スリンダ錠28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.8 添付文書（案）

あすか製薬株式会社

※添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること

目次

1.8.1　添付文書（案）……3
1.8.2　効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意（案）の設定根拠……8
1.8.2.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠……8
1.8.2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠……8
1.8.2.3　「使用上の注意」（案）及びその設定根拠……10

1.8.1　添付文書（案）

スリンダ錠 28 の添付文書（案）を以下に示した。

ASKA

2025年5月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
872549

承認番号	
販売開始	

経口避妊剤
ドロスピレノン錠

処方箋医薬品

スリンダ®錠28
Slinda® 28 Tablets

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

注意－医師の処方箋により使用すること

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、膣トリコモナス症、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。

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
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化を促すおそれがある。］［8.2-8.4参照］
2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者［性器癌の疑いがある。］［8.2、8.4参照］
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］
2.5 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］
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］

3. 組成・性状
3.1 組成

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、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	スリンダ錠28		
	実薬錠		プラセボ錠
剤形	フィルムコーティング錠		
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		
識別コード	D101		

4. 効能又は効果
避妊

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］

6. 用法及び用量
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。

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。

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。
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］
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］
8.4 服用中に不正性器出血が発現し、長期間持続する場合は、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］
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］
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。
8.7 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、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］

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。
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］
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。
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。

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。

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。

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。

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 非ヌ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）、ロピナビル・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。
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、トリアムテレン、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

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。

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、外陰痙痛、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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

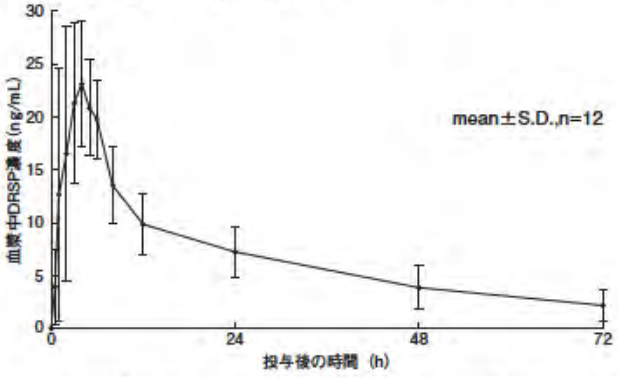
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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[1)]。



C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}72h}$ (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

16.1.2 反復投与

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[1)]。

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}72h}$ (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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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$AUC_{0\text{-}72h}$は107.99%、C_{max}は129.35%であった[2]（外国人データ）。

16.3 分布

*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、主にアルブミンと結合していると考えられ、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）とは結合しない[3]。

16.4 代謝

健康閉経後女性（6例）に^{14}C-DRSPを経口投与後、血漿中にラクトン環の開環により生じたDRSPの酸性型及び4,5-ジヒドロ-DRSP-3-硫酸が主要な不活性代謝物として検出された[4]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康閉経後女性（6例）に^{14}C-DRSPを経口投与後、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、経口投与後では糞中に44%、尿中に39%が回収された。糞尿中に排泄された未変化体は僅かであった[4]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス51～80mL/min）の腎機能障害（10例）又は中等度（クレアチニンクリアランス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、$AUC_{0\text{-}24h}$はそれぞれ1.04倍及び1.37倍に増加した[5]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

避妊を希望する女性（276例）を対象として本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検非対照試験を実施した。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。投与期において、13周期までの曝露周期[注1]（3319周期）の間に1例が妊娠し、主要評価項目とされた全般パール指数（PI）[注2]は0.3917（95%信頼区間：0.0099～2.1823）であり、95%信頼区間の上限値が閾値（4）を下回った。また、継続投与期に妊娠は認められなかった。

投与期終了時の副作用発現頻度は95.65%（264/276例）で、主な副作用は、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）であった。継続投与期終了時の副作用発現頻度は96.15%（50/52例）で、主な副作用は、月経中間期出血94.23%（49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）であった[6]。

注1）少なくとも1回の服薬が確認された28日間の周期。ただし、28日未満でも妊娠が確認された周期は含む。

注2）（受胎推定日が曝露周期にある妊娠の合計×1300）/（曝露周期の合計）

17.3 その他

各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）は以下のとおりである[7]。[5. 参照]

方法	理想的な使用※ (%)	一般的な使用※※ (%)
経口避妊剤	0.3	7
レボノルゲストレル放出IUS	0.3	0.4
銅付加IUD	0.6	0.8
コンドーム	2	13
リズム法	0.4～5	2～23
女性避妊手術	0.5	0.5
男性避妊手術	0.1	0.15
避妊せず	85	85

IUS：子宮内システム　IUD：子宮内避妊用具

※　：選んだ避妊法を正しく続けて使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合

※※：選んだ避妊法を使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合（経口避妊剤については、飲み忘れを含めた場合の失敗率）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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[8]。

18.2 排卵の抑制

健康成人女性（12例）を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験において、本剤を単回投与又は24日間反復投与し、血清プロゲステロン濃度を測定した結果、反復投与期にプロゲステロン濃度が排卵の有無を判定する基準値を超えた被験者は認められず、排卵抑制作用が示唆された[9]。

