1-A 試験））⁵⁾

正常な月経を有する健康成人女性（12 例）に DRSP 4mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。投与 6 日目には血漿中 DRSP 濃度は定常状態に達し、蓄積はなかった。

血漿中 DRSP 濃度推移（平均値±SD）（反復投与時のトラフ値）



DRSP の薬物動態パラメータ（反復投与時、Day24）

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-72h} (ng · h/mL)	AUC_{∞} (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
49.5253 ±11.7808	3.0 (1-5)	1077.07 ±492.87	1303.92 ±753.02	25.61 ±8.51

平均値±標準偏差、 T_{max} のみ中央値（範囲）、n=12

(3) 中毒域

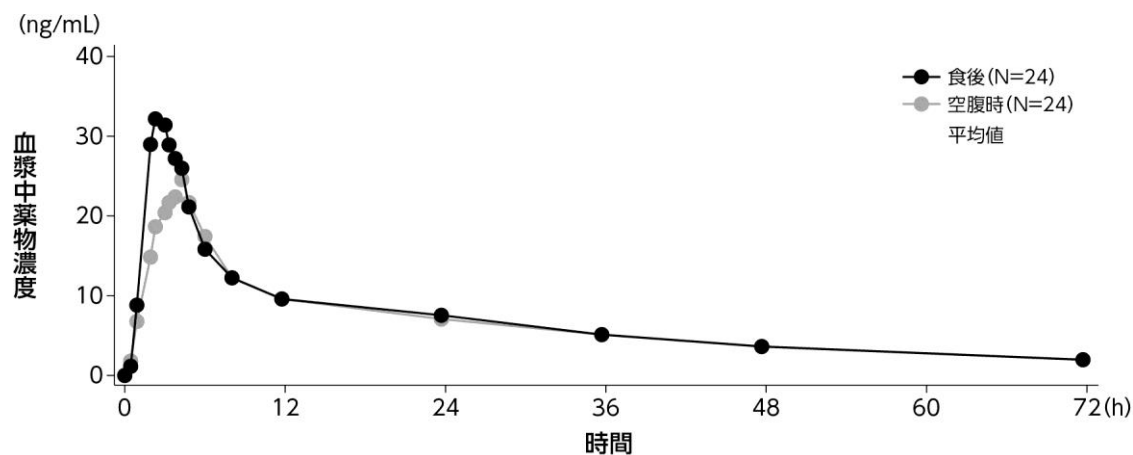
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（CF111/106 試験）³⁴⁾ [外国人データ]

健康成人女性（24 例）を対象に 2 期クロスオーバー試験を実施し、DRSP の薬物動態に対する食事の影響を検討した。空腹時単回投与に対する食後単回投与後の AUC_{0-72h} は 107.99%、 C_{max} は 129.35%であった。

食後及び空腹時に DRSP を単回投与したときの平均血漿中濃度－時間推移



DRSP の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

薬物動態 (PK) パラメータ	方法	点推定値	90%信頼区間 (CI)	変動係数
AUC _{0-72h} (食後 vs 空腹時)	ANOVA-log	107.99%	104.72～111.36%	6.21%
C _{max} (食後 vs 空腹時)	ANOVA-log	129.35%	118.58～141.10%	17.68%

2) 薬物間相互作用

①CYP2C19 又は CYP3A4 酵素の標準基質の PK に及ぼす DRSP の影響³⁵⁾ [外国人データ]

CYP2C19 の標準基質としてオメプラゾールを用いた臨床薬物相互作用試験では、DRSP 3mg を 14 日間反復経口投与しても、オメプラゾール及び CYP2C19 による代謝産物 (5-OHOMP) のクリアランスに有意な影響を及ぼさなかった。さらに、CYP3A4 による代謝産物 (OMPSO) のクリアランスにも有意な影響を及ぼさなかった。また、CYP3A4 の標準基質としてミダゾラムを用いた臨床試験において、DRSP 3mg の連日反復経口投与後の定常状態における DRSP 濃度では、ミダゾラムの PK は影響を受けないことが示された。

②ACE 阻害剤との薬物相互作用³⁶⁾³⁷⁾ [外国人データ]

軽度高血圧症の閉経後女性 (45～75 歳) 24 例を対象に、ACE 阻害剤と DRSP 3mg/エストラジオール (E₂) 1mg 配合剤を併用したときに高カリウム血症が発現する可能性を検討した。被験者をプラセボ群又は DRSP / E₂ 配合剤群に 1 : 1 に無作為に割り付け、マレイン酸エナラプリル (1 日 2 回 10mg 経口投与) を単独で 7 日以上服薬後にプラセボあるいは DRSP 3mg/ E₂ 1mg 配合剤と 14 日間併用した。平均血清カリウムの AUC_{0-24h} 及び C_{max} 値はプラセボ群と DRSP / E₂ 配合剤群でほぼ一致し、臨床的あるいは統計学的な有意差は認められなかった。DRSP / E₂ 配合剤群で血清カリウム値が 5.2mEq/L を超える被験者はいなかった (本試験の基準範囲 : 3.5～5.3mEq/L)。

③NSAID との薬物相互作用³⁸⁾ [外国人データ]

閉経後女性 (49～69 歳) 32 例を対象に、NSAID であるインドメタシンと DRSP 3mg/ E₂ 1mg 配合剤を併用したときに高カリウム血症が発現する可能性を検討した。血漿カリウム濃度の AUC_{0-24h} 及び C_{max} に関して、投与 A (インドメタシン) に対する投与 B (DRSP / E₂ + インドメタシン) の比を算出した。最終投与日における AUC_{0-24h} の平均値の比は、99.972% (90%CI: 98.574～101.390)、C_{max} の平均値の比は、100.567% (90%CI: 98.184～103.009) であり、血漿カリウム濃度の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は投与 A と投与 B でほぼ一致し、インドメタシンと DRSP / E₂ 配合剤の併用投与により血漿カリウム濃度は影響を受けないことが示された。 (「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

