2026年8月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
872482

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

子宮内膜症に伴う疼痛改善剤・月経困難症治療剤
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠

ヤーズフレックス®配合錠

Yaz Flex combination tablets

剤形	錠剤（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－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中、ドロスピレノン3 mg及びエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール0.020 mg含有
一般名	**和名**：ドロスピレノン（JAN） **洋名**：Drospirenone（JAN） **和名**：エチニルエストラジオール ベータデクス（JAN） **洋名**：Ethinylestradiol Betadex（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2016年12月19日 **薬価基準収載年月日**：2017年 2月15日 **販売開始年月日**：2017年 4月21日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2026年8月改訂の電子添文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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

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、ＩＦ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ＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ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ＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ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ＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦ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（http://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ＩＦ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ＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ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．ＩＦとは

ＩＦ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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ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ＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、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。

ＩＦ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．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦ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ＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、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、ＩＦ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

ＩＦ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。ＩＦ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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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ＩＦ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、ＩＦを利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．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 2
(1)承認条件..... 2
(2)流通・使用上の制限事項..... 2
６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 4
(1)和名..... 4
(2)洋名 4
(3)名称の由来..... 4
２．一般名 4
(1)和名（命名法）..... 4
(2)洋名（命名法）..... 4
(3)ステム..... 4
３．構造式又は示性式 4
４．分子式及び分子量 5
５．化学名（命名法）又は本質..... 5
６．慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 6
(1)外観・性状..... 6
(2)溶解性 6
(3)吸湿性..... 6
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 6
(5)酸塩基解離定数..... 6
(6)分配係数..... 6
(7)その他の主な示性値..... 6
２．有効成分の各種条件下における安定性..... 7
３．有効成分の確認試験法、定量法..... 7

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 8
(1)剤形の区別..... 8
(2)製剤の外観及び性状..... 8
(3)識別コード..... 8
(4)製剤の物性..... 8
(5)その他..... 8
２．製剤の組成 8
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.... 8
(2)電解質等の濃度..... 8
(3)熱量..... 8
３．添付溶解液の組成及び容量..... 9
４．力価 9
５．混入する可能性のある夾雑物..... 9
６．製剤の各種条件下における安定性..... 9
７．調製法及び溶解後の安定性..... 9
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
９．溶出性 9
10．容器・包装 10
(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..... 10
(2)包装..... 10
(3)予備容量..... 10
(4)容器の材質..... 10
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10

Ⅴ．治療に関する項目
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
(1)用法及び用量の解説..... 11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 12
４．用法及び用量に関連する注意..... 14
５．臨床成績 15
(1)臨床データパッケージ..... 15
(2)臨床薬理試験..... 16
(3)用量反応探索試験..... 17
(4)検証的試験..... 17
1)有効性検証試験 17
2)安全性試験 49
(5)患者・病態別試験..... 52
(6)治療的使用..... 52
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 52
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 53
(7)その他..... 53

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 54
２．薬理作用 54
(1)作用部位・作用機序..... 54
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 55
(3)作用発現時間・持続時間..... 59

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 60
(1)治療上有効な血中濃度..... 60
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 60
(3)中毒域..... 61
(4)食事・併用薬の影響..... 61
２．薬物速度論的パラメータ 63
(1)解析方法 63
(2)吸収速度定数..... 63

目　次

(3)消失速度定数 64
(4)クリアランス 64
(5)分布容積 64
(6)その他 64
3．母集団（ポピュレーション）解析 64
(1)解析方法 64
(2)パラメータ変動要因..... 64
4．吸収 65
5．分布 66
(1)血液－脳関門通過性..... 66
(2)血液―胎盤関門通過性..... 66
(3)乳汁への移行性 67
(4)髄液への移行性 67
(5)その他の組織への移行性..... 67
(6)血漿蛋白結合率..... 67
6．代謝 68
(1)代謝部位及び代謝経路..... 68
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 70
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 70
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 70
7．排泄 71
8．トランスポーターに関する情報 71
9．透析等による除去率 71
10．特定の背景を有する患者..... 71
11．その他 71

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
1．警告内容とその理由 72
2．禁忌内容とその理由 72
3．効能又は効果に関連する注意とその理由... 80
4．用法及び用量に関連する注意とその理由... 80
5．重要な基本的注意とその理由..... 80
6．特定の背景を有する患者に関する注意..... 85
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 85
(2)腎機能障害患者..... 89
(3)肝機能障害患者..... 89
(4)生殖能を有する者..... 90
(5)妊婦 90
(6)授乳婦..... 91
(7)小児等..... 91
(8)高齢者..... 91
7．相互作用 91
(1)併用禁忌とその理由..... 91
(2)併用注意とその理由..... 92
8．副作用 98
(1)重大な副作用と初期症状..... 98
(2)その他の副作用..... 99
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 109
10．過量投与 109
11．適用上の注意 109
12．その他の注意..... 110
(1)臨床使用に基づく情報..... 110
(2)非臨床試験に基づく情報..... 112

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 113
(1)薬効薬理試験..... 113
(2)安全性薬理試験 113
(3)その他の薬理試験 114
2．毒性試験 116
(1)単回投与毒性試験..... 116
(2)反復投与毒性試験..... 116
(3)遺伝毒性試験..... 117
(4)がん原性試験..... 117
(5)生殖発生毒性試験..... 117
(6)局所刺激性試験..... 118
(7)その他の特殊毒性..... 118

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 119
2．有効期間 119
3．包装状態での貯法..... 119
4．取扱い上の注意..... 119
5．患者向け資材..... 119
6．同一成分・同効薬..... 119
7．国際誕生年月日..... 119
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.... 119
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..... 120
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 120
11．再審査期間 120
12．投薬期間制限に関する情報..... 120
13．各種コード 120
14．保険給付上の注意 120

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 121
2．その他の参考文献 126

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況..... 127
2．海外における臨床支援情報..... 128

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..... 129
(1)粉砕 129
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 129
2．その他の関連資料..... 129

略語表

略語	略語内容
^{14}C-	^{14}Cで標識した
95%CI	95%信頼区間（95% Confidence Interval）
ACE	アンジオテンシン変換酵素（Angiotensin Converting Enzyme）
Al-P	アルカリホスファターゼ（Alkaline Phosphatase）
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ（Alanine Aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate Aminotransferase）
AUC	血中濃度曲線下面積（Area Under the Curve）
BMI	体格指数（Body Mass Index）
BW	体重（Body Weight）
CAT	クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（Chloramphenicol Acetyltransferase）
C_{max}	最高血清中濃度（Maximum Plasma Concentration）
CPA	酢酸シプロテロン（Cyproterone Acetate）
CQ	Clinical Question
CRP	C反応性蛋白（C-Reactive Protein）
CYP	Cytochrome P450
DRSP	ドロスピレノン（Drospirenone）
DXA	二重エネルギーX 線吸収測定法（Dual-energy X-ray Absorption）
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
EP	エストロゲン・プロゲスチン（Estrogen/Progestin）
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-Glutamyl Transpeptidase）
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン（Gonadotropin-releasing Hormone）
HCTZ	ヒドロクロロチアジド（Hydrochlorothiazide）
HDL	高比重リポタンパク（High-Density Lipoprotein）
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus）
IUPAC	国際純正・応用化学連合（International Union of Pure and Applied Chemistry）
JAN	日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
KTZ	ケトコナゾール（Ketoconazole）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate Dehydrogenase）
LEP	低用量エストロゲン・プロゲスチン（Low-dose Estrogen Progestin）
LS	最小二乗（Least Square）
MedDRA	国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NRS	Numeric Rating Scale
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs）
pH	水素イオン指数（Potential of Hydrogen）
PG	プロスタグランジン（Prostaglandin）
PKa	酸解離定数
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）
PTP	Press Through Pack

略語表

QOL	生活の質（Quality of Life）
RH	相対湿度（Relative Humidity）
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
SAF	安全性解析対象集団（Safety Analysis Set）
SD	標準偏差（Standard Diviation）
SE	標準誤差（Standard Error）
$t_{1/2}$	消失半減期（Half-life）
T_3	トリヨードサイロニン（Triiodothyronine）
T_4	サイロキシン（Thyroxine）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（Time to Reach Maximum Drug Concentration）
TVUS	経腟超音波検査（Transvaginal Ultrasonography）
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ヤーズフレックス配合錠（一般的名称：ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠、以下、本剤と呼ぶ）は、1錠中にドロスピレノン（DRSP）3 mgとエチニルエストラジオール（EE）0.020 mgを含有する製剤である。本剤の有効成分であるDRSP及びEEは、Bayer AG（旧：Schering AG）によって発見、合成された黄体ホルモン並びに合成エストロゲンである。
本剤は2012年にオーストラリアで承認を得た後、海外では主に「避妊※」を効能又は効果として承認されている。

※ 本邦では「避妊」の適応はない。

本剤と同一成分・含量を有するヤーズ配合錠は、実薬錠24錠とプラセボ錠4錠からなる28錠シートの28日周期処方製剤であり、2010年7月に「月経困難症」を効能又は効果として承認されている。
ヤーズ配合錠を含む「EP配合剤」の一般的な処方である「28日周期処方」の場合は、休薬により月1回の周期的な消退出血が認められるが、子宮内膜症及び月経困難症の主な自覚症状である疼痛の程度は月経（消退出血）時に高いことが知られている。そのため、より長期間の連続投与が可能なEP配合剤の開発が進められた。最長120日までの連続投与を可能とした本剤は、休薬による消退出血の頻度を低減することが可能となることに加え、出血発現時に休薬期間を設けることで、出血/点状出血の管理を容易にし、その頻度を軽減できると期待される。
2012年より子宮内膜症患者を、2013年より月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施した。これらの臨床試験により、2016年12月、「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」及び「月経困難症」を効能又は効果として承認された。
なお、医療現場において「月経困難症」の効能又は効果を有するヤーズ配合錠と本剤との間で切り替えが行われていることを踏まえ、患者の生活様式や嗜好などを考慮した28日周期処方と最大124日周期処方の選択を本剤1剤で可能とすることによる利便性向上を期待し、本剤の「月経困難症」の効能又は効果に対し、28日周期処方（24日服用＋休薬4日）の用法及び用量追加に関する一部変更承認申請を行い、2019年5月15日に承認を取得した。
また、本剤は日本生殖医学会の要望を踏まえ、「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和3年7月30日付、医政研発0730第1号・薬生薬審発0730第4号）に準じて「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付、研第4号・医薬審第104号」に基づき、本剤の「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果で2021年9月に公知申請*を行い、2022年3月に承認された。

*公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

子宮内膜症患者299例及び月経困難症患者353例、合計652例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2022年9月7日に、カテゴリーI（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）との再審査結果を得た。また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたと判断された。

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

1. 日本で初の連続投与が認められ、「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」と「月経困難症」の適応症を取得した超低用量LEP製剤※1である。

※1LEP：Low dose Estrogen Progestin

・「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」及び「月経困難症」において、最長で120日まで連続投与が可能なLEP製剤注）である。

注）用法及び用量については、P.11-12をご参照ください。

・子宮内膜症に起因する最も高度な骨盤痛を有意に改善した。（P.20参照）

・周期投与LEP製剤より月経痛を伴う日数を有意に減少させた。（P.33参照）

・月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、ヤーズ配合錠とともに安全性プロファイルを確認した。（P.44-45参照）

2. 公知申請により「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」に対する効能又は効果が追加承認された。（P.11参照）

3. 重大な副作用として血栓症が報告されている。（P.98参照）

３．製品の製剤学的特性

・EE含量を0.020 mgに超低用量化したEEベータデクスと、第4世代プロゲスチンDRSP 3 mgの配合剤である。

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	無	（「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	

「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果に関しては、公知申請を行い、2022年3月に承認された。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉

2016年12月製造販売承認取得時、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」という承認条件が付されたが、再審査結果にもとづき、2022年9月承認条件が解除となった。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ．概要に関する項目

６．ＲＭＰの概要

該当しない（再審査結果に伴いRMPは削除）

再審査申請時点で、以下の表に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

【機構の評価】医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

表　再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・血栓症	・乳癌 ・良性及び悪性の肝腫瘍 ・子宮頸癌 ・高カリウム血症 ・器質性疾患の増悪	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での子宮内膜症に伴う疼痛、月経困難症に対する有効性		

再審査報告書は、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

ヤーズフレックス®配合錠

(2)洋名

Yaz Flex®

(3)名称の由来

特になし

２．一般名

(1)和名（命名法）

ドロスピレノン（JAN）

エチニルエストラジオール　ベータデクス（JAN）

(2)洋名（命名法）

Drospirenone（JAN）

Ethinylestradiol Betadex（JAN）

(3)ステム

ドロスピレノン(DRSP)

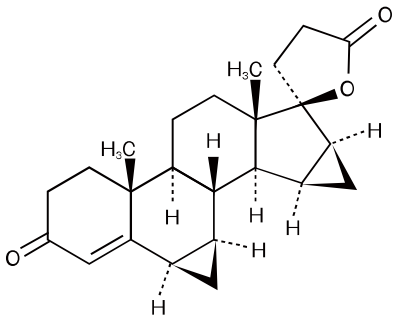
アルドステロン拮抗薬、スピロノラクトン誘導体：-renone

エチニルエストラジオール（EE）　ベータデクス

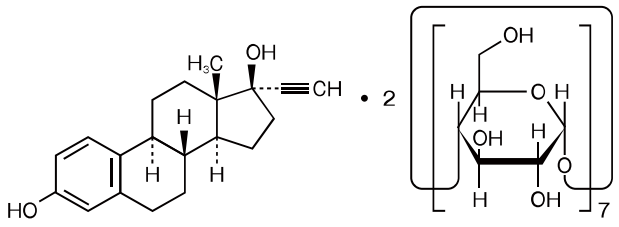
エストロゲン：-estr-

３．構造式又は示性式

DRSP



EEベータデクス



Ⅱ．名称に関する項目

４．分子式及び分子量

DRSP

分子式：$C_{24}H_{30}O_3$

分子量：366.49

EEベータデクス

分子式：$C_{20}H_{24}O_2$・$2C_{42}H_{70}O_{35}$

分子量：2566.37

５．化学名（命名法）又は本質

DRSP

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

EEベータデクス

19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol-di-β-cyclodextrin（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号：BAY 86-5300

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

項　目	ドロスピレノン（DRSP）	エチニルエストラジオール（EE） ベータデクス
(1)外観・性状	本品は白色の粉末である。	本品は白色の粉末である。
(2)溶解性	本品はアセトニトリル又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。	本品は水に溶けにくい。 （溶解性：270 mL、条件20℃）
(3)吸湿性	吸湿性なし*	本品は吸湿性である*。
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	融点：199～201℃	該当資料なし
(5)酸塩基解離定数	PKa 12以上（推定）	PKa 10.51
(6)分配係数	pH 7　log P=3.08 （1-オクタノール/水、25℃）	pH 5　log P＝3.38 （1-オクタノール/水、25℃） pH 7　log P＝3.53 （1-オクタノール/水、25℃） pH 9　log P＝3.20 （1-オクタノール/水、25℃）
(7)その他の主な示性値	旋光度（〔α〕$_{D}^{20}$） -187～-193°	旋光度（〔α〕$_{D}^{20}$） +142.1°

＊試験条件についての該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

２．有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1　DRSPの安定性

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	ポリエチレン袋	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃　75%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	キセノンランプ	石英シャーレ	12時間 135万lx・hr、571 W・h/m^2	規格内

測定項目：性状、類縁物質、含量等

表Ⅲ-2　EEベータデクスの安定性

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	ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃　75%RH	ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	バイアル	120万lx・hr、 200 W・h/m^2	規格内

測定項目：性状（長期保存、加速）、類縁物質、含量等

３．有効成分の確認試験法、定量法

項　目	ドロスピレノン（DRSP）	エチニルエストラジオール（EE） ベータデクス
(1) 確認方法	赤外吸収スペクトル測定法	赤外吸収スペクトル測定法 液体クロマトグラフィー （EE及びベータデクス）
(2) 定量方法	液体クロマトグラフィー	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

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ヤーズフレックス配合錠
剤形		フィルムコーティング錠
色調		淡赤色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径		6 mm
厚さ		2.90 mm
質量		83.0 mg
識別コード		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

(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	ヤーズフレックス配合錠
有効成分	1錠中ドロスピレノン3 mg及び エチニルエストラジオール　ベータデクスとしてエチニルエストラジオール 0.020 mg含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、 ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当しない

６．製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ-1　製剤の安定性

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	60ヵ月	類縁物質のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。
加速試験	40℃　75%RH	PTP包装	6ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	水銀ランプ 20000 lx	ガラス容器（フィルムでカバー）	64 時間 128万lx・hr	規格内

測定項目：性状、類縁物質、含量等

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（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

日局溶出試験法のパドル法

Ⅳ. 製剤に関する項目

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

84錠［28錠（PTP）× 3］
336錠［28錠（PTP）× 12］
患者携帯カードを同梱

(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、アルミニウム箔
紙ケース：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

〇子宮内膜症に伴う疼痛の改善

〇月経困難症

〇生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉の設定理由

本剤に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果を追加する上で、新たな臨床試験（開発治験）は実施しておらず、国内外のガイドライン及び公表文献、日本生殖医学会が国内で実施した「生殖医療に係る医薬品の使用実態調査」（以下、国内使用実態調査）[1)]を根拠資料とした。

日本生殖医学会の「生殖医療ガイドライン」（以下、「生殖医療ガイドライン」）のCQ7において、本剤は生殖補助医療における周期調整に用いる薬剤の選択肢の一つとして位置づけられている[2)]。

本剤の「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」に関する臨床評価には、国内外の文献4報[3-6)]及び国内使用実態調査[1)]が使用された。国内文献1報[3)]は本剤と同一有効成分・含量のヤーズ配合錠（DRSP 3 mg/EE 0.020 mg）が使用され、海外文献2報[4,5)]では本剤と同一有効成分を有し、EE含量が異なる製剤（DRSP 3 mg/EE 0.030 mg、国内未承認薬）等が使用されていた。

承認審査過程では、国内外のガイドライン[2,7)]及び公表論文[3,6,8-21)]、国内使用実態調査[1)]等に基づき有効性と安全性が評価された。その結果、本剤を「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断され、上記効能又は効果が追加された。

（注）本剤の含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

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**

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるので、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性及び危険性を考慮して慎重に判断すること。［15.1.6参照］

（設定根拠）

「生殖医療ガイドライン」CQ7[2)]において、「治療前周期にエストロゲンやプロゲスチン、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与しても、生殖補助医療の治療成績は向上しない。特にGnRHアンタゴニストを用いた刺激周期では、治療前周期に低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与することで、継続妊娠率や出生率（生産率）が有意に低下した[6)]。したがって、GnRHアンタゴニストを用いた刺激周期で、治療前周期にエストロゲンやプロゲスチン、エストロゲン・プロゲスチン配合薬を投与する際には、生殖補助医療の治療成績に影響する可能性を留意しておく必要がある。」と解説されている。これらを踏まえ、妊娠率や生産率が低下する可能性について、患者に対して十分に説明し、本剤投与の要否を患者ごとに慎重に判断することを促すため、上記の注意喚起を設定した。

３．用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善〉

1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

〈月経困難症〉

下記のいずれかを選択する。

・1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。

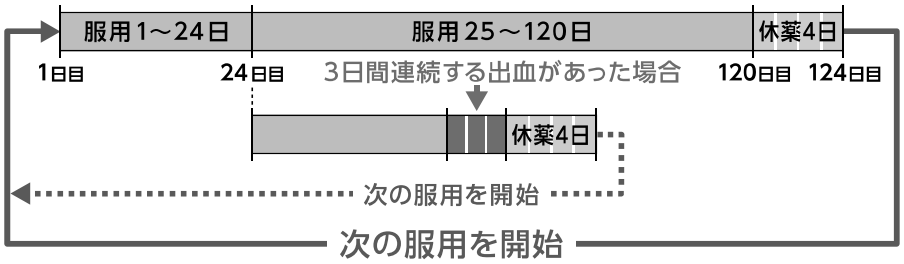
休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