18.3 子宮内膜の変化

健康な閉経前女性（21例）を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤を13周期投与した結果、子宮内膜厚の減少が認められた[10]（外国人データ）。

18.4 子宮頸管粘液の変化

健康成人女性（27例）を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本剤を2周期投与した結果、子宮頸管粘液スコアが低下し、子宮頸管粘液の粘度の増加が認められた[11]（外国人データ）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドロスピレノン（Drospirenone）

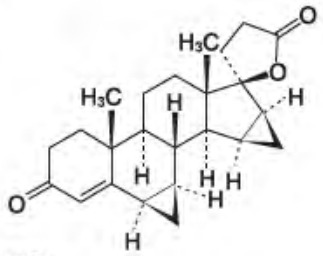
化学名：3-Oxo-6β,7β:15β,16β-dimethano-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

分子式：$C_{24}H_{30}O_3$

分子量：366.49

性状：白色～微黄白色の粉末である。
アセトン又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくい。

化学構造式：



融点：198～203℃

21. 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。

22. 包装

280錠［28錠(PTP)×10］

23. 主要文献

1) 社内資料:国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.4)
2) 社内資料:海外第Ⅰ相臨床試験(20xx年xx月xx日承認、CTD 2.7.6.2)
3) Krattenmacher,R.:Contraception.2000;62(1):29-38
4) 社内資料:海外薬物動態試験(20xx年xx月xx日承認、CTD 2.7.2.2.2.4)
5) Schürmann,R.et al.:J.Clin.Pharmacol.2006;46(8):867-75
6) 社内資料:国内第Ⅲ相臨床試験(20xx年xx月xx日承認、CTD 2.7.6.10)
7) Cason,P.et al.:Contraceptive Technology:Twenty-second Edition.Burlington.Jones-Bartlett Learning.2023(改変)
8) 社内資料:DRSPの薬理作用(20xx年xx月xx日承認、CTD 2.6.1.2)
9) 社内資料:国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験:日本人健康女性におけるPD的作用(20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.4.1)
10) 社内資料:海外第Ⅲ相臨床試験(20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.8)
11) 社内資料:海外第Ⅱ相臨床試験(20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.5)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

あすか製薬株式会社　くすり相談室
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

25. 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）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

1.8.2　効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1　効能又は効果

避妊

1.8.2.1.2　効能又は効果の設定根拠

LF111 の有効成分、ドロスピレノンは天然のプロゲステロンと類似した合成プロゲスチンであり、海外において既に経口避妊薬として使用されている。

国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）は、避妊を希望する日本人女性を対象とした多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照試験であり、LF111 を 1 日 1 回、28 日間経口投与を 1 周期として 13 周期投与での有効性（避妊効果）及び安全性を検討した。なお、継続投与の場合は 24 周期まで投与を継続した。

13 周期投与終了時に曝露周期が確認された症例の 3319 投与周期を解析したところ、これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、主要評価項目である全般 Pearl Index（PI）は 0.3917（95%信頼区間：0.0099～2.1823）と、全般 PI の両側 95%信頼区間の上限は 4 未満を満たし、有効性が検証された。妊娠例に関しては治験責任医師により受胎推定日は未服薬期間内と判断された。また、継続投与終了時に曝露周期が確認された症例の 3878 投与周期を解析したところ、これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、全般 PI は 0.3352（95%信頼区間：0.0085～1.8678）であった。なお、継続投与期に妊娠は認められなかった。LF111/3-A 試験で確認された全般 PI の両側 95%信頼区間上限は、海外試験で確認された成績と明らかな違いはなかった。

以上より、LF111 は LF111/3-A 試験において避妊効果が検証されたことから、効能又は効果を「避妊」と設定した。

なお、LF111/3-A 試験において、13 周期投与終了時及び継続投与終了時ともに LF111 の安全性に大きな問題はなかった。

1.8.2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1　用法及び用量

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。

1.8.2.2.2　用法及び用量の設定根拠

健康な白人女性を対象とした海外第 II 相試験（CF111/203 試験）では、LF111 4 mg 24 日間投与後プラセボ 4 日間投与（4 mg 投与群）と LF111 2.8 mg 28 日間投与（2.8 mg 投与群）による排卵抑制効果を検討した。いずれの投与群でも、黄体期における持続的なプロゲステロンの上昇は認められず、排卵は確認できなかった。また、LF111 4 mg 投与群の方が、Hoogland Score が低く卵巣活性が抑制されており、卵胞が小さく、E_2 及び卵胞刺激ホルモン（FSH）が低かった。避妊を目的とする薬剤では確実な効果が望まれるため、卵胞発育や FSH に対する抑制作用が強い 4 mg が至適用量と考えられた。

海外での LF111 の承認用法及び用量は、実薬錠（LF111 4 mg）を 1 日 1 回 1 錠 24 日間服薬した後プラセボ錠を 1 日 1 回 1 錠 4 日間服薬する合計 28 日間を 1 周期とし、出血の有無にかかわらず 29 日目から次の周期の錠剤を服薬し、以後同様に繰り返すものである。