④利尿剤との薬物相互作用³⁹⁾⁴⁰⁾ [外国人データ]

本態性高血圧症の閉経後女性 (50～74 歳) 36 例を対象に、利尿剤であるヒドロクロチアジドと DRSP 3mg/ E₂ 1mg 配合剤を併用したときのヒドロクロチアジドの薬物動態を検討した。投与 4 週目におけるヒドロクロチアジド単独群とヒドロクロチアジド+DRSP / E₂ 配合剤併用群の AUC と C_{max} は同様の値を示した。また、DRSP / E₂ 配合剤の併用下又は非併用下のいずれにおいても、ヒドロクロチアジドの吸収速度及び吸収量は異ならず、

DRSP / E₂ 配合剤の併用はヒドロクロチアジドの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ [外国人データ]²⁰⁾

ドロスピレノン（DRSP）を健康成人女性に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 76%であった。

(2) 吸収部位

該当資料なし

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（CF111/107 試験）⁴¹⁾ [外国人データ]

授乳期の女性 12 例にドロスピレノン（DRSP）4mg を 7 日間 1 日 1 回投与した結果、血漿中

DRSP の 18.13%が母乳中に移行した。24時間で母乳中に移行した DRSP の総量の平均値は、母体の 1 日投与量の 0.11%に相当する 4,478ng であり、母乳中 DRSP の最高濃度は血漿中 DRSP 濃度の 17.55%であった。

(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²⁰⁾ [*in vitro*]

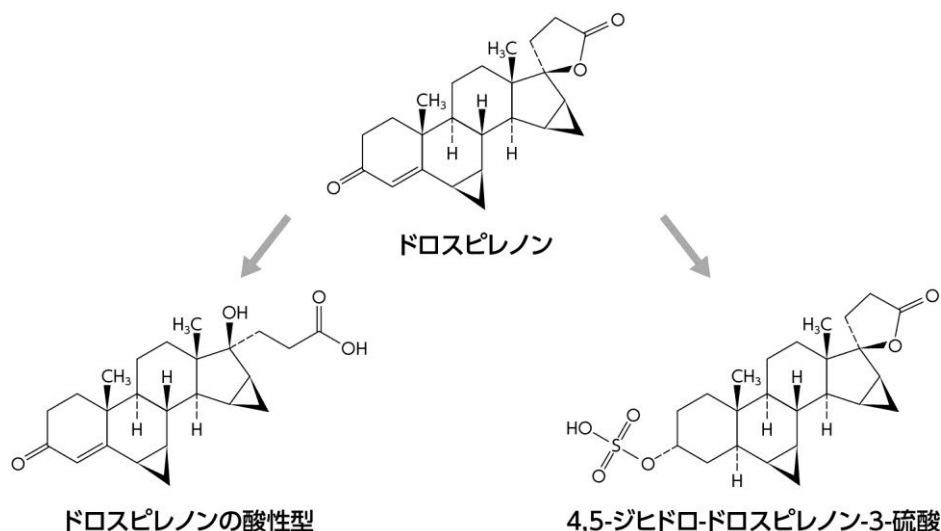
In vitro 試験において、DRSP のヒト血清タンパクへの結合率は 95～97%であり、主にアルブミンに結合していると考えられた。性ホルモン結合グロブリン (SHBG) やコルチコステロイド結合グロブリン (CBG) とは結合しなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 [外国人データ]²⁰⁾⁴²⁾

閉経後の健康な女性 (6 例) に ¹⁴C-ドロスピレノン (DRSP) を経口投与したとき、ヒト血漿中で認められた主要代謝物はカルボン酸体 (ラクトン環の開環体) 及び 4,5-ジヒドロ 3-硫酸抱合体であった。

ヒト血漿中における DRSP の代謝物



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) CYP 阻害作用

該当資料なし

<参考> [*in vitro*]⁴³⁾

各ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する DRSP (0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μ mol/L) の阻害効果についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した。DRSP は CYP2C19 に対して阻害作用を示し、その 50%阻害濃度 (IC₅₀) は

0.459 μ mol/L であった。その他の分子種に対する IC₅₀ は 30 μ mol/L 以上であった。DRSP はいずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用は示さなかった。

2) CYP 誘導作用

該当資料なし

<参考> [*in vitro*] ⁴³⁾

DRSP (0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μ mol/L) の酵素誘導能を評価するため、凍結ヒト肝細胞に DRSP を 48 時間曝露した際の、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 量を定量した結果、DRSP は CYP1A2 及び 2B6 に対する誘導能はなかった。CYP3A4 に対しては誘導能を示した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、糞中

(2) 排泄率 ^{20) 42)} [外国人データ]

健康閉経後女性 (6 例) に ¹⁴C-ドロスピレノン (DRSP) を経口投与したとき、放射活性は投与 10 日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄された。尿中より糞中にやや多く排泄され、経口投与後、糞中に 44%、尿中に 39%が回収された。未変化体としての尿及び糞への排泄は僅かであった。

8. トランスポーターに関する情報

(1) トランスポーター基質性

該当資料なし

<参考> [*in vitro*] ⁴⁴⁾

DRSP の OATP1B1 又は 1B3 発現ヒト胎児由来腎臓 (HEK) 293 細胞及びベクターコントロール細胞を用いた時間依存的及び濃度依存的な細胞内への取込みを検討した結果、DRSP は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。

