

estetrol hydrate・drospirenone

エストロール水和物・ドロスピレノン

月経困難症治療剤

248

【基本電子添文】 アリッサ配合錠2024年9月作成

【製品】 規制等：[処方] 《アリッサ配合錠 2024.09.24承認》
アリッサ Alyssa 配合錠（富士製薬）

【組成】 [錠剤]：1錠中、(実薬錠：ピンク色錠) エステト
ール水和物15.0mg, ドロスピレノン3.0mg, (プラセボ錠：白色
～微黄白色錠) 含有せず。実薬錠24錠, プラセボ錠4錠

【効能・効果】 月経困難症

【用法・用量】 1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従っ
て（ピンク色錠から開始する）28日間連続経口投与。以上28日
間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかか
わらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り
返す

用法関連注意 ①毎日一定の時刻に服用させる ②服用開始
日：本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、妊娠の
リスクを考慮し、飲みはじめの最初の1週間はホルモン剤以外
の避妊法を用いる ③投与にあたっては、不正性器出血の予防
及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるた
め、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導する ④万一前
日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を
服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服
薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当
日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケ
ジュールどおり服用を継続する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏性素因のある患者 ②エス
トロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮
頸癌及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を
促すことがある]（重要な基本的注意⑧⑫⑭⑮参照） ③診
断の確定していない異常性器出血のある患者[性器癌の疑い
がある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性
化を促すことがある]（重要な基本的注意⑧⑫⑮参照） ④
血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその
既往歴のある患者[血液凝固能が亢進され、これらの症状が
増悪することがある]（重大な副作用参照） ⑤35歳以上で1
日15本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生し
やすくなるとの報告がある]（重要な基本的注意⑦、特定背
景関連注意①⑥⑨、重大な副作用参照） ⑥前兆（閃輝暗
点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者[前兆を伴う片頭痛の
患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害（脳卒中等）が
発生しやすくなるとの報告がある]（重大な副作用参照）
⑦肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜
急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者[血栓
症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある]
（特定背景関連注意①⑨、重大な副作用参照） ⑧血管病変
を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）[血

栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告があ
る]（重大な副作用参照） ⑨血栓性素因のある患者[血栓
症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある]
（重大な副作用参照） ⑩抗リン脂質抗体症候群の患者[血
栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告があ
る]（重大な副作用参照） ⑪手術前4週以内、術後2週以
内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者[血液凝固能が亢
進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある]
（重要な基本的注意⑥、重大な副作用参照） ⑫重篤な肝障
害のある患者（特定背景関連注意③⑩参照） ⑬肝腫瘍のあ
る患者[症状が増悪することがある] ⑭脂質代謝異常のあ
る患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの
報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるた
め、症状が増悪することがある]（重大な副作用参照） ⑮
高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）[血栓症等
の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。ま
た、症状が増悪することがある]（特定背景関連注意①、重
大な副作用参照） ⑯妊娠中に黄疸、持続性痒疹症又は妊娠
ヘルペスの既往歴のある患者[症状が再発するおそれがあ
る] ⑰妊婦又は妊娠している可能性のある女性（重要な基
本的注意⑬⑰、特定背景関連注意④参照） ⑱重篤な腎障害
又は急性腎障害のある患者（特定背景関連注意②⑩参照）
⑲骨成長が終了していない可能性がある患者[骨端の早期閉
鎖を来すおそれがある]

【重要な基本的注意】 ①本剤を避妊目的で使用しない。日本人
における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない
②本剤により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有
無にかかわらず血栓症が現れることがあるので、次のような症
状が現れた場合は直ちに中止し、適切な処置を行う。緊急対応
を要する血栓症の主な症状：下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の
息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急
性視力障害等。患者に対しても、このような症状が現れた場合
は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明す
る（重大な副作用参照） ③服用中に、血栓症が疑われる症状
（下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐
等）が現れた場合は、中止するなど適切な処置を行う（重大な
副作用参照） ④血栓症のリスクが高まる状態（体を動かせない
状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、中止す
るなど適切な処置を行う（重大な副作用参照） ⑤本剤服用患者
には、投与開始時及び継続時に次について説明する（重大な副
作用参照） ⑥血栓症は生命に関わる経過をたどることがある
⑦血栓症が疑われる症状が現れた場合や、血栓症のリスクが高
まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに
服用を中止し医師等に相談する ⑧血栓症を疑って他の医療機
関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血
栓症を念頭においた診察を受けられるようにする ⑨服用中に
やむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に
十分配慮する（禁忌⑪、重大な副作用参照） ⑩年齢及び喫煙量
により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告が
ある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導する（禁忌
⑤、特定背景関連注意①⑥⑨、重大な副作用参照） ⑪服用中に
不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に徐々に減少
するが、長期間持続する場合は、腔細胞診等の検査で悪性疾患
によるものではないことを確認の上、投与する（禁忌②③参照）