国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）の結果より、LF111 4 mg 単回及び反復投与時の PK プロファイル及び 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、LF111/3-A 試験は、海外の承認用量及び用法と同様の 1 周期 4 mg 錠 24 日間/プラセボ錠 4 日間投与で実施し、LF111 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、4 mg 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。

1.8.2.2.3　食事の影響

健康な女性を対象とした海外第 I 相試験（CF111/106 試験）では、ドロスピレノン 4 mg を空腹時及び食後（標準的な高脂肪朝食の摂取開始後 30 分）に、異なる 2 期（14 日以上の間隔を設けた）で単回投与し、ドロスピレノン 4 mg を含有する経口試験製剤（治験薬：ドロスピレノン 4 mg 錠）に対する食事の影響が検討された。この結果、食後（標準高脂肪食）又は空腹時の LF111 単回投与において、$AUC_{0\text{-}72}$ の空腹時投与に対する食後投与の点推定値（90%信頼区間）は 107.99%（104.72～111.36%）で、C_{max} は 129.35%（90%信頼区間：118.58～141.10%）であり、T_{max} は空腹時及び食後でそれぞれ 3.944 hr 及び 2.698 hr であった。また、LF111 の食後及び空腹時投与において、良好な忍容性が示された。

また、LF111/3-A 試験及び海外第 III 相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）では、食事の制限を設けず実施した結果、避妊効果及び安全性が良好であることが確認された。

以上の PK 評価から、投与方法に食事の制限は設けず避妊効果を発揮すると考えられた。

1.8.2.2.4　予定された出血及び／又は予定外の出血

LF111/3-A 試験では、予定された出血及び／又は予定外の出血が認められた被験者の割合は、基準期間ごとに見ると第 1 基準期間（2～4 周期目）で 92.11%と最も高く、治験薬の投与の継続に伴い減少し、第 4 基準期間（11～13 周期目）では 67.22%であった。出血期間の延長は、9 日超及び 14 日超の継続した出血と定義した。最も多く出血期間の延長が認められたのは、第 1 基準期間（2～4 周期目）であった。この期間中、9 日を超える出血が 40.98%の被験者に認めら

れ、14 日を超える出血が 16.54%の被験者に認められた。出血期間の延長が認められた被験者の割合は経時的に減少し、9 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合は、第 4 基準期間（11～13 周期目）で 19.50%に減少した。また、14 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合も同様に、第 4 基準期間（11～13 周期目）で 7.88%に減少した。また、有害事象「月経中間期出血」により治験を中止した症例は 1 例のみであり忍容性は良好であったと推測される。

以上より、LF111 を継続投与することで出血の頻度及び出血期間の延長が認められた被験者の割合は低下し、その程度も軽度であることから、申請用法及び用量で出血を適切にコントロールできると考えられた。

1.8.2.3　「使用上の注意」（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1　1.警告

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

1.8.2.3.2　2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

「使用上の注意」（案）	設定根拠
2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性 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化を促すおそれがある。］［8.2-8.4 参照］ 2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者［性器癌の疑いがある。］［8.2、8.4 参照］ 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］ 2.5 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］ 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］	2.1 一般的な注意事項として設定した。 2.2～2.3 海外添付文書及び国内混合型経口避妊薬（エストロゲンとプロゲスチンの配合剤、以下同様）の添付文書を参考に設定した。 2.4 ドロスピレノンの薬理作用に基づき設定した。 2.5 ドロスピレノンはスピロノラクトン系のプロゲスチンであり、ホルモンは主に肝臓で代謝されるため設定した。 2.6 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は対象から除外されており、安全性は確立されていないため設定した。

1.8.2.3.3　5.効能又は効果に関連する注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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］	国内混合型経口避妊薬の添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.4　7.用法及び用量に関連する注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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。	海外添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.5　　8.重要な基本的注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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。 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］ 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］ 8.4 服用中に不正性器出血が発現し、長期間持続する場合は、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］ 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］ 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。 8.7 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、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］	8.1～8.3 海外添付文書及び国内混合型経口避妊薬の添付文書を参考に設定した。 8.4 国内混合型経口避妊薬の添付文書を参考に、国内臨床試験成績に基づき設定した。 8.5 国内混合型経口避妊薬の添付文書を参考に設定した。 8.6～8.7 海外添付文書及び国内混合型経口避妊薬の添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.6　　9.特定の背景を有する患者に関する注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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。 **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］ **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。 **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。 **9.2 腎機能障害患者**	 9.1.1 海外添付文書を参考に、国内臨床試験成績に基づき設定した。 9.1.2 国内混合型経口避妊薬の添付文書を参考に設定した。 9.1.3 海外添付文書を参考に設定した。 9.1.4 当該患者における治療の優先順位を考慮して設定した。

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。 **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。 **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。	9.2.1～9.2.2 ドロスピレノンの薬理作用に基づき設定した。 9.3.1～9.3.2 海外添付文書及び国内混合型経口避妊薬の添付文書を参考に設定した。 9.5 海外添付文書及び国内混合型経口避妊薬の添付文書を参考に設定した。 9.6 海外添付文書及び外国人データに基づいて設定した。