(2) トランスポーターに対する阻害作用

該当資料なし

<参考> [*in vitro*] ⁴⁵⁾

各種トランスポーターを発現させた HEK293 細胞及び Caco-2 細胞を用い DRSP の各種トランスポーターに対する阻害作用について評価した結果、DRSP (0.15~50 μ mol/L) は OATP1B1、OATP 1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、BCRP 及び P-gp に対して濃度依存的な阻害作用を示した。

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

腎機能障害患者での検討⁴⁶⁾ [外国人データ]

軽度（クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）：51～80mL/min）の腎機能障害（10例）又は中等度（CL_{cr}：30～50mL/min）の腎機能障害（7例）の女性患者、並びに正常な腎機能の女性被験者（11例）に DRSP 3mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、DRSP の薬物動態を検討した結果、正常被験者と比較して、軽度及び中等度腎機能障害患者で C_{max} はそれぞれ 1.11 倍及び 1.18 倍、AUC_{0-24h} はそれぞれ 1.04 倍及び 1.37 倍に増加した。

DRSP 3mg 14 日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腎機能正常群 (n=11)	軽度腎機能障害群 (n=10)	中等度腎機能障害群 (n=7)
C _{max} (ng/mL)	35.8 (44%)	39.6 (31%)	42.4 (43%)
T _{max} (h) ^{a)}	4.0 (0.5-12)	2.0 (1-12)	2.0 (1-4)
T _{1/2} (h)	33.6 (33%)	32.4 (28%)	42.8 (23%) ^{b)}
AUC _{0-24h} (ng/h/mL)	549 (31%)	573 (19%)	751 (47%)
CL _{ss} /F (mL/min)	91.0 (31%)	87.3 (19%)	66.6 (47%)

幾何平均値（幾何平均値の比）

a：中央値（範囲） b：データ不十分のため 7 例で終末 T_{1/2} は算出できず

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

◆冒頭部の注意事項

経口避妊剤は、HIV 感染（エイズ）及び他の性感染症（例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、腔トリコモナス症、B 型肝炎等）を防止するものではないこと、これらの感染防止には、コンドームの使用が有効であることを服用者に十分説明すること。

なお、必要に応じ、性感染症検査の実施を考慮すること。

（解説）

経口避妊剤共通の注意事項。

本邦における避妊法の約 8 割はコンドームによるとされている。このため、経口避妊剤が普及し一般化されることによりコンドーム使用率が低下し、性感染症（STD: Sexually Transmitted Disease）がより広がる可能性があることが危惧されている。また、エイズキャンペーン時の STD の減少傾向の結果から、これらの危険性を回避する方法は、啓発による服用者への意識付けが最も有用であることを踏まえ、電子添文の冒頭に枠囲いで挿入した。「警告」の項としての取り扱いではない。

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女性

（解説）

2.1 一般的な注意事項として設定した。

2.2 乳癌又は生殖器癌及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化又は顕性を促すおそれがある。〕〔8.2・8.4 参照〕

（解説）

2.2 外国の添付文書及び外国のガイドライン（世界保健機関（WHO）の「Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2015」、米国疾病管理予防センター（CDC）の「U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024」、英国王立産婦人科医協会（FSRH）の「The UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2019」）に基づき設定した。本剤の有効成分であるドロスピレノン（DRSP）は天然のプロゲステロンに類似した薬理作用を示すことを踏まえ、広く女性ホルモンが関係する可能性のある癌は腫瘍の増殖を招くおそれがあるので投与を避けること。

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。〕〔8.2、8.4 参照〕

(解説)

2.3 外国の添付文書に基づき設定した。異常性器出血をきたす疾患は多岐にわたるが、その中には性器癌も含まれる。性器癌等の発見が遅れた場合、性器癌等が増悪する可能性があるので投与を避けること。

2.4 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者〔9.2.1 参照〕

(解説)

2.4 外国の添付文書に基づき設定した。DRSP のアルドステロン拮抗作用により、カリウム値が上昇するおそれがある。したがって、重篤な腎障害又は急性腎不全等、腎機能に問題がある患者の場合は高カリウム血症のリスクがあるので、このような患者には本剤を投与しないこと。

2.5 重篤な肝障害のある患者〔9.3.1 参照〕

(解説)

2.5 外国の添付文書に基づき設定した。DRSP はスピロノラクトン系のプロゲスチンであり、プロゲステロンは主に肝臓で代謝される。当該患者は、代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪するおそれがあるので投与は避けること。

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔8.5、8.7、9.5 参照〕

(解説)

2.6 国内混合型経口避妊薬の電子添文に基づき設定した。経口避妊剤は「避妊」を適応とする薬剤であることから、承認時までに実施された臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象から除外されており、安全性は確立していない。そのため、妊婦は適応外であるが、服用前に妊娠が確認されている場合には、禁忌としている。しかし、妊娠初期においては妊娠が確認されず、本剤が投与される可能性もある。そのため、このような場合には服用中に妊娠が確認された時点で投与を中止することとした。

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」の項参照

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」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、服用者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。

(解説)

8.1 外国の添付文書及び国内混合型経口避妊薬の電子添文に基づき設定した。経口避妊剤の投与にあたっては、問診等により服用者の病歴調査を行い、それに基づいて、乳房・腹部の検査及び臨床検査を実施する。特に経口避妊剤に対する明らかな危険因子をもつ場合（禁忌の女性又は患者）には、状況を確認するために十分なチェックが必要である。

8.2 本剤投与開始前及び投与中は、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。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 参照]

(解説)