・1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。

以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

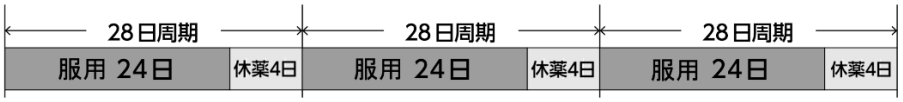
●最大 124 日周期処方（最長 120 日連続服用＋休薬 4 日）

適応：〈月経困難症〉〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善〉の両方



●28日周期処方（24日服用＋休薬4日）

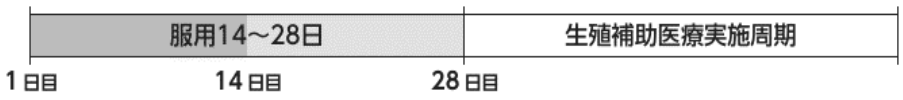
適応：〈月経困難症〉のみ



〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

1日1錠を、通常、14～28日間連続経口投与する。

●生殖補助医療処方（14～28日連続服用）



⑵ 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉

子宮内膜症患者及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験15457及び試験16114）では、本剤の用量をヤーズ配合錠※の既承認用量であるDRSP 3 mg/EE 0.020 mgとし、各々の疾患に対する最大124日周期処方で投与した本剤の有効性について検討した。

試験15457では、本剤の子宮内膜症に伴う疼痛に対する幅広い緩和効果が示された。試験16114では、本剤の最大124日周期処方は28日周期処方（実薬24日＋プラセボ4日服用）に比

べて月経困難症における月経痛を伴う日数を有意に減少させた。これらの試験において、安全性上の新たな問題点は認められなかった。以上より、国内第Ⅲ相試験において本剤の最大124日周期処方の有用性を確認できたことから、用法及び用量を設定した。
また、プラセボ錠を投与する代わりに4日間の休薬を行う本剤の28日周期処方においても、月経困難症を対象としたヤーズ配合錠と実薬錠の投与量、投与回数及び投与期間は実質的に同一であることから、その有効性に差はないと考える。以上より、本剤の月経困難症に対する用法及び用量に、28日周期処方を追加することとした。

※既承認薬であるヤーズ配合錠は、実薬錠24錠と有効成分を含まないプラセボ錠4錠を1シートに包装した製剤であり、月経困難症を対象に、実薬錠を24日間投与後にプラセボ錠を4日間投与する28日間を1周期とする投与法で承認されている。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

日本生殖医学会の「生殖医療ガイドライン」CQ7[2)]では、生殖補助医療における周期調整を目的とする低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬の用法及び用量が示されており、本剤の用量として「1錠/日」が推奨されている。一方、国内使用実態調査[1)]では、生殖補助医療における周期調整の目的で本剤を使用した医師らは、用量を1錠/日、投与期間を7～28日間の連続投与と回答した。
他効能又は効果での開発時の臨床試験において本剤を24日間又は最大120日間1日1錠投与して中止することで消退出血が概ね全例で発現することが示されており[22)]、国内使用実態調査[1)]の結果でも本剤の用量は1日1錠であったことを踏まえると、本剤の用量について、他効能又は効果での用量と同一の1日1 錠とした。
投与期間については、国内使用実態調査[1)]での、本剤の主な用法及び用量における投与期間が7～28日であったこと、他効能又は効果での用法及び用量から本剤の連続120日間までの投与の安全性は臨床的に問題ないと考えた。加えて、「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020」[23)]の「CQ304月経周期の調節方法は？」の回答に、「10日間以上投与する」及び「経口避妊薬の場合、服用期間が2週間より短いと消退出血がきちんと来ないことがあるので注意する。」と記載されており、周期調整を行う観点から14日間以上の投与が必要と考えた。本剤の投与期間について、本剤の投与目的は治療スケジュールの調整であることから、国内使用実態調査[1)]の結果では本剤の投与期間は7～28日間であったことも踏まえると、より柔軟な調整が可能となるよう、投与期間に一定の範囲を設けた。国内使用実態調査[1)]の結果から本剤を28日間まで投与した実態が確認できたことや、調節卵巣刺激の開始時期の調整に必要な投与期間が14日間以上であること、他効能又は効果での開発時の臨床試験から120日間連続経口投与後までは、本剤の投与中止により消退出血が生じると判断できること、及び一般的な月経周期は28日間であることを踏まえ、投与期間を14～28日間とした。以上を踏まえ、「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」を目的とする本剤の用法及び用量を設定した。

注意：本剤の生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整に対して承認されている用法及び用量は、1日1錠を、通常、14～28日間連続経口投与である。

Ⅴ．治療に関する項目

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

〈効能共通〉

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 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こと。

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉

7.3 休薬期間は4日間を超えないこと。

7.4 本剤の投与にあたっては、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こと。

7.5 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こと。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

7.6 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。

（解　説）

7.1 本剤は1日1回投与であり、国内臨床試験においても毎日一定の時刻に服用するように指示した。他のEP配合剤と同様、ほぼ一定の時刻に服用することがコンプライアンスを保つ上でも重要である。

7.2 飲み忘れにより不正性器出血及び妊娠のリスクが高くなる。それらのリスクを最小限にするため、本剤を飲み忘れた場合の処置について記載した。

7.3 国内外臨床試験において、休薬期間は4日間と規定していたことから、設定した。休薬期間を4日間とすることで、休薬期間中の卵胞発育抑制を維持し、ホルモンの変動が少なくなることによりホルモン消退時の症状（下腹部痛、頭痛等）が軽減すると考えられている。

7.4 本剤の服用が適切でないと、不正性器出血の発現や、妊娠のリスクが高まる。これらのリスクを最小限にするため、本剤の飲み忘れ等がないよう服用方法を患者に十分指導する必要がある。

7.5 本剤は妊娠している患者には禁忌である。妊娠のリスクを確実に除外するためには、月経開始第1日目から服用させる必要がある。また、服用開始が遅れた場合、その周期は妊娠のリスクがあるため、最初の1週間はホルモン剤以外の他の避妊法を用いるよう指導する必要がある。

7.6 「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」においては、消退出血を予定通り発来させることが重要であることから、飲み忘れに関する注意喚起は、他効能又は効果とは分けて設定することとした。

Ⅴ．治療に関する項目

５．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

表Ⅴ-1　臨床データパッケージ（評価資料）

相	試験番号	デザイン	対象/患者	投与群・投与処方及び投与期間	試験実施施設数
Ⅲ	15457	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、及び非盲検、実薬対照並行群間比較試験（24週間の比較試験）、並びにそれに続く28週間の非盲検、実薬対照、長期継続投与試験（実薬：ジエノゲスト）	子宮内膜症患者 312例(解析時)	本剤群：52週間 プラセボ群：プラセボを24週間、その後本剤を28週間（いずれも最大124日周期処方で投与） ジエノゲスト群：1日2 mgを2回に分け、52週間経口投与	32施設 （日本）
Ⅲ	16114	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（24週間の治療期）、並びにそれに続く28週間の本剤群の長期投与試験	月経困難症スコア合計が3点以上の月経困難症患者 216例(解析時)	本剤群：24週間、希望者は引き続き28週間（最大124日周期処方） ヤーズ配合錠群：24週間	8施設 （日本）

表Ⅴ-2　臨床データパッケージ（参考資料）

相	試験番号	デザイン	対象/患者	投与群・投与処方及び投与期間	試験実施施設数
Ⅰ	16245	多施設共同、非盲検、無作為化試験	18歳以上及び45歳以下の健康成人女性 50例(計画時)	DRSP 3 mg/EE 0.020 mg（又はDRSP/E2）投与群：第1～28日にDRSP 3 mg/EE 0.020 mg（又はDRSP/E2）1錠を1日1回投与し、第29～38日に本剤1錠を1日1回及びKTZ（200 mg、1錠）を1日2回10日間併用投与	2施設 （ドイツ）
Ⅲ	310882	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験	18歳以上40歳以下の中等度から高度の機能性月経困難症患者 231例(解析時)	本剤群： ヤーズ配合錠群： いずれの群も、140日間（以上）	29施設 （ドイツ、英国）
Ⅲ	308683	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験	18歳以上35歳以下の健康成人女性 1,166例(解析時)	[投与期1]：本剤群、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg124日周期処方群、ヤーズ配合錠群、いずれの群も、1年間 [投与期2]：本剤群、1年間投与	37施設 （ドイツ、カナダ、オランダ）
Ⅲ	311642	多施設共同、非盲検、3群、実薬対照比較試験	18歳以上45歳以下の健康成人女性 1,887例(解析時)	本剤、 DRSP 3 mg/EE 0.020 mgフレキシブルS&G処方、 ヤーズ配合錠：いずれの群も、約1年間	84施設 （米国）
Ⅲ	14701	多施設共同、無作為化、非盲検、群間比較試験（本剤のディスペンサー付属の飲み忘れ通知アラーム有り又は無し）	18歳以上35歳以下の健康成人女性 508例(ランダム化時)	本剤（アラーム有）群： 本剤（アラーム無）群： いずれの群も、1年間	42施設 （フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国）

Ⅴ. 治療に関する項目

表Ⅴ-3　試験薬剤・処方と用法・用量

試験薬剤・処方	用法・用量
本　剤	〈最大124日周期処方〉1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。
ヤーズ配合錠	〈28日周期処方（実薬24日＋プラセボ4日服用）〉1日1回1錠を24日間連続経口投与した後、プラセボ錠を4日間投与する28日間を1周期とする。
DRSP 3 mg/EE 0.020 mg 124日周期処方	1日1回1錠を120日間連続経口投与した後、4日間休薬する124日間を1周期とする。
DRSP 3 mg/EE 0.020 mg フレキシブルS&G（Stop & Go）処方	124日（最長120日実薬投与＋休薬4日）を1サイクルとするが、連続投与開始後25～120日の間は出血の状態又は患者の意思により休薬し、1サイクル当たりの日数を固定しない処方

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

該当しない

（本剤は公知申請に基づき、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整の効能効果を取得した医薬品である）

(2) 臨床薬理試験

1. 単回投与試験（試験番号300080）[24)]

日本人女性36例を4群に分けて、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg（A群）、DRSP 1 mg（B群）、3 mg（C群）、6 mg（D群）をB→C→A→Dの順に漸増法により各試験薬を単回投与した。

結果

合計7件の有害事象が36例中7例（19.4%）に認められた。その内訳は、月経中間期出血（DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群の4例、投与と「多分関連あり」）、頭痛（DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群の1例及びDRSP 6 mg群の1例、共に投与と「関連あるかもしれない」）、及び上気道感染（DRSP 1 mg群の1例、投与と「関連なし」）であった。重症度に関しては、7件のうち6件（85.7%）は軽度の有害事象であり、上気道感染の1件が中等度と判定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。これら全ての有害事象は完全に回復した。

DRSP 1 mg、DRSP 3 mg、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg及びDRSP 6 mg投与後の血液学的検査、血清生化学的検査（肝機能、膵機能及び腎機能の各種パラメータ、電解質、蛋白、フェリチン及び糖代謝、脂質）並びに尿検査において、全ての被験者で臨床的に問題があると考えられる変動は認められなかった。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

2. 反復投与試験（試験番号305103）[25)]

日本人女性24例及び白人女性24例にDRSP 3 mg/EE 0.020 mgを21日間反復経口投与した。

結果

試験期間中に死亡例や重篤な有害事象は認められなかった。被験者48例の全てで少なくとも1件の有害事象（合計94件）が認められたが、これら有害事象は完全に回復した。有害事象の発現件数は日本人女性（29件）に比べて白人女性（65件）で2倍以上であった。試験薬の投与と関連があると考えられた有害事象で最も一般的なものは、消退出血（37例：白人17例、

日本人20例）、頭痛（13例：白人のみ）、月経中間期出血（12例：白人4例、日本人8例）、月経困難症（5例：白人のみ）であった。これら試験薬の投与と関連する有害事象の重症度は全て軽度あるいは中等度であったが、試験薬との因果関係が関連ないと判定されたヘリコバクター・ピロリ性胃炎の1件が高度な有害事象と判定され、当該被験者は試験を中止した。
投与前、投与期間中及び投与後に実施した血清生化学的検査（肝機能、膵機能及び腎機能の各種パラメータ、電解質、蛋白及びフェリチン）、血液学的検査、血液凝固検査並びに尿検査において、臨床的に問題があると考えられる異常は1例を除いて認められなかった。臨床検査値異常が認められた1例は、日本人被験者の投与9日目にみられた白血球数の増加で、この増加は試験薬投与終了時までに正常値に回復した。

(3) 用量反応探索試験

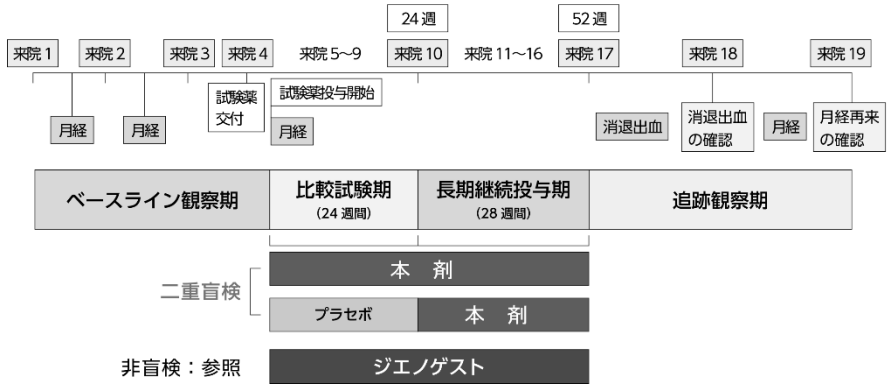
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 第Ⅲ相比較試験（子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）

＜最大124日周期処方＞　試験15457[26)]

目　的	主要目的：日本人の子宮内膜症患者を対象として、本剤を24週間投与したときの子宮内膜症に伴う骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化について、プラセボに対する優越性を検証する。 副次目的：本剤を1年間投与したときの、長期安全性を検討するとともに、出血パターンについてジエノゲストと比較検討する。
試験デザイン	本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照及び非盲検、実薬対照（ジエノゲスト※）、並行群間比較試験（24週間の比較試験期）並びにそれに続く28週間の非盲検、実薬対照（ジエノゲスト）、長期継続投与試験である。ベースライン観察期、比較試験期、長期継続投与及び追跡観察期から成る。  ※ジエノゲストは休薬を必要としない投与方法であるため、本剤と二重盲検下での比較は実質困難であることから非盲検下で参照対照薬として設定した。
対　象	子宮内膜症と診断された20歳以上の女性312例。患者を本剤群（n=130）、プラセボ群（n=129※）、ジエノゲスト群（n=53）に無作為に割付け、試験薬の投与を開始した。 試験薬を投与した患者のうち261例（本剤群104例、プラセボ群111例、ジエノゲスト群46例）が比較試験期（24週）を完了し、217例（本剤群85例、プラセボ群からの移行87例、ジエノゲスト群45例）が長期継続投与期（28週）を含む試験薬投与期（52週）を完了した。 ※除外基準への抵触が判明したため試験薬が投与されなかった1例を含む。

Ⅴ．治療に関する項目

主な選択基準	・開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）により子宮内膜症と診断されているもの、画像診断（経腟超音波検査：TVUS）により卵巣チョコレートのう胞が認められたもの、あるいは内診・直腸診によりダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限又は骨盤の圧痛のいずれかが認められ臨床的に子宮内膜症と診断されたもの。 ・同意取得時に年齢20歳以上のもの。ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者は除く。 ・無作為割付け前の2回の月経周期（ベースライン観察期）において、 - 骨盤痛（下腹部痛・腰痛）のVisual Analogue Scale（VAS）の最高値が40 mm以上であったもの。 - 月経周期が25～38日間であったもの。
主な除外基準	・試験責任（分担）医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断されたもの。 ・子宮内膜症症状（中等度、高度の痛み）の治療で経口避妊配合剤やプロゲスチンを含むホルモン治療が無効であったもの。 ・年齢40歳以上で卵巣チョコレートのう胞の長径が10 cmを超えるもの。 ・卵巣チョコレートのう胞中に充実性像が認められるもの。 ・体格指数（BMI）が30 kg/m²を超えるもの。 ・ヤーズ配合錠が禁忌であるもの（ヤーズ配合錠電子添文による）。 ・ジエノゲストが禁忌であるもの（ジエノゲスト錠1 mg電子添文による）。 ・試験責任（分担）医師の判断により、ホルモン療法中に悪化する可能性のある疾患又は医学的状態を示すもの。 ・試験薬に対して異常な蓄積、代謝不全又は分泌に影響を与える可能性のある薬剤、又は試験実施に障害となる、あるいは試験結果に影響を与える可能性のある薬剤及び食品の使用（以下に例示）。 ＜ベースライン観察期前2ヵ月以内に下記の薬剤の投与を受けたもの＞ 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、GnRHアナログ、テストステロン誘導体、卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤、性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けているもの、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む食品。
試験方法	【ベースライン観察期（来院1～試験薬投与開始まで）】この間の来院2と3で2回の月経周期を確認し、来院4で試験薬を交付した後、次の月経時から試験薬の投与を開始した。 【比較試験期（試験薬投与開始～来院10まで）】本剤群及びプラセボ群では月経開始1日目から5日目、ジエノゲスト群では月経開始2日目から5日目より試験薬の投与を開始し、投与期間は24週間とした。この間、患者は4週ごとに定期的に来院した（来院5～10）。 ＜試験薬の投与方法＞ 本剤群及びプラセボ群：試験薬1錠を毎日一定の時刻に経口投与し、120日間の連続投与期間と4日間の休薬期間を含む最大124日間を1サイクルとした。ただし、各サイクルの投与開始後25日目から120日目の間で少なくとも3日間連続して出血又は点状出血が認められた場合には、その時点で4日間の休薬を行い、その後次のサイクルを開始した。なお、休薬期間は4日間を超えないこととした。 ジエノゲスト群：ジエノゲストとして1日2 mgを2回に分け、経口投与した。 【長期継続投与期（来院10～試験薬投与終了まで）】本剤群及びジエノゲスト群は比較試験期と同様の試験薬を、プラセボ群ではプラセボ錠に替えて本剤を28週間投与した。この間、患者は4週ごとに定期的に来院した（来院11～17）。なお、本剤群及びプラセボ群では、比較試験期の終了時点で試験薬の投与が継続している場合、3日間の連続する出血又は点状出血により連続投与が終了した後に長期継続投与期の本剤に切り替えた。試験薬の投与は、来院17以降で試験薬の連続投与期間が24日間に達した時点で終了した。 【追跡観察期（試験薬投与終了～来院19まで）】試験薬投与終了後、消退出血の確認及び月経再来の確認のために来院18及び来院19を設定した。

Ⅴ．治療に関する項目

主要評価項目	「ベースライン観察期から比較試験期17～24週間（来院8～10）までの最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化」とし、VASで測定した。
副次評価項目	・子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目 ・婦人科的検査に関する項目 ・生理活性に関する項目 ・生活の質に関する項目 ・治療の評価に関する項目
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）、血清CRP、血清CA125、尿検査、婦人科的検査（乳房検査、双合診、TVUS）、骨密度検査〔二重エネルギーX線吸収測定法（DXA）、可能な試験実施医療機関でのみ実施〕、妊娠検査、月経/性器出血（頻度、程度、患者日誌（eDiary）使用）eDiaryにおけるVAS値：患者はeDiaryのスクリーン上に表示されるVAS〔約47 mmの直線で、左端（0 mm）を「痛みなし」、右端（約47 mm）を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用い、過去24時間の中で最も高度に感じた痛みの程度をeDiaryのスクリーン上に毎日指で入力した。結果の表示には従来の100 mmスケールのVAS値〔100 mmの直線で左端（0 mm）を「痛みなし」、右端（100 mm）を「最高の痛み」とするスケール〕に換算された値を用いた。
解析計画	有効性主要評価項目：FAS※における解析に基づいて評価した。「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化」について、投与群及びベースライン観察期におけるVAS値のカテゴリー（60 mm未満又は60 mm以上）を固定効果とした分散分析を用いて、本剤群とプラセボ群の間で有意水準を2.5%（片側）として比較し優越性を検証した。被験者数は検出力90%で算出した。 ※最大の解析対象集団（Full Analysis Set）：試験薬を少なくとも1回以上服用した全ての患者 有効性副次評価項目：FASについて記述的解析を行い、連続変数については要約統計量（患者数、平均値、SD、中央値、四分位数、最小値、最大値）を投与群ごとに示した。分類変数は度数分布表を用いて投与群ごとに要約した。 本試験において、非盲検下での参照対照薬として設定したジエノゲストは、子宮内膜症に対して適応を有しており、このことが有効性の評価に影響を及ぼす可能性は否定できない。そのため、本剤群との統計学的比較は実施しなかった。 安全性評価項目：FASについて解析した。試験薬投与下で発現した有害事象及び試験薬との関連性が否定できない有害事象についてMedDRAを用いて投与群ごとに要約した。その他の安全性評価項目は、投与群ごとに記述的に要約した。