1.8.2.3.7　　10.相互作用

（1） 相互作用

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

（2） 併用禁忌（併用しないこと）

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

（3） 併用注意（併用に注意すること）

「使用上の注意」（案）			設定根拠
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	海外添付文書及び国内混合型経口避妊薬の添付文書、ドロスピレノン含有製剤の国内添付文書、プロゲスチン製剤の国内添付文書を参考に記載した。
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 非ヌ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）、ロピナビル・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。	
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、トリアムテレン、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	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	

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			

1.8.2.3.8　　11.副作用

（1）　重大な副作用

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

（2）　その他の副作用

「使用上の注意」（案）					設定根拠
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	国内臨床試験成績及び海外添付文書に基づき記載した。
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、外陰膣痛、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	

1.8.2.3.9　　12.臨床検査結果に及ぼす影響

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

1.8.2.3.10　13.過量投与

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

1.8.2.3.11　14.適用上の注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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。	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。

1.8.2.3.12　15.その他の注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.9 一般的名称に係る文書

あすか製薬株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 ドロスピレノン 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　ドロスピレノン

(1)　JAN

平成 21 年 8 月 5 日付薬食審査発 0805 第 1 号にて以下のとおり通知された。

（日本名）ドロスピレノン

（英名）Drospirenone

(2)　化学名

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

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

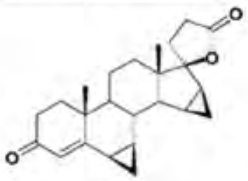
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

あすか製薬株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-Oxo-6β,7β:15β,16β-dimethano-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone
構造式	
効能・効果	避妊
用法・用量	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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ドロスピレノン 製剤：スリンダ錠 28（1 錠中ドロスピレノン 4 mg 含有）
毒性	該当資料なし
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常含む） 264／276＝95.65 % 副作用の種類 / 例数 月経中間期出血 247 頭痛 45 下腹部痛 36 腹痛 34 重度月経出血 32 下痢 23 等 臨床検査値異常発現率 5／276＝1.81 % 臨床検査値異常の種類 / 例数 体重増加 2 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 尿潜血陽性 1 蛋白尿 1 （注）発現頻度は国内第 III 相臨床試験に基づき算出した。
会社	[redacted] [redacted] あすか製薬株式会社　製剤：輸入及び製造（包装）

スリンダ錠28

医薬品製造販売承認申請

1.12　添付資料一覧

あすか製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ドロスピレノン、[redacted]）

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.1　一般情報（該当資料なし）					
3.2.S.1.1	—	名称	—	—	—
3.2.S.1.2	—	構造	—	—	—
3.2.S.1.3	—	一般特性	—	—	—
3.2.S.2　製造（該当資料なし）					
3.2.S.2.1	—	製造業者	—	—	—
3.2.S.2.2	—	製造方法及びプロセスコントロール	—	—	—
3.2.S.2.3	—	原材料の管理	—	—	—
3.2.S.2.4	—	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—
3.2.S.2.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—
3.2.S.2.6	—	製造工程の開発の経緯	—	—	—
3.2.S.3　特性					
3.2.S.3.1	—	構造その他の特性の解明（該当資料なし）	—	—	—
3.2.S.3.2	—	不純物	—	—	—
3.2.S.3.2-1	—	CTD-3.2.S.3.2 Impurities（[redacted]社、MF）	海外	欧州CTD	参考
3.2.S.3.2-2	—	CTD-3.2.S.4.4 Batch analyses（[redacted]社、MF）	海外	欧州CTD	参考
3.2.S.3.2-3	あすか	ICH-M7評価資料	海外	社内資料	参考
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	—	規格及び試験方法（該当資料なし）	—	—	—
3.2.S.4.2	—	試験方法（分析方法）（該当資料なし）	—	—	—
3.2.S.4.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—
3.2.S.4.3-1	[redacted]	試験方法(分析方法)のバリデーション(類縁物質・定量)（[redacted]社報告書）	海外	社内資料	参考
3.2.S.4.3-2	—	CTD-3.2.S.4.3 VALIDATION（残留溶媒）（[redacted]社、MF）	海外	社内資料	参考
3.2.S.4.4	—	ロット分析	—	—	—
3.2.S.4.4-1	[redacted]	ロット分析（[redacted]社COA）	海外	社内資料	参考
3.2.S.4.5	—	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—
3.2.S.4.5-1	あすか	ドロスピレノン実測値の取得（ADR2SQ[redacted]03）	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5-2	—	ロット分析（[redacted]社COA）	海外	社内資料	参考
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5.1	—	規格及び試験方法（該当資料なし）	—	—	—
3.2.S.5.2	—	試験方法（分析方法）（該当資料なし）	—	—	—
3.2.S.5.3	—	試験成績	—	—	—
3.2.S.5.3-1	[redacted]	試験成績（[redacted]社COA）	海外	社内資料	参考
3.2.S.6　容器及び施栓系（該当資料なし）					
	—	容器及び施栓系	—	—	—
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7-1	—	CTD-3.2.S.7 Stability（[redacted]社、MF）	海外	欧州CTD	参考