⑨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、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意する ⑩本剤により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導する。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の中止など適切な処置を行う ⑪本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊剤等）を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させる。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導する ⑫本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。投与中は6ヵ月ごとの検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行う。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮する（禁忌②③、特定背景関連注意①④参照） ⑬投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と継続せず、他の適切な治療を考慮する ⑭乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導する（禁忌②、特定背景関連注意①③④参照） ⑮器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行う。投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで継続の判断を行う。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞（卵巣チョコレート嚢腫）は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行う（禁忌②③参照） ⑯投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認する（禁忌⑬、特定背景関連注意④参照） ⑰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妊娠していないことを確認する（禁忌⑬、特定背景関連注意④参照） ⑱妊娠を希望する場合には、本剤を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ①子宮筋腫のある患者：定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与する。症状が増悪することがある（重要な基本的注意⑫参照） ②40歳以上の患者（ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しない）：一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある（禁忌⑤、重要な基本的注意⑦、重大な副作用参照） ③乳癌の既往歴のある患者：乳癌が再発するおそれがある（重要な基本的注意⑭参照） ④乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者：定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与する。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある（重要な基本的注意⑭参照） ⑤喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しない）：心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある（禁忌⑤、重要な基本的注意⑦、重大な副作用参照） ⑥肥満の患者：血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある（重大な副作用参照） ⑦血栓症の家族歴を持つ患者：血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある（重大な副作用参照） ⑧前兆を伴わない片頭痛のある患者：脳

血管障害（脳卒中等）が発生しやすくなるとの報告がある（重大な副作用参照） ⑧軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者：血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある（禁忌⑮、重大な副作用参照） ⑨耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）：十分コントロールを行いながら投与する。耐糖能が低下することがある ⑩ポルフィリン症の患者：症状が増悪することがある ⑪てんかん患者：症状が増悪することがある ⑫遺伝性及び後天性血管浮腫のある患者：症状が増悪するおそれがある ⑬心臓弁膜症の患者（ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しない）：血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある（禁忌⑦、重大な副作用参照） ⑭心疾患又はその既往歴のある患者：ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある ⑮テタニーのある患者：症状が増悪することがある ⑯腎機能障害患者 ①重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者：投与しない。ドロスピレノン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（禁忌⑮参照） 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）：ドロスピレノン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 ③肝機能障害患者 ①重篤な肝障害のある患者：投与しない。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（禁忌⑫参照） 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 ④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。エステトロール水和物を用いたラット及びウサギの生殖発生毒性試験では、臨床曝露量未満に相当する用量から胚毒性及び胎児毒性作用が認められている（禁忌⑬、重要な基本的注意⑮⑯参照） ⑤授乳婦：授乳しないことが望ましい。類薬において、母乳の量的質的低下や母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている ⑥小児等：小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 ・アタザナビル	ドロスピレノンの血中濃度が上昇するおそれがある	ドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる
フルコナゾール		フルコナゾールはドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる
ボリコナゾール		ボリコナゾールはドロスピレノンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる
カリウム製剤 ・塩化カリウム ・グルコン酸カリウム等 ACE阻害剤 ・カプトプリル ・エナラプリル等 アンギオテンシン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薬	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

・スピロラクトン ・トリアムテレン ・カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ・インドメタシン等		
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 ・フェン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	ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進すると考えられる
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	ドロスピレノンの効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、ドロスピレノンの代謝を促進すると考えられる
テトラサイクリン系抗生物質 ・テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 ・アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常が現れたとの報告がある	機序不明
Gn-RH誘導体 ・ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる
血糖降下剤 ・インスリン製剤 ・スルホニル尿素系製剤 ・スルフォンアミド系製剤 ・ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）**（頻度不明）：下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う（禁忌④～⑪⑭⑮、重要な基本的注意②～⑦、特定背景関連注意①b④e～①n参照）

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	月経中間期出血（74.8%）、重度月経出血（16.8%）、希発月経、骨盤痛	異常子宮出血、過少月経、頻発月経、子宮頸管ポリープ	無月経、卵巣のう胞、子宮平滑筋腫、CA125上昇、腔分泌物	腔感染、月経前症候群、腔出血、子宮出血、異常消退出血、過長過多不規則月経、性交出血、外