Ⅴ．治療に関する項目

①有効性の結果

■主要評価項目：最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化（FAS）

（1）24週

ベースライン観察期（来院1～4）から17～24週時（来院8～10）までの最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）のVAS値の変化量（平均値±SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-36.6±23.9 mm及び-10.7±18.0 mmであり、これらの値の最小二乗平均±SEはそれぞれ-32.4±2.20 mm及び-6.2±2.22 mmであった。群間差の最小二乗平均値［95%CI］は-26.3 mm［-31.6 mm、-20.9 mm］であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された［検証的な解析結果、片側p＜0.0001、投与群及びベースライン観察期におけるVAS（60 mm未満、60 mm以上）を固定効果とした分散分析］。

表Ⅴ-4　最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24週、FAS）

治療群	測定時期	例数	VAS値（平均値±SD）	変化量		
				例数	VAS値（平均値±SD）	95%CI
本剤群	ベースライン観察期（来院1～4）	130	77.2±16.5	114	-36.6±23.9	-41.1、-32.2
	17～24週（来院8～10）	114	40.5±25.1			
プラセボ群	ベースライン観察期（来院1～4）	128	77.7±15.6	117	-10.7±18.0	-14.0、-7.4
	17～24週（来院8～10）	117	66.4±21.8			

SD：標準偏差、CI：信頼区間

表Ⅴ-5　最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量(分散分析)（24週、FAS）

治療群	VAS値変化量（LS平均±SE）	LS平均の群間差*（95%CI）	p値（片側検定）
本剤群	-32.4±2.20	-26.3 (-31.6,-20.9)	＜0.0001
プラセボ群	-6.2±2.22		

SE：標準誤差、LS：最小二乗、CI：信頼区間、＊本剤群－プラセボ群

【評価基準】

・「VAS値」：患者はeDiaryのスクリーン上に表示されるVAS〔約47 mmの直線で、左端（0 mm）を「痛みなし」、右端（約47 mm）を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用い、過去24時間の中で最も高度に感じた痛みの程度をeDiaryのスクリーン上に毎日指で入力した。結果の表示には従来の100 mmスケールのVAS値〔100 mmの直線で左端（0 mm）を「痛みなし」、右端（100 mm）を「最高の痛み」とするスケール〕に換算された値を用いた。

・「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」：eDiaryに毎日（来院1～4、来院8～10）記録されたVAS値の最大値とした。患者は毎日（来院1～4、来院8～10）、その日で最も高度な疼痛の程度を記録した。

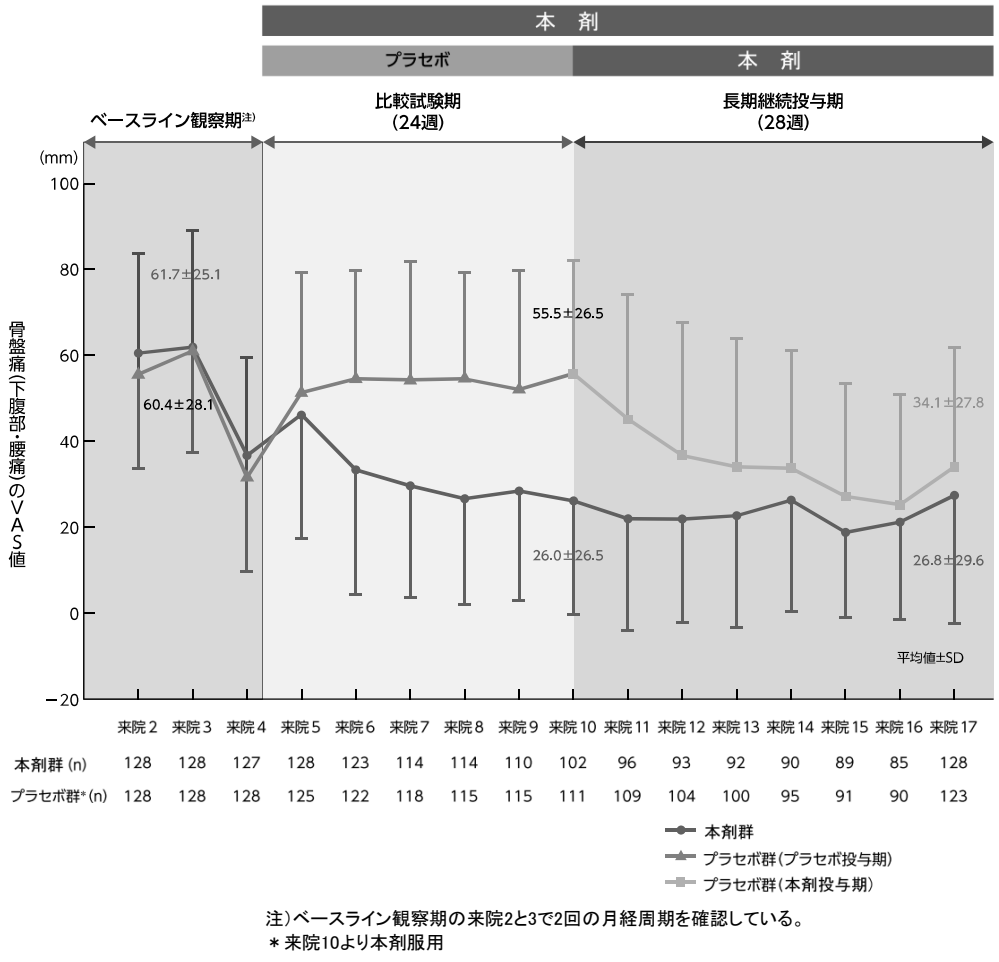
・「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化」：〔来院8～10（17～24週時）における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）〕－〔ベースライン観察期における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）〕とした。

(2) 52週

ベースライン観察期（来院1～4）から48～52週時（来院16～17）までの最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量（平均値±SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-48.8±24.7 mm及び-42.2±25.4 mmであった。プラセボ群では、24週時（来院10）のVAS値は55.5±26.5であったが、ヤーズフレックス配合錠へ切り替え後の52週時（来院17）は34.1±27.8であった。

本剤群での最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）のVAS値は、投与前（来院3）は61.7±25.1、24週時（来院10）は26.0±26.5、52週時（来院17）は26.8±29.6であった。

・来院ごとの評価に基づく最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の経時的推移（52週）（FAS）



注）ベースライン観察期の来院2と3で2回の月経周期を確認している。
＊来院10より本剤服用

図Ⅴ-1　最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）のVAS値の経時的推移（52週、FAS）

【評価基準】

「経時的推移の評価」：各来院時におけるVAS値に基づいて行った。各来院時のVAS値は、患者が前回の来院から当該来院までの約4週間に感じた最も高度な骨盤痛を記憶に基づきeDiaryに記録した。

Ⅴ．治療に関する項目

■副次評価項目（FAS）

・子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目

（1）24週

子宮内膜症に伴う疼痛に関する各評価項目の結果は下表の通りであった。

表Ⅴ-6　子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目（24週）

評価項目	評価内容（測定時期）	結果	
		本剤群	プラセボ群
月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	NRS*値の変化量（来院3→来院10）	-3.0±2.3 (n＝65)	-0.9±2.2 (n＝104)
月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	NRS値の変化量（来院3→来院10）	-1.4±2.6 (n＝101)	-0.3±2.7 (n＝111)
最も高度な性交痛	NRS値の変化量（来院1～4→来院8～10）	-1.5±2.4 (n＝41)	-0.2±2.1 (n＝48)
最も高度な排便痛	NRS値の変化量（来院1～4→来院8～10）	-2.0±2.6 (n＝114)	-0.8±2.6 (n＝117)
性交痛及び排便痛を除く最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	NRS値の変化量（来院1～4→来院8～10）	-2.9±2.2 (n＝114)	-0.9±1.6 (n＝117)
常に感じられ、長期間継続する最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	NRS値の変化量（来院1～4→来院8～10）	-3.1±2.2 (n＝114)	-1.0±2.1 (n＝117)
急に発症し、短期間で消失する最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	NRS値の変化量（来院1～4→来院8～10）	-3.0±2.3 (n＝114)	-0.9±2.0 (n＝117)

結果の表示：「平均値±SD」　＊NRS：Numeric Rating Scale(痛みなし～最高の痛みを0～10の11段階スコアで評価)

表Ⅴ-7　子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目（24週）

	本剤群			プラセボ群		
	疼痛のあった日数（28日当たり）		日数の変化量（来院1～4→来院8～10）	疼痛のあった日数（28日当たり）		日数の変化量（来院1～4→来院8～10）
	ベースライン観察期（来院1～4）	24週（来院8～10）		ベースライン観察期（来院1～4）	24週（来院8～10）	
VAS値10 mm以上の疼痛	13.5±8.4 (n＝130)	8.3±9.7 (n＝114)	-5.0±8.0 (n＝114)	13.0±8.5 (n＝128)	12.6±9.1 (n＝117)	-0.5±5.8 (n＝117)
VAS値20 mm以上の疼痛	10.2±8.0 (n＝130)	5.9±8.5 (n＝114)	-4.2±6.9 (n＝114)	9.9±8.0 (n＝128)	9.0±8.3 (n＝117)	-0.8±6.2 (n＝117)
VAS値40 mm以上の疼痛	6.1±6.8 (n＝130)	2.5±5.8 (n＝114)	-3.6±6.0 (n＝114)	6.0±6.9 (n＝128)	4.8±6.3 (n＝117)	-1.1±5.4 (n＝117)

結果の表示：平均値±SD

（2）52週

【骨盤痛（下腹部痛・腰痛）】本剤群の52週時（来院17）における月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）のNRS値のベースライン観察期（来院3）からの変化量（平均値±SD）は、-3.0±2.6であった〔cf. 24週時（来院10）：-3.0±2.3〕。月経時以外及び消退出血時以外の52週時（来院17）における骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量は、-1.6±3.0であった〔cf. 24週時（来院10）：-1.4±2.6〕。

【最も高度な性交痛及び排便痛、性交痛及び排便痛を除く最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）、「常に感じられ長期間継続する」又は「急に発症し短期間で消失する」最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）】本剤群の52週時（来院16～17）におけるこれらの項目のNRS値のベースライン観察期（来院1～4）からの変化量（平均値±SD）は、最も高度な性交痛では-2.3±2.4、最も高度な排便痛では-2.9±2.9、性交痛及び排便痛を除く最も高度な骨盤痛（下

腹部痛・腰痛）では-4.2±2.5、常に感じられ、長期間継続する最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）では-4.1±2.3、急に発症し、短期間で消失する最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）は-4.5±2.6であった。

【疼痛のあった日数（28日当たり）】本剤群の52週時（来院16～17）における「VAS値が10 mm以上、20 mm以上及び40 mm以上の疼痛のあった日数」のベースライン観察期（来院1～4）からの変化量（平均値±SD）は、それぞれ-6.3±9.0、-6.2±8.5及び-4.5±7.8であった。

【評価基準】

- 「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」及び「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」：来院2～17の各来院時に患者自身が前回から当該来院までに感じた痛みの程度（Numeric Rating Scale（NRS）値、「0：痛みなし～10：最高の痛み」の11段階のスコア）をeDiaryに記録した。
- 「性交痛」、「排便痛」及び「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」：来院1～4、来院8～10及び来院16～17の期間中毎日、患者自身が感じる痛みの程度（NRS値、「0：痛みなし～10：最高の痛み」の11段階のスコア）をeDiaryに記録した。さらに、来院2～17の各来院時に、患者自身が前回から当該来院までに感じた痛みの程度をeDiaryに記録した。
- 「常に感じられ、長期間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」及び「急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」：来院1～4、来院8～10及び来院16～17の期間中毎日、患者自身が感じる痛みの程度（NRS値、「0：痛みなし～10：最高の痛み」の11段階のスコア）をeDiaryに記録した。さらに、来院2～17の各来院時に、患者自身が前回から当該来院までに感じた痛みの程度をeDiaryに記録した。
- 「疼痛のあった日数」：来院1～4、来院8～10及び来院16～17の期間中に患者が毎日eDiaryに記録した骨盤痛のVAS値に基づき、各期間のVAS値が10 mm以上、20 mm以上及び40 mm以上であった日数を、28日間当たりに換算した日数として算出した。

・婦人科的検査に関する項目

（1）24週

婦人科的検査に関する評価項目（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛）における、「中等度」及び「高度」であった患者の割合及びチョコレートのう胞の大きさは、下表の通りであった。

表Ⅴ-8　婦人科的検査に関する項目（24週）

評価項目（評価内容）	本剤群		プラセボ群	
	ベースライン観察期（来院1）	24週（来院10）	ベースライン観察期（来院1）	24週（来院10）
ダグラス窩の硬結（「中等度」及び「高度」の患者の割合）	36.9% (48/130例)	14.4% (15/104例)	28.1% (36/128例)	25.2% (28/111例)
子宮可動性の制限（「中等度」及び「高度」の患者の割合）	29.2% (38/130例)	18.3% (19/104例)	28.9% (37/128例)	27.9% (31/111例)
骨盤の圧痛（「中等度」及び「高度」の患者の割合）	42.3% (55/130例)	14.4% (15/104例)	36.7% (47/128例)	35.1% (39/111例)
TVUSによるチョコレートのう胞の大きさ(長径(mm))	32.6±15.7 (n＝64)	22.5±17.2 (n＝50)	28.3±15.8 (n＝65)	29.4±15.4 (n＝53)

結果の表示：単位の記載が無い数値は、「平均値±SD」

（2）52週

【ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛】52週時（来院17）においてダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限及び骨盤の圧痛が「中等度」又は「高度」であった患者の割合は本剤群ではいずれも10.8%（14/130例）、プラセボ群（長期継続投与期では本剤に切り替え）ではそれぞれ18.3%（23/126例）、16.7%（21/126例）及び17.5%（22/126例）であった。

【チョコレートのう胞の大きさ】52週時（来院17）におけるTVUSによるチョコレートのう胞の大きさ長径（平均値±SD）は、本剤群では20.5±18.6 mm、プラセボ群では23.5±16.9 mmであった。

【評価基準】

・「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」：来院1、来院10及び来院17の各来院時に、試験責任（分担）医師が婦人科的検査を行い「0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度」の4段階で評価した。
・「TVUSにおけるチョコレートのう胞の大きさ」：来院1、来院10及び来院17の各来院時に、試験責任（分担）医師がTVUS検査を行い、「交差する長軸及び短軸」を測定した。

・生理活性に関する項目

（1）24週

本剤群において、血清エストラジオール濃度が卵胞成熟の閾値とされる27.2 pg/mL未満であった患者の割合は、ベースライン観察期（来院3）には4.6%であり、24週時（来院10）には88.5%であった。血清プロゲステロン濃度が排卵の閾値とされる1.57 ng/mL未満であった患者の割合は、ベースライン観察期（来院4）には16.9%であり、24週時（来院10）には100%であった。

また本剤群において、子宮内膜の菲薄化作用を示すことが示唆された。

表Ⅴ-9　生理活性に関する項目（24週）

評価項目	評価内容	本剤群	
		ベースライン観察期*	24週（来院10）
血清エストラジオール濃度	27.2 pg/mL未満の割合	4.6% (6/130例)	88.5% (92/104例)
血清プロゲステロン濃度	1.57 ng/mL未満の割合	16.9% (22/130例)	100% (104/104例)

＊血清エストラジオール濃度は来院 3、血清プロゲステロン濃度は来院 4

表Ⅴ-10　生理活性に関する項目（24週）

評価項目	本剤群		プラセボ群	
	ベースライン観察期（来院4）	24週（来院10）	ベースライン観察期（来院4）	24週（来院10）
子宮内膜厚（mm）	10.7±3.8 (n＝130)	4.2±2.4 (n＝104)	10.9±3.9 (n＝128)	8.6±4.1 (n＝110)

結果の表示：「平均値±SD」

（2）52週

【子宮内膜厚の変化】52週時（来院17）における子宮内膜厚（mm）（平均値±SD）は本剤群では4.2±2.9（129例）、プラセボ群（長期継続投与期では本剤に切り替え）では5.3±3.8（125例）であった。

【評価基準】
・「血清エストラジオール濃度」：来院3（卵胞期に相当）、来院10及び来院11の各来院時に、血清中濃度を測定した。
・「血清プロゲステロン濃度」：来院4（黄体期に相当）、来院10及び来院11の各来院時に、血清中濃度を測定した。
・「子宮内膜厚」：来院4（黄体期に相当）、来院10及び来院17の各来院時に、試験責任（分担）医師がTVUSにより測定した。

・生活の質に関する項目

（1）24週

24週時（来院8～10）の「日常活動に対する障害」及び「睡眠に対する障害」の評価において、障害が「なし」であった患者の割合は下表の通りであった。

表Ⅴ-11　生活の質に関する項目（24週）

評価項目	評価内容	結果	
		本剤群	プラセボ群
日常活動に対する障害	なしの患者の割合	38.2～43.9%	9.9～13.2%
睡眠に対する障害	なしの患者の割合	60.0～67.5%	31.5～33.9%

結果の表示：来院8～10における割合の最小～最大値

（2）52週

【日常活動／睡眠に対する障害】52週時（来院17）において日常活動に対する障害が「なし」であった患者の割合は、本剤群及びプラセボ群（長期継続投与期では本剤に切り替え）でそれぞれ46.1%（59/128例）及び35.0%（43/123例）、睡眠に対する障害が「なし」であった患者の割合はそれぞれ61.7%（79/128例）及び49.6%（61/123例）であった。

【評価基準】
「日常活動に対する障害」及び「睡眠に対する障害」：来院1～4、来院8～10及び来院16～17の期間中毎日、患者自身が日常活動及び睡眠に対する影響の程度を、「1：全く妨げられなかった、2：あまり妨げられなかった、3：妨げられた、4：かなり妨げられた、5：極端に妨げられた」の5段階で評価し、eDiaryに記録した。さらに、来院2～17の各来院時に、患者自身が前回から当該来院までに感じた障害の程度を同様に評価してeDiaryに記録した。

Ⅴ．治療に関する項目

・治療の評価に関する項目

（1）24週

治療が有効であった基準として、これまでに報告されているプラセボ投与によるVAS値の最大減少量（17 mm）及び試験対象患者の選択基準として用いた最低のVAS値（40 mm）を設定した。

24週時（来院8～10）の治療が有効であった患者の割合、24週時（来院10）の試験責任（分担）医師による臨床的全般改善度及び患者による臨床的全般満足度は、下表の通りであった。

表Ⅴ-12　治療の評価に関する項目（24週）

評価項目	評価内容	結果	
		本剤群	プラセボ群
治療が有効であった患者の割合	17 mm以上のVAS値の減少	79.8% (91/114例)	32.5% (38/117例)
治療が有効であった患者の割合	VAS値40 mm未満	53.5% (61/114例)	12.8% (15/117例)
臨床的全般改善度 〔試験責任（分担）医師の評価〕	著明な改善又は改善であった患者の割合	48.5% (63/130例)	7.9% (10/126例)
臨床的全般満足度 〔患者の評価〕	著しく満足又は大変満足であった患者の割合	43.1% (56/130例)	10.3% (13/126例)