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P 製剤（スリンダ錠28、錠剤）

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方					
3.2.P.1-1	[redacted]	LF111-4mg錠の委託製造（治験薬）（ADR6PM[redacted]01）	国内	社内資料	評価
3.2.P.1-2	[redacted]	LF111-プラセボ錠の委託製造（治験薬）（ADR6PM[redacted]02）	国内	社内資料	評価
3.2.P.1-3	[redacted]	LF111-4mg錠の委託製造（安定性試験用製剤）（ADR5PM[redacted]01）	国内	社内資料	評価
3.2.P.1-4	[redacted]	LF111-プラセボ錠の委託製造（安定性試験用製剤）（ADR5PM[redacted]02）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	—	製剤成分	—	—	—
3.2.P.2.2	—	製剤	—	—	—
3.2.P.2.2.1	—	製剤設計	—	—	—
3.2.P.2.2.1-1	—	Pharmaceutical Development（Drospirenone 4mg film-coated tablets） Exeltis Healthcare -CTD-3.2.P.2.2 Drug Product	海外	欧州CTD	参考
3.2.P.2.2.2	—	過量仕込み（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.2.2.3	—	物理化学的性質及び生物学的性質（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.2.3	—	製造工程の開発の経緯（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.2.4	—	容器及び施栓系（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.2.5	—	微生物学的観点からみた特徴（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.2.6	—	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.3　製造（該当資料なし）					
3.2.P.3.1	—	製造者	—	—	—
3.2.P.3.2	—	製造処方	—	—	—
3.2.P.3.3	—	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—
3.2.P.3.4	—	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—
3.2.P.3.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—
3.2.P.4　添加剤の管理（該当資料なし）					
3.2.P.4.1	—	規格及び試験方法	—	—	—
3.2.P.4.2	—	試験方法（分析方法）	—	—	—
3.2.P.4.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—
3.2.P.4.4	—	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—
3.2.P.4.5	—	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—
3.2.P.4.6	—	新規添加剤	—	—	—
3.2.P.5　製剤の管理					
3.2.P.5.1	—	規格及び試験方法（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.5.2	—	試験方法（分析方法）（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.5.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—
3.2.P.5.3-1	[redacted]	LF111-4mg 錠の分析法バリデーション（確認試験及び定量法）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	[redacted]	LF111-4mg錠の分析法バリデーション［純度試験（類縁物質）］ （ADR2PQ[redacted]02）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	[redacted]	LF111-4mg 錠の分析法バリデーション（水分測定法）（ADR2PQ[redacted]05）	国内	社内資料	参考
3.2.P.5.3-4	[redacted]	LF111-4mg 錠の測定法の適合性（微生物限度試験）（ADR2PQ[redacted]03）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	[redacted]	LF111-4mg錠の分析法バリデーション（溶出試験）（ADR2PQ[redacted]04）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	[redacted]	LF111-4mg 錠の分析法バリデーション（3液における溶出試験） （ADR2PQ[redacted]09）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	[redacted]	LF111-プラセボ錠の分析法バリデーション（確認試験） （ADR2PQ[redacted]04）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	[redacted]	LF111-プラセボ錠の測定法の適合性（微生物限度試験） （ADR2PQ[redacted]07）	国内	社内資料	評価

3.2.P 製剤（スリンダ錠28、錠剤）

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5.4	—	ロット分析	—	—	—
3.2.P.5.4-1	—	Phase I,II製剤LF111-4mg錠（[redacted]）の試験成績書	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	—	Phase III製剤LF111-4mg錠（[redacted]）の試験成績書	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4-3	[redacted]	LF111-4mg錠の実測値測定(ADR2PQ[redacted]13)	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4-4	—	Phase III製剤LF111-プラセボ錠（[redacted]）の試験成績書	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4-5	[redacted]	LF111-プラセボ錠の実測値測定(ADR2PQ[redacted]14)	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	—	不純物の特性	—	—	—
3.2.P.5.5-1	[redacted]	Risk assessment of elemental impurities ICH Q3D in Drospirenone 4 mg film-coated tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	[redacted]	Risk assessment of Nitrosamine impurities in Drospirenone 4 mg film-coated tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5-3	[redacted]	Risk assessment of elemental impurities ICH Q3D in Placebo yellow film coated tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5-4	[redacted]	Risk assessment of Nitrosamine impurities in Placebo of Drospirenone 4 mg film-coated tablets	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	—	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—
3.2.P.5.6-1	[redacted]	ドロスピレノンの溶解度測定(LF111-4mg錠の溶出試験条件の検討)(ADR3PQ[redacted]05)	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	[redacted]	LF111-4mg 錠の溶出挙動(ADR2PQ[redacted]10)	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6-1	[redacted]	ドロスピレノン標準物質の設定（RS-YAZ-01）（YAZ2SQ[redacted]01）	国内	社内資料	評価
3.2.P.6-2	[redacted]	ドロスピレノン標準物質の設定（ロットRS-YAZ-02）（YAZ2SQ[redacted]01）	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7-1	—	ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン複合フィルムのCOA	国内	社内資料	評価
3.2.P.7-2	—	アルミニウム箔のCOA	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	—	安定性のまとめ及び結論（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.8.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（該当資料なし）	—	—	—
3.2.P.8.3	—	安定性データ	—	—	—
3.2.P.8.3-1	[redacted]	LF111-4mg錠の安定性試験（長期保存試験）（ADR2PQ[redacted]19）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	[redacted]	LF111-4mg錠の安定性試験（中間的試験）（ADR2PQ[redacted]17）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	[redacted]	LF111-4mg錠の安定性試験（加速試験）（ADR2PQ[redacted]15）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	[redacted]	LF111-4mg錠及びLF111-プラセボ錠の苛酷試験(熱)(ADR3PQ[redacted]02)	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	[redacted]	LF111-4mg錠及びLF111-プラセボ錠の苛酷試験(湿度)(ADR3PQ[redacted]03)	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	[redacted]	LF111-4mg錠及びLF111-プラセボ錠の苛酷試験(光)(ADR3PQ[redacted]01)	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	[redacted]	LF111-プラセボ錠の安定性試験（長期保存試験）（ADR2PQ[redacted]20）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	[redacted]	LF111-プラセボ錠の安定性試験（中間的試験）（ADR2PQ[redacted]18）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	[redacted]	LF111-プラセボ錠の安定性試験（加速試験）（ADR2PQ[redacted]16）	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.1	—	製造施設及び設備　（該当資料なし）	—	—	—
3.2.A.2	—	外来性感染性物質の安全性評価　（該当資料なし）	—	—	—
3.2.A.3	—	添加剤　（該当資料なし）	—	—	—