				陰腔障害、外陰腔瘙癢症、子宮内膜障害、子宮痙攣、異所性妊娠、性交困難
乳房	乳房痛	乳房不快感	乳頭痛、乳房良性腫瘍	乳房障害、乳房腫瘍、乳腺線維腺腫、乳房腫脹、乳汁分泌障害、乳腺炎、乳頭障害、乳房変色
消化器	悪心	下痢、便秘、腹部膨満、腹痛	腹部不快感、嘔吐	消化不良、消化管運動障害、口内乾燥、口渇、口内炎、胃腸炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、鼓腸、大腸炎、過敏性腸症候群
精神神経系	頭痛	傾眠、浮動性めまい、回転性めまい	片頭痛、前兆を伴う片頭痛、耳痛、感情不安定、自律神経失調、閉所恐怖症、抑うつ気分、気分の落ち込み、易刺激性	末梢性ニューロパチー、錯感覚、神経過敏、不眠症、うつ病、不安障害、情動障害、ストレス、無為、健忘、リビドー障害、リビドー減退
循環器			動悸、発作性頻脈、心電図QT延長、心電図T波逆転、胸部不快感	静脈瘤、高血圧、血圧上昇、低血圧
肝臓				肝酵素上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
腎臓			頻尿	夜間頻尿、腎機能検査異常、尿臭異常、尿路感染
血液		フィブリンDダイマー上昇、可溶性フィブリンモノマー複合体上昇、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇、貧血	鉄欠乏性貧血	血糖値上昇、ヘモグロビン低下、血清フェリチン低下、尿中血陽性、血中カリウム上昇
内分泌・代謝系			食欲亢進	脂質異常、食欲障害
筋・骨格系		筋痙攣		背部痛、四肢痛、四肢

				不快感、関節腫脹
皮膚		痤瘡、湿疹	発疹、蕁麻疹	痒痒症、皮膚炎、色素沈着障害、皮膚変色、多毛症、脱毛症、脂漏、皮膚乾燥、皮膚腫脹
眼				視力障害、霧視、ドライアイ
その他		倦怠感、浮腫、ほてり	膀胱炎、多汗症、寝汗、疲労、発熱	高体温症、体液貯留、末梢性浮腫、顔面腫脹、口唇腫脹、過敏症、高カリウム血症、膀胱痙攣、体重変動、体重増加、異常感、疼痛、胸痛、真菌感染

【臨床検査結果に及ぼす影響】 エストロゲン成分による血清蛋白（コルチコイド結合性グロブリン、チロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、総T₃、総T₄の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意する 【その他の注意】 ①臨床使用に基づく情報 ①a外国での疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊剤を服用している女性は服用していない女性に比し、3.0～3.5倍高くなるとの報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。更に、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある ①b外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある ①c外国で、経口避妊剤を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない ①d外国で、経口避妊剤の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群（HUS）が現れたとの報告がある ①e外国で、経口避妊剤の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある ②非臨床試験に基づく情報：エストロール水和物及びドロスピレノンを臨床曝露量を超える用量（曝露量としてエストロールは約20倍、ドロスピレノンは約3.4倍）で反復投与したサルにおいて、心機能や全身への影響を伴わない心室組織学的変化が観察されている 【保存等】 室温保存。有効期間：3年 【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