（2）52週

【臨床的全般改善度及び臨床的全般満足度】52週時（来院17）又は中止時（長期継続投与期）において、「著明な改善」又は「改善」であった患者の割合は、本剤群及びプラセボ群（長期継続投与期では本剤に切り替え）でそれぞれ58.5%（76/130例）及び44.4%（56/126例）、「著しく満足」又は「大変満足」であった患者の割合はそれぞれ50.0%（65/130例）及び46.0%（58/126例）であった。

【評価基準】

・「治療が有効であった患者の割合」：来院1～4及び来院8～10の期間に患者が毎日eDiaryに記録した骨盤痛のVAS値に基づき、各評価期間において、「17～24週における骨盤痛のVAS値がベースラインから17 mm以上減少、17～24週における骨盤痛のVAS値が40 mm未満」に該当する患者の割合を算出した。

・「臨床的全般改善度」：来院10及び来院17の各来院時に「1：著明な改善（Very much improved）、2：改善（Much improved）、3：やや改善（Minimally improved）、4：変化なし（No change）、5：やや悪化（Minimally worse）、6：悪化（Much worse）、7：著明な悪化（Very much worse）」の7段階で試験責任（分担）医師が判定した。

・「臨床的全般満足度」：来院10及び来院17の各来院時に「1：著しく満足（Very much satisfied）、2：大変満足（Much satisfied）、3：やや満足（Minimally satisfied）、4：満足でも不満でもない（Neither satisfied nor dissatisfied）、5：やや不満（Minimally dissatisfied）、6：大変不満（Much dissatisfied）、7：著しく不満（Very much dissatisfied）」の7段階で患者が判定した。

②安全性の結果

■24週における有害事象発現状況

本試験（24週）における試験薬と関連のある有害事象は、本剤群では130例中74例（56.9%）に、プラセボ群では128例中28例（21.9%）、ジエノゲスト群では53例中33例（62.3%）に認められた。

主なものは、本剤群では性器出血28例（21.5%）、プラスミノーゲン増加14例（10.8%）、悪心13例（10.0%）などであり、プラセボ群では頭痛5例（3.9%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、性器出血、不正子宮出血が各4例（3.1%）などであった。ジエノゲスト群では性器出血16例（30.2%）、不正子宮出血12例（22.6%）などであった。

表Ⅴ-13　いずれかの投与群で2%以上の患者に発現した試験薬と関連のある有害事象（24週、FAS）

	本剤群 130例	プラセボ群 128例
試験薬と関連のある全ての有害事象	56.9%(74例)	21.9%(28例)
▼発現率2%以上の有害事象		
胃腸障害	**10.8%(14例)**	**3.1%(4例)**
悪心	10.0%(13例)	2.3%(3例)
臨床検査	**16.9%(22例)**	**3.9%(5例)**
凝固検査異常	3.1%(4例)	0
プラスミノーゲン増加	10.8%(14例)	0
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	3.1%(4例)	3.1%(4例)
神経系障害	**9.2%(12例)**	**5.5%(7例)**
頭痛	6.2%(8例)	3.9%(5例)
傾眠	2.3%(3例)	1.6%(2例)
生殖系及び乳房障害	**35.4%(46例)**	**8.6%(11例)**
乳房痛	2.3%(3例)	0
性器出血	21.5%(28例)	3.1%(4例)
月経過多	3.1%(4例)	0.8%(1例)
不正子宮出血	7.7%(10例)	3.1%(4例)

発現症例率（例数）、重複例を含む、MedDRA version 17.1

表Ⅴ-14　2%以上の患者に発現した試験薬と関連のある有害事象（ジエノゲスト群）（24週、FAS）

	ジェノゲスト群 53 例
試験薬と関連のある全ての有害事象	62.3%（33例）
▼発現率2%以上の有害事象	
胃腸障害	**7.5%（ 4例）**
下痢	3.8%（ 2例）
神経系障害	**3.8%（ 2例）**
頭痛	3.8%（ 2例）
生殖系及び乳房障害	**54.7%（29例）**
性器出血	30.2%（16例）
不正子宮出血	22.6%（12例）

発現症例率（例数）、重複例を含む、MedDRA version 17.1

Ⅴ. 治療に関する項目

■52週における有害事象発現状況

試験薬投与期（52週）における試験薬と関連のある有害事象は、本剤群では130例中86例（66.2%）に、プラセボ群（長期継続投与期では本剤に切り替え）では128例中78例（60.9%）に認められた。

主なものは、本剤群では性器出血31例（23.8%）、プラスミノーゲン増加23例（17.7%）、悪心15例（11.5%）、不正子宮出血13例（10.0%）、頭痛12例（9.2%）、凝固検査異常7例（5.4%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加7例（5.4%）などであり、プラセボ群（長期継続投与期では本剤に切り替え）では性器出血27例（21.1%）、不正子宮出血15例（11.7%）、悪心13例（10.2%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加10例（7.8%）、プラスミノーゲン増加9例（7.0%）、頭痛8例（6.3%）、凝固検査異常7例（5.5%）などであった。ジエノゲスト群では性器出血17例（32.1%）、不正子宮出血13例（24.5%）、頭痛3例（5.7%）などであった。

表Ⅴ-15　いずれかの投与群で2%以上の患者に発現した試験薬と関連のある有害事象
（52週、FAS）

	本剤群 130例	プラセボ群 （長期継続投与期では本剤に切り替え） 128例
試験薬と関連のある全ての有害事象	66.2%(86例)	60.9%(78例)
▼発現率2%以上の有害事象		
胃腸障害	**12.3%(16例)**	**11.7%(15例)**
悪心	11.5%(15例)	10.2%(13例)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**4.6%(6例)**	**0.8%(1例)**
末梢性浮腫	2.3%(3例)	0.8%(1例)
臨床検査	**29.2%(38例)**	**21.1%(27例)**
血中トリグリセリド増加	3.1%(4例)	0
凝固検査異常	5.4%(7例)	5.5%(7例)
フィブリンDダイマー増加	3.8%(5例)	2.3%(3例)
プラスミノーゲン増加	17.7%(23例)	7.0%(9例)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	5.4%(7例)	7.8%(10例)
神経系障害	**11.5%(15例)**	**7.0%(9例)**
頭痛	9.2%(12例)	6.3%(8例)
傾眠	2.3%(3例)	1.6%(2例)
生殖系及び乳房障害	**40.0%(52例)**	**35.9%(46例)**
乳房痛	2.3%(3例)	0
性器出血	23.8%(31例)	21.1%(27例)
月経過多	3.1%(4例)	1.6%(2例)
不正子宮出血	10.0%(13例)	11.7%(15例)

発現症例率（例数）、重複例を含む、MedDRA version 17.1

Ⅴ. 治療に関する項目

■死亡・重篤な有害事象・中止に至った症例

死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

比較試験期（24週）における試験薬と関連のある重篤な有害事象は、本剤群1例に認められた肺塞栓症及び深部静脈血栓症であった（症例1）。

長期継続投与期（52週）における試験薬と関連のある重篤な有害事象は、本剤に切り替え後のプラセボ群の1例に認められた深部静脈血栓症であった（症例2）。

ジエノゲスト群では、試験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

症例1：20歳代・女性。 背景： BMI 20.7 kg/m²（有害事象発現時：30歳代、BMI 17.6 kg/m²）、喫煙歴なし、問診上は血栓症に関連する病歴、血栓性素因はなし（遺伝子学的検査は実施せず）
経過：本剤投与開始から82日目に深部静脈血栓症/肺塞栓症の徴候あり、96日目に診断され（非重篤）、本剤の投与中止。98日目に症状悪化し入院加療（重篤）。108日目に肺塞栓症は薬物治療により消失。薬物治療により112日目に深部静脈血栓症は軽快（その後の追加調査で深部静脈血栓症は回復）。
症例2：40歳代・女性。 背景：BMI 19.1 kg/m²（有害事象発現時：BMI 18.1 kg/m²）、喫煙歴なし、問診上は血栓症に関連する病歴、血栓性素因はなし（遺伝子学的検査は実施せず）
経過：プラセボ開始261日目（本剤投与切り替え後87日目）に深部静脈血栓症（非重篤）が報告された後、270日目より入院加療必要（重篤）と判断された。薬物治療により284日目に軽快した（その後の追加調査で深部静脈血栓症は回復）。

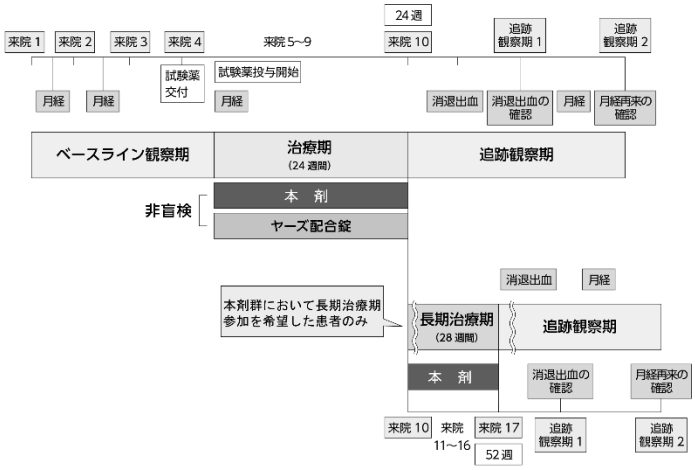
24週時までに試験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では130例中12例（9.2%）、プラセボ群では128例中2例（1.6%）であった。ジエノゲスト群では試験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

52週時までに試験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では130例中18例（13.8%）であり、3例以上に発現した事象は凝固検査異常（4例）、フィブリンDダイマー増加（3例）であった。プラセボ群では128例中13例（10.2%）であり、3例以上に発現した事象は凝固検査異常（6例）[注)]であった。

注）プラセボ群の6例はいずれもプラセボから本剤に切り替え後に発現。

Ⅴ. 治療に関する項目

2. 第Ⅲ相比較試験（月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）
＜最大124日周期処方＞　試験16114 [27)]

目　的	日本人の月経困難症患者を対象として、有効性の主要評価項目である140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数について、本剤の、ヤーズ配合錠に対する優越性を検証する。加えて、本剤を1年間投与したときの長期安全性を検討する。
試験デザイン	本試験は多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照（ヤーズ配合錠）、並行群間比較試験（24週間の治療期）、並びにそれに続く28週間の本剤群の長期投与試験である。ベースライン観察期、治療期、長期治療期及び追跡観察期から成る。 
対　象	月経困難症と診断された20歳以上の女性216例※。患者を本剤群（n=108）、ヤーズ配合錠群（n=108）に無作為に割付け、試験薬の投与を開始した。 試験薬を投与した患者のうち182例（本剤群98例、ヤーズ配合錠群84例）が治療期（24週）を完了した。本剤群の59例が長期治療期（28週）へ移行し、58例が長期治療期を完了した。 ※試験薬が投与されなかった3例（本剤群2例及びヤーズ配合錠群1例）及び投与状況が確認できなかった1例（本剤群）を含む。
主な選択基準	・無作為割付け前、直前2回の月経時（ベースライン観察期）において - 月経困難症スコアの合計がいずれも3点以上のもの。 - 月経痛があるもの。 - 月経周期が25～38日間であったもの。 ・同意取得時に年齢20歳以上のもの。ただし35歳以上で1日15本以上の喫煙者は除く。 ・試験期間中にバリア法（非ホルモン避妊法）で避妊できるもの。

〈月経困難症スコア〉 [28)]

	程度	内容	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	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す	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）の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した	3

28) ノーベルファーマ株式会社: Prog Med. 2005; 25(3): 739-758.

注）「月経期間中」は消退出血期間も含む。

〈月経痛の定義〉
患者日誌（eDiary）に記録された消退出血又は月経の事象に対応して認められる断続的な骨盤痛又は下腹部痛であり、背部又は腿部に広がることもある。疼痛は出血の2日前から認められることもあり、消退出血又は月経の最終日までに終了する。
eDiaryにおけるVAS値：eDiaryのスクリーン上に表示されるVAS〔約47 mmの直線で、左端（0 mm）を「痛みなし」、右端（約47 mm）を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用い、結果の表示には従来の100 mmスケールのVAS値に換算された値を用いた。来院2～追跡観察期2の間、下記の消退出血の定義に従い、前回から今回の来院までの間に月経出血又は消退出血があった場合には、患者がその月経期間中又は消退出血期間中の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の程度（VAS値）について、eDiaryのスクリーン上に来院ごとに指で入力した。

〈消退出血の定義〉

投与群	定　義
本剤群	以下に当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・出血が当該サイクルの休薬期間開始の4日前、又はそれ以降に終了している、 かつ、 ・出血が次サイクルの開始から4日目までには始まっている。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に2回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。
ヤーズ配合錠群	以下のいずれかに当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・当該サイクルの21日目又はそれ以降から開始し、そのサイクルの少なくとも25日目まで継続する、又は、 ・当該サイクルの25日目、又は次サイクルの25日目までに開始する。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に2回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。

主な除外基準

・試験責任（分担）医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断されたもの。
・年齢40歳以上で卵巣チョコレートのう胞の長径が10 cmを超えるもの。
・卵巣チョコレートのう胞中に充実性像が認められるもの。
・体格指数（BMI）が30 kg/m²を超えるもの。
・ヤーズ配合錠が禁忌であるもの（ヤーズ配合錠電子添文による）。
・試験責任（分担）医師の判断により、ホルモン療法中に悪化する可能性のある疾患又は医学的状態を示すもの。
・試験薬に対して異常な蓄積、代謝不全又は分泌に影響を与える可能性のある薬剤、又は試験実施に障害となる、あるいは試験結果に影響を与える可能性のある薬剤及び食品の使用（以下に例示）。

＜ベースライン観察期2ヵ月以内に下記の薬剤の投与を受けたもの＞
黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、GnRHアナログ、テストステロン誘導体、卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤、性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けているもの、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む食品。

Ⅴ．治療に関する項目

試験方法	【ベースライン観察期（来院1～試験薬投与開始まで）】この間の来院2と3の2回の月経周期を確認し、来院4で試験薬を交付した後、次の月経時から試験薬の投与を開始した。 【治療期（試験薬投与開始～来院10まで）】両群とも、月経開始1日目から5日目より試験薬の投与を開始し、投与期間は24週間とした。この間、患者は4週ごとに定期的に来院した（来院5～10）。治療期で終了した患者については、来院10以降で試験薬の連続投与期間が24日間に達した時点で試験薬の投与を終了した。 ＜試験薬の投与方法＞ 本剤群：本剤1錠を毎日一定の時刻に経口投与し、120日間の連続投与期間と4日間の休薬期間を含む最大124日間を1サイクルとした。ただし、各サイクルの投与開始後25日目から120日目の間で少なくとも3日間連続して出血又は点状出血が認められた場合には、その時点で4日間の休薬を行い、その後次のサイクルを開始した。なお、休薬期間は4日間を超えないこととした。 ヤーズ配合錠群：ヤーズ配合錠1錠を毎日一定の時刻に、最初の24日間は実薬を、続く4日間はプラセボ錠を投与した。28日間を1周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、29日目から次の周期を開始した。 【長期治療期（来院10～試験薬投与終了まで）】本剤群の患者のうち、長期治療期への参加を希望した患者のみを対象に、本剤を28週間投与した。この間、患者は4週ごとに定期的に来院した（来院11～17）。長期治療期に移行した患者は来院17以降で、試験薬の連続投与期間が24日間に達した時点で投与を終了した。 【追跡観察期】試験薬投与終了後、消退出血の確認及び月経再来の確認のために追跡観察期1及び追跡観察期2を設定した。
主要評価項目	140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数
副次評価項目	・月経困難症の症状緩和に関する項目 ・骨盤痛に関する項目 ・鎮痛薬の使用 ・月経痛により日常活動に支障のあった日数 ・出血パターン ・生理活性に関する項目 ・治療の評価に関する項目
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）、尿検査、婦人科的検査（乳房検査、双合診、経腟超音波検査（TVUS））、骨密度検査〔二重エネルギーX線吸収測定法（DXA）、可能な試験実施医療機関でのみ実施〕、妊娠検査
解析計画	有効性主要評価項目：FAS※1における解析に基づいて評価した。140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数について、二標本t検定を用いて本剤群とヤーズ配合錠群の間で有意水準を5.0%（両側）として比較し優越性を検証した。被験者数は検出力90%で算出した。 ※1　最大の解析対象集団 有効性副次評価項目：FASについて記述的解析を行い、連続変数については、要約統計量（患者数、平均値、SD、中央値、四分位数、最小値、最大値）を投与群ごとに示した。分類変数は度数分布表を用いて投与群ごとに要約した。 安全性評価項目：SAF※2について解析した。試験薬投与下で発現した有害事象及び試験薬との関連性が否定できない有害事象についてMedDRAを用いて投与群ごとに要約した。その他の安全性評価項目は、投与群ごとに記述的に要約した。 ※2　安全性解析対象集団：試験薬を少なくとも1回以上服用した患者 部分集団解析：月経困難症の診断別（機能性／器質性）など、あらかじめ規定した部分集団解析を実施した（140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数、月経困難症スコアのベースラインからの変化、Visual Analogue Scale（VAS）値のベースラインからの変化）。

Ⅴ．治療に関する項目

①有効性の結果

■主要評価項目：140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（FAS）

24週間の治療期の「140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」（平均値±SD）は、本剤群及びヤーズ配合錠群でそれぞれ11.9±9.4日及び15.3±11.8日であった。群間差の平均値［95%CI］は-3.4日［-6.5日、-0.3日］であり、本剤群のヤーズ配合錠群に対する優越性が検証された（検証的な解析結果、p＝0.0300、二標本t検定）。

表Ⅴ-16　140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（FAS）

	例数	日数	群間差*1（95%CI）	p値*2
本剤群	99	11.9±9.4	-3.4 （-6.5、-0.3）	0.0300
ヤーズ配合錠群	91	15.3±11.8		

結果の表示：「平均値±SD」

＊1　本剤群－プラセボ群

＊2　二標本t検定

【評価対象】

・解析計画（P.32有効性主要評価項目参照）では試験薬を少なくとも1回以上服用した全ての患者が最大の解析対象集団（FAS）であったので、試験薬が投与されなかった3例（本剤群2例及びヤーズ配合錠群1例）及び投与状況が確認できなかった1例（本剤群）は解析対象から除外された。さらに投与開始後25日目から70日目以上のデータが得られなかった22例（本剤6例、ヤーズ配合錠群16例）も解析対象から除外された。

【評価基準】

・「140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」：患者が月経出血（消退出血）の状態にかかわらず、自分自身で月経痛の程度を毎日評価し、eDiaryに記録した。月経痛の記録は、来院1から追跡観察期2までの試験期間を通じて実施した。

・「評価期間」：試験薬投与開始後25日目から140日間とした。

注）70日間以上のデータが得られた8例（本剤群1例、ヤーズ配合錠群7例）については、当該期間内のデータに基づき、「140日間の評価期間における月経痛を伴う日数」を（「評価された月経痛を伴う日数」/「実際に評価された日数」）×140として算出した。

・「月経痛を伴う日数」：下記の月経痛の評価基準に基づき、少なくとも軽度の月経痛が認められた日数。

〈月経痛の評価基準〉

重症度	定　義
な　し	疼痛なし
軽　度	鎮痛薬を必要とせず、日常活動を害さない程度の月経痛
中等度	市販の鎮痛薬を必要とする中等度の月経痛。鎮痛薬の服用により、痛みが軽減する。不快症状により通常の日常活動に支障がある。
高　度	鎮痛薬を必要とする高度な月経痛。市販の鎮痛薬服用では痛みが緩和しない場合がある。不快症状により仕事や通常の日常活動ができない。

〈月経痛の定義〉

eDiaryに記録された消退出血又は月経の事象に対応して認められる断続的な骨盤痛又は下腹部痛であり、背部又は腿部に広がることもある。疼痛は出血の2日前から認められることもあり、消退出血又は月経の最終日までに終了する。

Ⅴ．治療に関する項目

■副次評価項目の結果（FAS）

・月経困難症の症状緩和に関する項目

24週及び52週における「月経困難症スコアのベースライン観察期からの変化」、「VAS値のベースライン観察期からの変化」は、下表の通りであった。

表Ⅴ-17　月経困難症の症状緩和に関する項目（24週、52週）

評価項目	評価内容（測定時期）	変化量 24週 （来院3→来院10又は中止時）		変化量 52週 （来院3→来院17又は中止時）
		本剤群	ヤーズ配合錠群	本剤群
月経困難症スコアのベースライン観察期からの変化	月経困難症スコア	-2.5±1.8 （n＝64）	-2.6±1.7 （n＝96）	-2.7±1.8 （n＝26）
VAS値のベースライン観察期からの変化	VAS値（mm）	-35.6±26.9 （n＝64）	-37.2±29.0 （n＝96）	-41.1±25.7 （n＝26）

結果の表示：「平均値±SD」

【評価基準】

・「月経困難症スコア」：下記の月経困難症スコアに従って患者がeDiaryに来院ごとに記録した。月経困難症スコアは、「月経困難症の程度」と「鎮痛薬の使用」の２つのサブスコアの合計を算出した。

・「VAS値」：eDiaryのスクリーン上に表示されるVAS〔約47 mmの直線で、左端（0 mm）を「痛みなし」、右端（約47 mm）を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用い、結果の表示には従来の100 mmスケールのVAS値に換算された値を用いた。来院2～追跡観察期2の間、下記の消退出血の定義に従い、前回から今回の来院までの間に月経出血又は消退出血があった場合には、患者がその月経期間中又は消退出血期間中の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の程度（VAS値）について、eDiaryのスクリーン上に来院ごとに指で入力した。

〈月経困難症スコア〉[28)]

	程　度	内　容	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	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す	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）の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した	2
	重　度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した	3

28) ノーベルファーマ株式会社: Prog Med. 2005; 25(3): 739-758.