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.R		該当資料なし			

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考資料
4. 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験･･･該当資料なし							
4.2.1.2 副次的薬理試験･･･該当資料なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験･･･該当資料なし							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験･･･該当資料なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書･･･該当資料なし							
4.2.2.2 吸収･･･該当資料なし							
4.2.2.3 分布･･･該当資料なし							
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Inhibition Study of Drospirenone on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A Activities in Human Liver Microsomes.	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-2	Induction study of Drospirenone on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in human hepatocytes.	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄･･･該当資料なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用							
4.2.2.6-1	Substrate Specificity of Drospirenone for OATP1B1 and OATP1B3.	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-2	Inhibition Study of Drospirenone for Drug Transporters.	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験･･･該当資料なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.2 反復投与毒性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験･･･該当資料なし							
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験･･･該当資料なし							
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験･･･該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験･･･該当資料なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験･･･該当資料なし							
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験･･･該当資料なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験･･･該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激試験･･･該当資料なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験･･･該当資料なし							
4.2.3.7.4 依存性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験･･･該当資料なし							
4.2.3.7.7 その他の試験･･･該当資料なし							
4.3 参考文献							
4.3-1	Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul;62(1):29-38.						
4.3-2	Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. Contraception. 1996 Oct;54(4):243-51.						
4.3-3	Pollow K, Juchem M, Elger W, Jacobi N, Hoffmann G, Möbus V. Dihydrospirorenone(ZK30595): a novel synthetic progestagen-characterization of binding to different receptor proteins. Contraception. 1992 Dec;46(6):561-74.						
4.3-4	Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. Steroids. 2003 Nov;68(10-13):891-905.						
4.3-5	Breiner M, Romalo G, Schweikert HU. Inhibition of androgen receptor binding by natural and synthetic steroids in cultured human genital skin fibroblasts. Klin Wochenschr. 1986 Aug 15;64(16):732-7.						
4.3-6	van Diepen HA, Lam TW, Kuil CW. Nomegestrol acetate: steroid receptor transactivation profile in Chinese hamster ovary cells and ovulation inhibition in rat and monkey. Contraception. 2011 Aug;84(2):199-204.						
4.3-7	Bray JD, Jelinsky S, Ghatge R, Bray JA, Tunkey C, Saraf K, et al. Quantitative analysis of gene regulation by seven clinically relevant progestins suggests a highly similar mechanism of action through progesterone receptors in T47D breast cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Dec;97(4):328-41.						
4.3-8	Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity.Pharmacological characterization in animal models. Contraception. 1995 Feb;51(2):99-110.						
4.3-9	Otto C, Fuchs I, Altmann H, Klewer M, Walter A, Prelle K, et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate. Endocrinology. 2008 Aug;149(8):3952-9.						
4.3-10	Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. Climacteric. 2009 Feb;12(1):80-7						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考資料
4.3-11	Simoncini T, Fu XD, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Giretti MS, et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. Hum Reprod. 2007 Aug;22(8):2325-34.						
4.3-12	Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A, Mammi C, Marzolla V, et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. Endocrinology. 2011 Jan;152(1):113-25.						
4.3-13	Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. Arzneimittelforschung. 1985;35(2):459-71.						
4.3-14	Berger V, Beier S, Elger W, Müller U, Stock G. Influence of different progestogens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats. Contraception. 1992 Jul;46(1):83-97.						
4.3-15	Contraception. 1992 Jul;46(1):83-97. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015;20(6):419-27.						
4.3-16	Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol.						
4.3-17	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について [薬生薬審発0723第6号 (平成30年7月23日)]						
4.3-18	Melka D, Kask K, Colli E, Regidor PA. A single-arm study to evaluate the transfer of drospirenone to breast milk after reaching steady state, following oral administration of 4 mg drospirenone in healthy lactating female volunteers. Womens Health (Lond). 2020 Jan-Dec;16:1745506520957192. doi: 10.1177/1745506520957192.						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名 (1st authorのみ)	試験実施期間 (報告書作成日)	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考資料