8.2 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では13周期投与終了時まで、不正性器出血（月経中間期出血として集計）が247/276例（89.49%）に発現したが、服用者本人が子宮や卵巣の疾患と本剤による不正性器出血を区別することは困難と考える。国内混合型経口避妊薬の電子添文に基づき、定期検診の頻度として、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を1年に1回以上、また、子宮頸部の細胞診を1年に1回の実施を考慮するよう設定した。

8.3 服用者に乳房検診を受けるよう指導すること。[2.2、9.1.2 参照]

(解説)

8.3 乳癌の危険因子をより回避する対策として検診の実施が重要であるので、その指導も必要と考えた。

8.4 服用中に不正性器出血が発現し、長時間持続する場合は、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]

(解説)

8.4 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では13周期投与期終了時まで、不正性器出血（月経中間期出血として集計）は247/276例（89.49%）に認められたが、その程度は軽度が243/276例（88.04%）、中等度が4/276例（1.45%）であり、重度・重篤なものはなく、転帰は全て回復であった。また、投与周期ごとの不正性器出血の発現率は、2～4周期71.11%、11～13周期51.42%であり、投与の継続に伴い発現率が低下したが、投与周期を重ねても一定の割合で発現が確認されている。長期間不正性器出血が持続する場合には、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられるため、悪性疾患による出血でないか確認する必要がある。

8.5 本剤投与に際しては、問診、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。[2.6、9.5 参照]

(解説)

8.5 国内混合型経口避妊薬の電子添文に基づき設定した。妊婦に対する安全性は確立していないため「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とされている。経口避妊剤服用前のチェック事項として、問診、基礎体温の測定、及び免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを確認することが重要と考えられる。

8.6 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、その場合には妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を併用させること。

(解説)

8.6 外国の添付文書及び国内混合型経口避妊薬の電子添文に基づき設定した。一般的に、激しい下痢、嘔吐により経口剤の成分の吸収が阻害され、その薬剤の効果が減弱することから、経口避妊剤においても避妊効果が損なわれる可能性が高くなると考えられる。外国において、経口避妊剤を正しく服用していたにもかかわらず避妊に失敗し妊娠した 163 例について調査した結果、避妊に失敗した因子として、下痢、嘔吐が大きく関与しており、少なくともその一方が関与していた妊娠例は 56 例 (34%) であったと報告されている⁴⁷⁾。以上のことから本剤服用中に激しい下痢又は嘔吐が生じた場合には、妊娠する可能性があるため他の避妊法を併用させる必要がある。

8.7 服用中に消退出血が 2 周期連続して発生しなかった場合、投与継続に先だって、免疫学的妊娠診断により妊娠していないことを確認すること。[2.6、9.5 参照]

(解説)

8.7 外国の添付文書及び国内混合型経口避妊薬の電子添文に基づき設定した。本剤の作用機序としては淡黄色錠（プラセボ錠）服用中に消退出血が確認されることになるが、国内第Ⅲ相臨床試験で、13 周期目に予定された出血が認められなかった被験者の割合は 75.10%であった。消退出血が欠如する原因としては、子宮内膜の肥厚が不十分のためと考えられるが、妊娠による可能性も否定できない。正しく服用している場合、本剤の有効性のデータ（妊娠率 0.36%、全般パール指数 (PI) 0.39171) を考慮すると、消退出血が 1 周期発生しないだけでは、必ずしも妊娠しているということはないが、2 周期連続して発生しない場合には、より妊娠している可能性も高くなると考え、投与継続に先だって、免疫学的妊娠診断により妊娠していないことを確認することとした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨成長が終了していない可能性がある女性

エストラジオールの血清中濃度を低下させ、骨密度の減少をもたらすおそれがある。

(解説)

9.1.1 外国の添付文書に基づき設定した。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験で、血中エストラジオール (E₂) の平均値 (SD) は、ベースラインでは 135.6 (89.0) pg/mL であったが、投与期間中の 3～6 周期目にかけて低値を推移し、13 周期目では 46.4 (36.9) pg/mL であった。骨成長が終了していない可能性がある女性に対しての情報は十分ではないため、当該女性への投与には注意が必要である。

9.1.2 乳癌の既往歴のある女性

乳癌が再発するおそれがある。[8.3 参照]

(解説)

9.1.2 外国のガイドラインに基づき設定した。乳癌の既往歴のある患者は、乳癌の再発のおそれを否定できないため、投与に際しては注意が必要である。

9.1.3 うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

(解説)

9.1.3 外国の添付文書に基づき設定した。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、13 周期投与終了時点で因果関係の否定できないうつ病が 1 例 (0.36%)、抑うつ症状が 2 例 (0.72%) 報告された。いずれも程度は軽度であり、治験薬の投与は継続され、うつ病の 1 例の転帰は未回復であったが、抑うつ症状の 2 例は回復した。また、海外で本剤の製造販売後にはうつ病又はうつ状態を示す事象の副作用が報告されている。うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者では、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあることから注意が必要である。

9.1.4 活動性の静脈血栓塞栓症の患者

静脈血栓塞栓症の治療を優先すること。

(解説)

9.1.4 活動性の静脈血栓塞栓症の患者における、治療の優先順位を考慮した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者

投与しないこと。本剤のアルドステロン拮抗作用により、カリウム値が上昇するおそれがある。[2.4 参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く）

本剤のアルドステロン拮抗作用により、カリウム値が上昇するおそれがある。

(解説)

9.2.1～9.2.2「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」の項参照

(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。[2.5 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

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。

(解説)

9.3.1～9.3.2「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.5」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。[2.6、8.5、8.7 参照]

(解説)