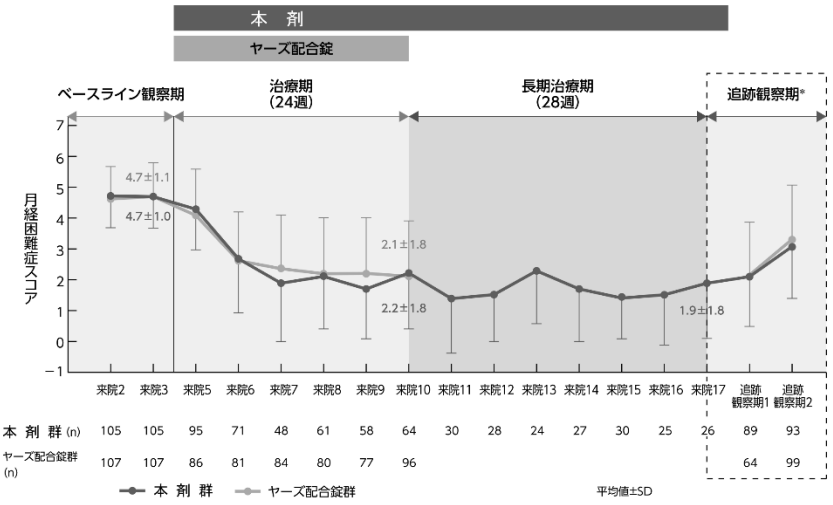
注）「月経期間中」は消退出血期間も含む。

Ⅴ．治療に関する項目

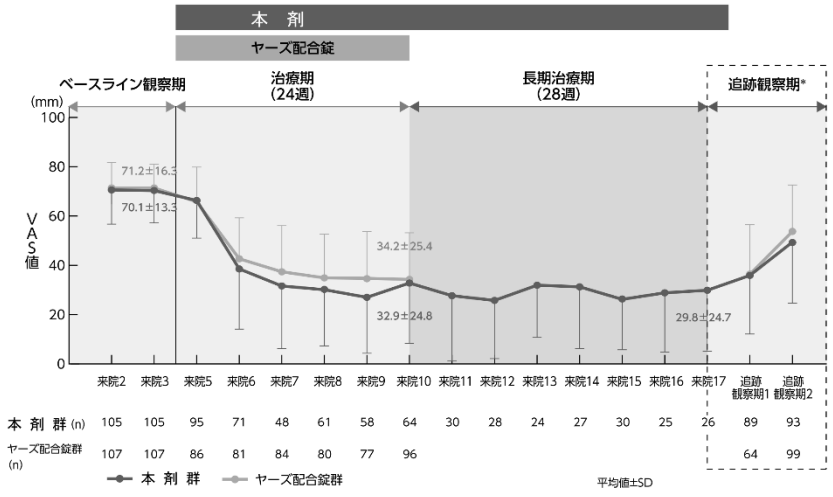
〈消退出血の定義〉

投与群	定　義
本剤群	以下に当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・出血が当該サイクルの休薬期間開始の4日前、又はそれ以降に終了している、かつ、 ・出血が次サイクルの開始から4日目までには始まっている。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に2回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。
ヤーズ配合錠群	以下のいずれかに当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・当該サイクルの21日目又はそれ以降から開始し、そのサイクルの少なくとも25日目まで継続する、又は、 ・当該サイクルの25日目、又は次サイクルの25日目までに開始する。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に2回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。

・来院ごとの評価に基づく月経困難症スコアとVAS値の経時的推移（52週）（FAS）



図Ⅴ-2　月経困難症スコアの経時的推移（52週、FAS）



＊追跡観察期：試験薬投与終了後の追跡調査として，消退出血の確認（追跡観察期1）並びにその後の自然月経の再来の確認（追跡観察期2）を行った．

図Ⅴ-3　VAS値の経時的推移（52週、FAS）

Ⅴ．治療に関する項目

・骨盤痛に関する項目

「140日間の評価期間中における骨盤痛を伴う日数（性器出血事象の発現とは関係なく）」、「140日間の評価期間中における消退出血時の月経痛を伴う日数」及び「140日間の評価期間中における中等度以上の月経痛を伴う日数」は、下表の通りであった。

表Ⅴ-18　骨盤痛に関する項目

評価項目	評価方法	結果	
		本剤群	ヤーズ配合錠群
140日間の評価期間中における骨盤痛を伴う日数（性器出血事象の発現の有無に関係なく）	日数	14.4±15.7日 （n＝99）	17.8±18.4日 （n＝91）
140日間の評価期間中における消退出血時の月経痛を伴う日数	日数	11.3± 9.5日 （n＝99）	13.1± 8.8日 （n＝91）
140日間の評価期間中における中等度以上の月経痛を伴う日数	日数	3.6± 4.6日 （n＝99）	4.8± 4.8日 （n＝91）

結果の表示：「平均値±SD」

・鎮痛薬の使用

「140日間の評価期間中における月経困難症あるいは月経時以外の骨盤痛の緩和に使用された鎮痛薬の使用日数」は、下表の通りであった。

表Ⅴ-19　鎮痛薬の使用

評価項目	評価方法	結果	
		本剤群	ヤーズ配合錠群
140日間の評価期間中における月経困難症あるいは月経時以外の骨盤痛の緩和に使用された鎮痛薬の使用日数	日数	4.9±8.0日 （n＝105）	7.4±11.2日 （n＝107）

結果の表示：「平均値±SD」

・月経痛により日常活動に支障のあった日数

「140日間の評価期間中において、月経痛により日常活動に支障のあった日数」は、下表の通りであった。

表Ⅴ-20　月経痛により日常活動に支障のあった日数

評価項目	評価方法	結果	
		本剤群	ヤーズ配合錠群
140日間の評価期間中において、月経痛により日常活動に支障のあった日数	日数	15.8±19.7日 （n＝101）	17.8±18.8日 （n＝92）

結果の表示：「平均値±SD」

【評価基準】
〈骨盤痛に関する項目/鎮痛薬の使用/月経痛により日常活動に支障のあった日数〉
・「月経痛を伴う日数」：次項の月経痛の評価基準に基づき、少なくとも軽度の月経痛が認められた日数とした.
・「鎮痛薬の使用」：来院1～追跡観察期2の間、過去24時間に使用した鎮痛薬の数（錠剤数）を患者がeDiaryに毎日記録した。
・「月経痛による日常活動に対する障害」：来院1～追跡観察期2の間、過去24時間における日常活動に対する障害の程度を、「1：全く妨げられなかった、2：あまり妨げられなかった、3：妨げられた、4：かなり妨げられた、5：極端に妨げられた」の5段階で患者が評価し、eDiaryに毎日記録した。
・「評価期間」：試験薬投与開始後25日目から140日間とした。
注）70日間以上のデータが得られた8例（本剤群1例、ヤーズ配合錠群7例）については、当該期間内のデータに基づき、「140日間の評価期間における月経痛を伴う日数」を（「評価された月経痛を伴う日数」/「実際に評価された日数」）×140として算出した。

〈月経痛の評価基準〉

重症度	定　義
な　し	疼痛なし
軽　度	鎮痛薬を必要とせず、日常活動を害さない程度の月経痛
中等度	市販の鎮痛薬を必要とする中等度の月経痛。鎮痛薬の服用により、痛みが軽減する。不快症状により通常の日常活動に支障がある。
高　度	鎮痛薬を必要とする高度な月経痛。市販の鎮痛薬服用では痛みが緩和しない場合がある。不快症状により仕事や通常の日常活動ができない。

〈月経痛の定義〉
eDiaryに記録された消退出血又は月経の事象に対応して認められる断続的な骨盤痛又は下腹部痛であり、背部又は腿部に広がることもある。疼痛は出血の2日前から認められることもあり、消退出血又は月経の最終日までに終了する。

・出血パターン（24週）

24週間の全治療期間中、出血及び点状出血が認められた日数（平均値±SD）は、本剤群で46.8±16.2日、ヤーズ配合錠群で46.0±14.9日であった。それぞれ出血（点状出血を除く）が認められた日数は25.9±9.3日、29.4±8.0日であり、点状出血が認められた日数は21.1±14.6日、16.5±13.6日であった。

表Ⅴ-21　出血パターン（24 週）

評価項目	評価内容	結果	
		本剤群	ヤーズ配合錠群
全治療期間中、出血及び点状出血が認められた日数	日数	46.8±16.2日 （n＝40）	46.0±14.9日 （n＝39）
全治療期間中、出血（点状出血を除く）が認められた日数	日数	25.9±9.3日 （n＝40）	29.4±8.0日 （n＝39）
全治療期間中、点状出血が認められた日数	日数	21.1±14.6日 （n＝40）	16.5±13.6日 （n＝39）

結果の表示：「平均値±SD」

【評価基準】

・「出血パターン」：来院1～追跡期間2の間、下記の「出血の程度分類」に基づき患者が毎日eDiaryに記録した出血事象を、下記の「出血又は点状出血の発現及び点状出血のみの発現に関する定義」に基づき分類した。

注）出血（点状出血）日数には消退出血の他、全ての出血事象が含まれている。

表Ⅴ-22　出血の程度分類

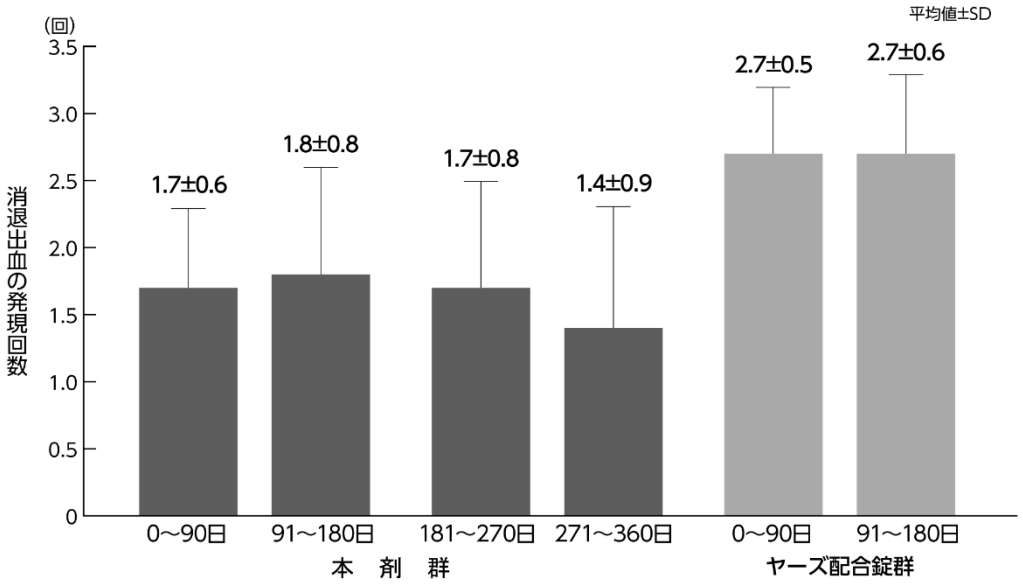
コード	分類	定義
1	なし	出血がない
2	点状	患者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量が少なく、生理用品（パンティーライナーは除く）を必要としない程度
3	軽度	患者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量は少ないが、生理用品を必要とする程度
4	正常	患者の経験から、以前の通常の月経と同程度の出血量
5	高度	患者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量が多い

表Ⅴ-23　出血又は点状出血の発現及び点状出血のみの発現に関する定義

コード	区分	定義
出血の程度2～5	出血又は点状出血の発現期間	前後に2日以上の出血がない期間がある、1日以上の出血又は点状出血がある期間をいう
出血の程度2	点状出血のみの発現期間	前後に2日以上の出血がない期間がある、1日以上の点状出血がある期間をいう
出血の程度1	出血がない期間	前後に1日以上の出血又は点状出血がある、出血又は点状出血がない期間をいう

・消退出血の発現回数

90日ごとの消退出血の回数（平均値±SD）について、最初の90日間及び続く90日間でみると、本剤群では、それぞれ1.7±0.6回及び1.8±0.8回であり、ヤーズ配合錠群ではそれぞれ2.7±0.5回及び2.7±0.6回であった。



図Ⅴ-4　消退出血の発現回数

Ⅴ．治療に関する項目

・生理活性に関する項目（24週）

24週時（来院9）には、血清エストラジオール濃度が卵胞成熟の閾値とされる27.2 pg/mL未満であった患者の割合は、本剤群では93.9%、ヤーズ配合錠群では81.4%であった。また、血清プロゲステロン濃度が排卵の閾値とされる1.57 ng/mL未満であった患者の割合は、本剤群では96.0%、ヤーズ配合錠群では98.8%であった。

また、本剤群の子宮内膜厚（平均値±SD）は、ベースライン観察期（来院4）に12.1±3.8mm、24週時（来院9）に4.4±2.1mmであり、ヤーズ配合錠群ではそれぞれ11.1±3.1mm、3.8±1.7mmであった。

表Ⅴ-24　生理活性に関する項目（24週）

評価項目	評価方法	本剤群		ヤーズ配合錠群	
		ベースライン観察期*	24週（来院9）	ベースライン観察期*	24週（来院9）
血清エストラジオール濃度	27.2 pg/mL未満の割合	11.4%（12/105例）	93.9%（93/99例）	4.7%（5/107例）	81.4%（70/86例）
血清プロゲステロン濃度	1.57 ng/mL未満の割合	19.0%（20/105例）	96.0%（95/99例）	21.5%（23/107例）	98.8%（85/86例）

＊血清エストラジオール濃度は来院3、血清プロゲステロン濃度は来院4

表Ⅴ-25　生理活性に関する項目（24週）

評価項目	本剤群		ヤーズ配合錠群	
	ベースライン観察期	24週（来院9）	ベースライン観察期	24週（来院9）
子宮内膜厚（mm）	12.1±3.8（n＝105）	4.4±2.1（n＝99）	11.1±3.1（n＝107）	3.8±1.7（n＝86）

結果の表示：「平均値±SD」

【評価基準】

・「血清エストラジオール濃度」：来院3（卵胞期に相当）及び来院9の各来院時に、血清中濃度を測定した。
・「血清プロゲステロン濃度」：来院4（黄体期に相当）及び来院9の各来院時に、血清中濃度を測定した。
・「子宮内膜厚」：来院4（黄体期に相当）、来院9及び来院17の各来院時に試験責任（分担）医師がTVUSにより測定した。

Ⅴ．治療に関する項目

・治療の評価に関する項目

（1）24週

24週時（来院10）の試験責任（分担）医師による臨床的全般改善度（著明な改善又は改善の割合）及び患者による臨床的全般満足度（著しく満足又は大変満足の割合）は、下表の通りであった。臨床的全般改善度で「著明な改善」であった患者の割合及び臨床的全般満足度で「著しく満足」であった患者の割合は、本剤群（21.9%及び16.2%）、ヤーズ配合錠群（14.2%及び5.7%）であった。

表Ⅴ-26　治療の評価に関する項目（24週）

評価項目	評価方法	結果	
		本剤群	ヤーズ配合錠群
臨床的全般改善度〔試験責任（分担）医師の評価〕	著明な改善又は改善の割合	64.8%（68/105例）	59.4%（63/106例）
臨床的全般満足度〔患者の評価〕	著しく満足又は大変満足の割合	54.3%（57/105例）	50.9%（54/106例）

（2）52週

【臨床的全般改善度及び臨床的全般満足度】52週時（来院17）又は中止時（長期治療期）において、本剤群で「著明な改善」又は「改善」であった患者の割合は、71.2%（42/59例）、「著しく満足」又は「大変満足」であった患者の割合は74.6%（44/59例）であった。

【評価基準】

・「臨床的全般改善度」：来院10及び来院17の各来院時に「1：著明な改善（Very much improved）、2：改善（Much improved）、3：やや改善（Minimally improved）、4：変化なし（No change）、5：やや悪化（Minimally worse）、6：悪化（Much worse）、7：著明な悪化（Very much worse）」の7段階で試験責任（分担）医師が判定した。

・「臨床的全般満足度」：来院10及び来院17の各来院時に「1：著しく満足（Very much satisfied）、2：大変満足（Much satisfied）、3：やや満足（Minimally satisfied）、4：満足でも不満でもない（Neither satisfied nor dissatisfied）、5：やや不満（Minimally dissatisfied）、6：大変不満（Much dissatisfied）、7：著しく不満（Very much dissatisfied）」の7段階で患者が判定した。

■部分集団の有効性の結果

主要評価項目である「140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」、副次評価項目である「月経困難症スコアのベースライン観察期からの変化」及び「VAS値のベースライン観察期からの変化」について、月経困難症の診断（機能性、器質性）別に、部分集団解析を行った。

（1）140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数

機能性・器質性月経困難症群別の月経痛を伴う日数は下表の通りであった。

表Ⅴ-27　140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数

月経困難症の診断	結果（日数）	
	本剤群	ヤーズ配合錠群
機能性月経困難症	11.0±8.8 （n＝69）	14.3±11.0 （n＝65）
器質性月経困難症	13.8±10.7 （n＝30）	17.8±13.4 （n＝26）

結果の表示：「平均値±SD」

【評価対象】

・解析計画（P.32有効性主要評価項目参照）では試験薬を少なくとも1回以上服用した全ての患者が最大の解析対象集団（FAS）であったので、試験薬が投与されなかった3例（本剤群2例及びヤーズ配合錠群1例）及び投与状況が確認できなかった1例（本剤群）は解析対象から除外された。さらに投与開始後25日目から70日目以上のデータが得られなかった22例（本剤6例、ヤーズ配合錠群16例）も解析対象から除外された。

【評価基準】

・「140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」：患者が月経出血（消退出血）の状態にかかわらず、自分自身で月経痛の程度を毎日評価し、eDiaryに記録した。月経痛の記録は、来院1から追跡観察期2までの試験期間を通じて実施した。
・「評価期間」：試験薬投与開始後25日目から140日間とした。