5.2 全臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	A study to evaluate the bioavailability of a new formulation of 4 mg Drospirenone compared to a reference formulation containing 3 mg Drospirenone and 0.02 mg Ethinylestradiol (Yaz®, Química Farmacéutica Bayer, S.A.) after single and repeated oral administration in healthy female volunteers (CF111/103A)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.1-2	A study to evaluate the food effect of a new formulation containing 4 mg drospirenone [Drospirenone 4 mg film tablets (Test) administered with and without high-fat breakfast]. A monocentric, open, randomized, single dose, two-period crossover trial in healthy female volunteers (CF111/106)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書・・・該当資料なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書・・・該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	ヒト血漿中ドロスピレノン濃度測定法のバリデーション(21-644)	[redacted]	202[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	ヒト血漿中ドロスピレノンの長期保存安定性(21-645)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-3	「健康な日本人女性を対象としたLF111(ドロスピレノン)の単回及び反復投与時の薬物動態、安全性及びホルモン濃度を検討する第I/II 相試験」におけるヒト血漿中ドロスピレノン濃度測定試験(23-056)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿タンパク結合試験報告書・・・該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名 (1st authorのみ)	試験実施期間 (報告書作成日)	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書・・・該当資料なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	Open label, non-comparative, single centre study to evaluate the transfer of Drospirenone to breast milk after reaching steady state upon oral administration of LF111 in healthy lactating female volunteers (CF111/107)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書・・・該当資料なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書・・・該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因の影響を検討したPK試験報告書・・・該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因の影響を検討したPK試験報告書（臨床薬物相互作用）・・・該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書・・・該当資料なし							
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	健康な日本人女性を対象とした LF111(ドロスピレノン)の単回及び反復投与時の薬物動態、安全性及びホルモン濃度を検討する第I/II相試験 (LF111/1-A)	あすか製薬株式会社	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	あすか製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.4.1-2	Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Influence on the Ovarian Activity, and the Cervix Score Over Two Treatment Cycles of 4.0 mg Drospirenone Daily for 24 Days as Compared to 0.075 mg Desogestrel Daily for 28 Days in 60 Healthy, Young Females (CF111/202)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-3	Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Influence on the Hormonal and Ovarian Activity of Two Different Dosages of Drospirenone (either 4.0 mg for 24 Days or 2.8 mg Daily for 28 Days) Over Two Treatment Cycles in 50 Healthy, Young Females (CF111/203)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-4	Phase II Trial to Evaluate the Maintenance of Ovulation Inhibition with LF111 (Drospirenone 4.0 mg 24/4 Regimen) After Scheduled 24-hour Delays in Pill Intake. (CF111/204)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-5	A study to evaluate the effect on the endometrium of a new formulation containing 4 mg drospirenone (Drospirenone 4 mg filmcoated tablet) administered over a period of 13 cycles. A monocentric, open, multiple dose trial in healthy female subjects at risk of pregnancy (CF111/205)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書・・・該当資料なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	A Pivotal, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Trial on the Contraceptive Efficacy, Tolerability and Safety of LF111 (Drospirenone) Over 9 Cycles in Comparison with Desogestrel 0.075 mg (CF111/302)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	避妊を希望する日本人女性を対象として LF111 4 mgの有効性及び安全性を評価する 第III相臨床試験 (LF111/3-A)	あすか製薬株式会社	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	あすか製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	A Pivotal, Multicenter, Non-Comparative Trial on the Contraceptive Efficacy, Safety and Tolerability of Drospirenone as LF111 During 13 Cycles (CF111/301)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-3	A Pivotal, Multicenter, Non-Comparative Trial on the Contraceptive Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of LF111 (Drospirenone 4.0 mg) During 13 Cycles (CF111/303)	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	統計解析結果報告書(PK_SAR)_202[redacted]	あすか製薬株式会社	20[redacted]	あすか製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	統計解析結果報告書(LF111/3-A)(20[redacted]-01)	あすか製薬株式会社		あすか製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.4-2	統計解析結果報告書(LF111/3-A)(20[redacted]-01)	あすか製薬株式会社		あすか製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Drospirenone (LF111) Development Safety Update Report No 10	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.6-2	Drospirenone (LF111) Development Safety Update Report No 11	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted] (20[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名 (1st authorのみ)	試験実施期間 (報告書作成日)	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考資料
5.3.6-3	Drospirenone (LF111) Development Safety Update Report No 12	[redacted]	[redacted]～[redacted] [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.6-4	Drospirenone (LF111) Development Safety Update Report No 13	[redacted]	[redacted]～[redacted] [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	国内第I/II相臨床試験(LF111/1-A)症例一覧表	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.1-2	国内第III相臨床試験(LF111/3-A)症例一覧表	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.2 有害事象症例一覧表							
5.3.7.2-1	国内第I/II相臨床試験(LF111/1-A)有害事象症例一覧表	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.2-2	国内第III相臨床試験(LF111/3-A)有害事象症例一覧表	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3-1	国内第I/II相臨床試験(LF111/1-A)重篤な有害事象症例一覧表	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.3-2	国内第III相臨床試験(LF111/3-A)重篤な有害事象症例一覧表	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.4 臨床検査値一覧表							
5.3.7.4-1	国内第I/II相臨床試験(LF111/1-A)臨床検査値一覧	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.4-2	国内第III相臨床試験(LF111/3-A)臨床検査値一覧	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.5 臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1	国内第I/II相臨床試験(LF111/1-A)臨床検査値変動図	—	—	—	国内	—	評価
5.3.7.5-2	国内第III相臨床試験(LF111/3-A)臨床検査値変動図	—	—	—	国内	—	評価
5.4 参考文献							