9.5「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.6」の項参照。非臨床試験では、妊娠ラットに対し、ドロスピレノン（DRSP）及び抗アンドロゲン剤である酢酸シプロテロンを妊娠 17 日目から 4 日間反復皮下投与したところ、DRSP は酢酸シプロテロンと同様に雄胎児の肛門生殖結節間距離と尿生殖洞の長さを短縮し、妊娠ラットにおける雄胎児の雌化作用を示した。一方、本剤の第Ⅲ相試験（国内 1 試験、海外 2 試験）では、飲み忘れ等による妊娠例に対して、副作用として自然流産が 1 例で報告された。これらのデータからは、必ずしも妊娠、胎児又は出生児への影響が懸念されるとはいえないが、本剤は「避妊」を適応とする薬剤であることから、承認時までに実施された臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象から除外されており、安全性は確立されていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行するとの報告がある。

(解説)

9.6 外国の添付文書に基づき設定した。海外臨床試験で、授乳中の女性に DRSP 4mg を反復投与したところ、乳汁への移行が認められ、体重調整後の乳児相対摂取量は母体投与量の 1.25% であり⁴⁸⁾、哺乳中の児における本剤の影響は懸念されるものではなかった。また、プロゲストーゲンのみの避妊薬は母乳分泌に影響しないとされている。 (「VII. 5. (3) 乳汁への移行性 (CF111/107 試験)」の項参照)

(7) 小児等

設定されていない

(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. 相互作用		
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート 非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の効果の減 弱化及び不正性 器出血の発現率 が増大するおそ れがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵 素を誘導し、本剤の代謝を促 進する可能性があると考えら れる。
フルコナゾール ボリコナゾール HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビ ル（リトナビル併用時）、ロビナビル・リト ナビル配合剤、アタザナビル等	本剤の血中濃度 が上昇するおそ れがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素 を阻害し、本剤の代謝を阻害 する可能性があると考えられ る。
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等 レルゴリクス リュープロレリン	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。
黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤 メドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤 ノルエチステロン製剤 ジドロゲステロン製剤等	プロゲステロン 作用が増強する 可能性がある。	とともにプロゲステロン受容体 に対するアゴニスト活性を示 すことから、プロゲステロン 作用が相加的に増強する可能 性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE 阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリウムテレン、カンレノ酸カリウム等 カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ヘパリン アルドステロン拮抗剤 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等 シクロスポリン	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。	これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者

(解説)

<リファンピシン、バルビツール酸系製剤、ヒダントイン系製剤、カルバマゼピン、ボセンタン、モダフィニル、トピラマート、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、セイヨウオトギリソウ含有食品>

本剤の非臨床試験の結果からはドロスピレノン (DRSP) の主代謝物は CYP 非依存的に生成すると考えられているが、主要な CYP 分子種のうち主に CYP3A4 が酸化的代謝に関与していることが報告されているため、これらの薬剤等の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝を促進する可能性があることから設定した。

<フルコナゾール、ボリコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤>

DRSP の薬物動態に対する CYP3A4 阻害剤の影響について、ケトコナゾールとの併用により DRSP の AUC は 2.68 倍上昇したとの報告⁴⁹⁾があり、強い CYP3A4 阻害剤との併用時に DRSP の体内動態は中程度の影響を受ける可能性がある。したがって、これらの薬剤は、本剤の代謝を阻害する可能性があると考えられることから設定した。

<Gn-RH 誘導体>

これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下させ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はこれらの薬剤の治療効果を減弱する可能性があることから設定した。

<黄体ホルモン含有製剤>

本剤と同様にプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性を示す黄体ホルモン含有製剤との併用により、プロゲステロン作用が相加的に増強する可能性があることから設定した。

<ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、カリウム保持性利尿剤、カリウム製剤、ヘパリン、アルドステロン拮抗剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、シクロスポリン>

DRSP は弱い抗ミネラルコルチコイド作用を示すため、潜在的リスクとして血清カリウム値の上昇が考えられる。したがって、これらの薬剤による血清カリウム値の上昇と本剤の抗ミネラルコルチコイド作用により、特に腎障害患者や血清カリウム値の高い患者においては、高カリウム血症を誘発するリスクが高くなる可能性があるため、注意が必要である。「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」も参照。

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
女性生殖器	不正性器出血（月経中間期出血、異常子宮出血）（89.9%）、下腹部痛（13.4%）、月経異常（過少月経、過長過多不規則月経、重度月経出血）（14.9%）	無月経、卵巣嚢胞、子宮頸部上皮異形成、子宮筋腫、カンジダ症、外陰部炎、性器分泌物	陰部そう痒症、子宮ポリープ、外陰腔痛、卵巣腫大	リビドー減退
乳房	乳房不快感	乳頭痛、乳腺良性腫瘍、乳腺嚢胞症	乳房痛	
精神神経系	頭痛（16.3%）	傾眠、いらいら感、不安感、めまい、片頭痛	抑うつ	
消化器	腹痛（12.3%）、悪心、下痢	上腹部痛、嘔吐、胃腸障害	便秘、消化不良、腹部膨満、口内炎	
皮膚	ざ瘡	発疹、そう痒症	紅斑、皮膚乾燥	
筋・骨格系		背部痛	関節痛、肋軟骨炎	
その他		倦怠感、浮腫、発熱、体重増加	貧血、肝機能検査値異常	高カリウム血症、ほてり

(解説)

国内第Ⅲ相臨床試験成績及び外国の添付文書に基づき記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■副作用の発現状況（国内第Ⅲ相臨床試験）