注）70日間以上のデータが得られた8例（本剤群1例、ヤーズ配合錠群7例）については、当該期間内のデータに基づき、「140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」を（「評価された月経痛を伴う日数」/「実際に評価された日数」）×140として算出した。

・「月経痛を伴う日数」：下記の月経痛の評価基準に基づき、少なくとも軽度の月経痛が認められた日数とした。

〈月経痛の評価基準〉

重症度	定　義
な　し	疼痛なし
軽　度	鎮痛薬を必要とせず、日常活動を害さない程度の月経痛
中等度	市販の鎮痛薬を必要とする中等度の月経痛。鎮痛薬の服用により、痛みが軽減する。不快症状により通常の日常活動に支障がある。
高　度	鎮痛薬を必要とする高度な月経痛。市販の鎮痛薬服用では痛みが緩和しない場合がある。不快症状により仕事や通常の日常活動ができない。

〈月経痛の定義〉

eDiaryに記録された消退出血又は月経の事象に対応して認められる断続的な骨盤痛又は下腹部痛であり、背部又は腿部に広がることもある。疼痛は出血の2日前から認められることもあり、消退出血又は月経の最終日までに終了する。

(2) 月経困難症の症状緩和に関する項目（24週）

機能性・器質性月経困難症群別の「月経困難症スコアのベースライン観察期からの変化」、「VAS値のベースライン観察期からの変化」は、下表の通りであった。

表Ⅴ-28　月経困難症の症状緩和に関する項目（24週）

月経困難症の診断	評価内容（測定時期）	変化量（来院3→来院10）	
		本剤群	ヤーズ配合錠群
機能性月経困難症	月経困難症スコアのベースライン観察期からの変化	-2.6±1.9 (n=45)	-2.9±1.8 (n=66)
	VAS値のベースライン観察期からの変化（mm）	-36.7±28.4 (n=45)	-40.6±29.8 (n=66)
器質性月経困難症	月経困難症スコアのベースライン観察期からの変化	-2.3±1.8 (n=19)	-2.0±1.5 (n=30)
	VAS値のベースライン観察期からの変化（mm）	-32.8±23.2 (n=19)	-29.9±26.4 (n=30)

結果の表示：「平均値±SD」

【評価基準】

・「月経困難症スコア」：下記の月経困難症スコアに従って患者がeDiaryに来院ごとに記録した。月経困難症スコアは、「月経困難症の程度」と「鎮痛薬の使用」の２つのサブスコアの合計を算出した。

・「VAS値」：eDiaryのスクリーン上に表示されるVAS〔約47 mmの直線で、左端（0 mm）を「痛みなし」、右端（約47 mm）を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用い、結果の表示には従来の100 mmスケールのVAS値に換算された値を用いた。来院2～追跡観察期2の間、下記の消退出血の定義に従い、前回から今回の来院までの間に月経出血又は消退出血があった場合には、患者がその月経期間中又は消退出血期間中の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の程度（VAS値）について、eDiaryのスクリーン上に来院ごとに指で入力した。

〈月経困難症スコア〉[28)]

	程　度	内　容	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	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す	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）の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した	2
	重　度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した	3

28) ノーベルファーマ株式会社: Prog Med. 2005: 25(3): 739-758.

注）「月経期間中」は消退出血期間も含む。

〈消退出血の定義〉

投与群	定　義
本剤群	以下に当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・出血が当該サイクルの休薬期間開始の4日前、又はそれ以降に終了している、かつ、 ・出血が次サイクルの開始から4日目までには始まっている。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に2回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。
ヤーズ配合錠群	以下のいずれかに当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・当該サイクルの21日目又はそれ以降から開始し、そのサイクルの少なくとも25日目まで継続する、又は、 ・当該サイクルの25日目、又は次サイクルの25日目までに開始する。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に2回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。

②安全性の結果

■24週における有害事象発現状況

本試験（24週）における試験薬と関連のある有害事象は、本剤群では105例中73例（69.5%）に、ヤーズ配合錠群では107例中76例（71.0%）に認められた。

主なものは、本剤群では性器出血37例（35.2%）、プラスミノーゲン増加21例（20.0%）、不正子宮出血12例（11.4%）などであり、ヤーズ配合錠群では性器出血28例（26.2%）、プラスミノーゲン増加18例（16.8%）、頭痛14例（13.1%）などであった。

表Ⅴ-29　いずれかの投与群で2%以上の患者に発現した試験薬と関連のある有害事象（24週、SAF）

	本剤群 105例	ヤーズ配合錠群 107例
試験薬と関連のある全ての有害事象	69.5%(73例)	71.0%(76例)
▼発現率2%以上の有害事象		
胃腸障害	**11.4%(12例)**	**11.2%(12例)**
悪心	9.5%(10例)	6.5%(7例)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**8.6%(9例)**	**6.5%(7例)**
倦怠感	3.8%(4例)	3.7%(4例)
末梢性浮腫	2.9%(3例)	2.8%(3例)
臨床検査	**27.6%(29例)**	**27.1%(29例)**
フィブリンDダイマー増加	6.7%(7例)	5.6%(6例)
プラスミノーゲン増加	20.0%(21例)	16.8%(18例)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	7.6%(8例)	9.3%(10例)
神経系障害	**11.4%(12例)**	**15.9%(17例)**
頭痛	8.6%(9例)	13.1%(14例)
生殖系及び乳房障害	**50.5%(53例)**	**41.1%(44例)**
乳房痛	1.9%(2例)	3.7%(4例)
性器出血	35.2%(37例)	26.2%(28例)
不正子宮出血	11.4%(12例)	11.2%(12例)

発現症例率（例数）、重複例を含む。　MedDRA version 18.0

Ⅴ．治療に関する項目

■52週における有害事象発現状況

長期治療期を含む52週間における試験薬と関連のある有害事象は、本剤群では105例中80例（76.2%）に認められた。

主なものは、性器出血40例（38.1%）、プラスミノーゲン増加26例（24.8%）、不正子宮出血15例（14.3%）、悪心及び頭痛が各10例（9.5%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加9例（8.6%）及びフィブリンDダイマー増加7例（6.7%）などであった。

表Ⅴ-30　2%以上の患者に発現した試験薬と関連のある有害事象（52週、SAF）

	本剤群 105例
試験薬と関連のある全ての有害事象	76.2%(80例)
▼発現率2%以上の有害事象	
胃腸障害	**11.4%(12例)**
悪心	9.5%(10例)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**10.5%(11例)**
倦怠感	3.8%(4例)
末梢性浮腫	3.8%(4例)
臨床検査	**33.3%(35例)**
フィブリンDダイマー増加	6.7%(7例)
プラスミノーゲン増加	24.8%(26例)
プロテインS減少	3.8%(4例)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	8.6%(9例)
神経系障害	**13.3%(14例)**
浮動性めまい	2.9%(3例)
頭痛	9.5%(10例)
生殖系及び乳房障害	**56.2%(59例)**
性器出血	38.1%(40例)
不正子宮出血	14.3%(15例)

発現症例率（例数）、重複例を含む。MedDRA version 18.0

■死亡・重篤な有害事象・中止に至った症例

死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

重篤な有害事象は、治療期（24週）にヤーズ配合錠群で1例にてんかんが、長期治療期を含む52週では本剤群で1例に虫垂炎がそれぞれ認められたが、いずれも試験薬との関連は認められなかった。

24週時までに試験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で105例中1例（1.0%）（血小板数減少）であった。一方、ヤーズ配合錠群では107例中6例（5.6%）であり、2例以上発現した事象はフィブリンDダイマー増加及び頭痛（各2例）であった。

52週時までの本剤群における試験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は24週時までと同様であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

3. 月経困難症を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相DRSP至適用量設定及びプラセボ対照比較試験
＜28日周期処方（実薬24日＋プラセボ4日服用）＞　試験番号310283[29,30)]

本試験はヤーズ配合錠（実薬24日＋プラセボ4日服用）の承認時評価資料であるが、ヤーズフレックス配合錠の28日周期処方（24日服用＋休薬4日）の追加用法及び用量の承認時評価資料でもあるため、紹介する。

注）本試験ではプラセボが使用されているが、ヤーズフレックス配合錠の28日周期処方においては、その期間は休薬である。また、承認用量はDRSP 3mg/EE 0.020mgである。

<table>
<tr><td>目　的</td><td>日本人の月経困難症患者を対象としたプラセボ対照多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験によりDRSP 1 mg/EE 0.020 mg（EE-ベータデクス）、DRSP 2 mg/EE 0.020 mg（EE-ベータデクス）、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg（EE-ベータデクス）を16週間（4周期）経口投与した場合の月経困難症に対するDRSPの至適用量を検討する。また、月経困難症に対するDRSP 3 mg/EE 0.020 mg（EE-ベータデクス）の有効性を検証する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>プラセボ対照多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験（国内12施設）</td></tr>
<tr><td>対　象</td><td>月経困難症患者
計画時：232例（各投与群58例）
解析時：FAS：242例、 PPS：220例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>同意取得時に年齢20歳以上の月経困難症患者女性〔本登録前、直前2回の月経周期が 28±3 日間で、直前 2 回の月経時において、月経困難症スコアの合計（以下「月経困難症スコア合計」という）が 3点以上〕
月経困難症スコア[28)]
<table>
<tr><th>項目</th><th>程度</th><th>内容</th><th>スコア</th></tr>
<tr><td rowspan="4">月経困難症の程度</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">鎮痛薬の使用</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を1日使用した</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した</td><td>3</td></tr>
</table>
28) ノーベルファーマ株式会社: Prog Med. 2005; 25(3): 739-758.</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>患者をDRSP 1 mg/EE 0.020 mg、DRSP 2 mg/EE 0.020 mg、及び DRSP 3 mg/EE 0.020 mgの3群のいずれかに無作為に割付け、それぞれの用量で、28日を1周期とし、月経開始1～5日目から各投与群の試験薬を1日1錠24日間服用した後、各投与群ともにプラセボを1日1錠4日間服用することとし、16週間（4周期）投与継続することとした。</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td>主要評価項目（主要変数）は月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価時までの変化とした。
副次評価項目（副次変数）は、月経困難症スコア合計の経時的変化、月経時の下腹部痛、腰痛、頭痛並びに嘔気又は嘔吐の重症度の推移、月経時以外の骨盤痛スコアの変化、月経困難症及び月経時以外の骨盤痛に対するVisual Analogue Scale（VAS）の変化、子宮内膜厚のベースラインからの変化、性器出血、血清CA125濃度及び血清CRP濃度、血清エストラジオール濃度及び血清プロゲステロン濃度とした。</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象、臨床検査パラメータ（血液学、血液生化学、尿検査）、身体的検査、バイタルサイン（体重、血圧、脈拍数）、乳房検査、双合診、経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、抗リン脂質抗体検査及び妊娠検査</td></tr>
</table>

解析方法	有効性の主要変数：各実薬投与群とプラセボ群を FAS※ で、2 標本 t 検定により比較した。有意水準は片側2.5%とし、プラセボ群に対する各実薬投与群の両側95%信頼区間を算出した。検出力は90%で算出した。月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価時までの変化の記述統計量を来院ごとに集計した。 有効性の副次変数：全て記述統計量を用いて集計した。 安全性：有害事象 は「国際医薬用語集（MedDRA）11.1 版」を用いてコード化し、FAS で投与群別に集計した。他の安全性の変数は FAS で記述統計的に解析した。 事後部分集団解析：月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価時までの変化について、機能性月経困難症及び器質性月経困難症の診断名別の層別解析を実施した。 ※　試験薬を1回以上投与された患者集団とした。

結果

（以下の有効性、安全性の結果は、承認用量の症例群に限定して掲載している。）

①有効性の結果

有効性の主要評価項目である、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群の月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価までの変化量（平均値±SD）は-1.9±1.63であり、プラセボ群-1.0±1.53と比較し、優越性が検証された（検証的な解析結果、p＜0.001、片側t検定）。

表Ⅴ-31　月経困難症スコア合計の変化

投与群	n	スコア合計の変化量[a)]	プラセボとの差[b)]	95%信頼区間[c)]	検　定[d)]
DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群	61	-1.9 (1.63)	-0.92	-1.49～-0.34	p＜0.001
プラセボ群	58	-1.0 (1.53)	－	－	－

a) 最終評価時における月経困難症スコア合計－ベースラインにおける月経困難症スコア合計：平均(SD)
b) 実薬投与群とプラセボ群の月経困難症スコア合計の差の点推定値
c) 実薬投与群とプラセボ群の月経困難症スコア合計の差の95%信頼区間
d) DRSP 3 mg/EE 0.020 mgとプラセボ群の平均値の差について等分散を仮定した片側t検定

本試験では、器質的疾患を有さない機能性月経困難症患者と器質的疾患を有する器質性月経困難症患者におけるDRSP 3 mg/EE 0.020 mgの有効性を比較検討した。その結果は以下のとおりであった。

表Ⅴ-32　DRSP 3 mg/EE 0.020 mg の患者集団ごとの月経困難症スコア合計の変化量

	DRSP 3 mg/EE 0.020 mg	プラセボ
機能性月経困難症	n＝42 -1.8±1.73 p＜0.001	n＝41 -1.0±1.48 p＜0.001
器質性月経困難症	n＝19 -2.3±1.37 p＜0.001	n＝17 -1.0±1.70 p＜0.027

平均±SD、最終評価時とベースラインの差の一標本検定、名目上のp値

②安全性の結果

安全性について、本試験で認められた主な有害事象は下表のとおりであった。

表Ⅴ-33　主な有害事象

	DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群 （61例）	プラセボ群 （58例）
全ての有害事象	61 （100 %）	56 （96.6%）
頭　痛	30 （49.2%）	23 （39.7%）
月経困難症	22 （36.1%）	26 （44.8%）
鼻咽頭炎	24 （39.3%）	26 （44.8%）
性器出血	23 （37.7%）	8 （13.8%）
悪　心	22 （36.1%）	17 （29.3%）
不正子宮出血	8 （13.1%）	4 （ 6.9%）
凝固検査異常	13 （21.3%）	4 （ 6.9%）
処置後出血	8 （13.1%）	8 （13.8%）
背部痛	3 （ 4.9%）	4 （ 6.9%）
下腹部痛	9 （14.8%）	3 （ 5.2%）

試験中のいずれかの群で発現率10%以上、臨床検査値異常を含む。　MedDRA version 11.1

（注）本剤の承認用量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

中止に至った有害事象は、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群で2例（胃炎1例及びフィブリンDダイマー増加及びプロテインS減少1例）、プラセボ群で2例（拡張期血圧上昇及び脂肪腫各1例）に報告された。重篤な有害事象は、プラセボ群及びDRSP 3 mg/EE 0.020 mg以外の実薬群で報告され、いずれも試験薬との因果関係は否定された。試験期間中の死亡例はなかった。

本試験において、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群61例中57例（93.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、悪心17例（27.9%）、頭痛15例（24.6%）、凝固検査異常13例（21.3%）、性器出血13 例（21.3%）、月経困難症9例（14.8%）、不正子宮出血8例（13.1%）、下腹部痛7例（11.5%）等であった。

2) 安全性試験

1. 最大124日周期処方による試験

「5. (4) 1)有効性検証試験 1.試験15457」（P.17-29参照）

2. 28日周期処方（実薬24日＋プラセボ4日服用）による試験

月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相 EE 用量確認及び長期投与安全性検討試験

試験番号 310284 [30,31]

本試験はヤーズ配合錠（実薬24日＋プラセボ4日服用）の承認時評価資料であるが、ヤーズフレックス配合錠の28日周期処方（24日服用＋休薬4日）の追加用法及び用量の承認時評価資料でもあるため、紹介する。

注）本試験ではプラセボが使用されているが、ヤーズフレックス配合錠の28日周期処方においては、その期間は休薬である。また、承認用量はDRSP 3mg/EE 0.020mgである。

<table>
<tr><td>目　的</td><td>日本人の月経困難症患者を対象とした多施設共同無作為割り付け単盲検試験により DRSP 3 mg/EE 0.020 mg（EE-ベータデクス）及び DRSP 3 mg/EE 0.030 mg を 24 週間（6 周期）経口投与した場合の月経中間期出血に対する EE の有効性を検討する。
また、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg（EE-ベータデクス）を 52 週間（13周期）経口投与した場合の長期安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為割り付け単盲検試験（国内 26 施設）</td></tr>
<tr><td>対　象</td><td>月経困難症患者
計画時：390 例（DRSP 3 mg/EE 0.020 mg 群：330 例、
DRSP 3 mg/EE 0.030 mg 群：60 例）
解析時：完全解析対象例（full analysis set:FAS）　414 例、
治験実施計画書適合例（per protocol set:PPS）　371 例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>同意取得時に年齢 20 歳以上の月経困難症患者女性〔本登録前、直前 2 回の月経周期が 25～38 日間で、直前 2 回の月経時において、月経困難症スコアの合計（以下「月経困難症スコア合計」という）が3 点以上
月経困難症スコア[28]
<table>
<tr><th>項目</th><th>程度</th><th>内容</th><th>スコア</th></tr>
<tr><td rowspan="4">月経困難症の程度</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">鎮痛薬の使用</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を1日使用した</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した</td><td>3</td></tr>
</table>
28) ノーベルファーマ株式会社: Prog Med. 2005: 25(3): 739-758.</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>患者をDRSP 3 mg/EE 0.020 mg又はDRSP 3 mg/EE 0.030 mgの2群のいずれかに無作為に割り付け、各群共いずれも月経開始1～5日目から実薬を1日1錠24日間内服した後プラセボ錠を1日1錠4日間内服し、この28日を1周期として、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群は52週間（13周期）、DRSP 3 mg/EE 0.030 mg 群は24週間（6周期）投与とした。</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td>主要評価項目（主要変数）は第 6 周期の月経中間期出血の発現率とした。副次評価項目（副次変数）は、月経困難症スコア合計の変化、月経困難症スコア合計の経時的変化、月経時の下腹部痛、腰痛、頭痛並びに嘔気又は嘔吐の重症度の推移、月経時以外の骨盤痛スコアの変化、月経困難症及び月経時以外の骨盤痛に対する Visual Analogue Scale（VAS）の変化、性器出血の状況とした。</td></tr>
</table>

安全性評価項目	有害事象、臨床検査パラメータ（血液学、血液生化学、尿検査）、バイタルサイン（体重、血圧、脈拍数）、乳房検査、双合診、経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診及び妊娠検査
解析方法	主要変数：両側 95%信頼区間を算出し、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg 群の 95%信頼区間の上限値が、既に国内で市販されている治療薬の閾値発現率（27.56%、最高発現率の 95%信頼区間の上限値）より低ければ、月経中間期出血の発現率は許容できると結論した。性器出血の発現率及び発現期間の記述統計量は FAS※ で来院ごとに集計した。 副次変数：全て記述統計的に集計した。 安全性：有害事象 は「国際医薬用語集（MedDRA）12.0 版」を用いてコード化し、FAS で投与群別に要約した。他の安全性の変数は FAS で記述統計的に解析した。 ※試験薬を1回以上投与された患者集団

結果

（以下の有効性、安全性の結果は、承認用量の症例群に限定して掲載している。）

①有効性の結果

主要評価項目である試験薬投与開始後第 6 周期の月経中間期出血の発現率は、最終評価時点でDRSP 3 mg/EE 0.020 mg群では13.4％（40/299例）（95％信頼区間：9.73％～17.77%）であり、95%信頼区間の上限の発現率が、予め設定した閾値発現率 27.56%を下回っていた。

また、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群の月経困難症スコア合計の推移（副次評価項目）は下表のとおりであった。

表Ⅴ-34　月経困難症スコア合計の推移

投与群	ベースライン	第6周期	第13周期	投与終了後
DRSP 3 mg/ EE 0.020 mg群	4.2±0.96 (349)	1.7±1.50 (272)	1.6±1.54 (242)	2.7±1.68 (244)