5.4-1	厚生労働省 令和4年度衛生行政報告例の概況 母体保護関係
5.4-2	新垣 達也, 関沢 明彦. 人工妊娠中絶の実情と課題. 周産期医学. 東京: 東京医学社; 2023. p.723-5
5.4-3	Lauzon P, Roger-Achim D, Achim A, Boyer R. Emotional distress among couples involved in first-trimester induced abortions. Can Fam Physician. 2000 Oct;46:2033-40.
5.4-4	Grossman D, Grindlay K, Burns B. Public funding for abortion where broadly legal. Contraception. 2016;94(5):453-60.
5.4-5	United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. 2019.
5.4-6	Goldin C, Katz LF. The Power of the Pill: Oral Contraceptives and Women's Career and Marriage Decisions. J. Polit Econ. 2002;110(4):730–70.
5.4-7	Progestogen-only contraceptives, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth edition, World Health Organization, 2015:156-72.
5.4-8	経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン[薬審1第10号(昭和62年4月21日)]
5.4-9	Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1998 Sep 10;339(11):733-8.
5.4-10	Layde Pm, Béral, Kay Cr. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Lancet. 1981 Mar 7;1(8219):541-6.
5.4-11	Stadel BV, Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts). N Engl J Med. 1981 Sep 10;305(11):612-8.
5.4-12	Toddywalla VS, Mehta S, Virkar KD, Saxena BN. Release of 19-nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. Contraception. 1980 Mar;21(3):217-23.
5.4-13	Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul;62(1):29-38.
5.4-14	Blode H, Kowal K, Roth K, Reif S. Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Aug;17(4):284-97.
5.4-15	ヤーズ®配合錠 医薬品インタビューフォーム. 2022年5月改訂（第13版）
5.4-16	Slenma 4mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. Periodic Safety Update Report #05. 2023 Nov 12; 38-51.
5.4-17	Schürmann R, Blode H, Benda N, Cronin M, Küfner A. Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function. J Clin Pharmacol. 2006 Aug;46(8):867-75.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名 (1st authorのみ)	試験実施期間 (報告書作成日)	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考資料
5.4-18	Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception. 2005 Jan;71(1):8-13.						
5.4-19	Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2008 Oct;34(4):237-46.						
5.4-20	Obruca A, Korver T, Huber J, Killick SR, Landgren B, Struijs MJ. Ovarian function during and after treatment with the new progestagen Org 30659. Fertil Steril. 2001 Jul;76(1):108-15.						
5.4-21	Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. Contraception. 1993 Jun;47(6):583-90.						
5.4-22	Landgren BM, Undén AL, Diczfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta Endocrinol (Copenh). 1980 May;94(1):89-98.						
5.4-23	Lindgren R, Risberg B, Hammar M, Berg G, Pryse-Davies J. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. Maturitas. 1992 Aug;15(1):71-8.						
5.4-24	Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. Am J Hypertens. 2002 Sep;15(9):816-22.						
5.4-25	Karara AH, Zhang P, Blode H, Schürmann R, Preston R. Effect of dorospirenone/estradiol combination product on the serum potassium of mildly hypertensive postmenopausal women maintained on enalapril maleate. J Clin Pharmacol. 2001 Sep;41(9):1024.						
5.4-26	Schütt B, Kunz M, Blode H. Coadministration of estradiol/drospirenone and indomethacin does not cause hyperkalemia in healthy postmenopausal women: a randomized open-label crossover study. J Clin Pharmacol. 2007 Jun;47(6):774-81.						
5.4-27	Karara AH, Hanes V, Alonso A, Ni P, Poola N, Silang R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drospirenone-estradiol combination hormone therapy product coadministered with hydrochlorothiazide in hypertensive postmenopausal women. J Clin Pharmacol. 2007 Oct;47(10):1292-302.						
5.4-28	Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. Menopause. 2007 May-Jun;14(3):408-14.						
5.4-29	Benda N, Gerlinger C, van der Meulen EA, Endrikat J. Sample Size Calculation for Clinical Studies on the Efficacy of a New Contraceptive Method. Biom J. 2004;46:141-50.						
5.4-30	SLYND (drospirenone) tablets, for oral use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. May 2019.						
5.4-31	「月経困難症治療剤「ヤーズ配合錠」投与患者での血栓症に関する注意喚起について」. 厚生労働省医薬食品局安全対策課. 平成26年1月17日						
5.4-32	Palacios S,Regidor PA,Colli E,Skouby SO,Apter D, Roemer T, et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: newdata and a review of the literature. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020 Jun;25(3):221-7.						