	13 周期投与期終了時	継続投与期終了時
集計対象例数	276	52
副作用発現例数	264	50
副作用発現頻度（%）	95.65	96.15

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数（%）	
	13 周期投与期終了時	継続投与期終了時
感染症および寄生虫症	7 (2.54)	2 (3.85)
毛包炎	1 (0.36)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (0.36)	0 (0.00)
外陰部炎	1 (0.36)	0 (0.00)
外陰部膣カンジダ症	2 (0.72)	2 (3.85)
外陰膣炎	2 (0.72)	0 (0.00)
カンジダ感染	1 (0.36)	0 (0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (2.90)	5 (9.62)
乳房新生物	2 (0.72)	1 (1.92)
乳腺線維腺腫	2 (0.72)	0 (0.00)
子宮平滑筋腫	3 (1.09)	4 (7.69)
浸潤性乳管癌	1 (0.36)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害	2 (0.72)	1 (1.92)
貧血	1 (0.36)	0 (0.00)
鉄欠乏性貧血	1 (0.36)	1 (1.92)
免疫系障害	1 (0.36)	0 (0.00)
動物アレルギー	1 (0.36)	0 (0.00)
内分泌障害	1 (0.36)	1 (1.92)
グレーブス病	1 (0.36)	1 (1.92)
代謝および栄養障害	1 (0.36)	1 (1.92)
食欲亢進	1 (0.36)	1 (1.92)
精神障害	9 (3.26)	3 (5.77)
不安	1 (0.36)	0 (0.00)
うつ病	1 (0.36)	0 (0.00)
易刺激性	3 (1.09)	1 (1.92)
抑うつ症状	2 (0.72)	1 (1.92)
感情不安定	1 (0.36)	1 (1.92)
気分の落ち込み	1 (0.36)	0 (0.00)

副作用の種類	発現例数 (%)	
	13 周期投与期終了時	継続投与期終了時
神経系障害	53 (19.20)	12 (23.08)
浮動性めまい	3 (1.09)	1 (1.92)
体位性めまい	1 (0.36)	0 (0.00)
頭痛	45 (16.30)	9 (17.31)
感覚鈍麻	1 (0.36)	1 (1.92)
片頭痛	3 (1.09)	2 (3.85)
傾眠	6 (2.17)	0 (0.00)
眼障害	1 (0.36)	0 (0.00)
霰粒腫	1 (0.36)	0 (0.00)
耳および迷路障害	1 (0.36)	0 (0.00)
回転性めまい	1 (0.36)	0 (0.00)
心臓障害	1 (0.36)	0 (0.00)
動悸	1 (0.36)	0 (0.00)
血管障害	1 (0.36)	0 (0.00)
ほてり	1 (0.36)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.09)	0 (0.00)
咳嗽	1 (0.36)	0 (0.00)
呼吸困難	1 (0.36)	0 (0.00)
口腔咽頭痛	1 (0.36)	0 (0.00)
胃腸障害	88 (31.88)	20 (38.46)
腹部不快感	1 (0.36)	1 (1.92)
腹部膨満	1 (0.36)	1 (1.92)
腹痛	34 (12.32)	5 (9.62)
下腹部痛	36 (13.04)	6 (11.54)
上腹部痛	8 (2.90)	2 (3.85)
便秘	2 (0.72)	2 (3.85)
下痢	23 (8.33)	7 (13.46)
消化不良	2 (0.72)	0 (0.00)
胃腸障害	3 (1.09)	2 (3.85)
悪心	18 (6.52)	1 (1.92)
口内炎	2 (0.72)	0 (0.00)
嘔吐	4 (1.45)	0 (0.00)
軟便	1 (0.36)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	30 (10.87)	6 (11.54)
ざ瘡	17 (6.16)	5 (9.62)
血管浮腫	1 (0.36)	0 (0.00)

副作用の種類	発現例数 (%)	
	13 周期投与期終了時	継続投与期終了時
皮膚乾燥	2 (0.72)	0 (0.00)
湿疹	3 (1.09)	1 (1.92)
紅斑	1 (0.36)	1 (1.92)
多形紅斑	1 (0.36)	0 (0.00)
そう痒症	3 (1.09)	0 (0.00)
発疹	2 (0.72)	0 (0.00)
蕁麻疹	1 (0.36)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	14 (5.07)	3 (5.77)
関節痛	2 (0.72)	0 (0.00)
背部痛	8 (2.90)	2 (3.85)
肋軟骨炎	2 (0.72)	0 (0.00)
四肢痛	1 (0.36)	0 (0.00)
筋骨格系胸痛	1 (0.36)	1 (1.92)
生殖系および乳房障害	249 (90.22)	49 (94.23)
無月経	6 (2.17)	0 (0.00)
乳房嚢胞	1 (0.36)	0 (0.00)
乳房痛	2 (0.72)	1 (1.92)
子宮頸部上皮異形成	4 (1.45)	1 (1.92)
子宮頸管ポリープ	1 (0.36)	0 (0.00)
線維嚢胞性乳腺疾患	0 (0.00)	2 (3.85)
性交困難	1 (0.36)	0 (0.00)
過少月経	1 (0.36)	0 (0.00)
月経中間期出血	247 (89.49)	49 (94.23)
過長過多不規則月経	5 (1.81)	1 (1.92)
乳頭痛	3 (1.09)	0 (0.00)
卵巣嚢胞	6 (2.17)	2 (3.85)
卵巣腫大	1 (0.36)	1 (1.92)
陰部そう痒症	1 (0.36)	0 (0.00)
子宮ポリープ	1 (0.36)	0 (0.00)
膣分泌物	2 (0.72)	1 (1.92)
乳房石灰化	1 (0.36)	0 (0.00)
乳房不快感	11 (3.99)	6 (11.54)
子宮留水症	1 (0.36)	1 (1.92)
外陰膣そう痒症	1 (0.36)	0 (0.00)
性器分泌物	1 (0.36)	0 (0.00)
外陰膣痛	2 (0.72)	1 (1.92)