平均±SD、（　）：n

②安全性の結果

本試験で認められたDRSP 3 mg/EE 0.020 mg群の主な有害事象は下表のとおりであった。

表Ⅴ-35　主な有害事象

	DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群 （349例） 第13周期終了時点 （最終評価時点）
全ての有害事象	343（ 98.3）
頭　痛	215（ 61.6）
鼻咽頭炎	182（ 52.1）
悪　心	128（ 36.7）
月経困難症	124（ 35.5）
不正子宮出血	97（ 27.8）
凝固検査異常	70（ 20.1）
プラスミノーゲン増加	18（ 5.2）
性器出血	97（ 27.8）
処置後出血	55（ 15.8）
下腹部痛	53（ 15.2）
季節性アレルギー	35（ 10.0）
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	35（ 10.0）

試験中のいずれかの群で発現率10%以上、臨床検査値異常を含む。　MedDRA version 12.0

（注）本剤の承認用量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

試験期間中、死亡例はなかった。試験薬の投与中止に至った有害事象は、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群で27例（重複あり；突発難聴1例、胃炎1例、悪心2例、嘔吐2例、胆石症1例、脂肪肝1例、虫垂炎1例、胃腸炎1例、血中フィブリノゲン増加1例、フィブリンDダイマー増加1例、肝機能検査異常2例、プロテインS減少1例、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加1例、凝固検査異常1例、関節石灰化1例、顔面神経麻痺1例、頭痛2例、感覚鈍麻2例、前兆を伴う片頭痛1例、神経症1例、無月経1例、乳房痛1例、月経困難症1例、不正子宮出血1例、アレルギー性皮膚炎1例、湿疹1例、高血圧2例、表在性血栓性静脈炎1例）に報告された。DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群の5例で、重篤な有害事象（虫垂炎、子宮内膜癌、月経困難症、感染性腸炎、顔面神経麻痺各1例）が報告された。このうち子宮内膜癌及び顔面神経麻痺が、治験責任医師によって試験薬との関連性が否定できないと判定された。

DRSP 3 mg/EE 0.020 mg群の副作用（臨床検査値異常を含む）は349例中314例（90.0%）に認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、頭痛153例（43.8%）、悪心105例（30.1%）、不正子宮出血96例（27.5%）、凝固検査異常70例（20.1%）、月経困難症68例（19.5%）、性器出血67例（19.2%）、下腹部痛39例（11.2%）等であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

(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

一般使用成績調査（終了） [32,33]

試験の目的	本剤の製造販売後において、以下の事項を確認し、問題点、疑問点等を把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。 1) 未知の副作用等 2) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因 また、子宮内膜症患者及び月経困難症患者における健康関連のQuality of Life（以下、「QOL」）を本剤治療前後で比較し、本剤のQOLに対する影響を評価することにより、本剤の有効性・安全性を総合的に評価する。
調査方式	中央登録方式
対象患者	子宮内膜症又は月経困難症の患者
症例数	収集症例701例（目標症例数600例）
調査期間等	2017年4月～2021年10月、観察期間：本剤投与開始から6ヵ月間（継続投与する場合の観察期間は最長2年間）
主な評価項目	安全性、有効性
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例652例において副作用は125例（19.2%）に認められた。主な副作用は、月経中間期出血55例（8.4%）、悪心14例（2.2%）、頭痛12例（1.8%）等であった。 重要な特定されたリスクである血栓症は2例（0.3%）に3件（深部静脈血栓症及び肺塞栓症1件と血栓症1例でいずれも重篤）に発現した。 重要な潜在的リスクである乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、子宮頸癌、高カリウム血症の発現は認められず、器質性疾患の増悪は4例報告されたが、このうち調査担当医師が副作用と判断したのは、医師報告事象名：右卵巣子宮内膜症のう胞（非重篤）の1例（0.2%）であった。 有効性 有効性解析対象症例652例において子宮内膜症299例と月経困難症353例に本剤が投与され、月経困難症スコアの推移は、表のとおりであった。 月経困難症スコア※の推移

		投与前	投与後1ヵ月	投与後3ヵ月	投与後6ヵ月	投与後12ヵ月	投与後24ヵ月
スコア	症例数	147	271	249	190	110	45
	平均値±SD	2.7±2.0	1.7±1.8	1.0±1.4	0.8±1.2	0.7±1.2	0.4±0.9
変化量	症例数	－	95	70	54	34	10
	平均値±SD	－	-0.8±1.6	-1.6±2.1	-1.8±2.1	-2.0±2.4	-1.5±2.0

症例数：算出に用いた各時点でデータが得られている症例数

※月経困難症スコア（月経困難症の程度のスコア[a)]及び鎮痛剤の使用状況のスコア[b)]の和）[28)]

a) 患者自身が患者日誌に月経期間又は消退出血期間中に月経痛が仕事（学業・家事）に影響を及ぼした程度を 4 段階で評価し、該当するものを記録する。患者は患者日誌を各来院時に調査担当医師へ手交する。なお、スコアは以下の通りとする。

月経困難症の程度：

程度	定義
なし	なし
軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり
中等度	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す
重度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない

スコア分類：

程度	なし	軽度	中等度	重度
スコア	0	1	2	3

b) 患者自身が患者日誌に鎮痛剤を使用した日を記録する。患者は患者日誌を各来院時に調査担当医師へ手交する。なお、スコアは以下の通りとする。

鎮痛剤の使用状況：

程度	定義
なし	なし
軽度	直近 1 ヵ月の月経期間中に鎮痛薬を 1 日使用した
中等度	直近 1 ヵ月の月経期間中に鎮痛薬を 2 日使用した
重度	直近 1 ヵ月の月経期間中に鎮痛薬を 3 日使用した

スコア分類：

程度	なし	軽度	中等度	重度
スコア	0	1	2	3

28) ノーベルファーマ株式会社: Prog Med. 2005: 25(3): 739-758.

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

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

月経困難症における、黄体ホルモン作用／卵胞ホルモン作用
　ノルゲストレル／エチニルエストラジオール
　ノルエチステロン／エチニルエストラジオール
　レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

1) 子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症

子宮は月経中間期においても収縮、弛緩を繰り返しているが、月経時、特に第1～2日目に収縮が最大に達する。収縮誘発物質としてプロスタグランジン類（PG：$PGF_{2\alpha}$、PGE_2など）などが挙げられ、月経周期のホルモン変動に伴って生成される$PGF_{2\alpha}$、PGE_2量は変化し、正常女性に比較して月経困難症患者では、特に月経第1～2日目に月経血中の$PGF_{2\alpha}$、PGE_2濃度が有意に上昇することが報告されている[34]。月経困難症の疼痛発現は、PGなどの過剰分泌に関連する子宮平滑筋の収縮、それに伴う虚血及び神経末端刺激によりもたらされると考えられる[35]。
卵胞ホルモンと黄体合成ホルモンとの配合剤（EP配合剤）は、その子宮内膜増殖抑制作用により、また排卵抑制作用によってホルモン変動を抑制することにより、月経困難症患者で認められる子宮内膜からの過剰なPGの産生を抑制し[36-40]、子宮平滑筋の強い収縮を抑制する[41,42]。その結果として、疼痛などの症状が軽減すると考えられる。子宮内膜症患者の多くは、月経時の疼痛ならびに月経時以外の疼痛を訴える。上記の作用を有するEP配合剤を最長120日まで連続投与する処方により、子宮内膜症の痛みを伴う消退出血の頻度を低減し、かつ治療期間中の予期しない出血を最小限にし、出血時（月経時又は消退出血時）に加えて出血時以外の痛みを含めた疼痛を包括的に軽減する。
以上のように、本剤の月経困難症並びに子宮内膜症に伴う疼痛に対する主な作用機序は、その子宮内膜増殖抑制作用及び排卵抑制作用であると考えられる。
以上の作用機序より、本剤の直接的作用部位は視床下部、下垂体及び子宮内膜である。

2) 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

本剤を一定期間投与し、内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で、本剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し、本剤の中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①DRSP 3 mg/EE 0.020 mg（本剤）を健康成人女性に服用させた場合の排卵抑制効果[43)]

試験番号308382では、外国人健康成人女性（18～35歳）104例にDRSP 3 mg/EE 0.020 mg配合剤を3周期まで、24日間※1又は21日間※2処方で28日周期投与し、3周期目では始めの1～3錠を計画的に未服用させた。Hooglandスコア※3（表Ⅵ-1）を用いて排卵抑制作用を確認した。

※1　24日間処方：24日間実薬投与＋4日間プラセボ錠投与

※2　21日間処方：21日間実薬投与＋7日間プラセボ錠投与

※3　Hooglandスコア：卵胞径、血中プロゲステロン及びエストロゲン濃度の変数に基づく排卵抑制作用の指標となるスコア（表Ⅵ-1）

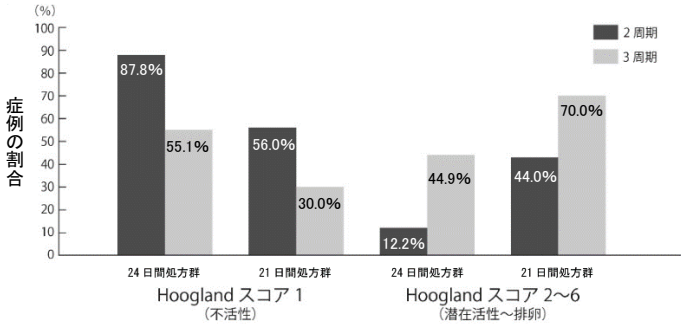
（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

表Ⅵ-1　Hooglandスコア

スコア	活　性	FLS径	プロゲステロン（nmol/L）	エストラジオール（nmol/L）
1	不活性	≦10	－	－
2	潜在活性	＞10	－	－
3	不活性FLS	＞13	－	≦0.1
4	活性化FLS	＞13	≦5	＞0.1
5	黄体化未破裂卵胞	＞13、持続	＞5	＞0.1
6	排　卵	＞13、破裂	＞5	＞0.1

FLS：follicle-like structure

その結果、排卵抑制作用が認められ、Hooglandスコアの不活性の女性の割合は、2周期目の24日間処方群で87.8%、同21日間処方群で56.0%であった（図Ⅵ-1、表Ⅵ-2参照）。



図Ⅵ-1　Hooglandスコア（表Ⅵ-1）による21日間処方に対する24日間処方の排卵抑制効果

表Ⅵ-2　Hooglandスコア（表Ⅵ-1）による卵巣活性グレード：n(%)[a]

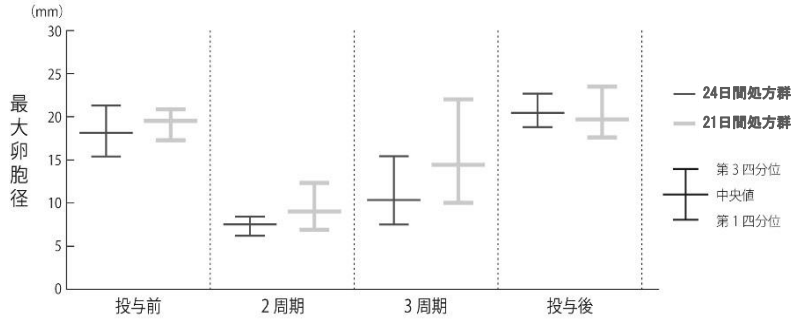
Hooglandスコア	1．不活性		2．潜在活性		3．不活性FLS*	
	24日間処方	21日間処方	24日間処方	21日間処方	24日間処方	21日間処方
投与前	0	0	2(4.1)	0	0	0
2周期	43(87.8)	28(56.0)	5(10.2)	11(22.0)	0	0
3周期	27(55.1)	15(30.0)	8(16.3)	7(14.0)	0	0
Hooglandスコア	4．活性化FLS*		5．黄体化未破裂卵胞		6．排卵[b]	
	24日間処方	21日間処方	24日間処方	21日間処方	24日間処方	21日間処方
投与前	7(14.3)	4(8)	0	0	40(81.6)	46(92.0)
2周期	1(2.0)	9(18.0)	0	1(2.0)	0	1(2.0)
3周期	13(26.5)	24(48.0)	0	0	1(2.0)	4(8.0)

＊ FLS：follicle-like structure（卵胞様構造）

a：PPS集団

b：21日間処方群の1例に2回の排卵（2周期と3周期にそれぞれ1回排卵）があった。排卵があった5例の被験者全例が被験者日誌への服薬記録と血中ドロスピレノン濃度の値から服薬を遵守していた。しかし21日間処方群の1例は猩紅熱の治療のため10日間抗生剤を服用していた。

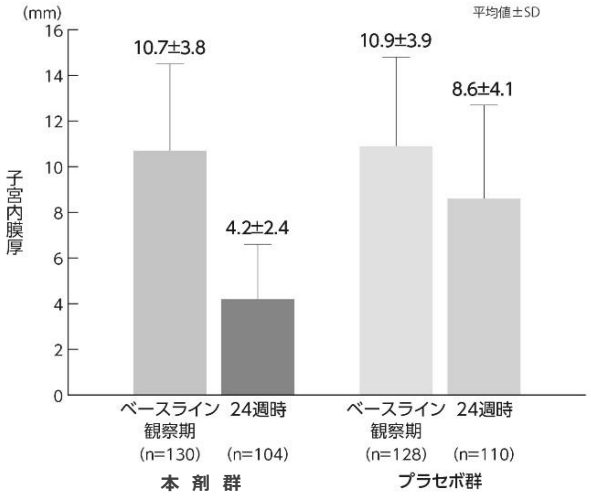
また、計画的な未服用を行った3周期目の24日処方群の最大卵胞径と計画的な未服用がない2周期目の21日間処方群の最大卵胞径は下図Ⅵ-2のとおりであった。



図Ⅵ-2　最大卵胞径

②子宮内膜増殖抑制作用[26,27)]

子宮内膜症患者[26)]を対象とした試験15457において、本剤群の子宮内膜厚（平均値±SD）は、ベースライン観察期（来院4）は10.7±3.8mmであり、24週時（来院10）は4.2±2.4mmであった。子宮内膜の菲薄化作用が示唆された。



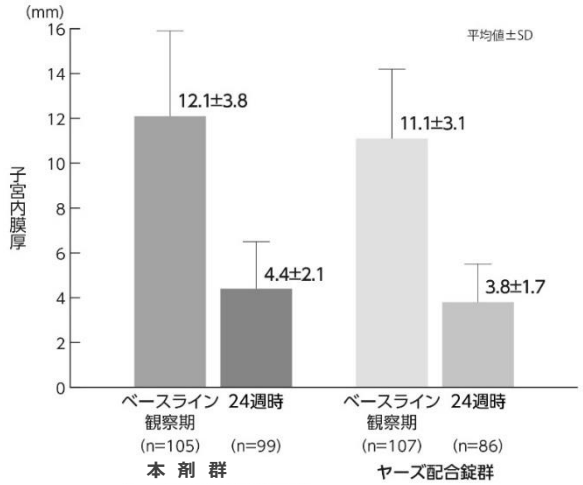
図Ⅵ-3　子宮内膜増殖抑制作用

子宮内膜症患者を対象にした国内比較試験（試験15457）

【評価基準】「子宮内膜厚」：来院4（黄体期に相当）、来院10及び来院17の各来院時に、試験責任（分担）医師がTVUSにより測定した。

「Ⅴ.5. (4) 1)有効性検証試験 1.試験15457」（P.17-29参照）

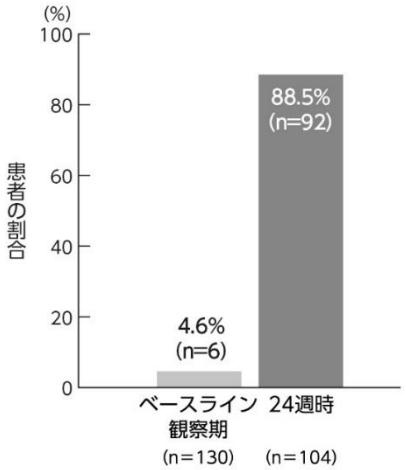
月経困難症患者[27]を対象とした試験16114において、本剤群の子宮内膜厚（平均値±SD）は、ベースライン観察期（来院4）に12.1±3.8mm、24週時（来院10）に4.4±2.1mmであった。ヤーズ配合錠群と同様に子宮内膜の菲薄化作用が示唆された。



図Ⅵ-4　子宮内膜増殖抑制作用
月経困難症患者を対象とした国内比較試験（試験16114）
【評価基準】「子宮内膜厚」：来院4（黄体期に相当）、来院9及び来院17の各来院時に試験責任（分担）医師がTVUSにより測定した。
「Ⅴ.5. (4) 1)有効性検証試験 2.試験16114」（P.30-45参照）

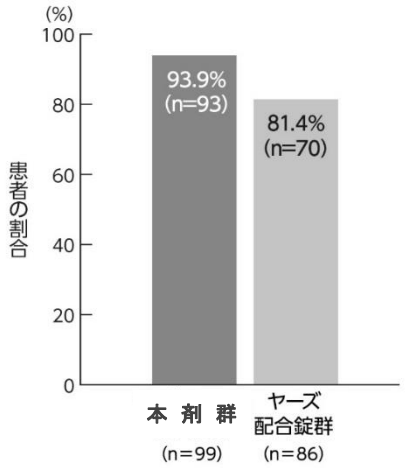
③血清エストラジオール濃度を指標とした卵胞成熟抑制効果[26,27]

子宮内膜症患者[26]を対象とした試験15457において、本剤群24週時（来院10）の血清エストラジオール濃度が卵胞成熟の閾値とされる27.2 pg/mL未満であった患者の割合は88.5%であった。



図Ⅵ-5　血清エストラジオール＜27.2 pg/mLの患者の割合
子宮内膜症患者を対象にした国内比較試験（試験15457）
【評価基準】「血清エストラジオール濃度」：来院3（卵胞期に相当）、来院10及び来院11の各来院時に血清中濃度を測定した。
「Ⅴ.5. (4) 1)有効性検証試験 1.試験15457」（P.17-29参照）

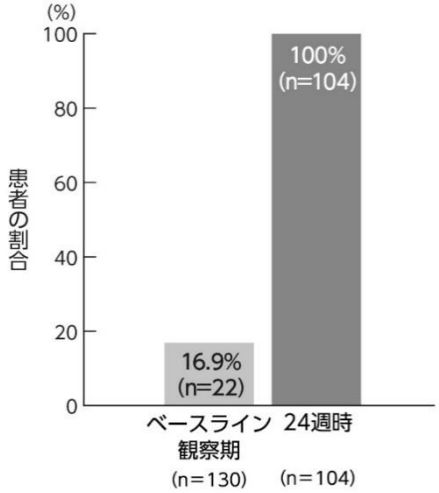
月経困難症患者[27]を対象とした試験16114では、24週時（来院9）において血清エストラジオール濃度が卵胞成熟の閾値とされる27.2 pg/mL未満であった患者の割合は、本剤群、ヤーズ配合錠群でそれぞれ93.9%、81.4%であった。



図Ⅵ-6　24週時の血清エストラジオール＜27.2 pg/mLの患者の割合
月経困難症患者を対象にした国内比較試験（試験16114）
【評価基準】「血清エストラジオール濃度」：来院3（卵胞期に相当）及び来院9の各来院時に血清中濃度を測定した。
「Ⅴ.5. (4) 1)有効性検証試験 2.試験16114」（P.30-45参照）

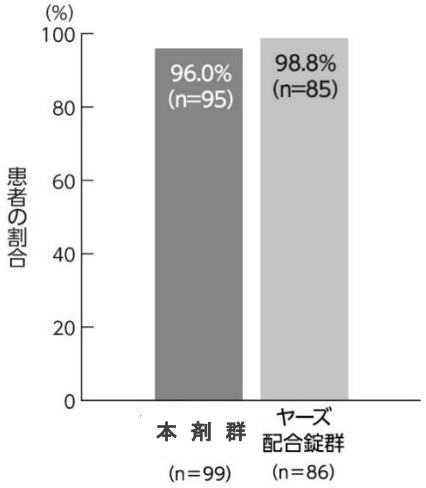
④血清プロゲステロン濃度を指標とした排卵抑制効果[26,27]