【薬物動態】 ①血中濃度 ①a単回投与：健康女性（10例）に単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ（エストロール、ドロスピレノンの順）は、C_{max}（ng/mL）：13.34 ± 6.041, 29.81 ± 5.469, t_{max}（h）〔中央値（範囲）〕：1.38（0.33-2.50）, 1.65（1.25-3.02）, AUC_{0-∞}（ng・h/mL）：78.26 ± 33.56, 452.3 ± 100.2, t_{1/2}（h）：26.26 ± 19.81, 31.06 ± 12.41 ①b反復投与：健康女性（35例）に1日1回24日間又は28日間反復投与時の投与14日目の薬物動態学的パラメータ（エストロール、ドロスピレノンの順）は、C_{max}（ng/mL）：26.07 ± 16.07, 57.12 ± 14.70, t_{max}（h）〔中央値（範囲）〕：0.50（0.25-4.00）, 1.00（0.50-4.00）, AUC₀₋₂₄（ng・h/mL）：81.61 ± 35.45, 546.9 ± 119.3 ②吸収：健康女性（28例）に食後投与時、エストロールのC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ絶食下投与の51%及び101%。ドロスピレノンのC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ絶食下投与の75%及び108%（外国人データ） ③分布：*in vitro*試験において、エストロールの血漿蛋白結合率は45.4～50.4%、ドロスピレノンの血清蛋白結合率は95～97% ④代謝：エストロールの血漿中主代謝物はエストロール-16-グルクロニドであり、その生成には主にウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7が関与する。エストロールは*in vitro*でチトクロームP450（CYP）による顕著な代謝を受けず、CYP及びUGTの各分子種に対し顕著な阻害を示さなかった。ドロスピレノンの血漿中主代謝物は、ラクトン環の開環により生成する酸性型及び4,5-ジヒドロドロスピレノン-3-硫酸である。ドロスピレノンは*in vitro*でCYP3A4により僅かに代謝される ⑤排泄：¹⁴C-エストロール水和物を健康女性に経口投与後312時間までの放射能排泄率は、尿中に約69%、糞中に約22%（外国人データ）。ドロスピレノン及びその代謝産物の排泄は、経口投与後10日以内にはほぼ完了し、未変化体としての尿及び糞中への排泄はごくわずか ⑥特定の背景を有する患者（外国人データ） ⑥a肝機能障害患者：肝機能障害のある成人にエストロール水和物20mgを単回経口投与時のC_{max}は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者（Child-Pugh分類A）では1.7倍、中等度肝機能障害者（Child-Pugh分類B）では1.9倍、また重度肝機能障害者（Child-Pugh分類C）では5.4倍に増加。AUC_{0-∞}は、軽度肝機能障害者では1.1倍、中等度肝機能障害者では1.03倍、また重度肝機能障害者では1.9倍に増加 ⑥b腎機能障害患者：腎機能障害のある成人にエストロール水和物20mgを単回経口投与時のC_{max}は、腎機能正常者と比較して、軽度腎機能障害者〔eGFR（mL/min/1.73m²）：60以上90未満〕では1.1倍、中等度腎機能障害者（30以上60未満）では1.4倍、また重度腎機能障害者（30未満）では1.6倍に増加。AUC_{0-∞}は、軽度腎機能障害者では1.4倍、中等度腎機能障害者では2.0倍、また重度腎機能障害者では2.1倍に増加 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験：国内第Ⅲ相試験 ④月経困難症患者（本剤群：20～49歳、平均34.6歳、プラセボ群：20～49歳、平均32.6歳）を対象とした無作為化プラセボ対照比較試験において、月経困難症スコア合計値※1の投与前※2から4周期※3投与後までの変化量は、本剤群では-2.3 ± 1.59〔70例、投与前：4.7 ± 0.89（81例）〕、プラセボ群では-0.9 ± 1.26〔74例、投与前：4.7 ± 0.86（79例）〕であった。両群間の差（本剤群-プラセボ群）の最小二乗平均値は-1.4（両側95%信頼区間：-1.8～-1.0）であり、本

剤のプラセボに対する優越性が検証された [p<0.001, 投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症スコア合計値を共変量とする共分散分析, LOCF] ⑥投与前から4周期※3投与後までにおける本剤群の副作用は79%（64/81例）に認められ、主な副作用（10%以上）は月経中間期出血60.5%（49例）、重度月経出血14.8%（12例）。投与前から13周期※3投与後における本剤群の副作用は93.8%（76/81例）に認められ、主な副作用（10%以上）は月経中間期出血79.0%（64例）、重度月経出血23.5%（19例）

※1：月経困難症スコア合計（月経困難症の程度＋鎮痛薬の使用）

	程度：内容	月経困難症スコア
月経困難症の程度	なし：なし	0
	軽度：仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度：横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度：1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし：なし	0
	軽度：直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度：直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

出血）期間中に、鎮痛薬を2日使用した	
重度：直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

※2：無作為化の直前2回の月経周期における月経困難症スコア合計値の高い方。※3：28日間を1周期とした 【薬効薬理】 ①作用機序：排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により、月経困難症に対して有効性を示すと考えられる ②ステロイドホルモン受容体に対する作用：in vitro受容体結合試験において、エストロロールは、ヒトエストロゲン受容体α及びβに対して選択的な結合親和性を示した。ドロスピレノンは、ヒトプロゲステロン受容体に対して黄体ホルモンと同程度の結合親和性を、また鉱質コルチコイド受容体に対しても結合親和性を示した ③排卵抑制作用：健康成人女性20例（20～34歳）を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤を3周期投与し、3周期目にHooglandスコア（最大卵胞径、血中プロゲステロン及びエストロゲン濃度に基づく排卵抑制効果スコア）により評価した結果、排卵抑制作用が認められた ④子宮内膜に対する作用：健康成人女性20例（20～34歳）を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤を3周期投与し、3周期目に経腔超音波検査法により子宮内膜厚を測定した結果、子宮内膜の非薄化が認められた

【性状】 エストロロール水和物（JAN）は白～灰白色の粉末である

ドロスピレノン（JAN）は白色の粉末である

【備考】 再審査期間中（2024年9月24日から8年）