副作用の種類	発現例数 (%)	
	13 周期投与期終了時	継続投与期終了時
重度月経出血	32 (11.59)	7 (13.46)
異常子宮出血	2 (0.72)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (5.80)	1 (1.92)
胸痛	1 (0.36)	0 (0.00)
倦怠感	6 (2.17)	1 (1.92)
浮腫	5 (1.81)	0 (0.00)
末梢性浮腫	1 (0.36)	0 (0.00)
発熱	5 (1.81)	0 (0.00)
腋窩痛	1 (0.36)	0 (0.00)
臨床検査	5 (1.81)	3 (5.77)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.36)	1 (1.92)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.36)	1 (1.92)
体重増加	2 (0.72)	2 (3.85)
尿潜血陽性	1 (0.36)	0 (0.00)
尿中蛋白陽性	1 (0.36)	0 (0.00)

本表は、ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J Version 26.1 に収載されている用語（Preferred Term 基本語）で表示している。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日）に基づき、PTP シートに係る一般的注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

製 剤：スリンダ錠 28

処方箋医薬品（注意－医師の処方箋により使用すること）

有効成分：ドロスピレノン

該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

(1) 患者向医薬品ガイド：あり

(2) くすりのしおり：あり

(3) その他の患者向け資料

・服用者向け情報提供資料「経口避妊剤 スリンダ錠 28 を服用される方へ」（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

(<https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html>)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同 効 薬：レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠、デソゲストレル・エチニルエストラジオール錠

7. 国際誕生年月日

2019 年 5 月 17 日（グアテマラ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スリンダ®錠 28	2025 年 5 月 19 日	30700AMX00087000	薬価基準未収載	2025 年 6 月 30 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

該当しない

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

4 年：2025 年 5 月 19 日～2029 年 5 月 18 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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
スリンダ [®] 錠 28	—	254900BF1022	1879100010101	—

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省：令和 5 年度 衛生行政報告例の概況 5 母体保護関係（こども家庭庁所管）（令和 6 年 10 月 29 日）
- 2) Grossman, D. et al.: Contraception. 2016; 94(5): 453-60 (PMID : 27456713)
- 3) Progestogen-only contraceptives, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth edition, World Health Organization, 2015; 156-72
- 4) Cason, P. et al.: Contraceptive Technology: Twenty-second Edition. Burlington. Jones-Bartlett Learning. 2023 (改変)
- 5) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.6.4）
- 6) Kitamura, K. et al.: J Obstet Gynaecol Res. 2024; 50(4): 682-90 (PMID : 38262424)
- 7) Korver, T. et al. Contraception. 2005; 71(1): 8-13 (PMID : 15639065)
- 8) Milsom, I. et al. J Fam Plann Reprod Health Care. 2008; 34(4): 237-46 (PMID : 18854069)
- 9) Obruca, A. et al. Fertil Steril. 2001; 76(1): 108-15 (PMID : 11438328)
- 10) 社内資料：海外第 II 相臨床試験（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.6.5）
- 11) Duijkers, I.J.M. et al.: Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015; 20(6): 419-27 (PMID : 26073333)
- 12) Hoogland, H.J. Skouby, S.O. : Contraception. 1993; 47(6): 583-90 (PMID : 8334892)
- 13) 社内資料：海外第 II 相臨床試験（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.6.7）
- 14) Duijkers, I.J.M. et al. : Contraception. 2016; 93(4): 303-9 (PMID : 26708301)
- 15) 社内資料：海外第 III 相臨床試験（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.6.8）
- 16) Regidor, P.A. et al.: Horm Mol Biol Clin Invest. 2021; 42(2): 123-31 (PMID : 32114523)
- 17) 社内資料：海外第 II 相臨床試験（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.6.6）
- 18) 社内資料：国内第 III 相臨床試験（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.6.10）
- 19) 社内資料：DRSP の薬理作用（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.6.1.2）
- 20) Krattenmacher, R.: Contraception. 2000; 62(1): 29-38 (PMID : 11024226)
- 21) Fuhrmann, U. et al.: Contraception. 1996; 54(4): 243-51 (PMID : 8922878)
- 22) Pollow, K. et al.: Contraception. 1992; 46(6): 561-74 (PMID: 1493716)
- 23) Elger, W. et al.: Steroids. 2003; 68(10-13): 891-905 (PMID : 14667981)
- 24) Breiner, M. et al.: Klin Wochenschr. 1986; 64(16): 732-7 (PMID : 3762019)
- 25) van Diepen, H.A. et al.: Contraception. 2011; 84(2): 199-204 (PMID : 21757063)
- 26) Bray, J.D. et al.: J Sterod Biochem Mol Biol. 2005; 97(4): 328-41 (PMID : 16157482)
- 27) Muhn, P. et al.: Contraception. 1995; 51(2): 99-110 (PMID : 7750297)
- 28) Otto, C. et al.: Endocrinology. 2008; 149(8): 3952-9 (PMID : 18420741)
- 29) Seeger, H. et al.: Climacteric. 2009; 12(1): 80-7 (PMID : 18979300)
- 30) Simoncini, T. et al.: Hum Reprod. 2007; 22(8): 2325-34 (PMID : 17545686)
- 31) Caprio, M. et al.: Endocrinology. 2011; 152(1): 113-25 (PMID : 21084448)
- 32) Losert, W. et al.: Arzneimittelforschung. 1985; 35(2): 459-71 (PMID : 4039568)
- 33) Berger, V. et al.: Contraception. 1992; 46(1): 83-97 (PMID : 1424626)

- 34) 社内資料：海外第 I 相臨床試験（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.6.2）
- 35) 社内資料：薬物間相互作用（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.5）
- 36) Preston, R.A. et al.: Am J Hypertens. 2002; 15(9): 816-22 (PMID : 12219878)
- 37) Karara, A.H. et al.: J Clin Pharmacol. 2001; 41(9): 1014-33
- 38) Schütt, B. et al.: J Clin Pharmacol. 2007; 47(6): 774-81 (PMID : 17463217)
- 39) Karara, A.H. et al.: J Clin Pharmacol. 2007; 47(10): 1292-302 (PMID : 17906162)
- 40) Preston, R.A. et al.: Menopause. 2007; 14(3): 408-14 (PMID : 17224857)
- 41) Melka, D. et al.: Womens Health (Lond). 2020; 16: 1745506520957192 (PMID: 32903172)
- 42) 社内資料：海外薬物動態試験（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.2.4）
- 43) 社内資料：代謝（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.6.4.5）
- 44) 社内資料：トランスポーター基質性（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.6.4.7.1）
- 45) 社内資料：トランスポーターに対する阻害作用（2025 年 5 月 19 日承認、CTD2.6.4.7.2）
- 46) Schürmann, R. et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46(8): 867-75 (PMID : 16855071)
- 47) Sparrow, M.J.: NZ. Med. J., 1987; 100(181): 102-5 (PMID : 3470667)
- 48) Drugs and Lactation Database (LactMed®)[Internet]. Drospirenone :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501356/>（2025 年 5 月閲覧）
- 49) Wiesinger, H. et al.: Br J Clin Pharmacol. 2015; 80(6): 1399-410 (PMID : 26271371)

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

欧州はデンマークで 2019 年 10 月、米国は 2019 年 5 月、オーストラリアは 2021 年 7 月に販売承認を取得した。2025 年 1 月 17 日時点で、62 の国又は地域で承認されている。

主な承認国、販売名、適応

国または地域	販売名	適応
米国	SLYND	避妊
ドイツ	Slinda 4 mg Filmtabletten	避妊
デンマーク	Slinda, filmovertrukne tabletter	避妊
フランス	SLINDA 4 mg, comprimé pelliculé	避妊
オーストラリア	SLINDA drospirenone 4 mg tablet blister pack	避妊

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、カテゴリ B3 と評価されている（2024 年 10 月時点）。

＜参考＞分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類のほか、欧州製品概要や米国添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

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。[2.6、8.5、8.7 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行するとの報告がある。

出典	記載内容
欧州製品概要 (SmPC) (2023 年 2 月版)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> SLINDA should not be used during pregnancy. If pregnancy occurs during treatment with SLINDA, further intake should be stopped. Epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used drospirenone prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when drospirenone was taken inadvertently during pregnancy. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3) Based on these animal data, undesirable effects due to hormonal action of the active compound cannot be excluded. <u>Breastfeeding</u> Negligible amounts of drospirenone are excreted in the breast milk. The daily dose of drospirenone in the baby is <1% of the maternal dose. Thus, at therapeutic doses of SLINDA, no effects on the breastfed newborns/infants are anticipated. Based on the available data SLINDA may be used during lactation. <u>Fertility</u> SLINDA is indicated for the prevention of pregnancy.
米国添付文書 (2019 年 5 月版)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on epidemiologic studies and meta-analyses, there is little or no increased risk of birth defects in the children of females who inadvertently use oral progestins during early pregnancy (<i>See Data</i>). Discontinue SLYND if pregnancy occurs, because there is no reason to use hormonal contraceptives during pregnancy. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4 percent and 15 to 20 percent, respectively. <u>Data</u> <i>Human Data</i> Epidemiologic studies and meta-analyses have not found an increased risk of genital or nongenital birth defects (including cardiac anomalies and limb-reduction defects) following maternal use of oral progestins before conception or during early pregnancy. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Negligible amounts of drospirenone are excreted in the breast milk [<i>see Data</i>]. Thus, at therapeutic doses of SLYND, no effects on breastfed newborns/infants are anticipated. In general, no adverse effects have been found on milk production or on the health growth, or development of the infant with use of POPs. <i>Human Data</i> After daily administration of 4 mg SLYND tablets, the average DRSP concentration in breast milk over 24-hour period is 5.6 ng/mL. Based on this concentration, the estimated average infant daily dosages for an exclusively breastfed infant is 840 ng/kg/day (relative infant dose is 1.5%).

(2) 小児に関する海外情報

本邦において使用上の注意「9.7 小児等」は設定されていない。欧州製品概要（SmPC）や米国添付文書における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
欧州製品概要 (2023 年 2 月版)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population Safety and efficacy of SLINDA have been established in women of reproductive age. Safety and efficacy are expected to be the same for post pubertal adolescents under the age of 18 and users 18 years and older. Use of this product before menarche is not indicated.
米国添付文書 (2019 年 5 月版)	8.4 Pediatric Use Safety and efficacy of SLYND have been established in females of reproductive age. Safety and efficacy are expected to be the same for postpubertal adolescents under the age of 16 and users 16 years and older. Study CF111/304 evaluated the bleeding associated with SLYND in females ≥ 12 years of age. Bleeding data were generally consistent with those from Study CF111/303 in adult females [<i>see Clinical Studies (14)</i>]. Use of this product before menarche is not indicated.

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）粉砕

指定された順番に従い 28 日間連続経口投与する薬剤であること、実薬錠とプラセボ錠からなる製剤設計であることから、粉砕は勧められない。

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

経管投与での使用は、想定しにくい薬剤と考えている。

2. その他の関連資料

医療従事者向け情報提供資材「一適正使用のお願いースリンダ®錠 28 による不正性器出血の発現について」

服用者向け情報提供資材「経口避妊剤 スリンダ錠®28 を服用される方へ」

(<https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html>)