子宮内膜症患者[26]を対象とした試験15457において、24週時（来院10）の血清プロゲステロン濃度が排卵の閾値とされる1.57 ng/mL未満であった患者の割合は、本剤群では100%であり、血清プロゲステロン濃度を指標とした排卵抑制効果が認められた。



図Ⅵ-7　血清プロゲステロン＜1.57 ng/mLの患者の割合
子宮内膜症患者を対象にした国内比較試験（試験15457）
【評価基準】「血清プロゲステロン濃度」：来院4（黄体期に相当）、来院10及び来院11の各来院時に血清中濃度を測定した。
「Ⅴ.5. (4) 1)有効性検証試験 1.試験15457」（P.17-29参照）

月経困難症患者[27]を対象とした試験16114では、24週時（来院9）に血清プロゲステロン濃度が排卵の閾値とされる1.57 ng/mL未満であった患者の割合は、本剤群、ヤーズ配合錠群でそれぞれ96.0%、98.8%であった。



図Ⅵ-8　24週時の血清プロゲステロン＜1.57 ng/mLの患者の割合
月経困難症患者を対象にした国内比較試験（試験16114）
【評価基準】「血清プロゲステロン濃度」：来院4（黄体期に相当）、来院9の各来院時に血清中濃度を測定した。
「Ⅴ.5.(4) 1)有効性検証試験 2. 試験16114」（P.30-45参照）

⑤DRSPのプロゲステロン受容体への結合（*in vitro*）[44]
ステロイドホルモン依存性組織のサイトゾル画分を用い、トリチウムで標識したプロゲステロン存在下において、競合阻害曲線を作成し、プロゲステロンの受容体に対するDRSPの親和性を検討した。その結果DRSPはウサギ子宮由来のプロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの1/2.5倍（相対結合親和性：40%）、ヒト子宮由来のプロゲステロン受容体に対してプロゲステロンの1/2.2倍（相対結合親和性：45%）の結合能を示した。

⑥EEのエストロゲン受容体への結合（*in vitro*）[45]
ステロイドホルモン依存性組織のサイトゾル画分を用い、トリチウムで標識したエストラジオール（E2）存在下において、EEのエストロゲン受容体に対する親和性について検討した。その結果EEはラット及びヒト子宮由来のエストロゲン受容体に対してそれぞれE2の1/0.5倍（200%）、1/0.6倍（167%）の結合能を示し、エストロゲン受容体に対する親和性はE2の2倍であった。

(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[24]（試験番号300080）

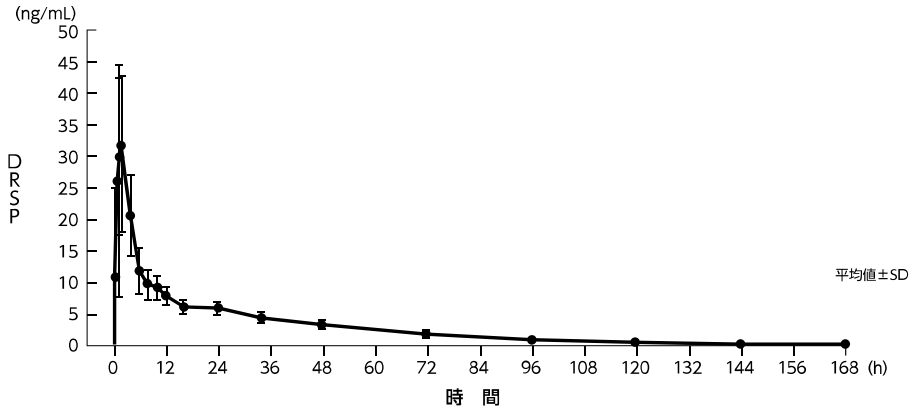
健康日本人女性18例（20～35歳）にドロスピレノン（DRSP）3 mg/エチニルエストラジオール（EE）0.020 mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与1.5時間後に最高血清中濃度（C_{max}）に達し、その後二相性の消失を示した。血清中EE濃度は投与1.5時間後にC_{max}に達した後、速やかに消失し、投与6～48時間後には定量限界以下となった。

表Ⅶ-1　薬物動態パラメータ

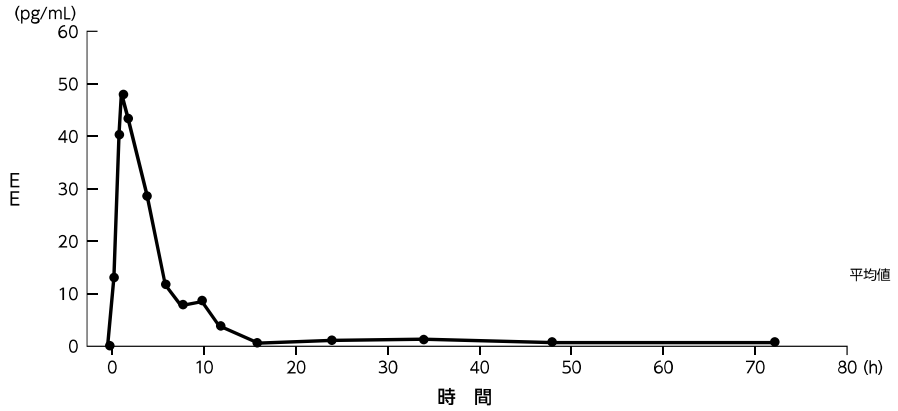
	C_{max} (ng/mL)	t_{max}（h）	AUC [a)] (ng・h/mL)	$t_{1/2}$（h）
DRSP	37.4±12.2	1.5（0.5-4）	501±88.1	27.0±5.60
EE	0.0538±0.0191	1.5（ 1-4）	0.229±0.142	－

平均値±SD、t_{max}のみ中央値（範囲）、n＝18

a）DRSPは$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、EEは$AUC_{(0\text{-}tlast)}$を示す。



図Ⅶ-1　血清中DRSP濃度推移



図Ⅶ-2　血清中EE濃度推移

②反復投与[25]（試験番号305103）

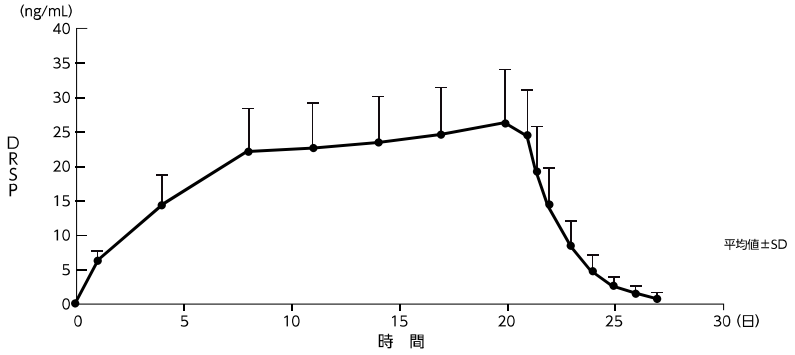
健康日本人女性24例（20～35歳）に、ドロスピレノン（DRSP）3 mg/エチニルエストラジオール（EE）0.020 mgを計21日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与8日後に定常状態に到達し、投与21日目の蓄積率は3.0であった。血清中EE濃度の投与21日目の蓄積率は2.5であった。

表Ⅶ-2　薬物動態パラメータ

		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC $_{(0\text{-}24h)}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
DRSP	1日目	40.5±11.0	1.5（1-2）	277±56.1	－
	21日目	80.8±17.7	1.5（1-2）	825±189	29.5±5.28
EE	1日目	0.0362±0.0162	1.5（1-2）	0.119±0.0783	－
	21日目	0.0576±0.0286	1.25（1-2）	0.275±0.168	－

平均値±SD、t_{max}のみ中央値（範囲）、n＝24

以下にDRSPのトラフ濃度の推移を示す。



図Ⅶ-3　血清中DRSPのトラフ濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

■食事の影響

健康な外国人女性（19～36歳）15例を対象に第Ⅰ相、単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験を実施し、SH T 470FA（DRSP 3 mg/EE 0.030 mg）[注)] 2錠を早朝絶食下及び朝食（高脂肪食）後に単回経口投与した場合のDRSP及びEEの吸収の程度に及ぼす食事の影響を検討した。各期に各被験者に対して絶食下又は食後にSH T 470FA 2錠を単回経口投与した。試験に組み入れられた16例のうち15例の被験者が試験を完了し、薬物動態解析対象とした。DRSP 3 mg/EE 0.030 mg配合剤を絶食下及び食事（高脂肪食）後に投与したとき、食事の摂取後では、最高血清中DRSP及びEE濃度は遅延し、平均でそれぞれ約38%及び41%低下することが示された。食後のEEの平均相対的バイオアベイラビリティは79%であったが、DRSPのバイオアベイラビリティに変化は認められなかった。以上より、絶食下に比べて食後では、DRSP及びEEの吸収速度はやや遅延したものの、臨床的に問題となる変化は認められず、本剤（DRSP 3 mg/EE 0.020 mg）においても食事摂取の有無にかかわらず服用可能であると考えられた[46)]。なお、本剤の試験においては食事に関する制限は一切行われなかった。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

■併用薬の影響（DRSPとEEの相互作用）

本試験では健康な白人女性（24～40歳）18例を9例ずつ2群に無作為に割付け、一方の群にはDRSP 3 mg錠[注)]（SH T 470N）を単回経口投与（投与A）し、2週間後にDRSP/EE配合剤（SH T 470F：DRSP 3 mg/EE 0.030 mg）[注)]を単回経口投与（投与B）した。また、他方の群は投与順序を逆にし、併用投与（投与B）の2週間後に単独投与（投与A）を行い、DRSPの薬物動態に及ぼすEE併用投与の影響を被験者内で比較した。被験者全例が試験を完了した。

DRSPの吸収は速やかであり、t_{max}は投与A（DRSP）では1.9時間、投与B（DRSP/EE）では1.4時間であった。C_{max}、$t_{1/2}$も投与Aと投与Bの間に相違を認めず、主要評価項目であるAUCの値も両投与で同程度であった。

血清中EE濃度は、DRSP/EEを単回経口投与後約1.5±0.6時間でC_{max}（58.2±22.8 pg/mL）に到達した。平均$AUC_{(0\text{-}4h)}$は154.7±75.3 pg・h/mL、平均$AUC_{(0\text{-}24h)}$は463.3±352.6 pg・h/mLであった。

以上の結果より、EEの併用投与はDRSPの薬物動態に影響しないことが示された[47)]。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

■他剤相互作用

（1）CYP2C19又はCYP3A4酵素の標準基質（オメプラゾール、シンバスタチン、ミダゾラム）

*in vivo*におけるDRSPのCYP酵素に対する阻害効果を、CYP2C19又はCYP3A4酵素の標準基質であるオメプラゾール、シンバスタチン及びミダゾラムを用いた臨床試験で検討した。（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 3 mg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（CL）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（CL）にも有意な影響を及ぼさなかった。以上のことから、*in vivo*において、臨床用量におけるDRSPはCYP2C19及びCYP3A4酵素活性を阻害しないと考えられた[48)]。また、24例の健康な閉経後女性を対象とした、CYP3A4の標準基質としてシンバスタチンを用いた臨床薬物相互作用試験を実施した。しかし、当該試験の結果からはDRSPとシンバスタチンとの薬物動態学的相互作用はないと結論するには至らなかったため[49)]、CYP3A4の標準基質としてミダゾラムを用いた臨床試験を追加で実施し、DRSPのCYP3A4酵素活性に対する影響を評価した。その結果、臨床用量であるDRSP 3 mgの連日反復経口投与後の定常状態におけるDRSP濃度によって、ミダゾラムの薬物動態は影響を受けないことが示された[50)]。以上より、DRSPはCYP3A4酵素活性を阻害しないことが示された。「Ⅷ.7.相互作用」（P.92参照）

（2）ACE阻害剤（エナラプリル）

軽度高血圧の外国人閉経後女性を対象に、DRSP 3 mg/エストラジオール（E2）1 mg配合剤[注)]（1日1回）又はプラセボとACE阻害剤マレイン酸エナラプリル10 mg（1日2回）を14日間併用し、血清カリウム濃度を評価した。DRSP/E2群とプラセボ群の間には、血清カリウム濃度に臨床的及び統計学的に有意な差は認められなかった。以上の結果よりカリウム保持性薬剤であるACE阻害剤とDRSP配合剤を併用投与しても、血清カリウム濃度に臨床上問題となる影響はないと考えられた。但し、併用群では、ベースラインと比較して、血圧の低下が認められた（139/80 mmHg→130/75 mmHg）[51)]。「Ⅷ.7.相互作用」（P.97参照）

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

(3) NSAIDs（インドメタシン）

健康な外国人閉経後女性を対象に、NSAIDであるインドメタシン50 mg（1日3回投与）とDRSP 3 mg/E2 1 mg配合剤[注)]を併用投与した場合の血漿カリウム濃度を評価した。高用量インドメタシン投与にもかかわらず、高カリウム血症が発現した被験者はなかった。インドメタシンを単独及びDRSP/E2併用時において、臨床的及び統計学的に有意な血漿カリウム濃度の変動は認められなかった。このため、健康な女性にNSAIDsとDRSP配合剤を併用投与しても、血漿カリウム濃度に臨床上問題となる影響はないと考えられた[52]。「Ⅷ.7.相互作用」（P.97参照）

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

(4) 利尿剤（ヒドロクロロチアジド）

DRSP/E2配合剤の開発中に、血管運動亢進症状により血圧が上昇した外国人閉経後女性を対象として、利尿剤の血圧降下作用に対するDRSP併用投与の影響について検討した。閉経後の本態性高血圧症患者にDRSP 3 mg/E2 1 mg配合剤[注)]とヒドロクロロチアジド（hydrochlorothiazide：HCTZ）25 mgを4週間併用したときの安全性、血圧及び薬物動態を評価した。いずれの患者にもDRSP/E2併用投与中に臨床的に問題となる血清カリウム濃度の上昇はみられなかった。このため、HCTZによる治療を継続している本態性高血圧症患者にDRSP/E2によるホルモン療法を併用する場合、HCTZの投与量を調整する必要はないと考えられた。但し、投与4週目における収縮期血圧/拡張期血圧のベースライン値からの差の平均値は、プラセボ群（-0.4 mmHg/-0.4 mmHg）よりもDRSP/E2群（-7.6 mmHg/-4.9 mmHg）で大きく、両群の差の平均値は-7.20 mmHg/-4.52 mmHgであった[53]。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

(5) CYP3A阻害薬（ケトコナゾール（KTZ））

健康な外国人女性（18～45歳）50例を対象に、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg又はDRSP/E2配合剤を経口投与したときの定常状態での薬物動態に及ぼすケトコナゾール（KTZ；強いCYP3A阻害薬）経口投与の影響を検討する無作為化非盲検試験（16245試験）[54]において、DRSP 3 mg/EE 0.020 mgの配合剤又はDRSP 3 mg/E2 1.5 mgの配合剤[注)]を反復経口投与した後の定常状態における、EE又はE2配合DRSPの薬物動態に及ぼすケトコナゾール（KTZ）200 mg 1日2回反復経口投与の影響を評価した。DRSP 3 mg/EE 0.020 mg及びDRSP/E2と強いCYP3A阻害薬であるKTZの間に軽度から中等度の薬物動態学的相互作用が存在することが示された。

DRSP 3 mg/EE 0.020 mg又はDRSP/E2とKTZ（200 mg 1日2回）を10日間併用投与したとき、DRSPの$AUC_{(0\text{-}24)}$mdは中等度に増加し（2.30～2.68倍）、EE及びE1の曝露量は軽度に増加（1.3～1.4倍）したが、E2の曝露量はKTZの影響をほとんど受けなかった。また、血清カリウム値を含めた血清電解質や心電図パラメータのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動はみられなかった。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

DRSPは2-コンパートメントモデル、EEは3-コンパートメントモデルに従う事が示された[55]。

(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
DRSP[56]
健康な外国人閉経後女性（54～63 歳）6 例に ^{14}C-DRSP 2.09 mg を静脈内投与した場合の総クリアランス（CL）は 1.2±0.3 L/min/kgであった。

EE
該当資料なし

(5) 分布容積
DRSP[56]
健康な外国人閉経後女性（54～63 歳）6 例に ^{14}C-DRSP 2.09 mg を静脈内投与した場合の分布容積は 4.2±0.9 L/kg であった。

EE[57]
〈参考〉
終末相での分布容積（V_z）は、マウスで14.4 L/kg、ラットで67～73 L/kg、ウサギで31.7 L/kg、イヌで16.8 L/kg、サル及びヒヒでそれぞれ6.0及び6.9 L/kgであった。全ての動物種において、高い全身クリアランス値が観察された。最も高いクリアランス値を示したのは、マウス及びラットでそれぞれ、112 mL/min/kg及び64～74 mL/min/kgであった。ウサギ、イヌ、サル及びヒヒにおけるクリアランスは、それぞれ37、25、17及び22 mL/min/kgであった。

(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
DRSP及びEEの薬物動態について、非線形混合効果モデル（Non-linear mixed-effects modelling）により解析した。

(2) パラメータ変動要因
健康な外国人女性（18～35歳：1,166例）を対象とした第Ⅲ相試験（試験308683）[55]にて実施した母集団薬物動態解析において、最大124日周期処方（最長120日連続服用＋休薬4日）の本剤、DRSP 3 mg/EE 0.020 mg 124日周期処方※及びヤーズ配合錠（28日周期処方）を投与（同一成分で異なる処方）し、定常状態（第3～27週）におけるDRSP及びEEの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量の探索を行った。その結果、DRSP及びEEの定常状態での薬物動態には投与期間に依存した臨床的に意味のある変化は認められなかった。各群においてDRSP及びEEの曝露量に差異は認められなかったことから、処方の違いはDRSP及びEEの定常状態での薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。DRSP及びEEの薬物動態に影響を及ぼす共変量として、体重（DRSP及びEE）及び年齢（EEのみ）が検出されたが、その影響の程度は小さく、臨床的な意味は小さいと考えられた。

※124日間（120日間実薬投与＋4日間休薬）を1サイクルとして固定した処方

注）本剤の承認用法及び用量はP.11-12を参照ください。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

４．吸収

DRSP[58)]

〈参考〉

雌性マウスにDRSPを経口投与後、DRSPは速やかに吸収され、おおむね0.5時間以内に最高濃度に到達した。^{14}C-DRSP 5 mg/kgを経口投与後、DRSPは完全に吸収され、経口投与後の放射能の尿中排泄率が、静脈内投与後とほぼ同等となった。

雌性ラットにDRSPを経口投与した後、DRSPは速やかに吸収され、投与後2時間以内に最高血漿中濃度に到達した。胆管カニューレを挿入した（BDC）雌性ラットに^{14}C-DRSP 5 mg/kgを経口投与したとき、DRSPは完全に吸収され、投与した放射能の94.3%が尿中及び胆汁中に回収された。

雌性ウサギにDRSP 1.0、10 mg/kgを経口投与したとき、DRSPは速やかに吸収され、1時間以内に最高血漿中濃度に到達した。しかし、100 mg/kgでは最高血漿中濃度に到達するのに4.7時間を要した。雌性ウサギに^{14}C-DRSPを経口投与したとき、DRSPは完全に吸収され、経口投与後の放射能の尿中排泄率が、静脈内投与後とほぼ同等となった。

雌性サルにDRSP 1 mg/kgを単回経口投与した後、DRSPは速やかに吸収され、2時間までに最高血漿中濃度に達した。しかし、10倍の用量では、最高濃度に達したのは投与後3～4時間であった。^{14}C-DRSPを経口投与したとき、DRSPは完全に吸収され、経口投与後の放射能の尿中排泄率が、静脈内投与後と同等となった。

EE[57)]

〈参考〉

検討した全ての動物種において、EEは投与量100 μg/kgまで少なくとも50%以上、恐らくはほとんど完全に吸収された。一般に、経口投与後の吸収は速やかで、投与後30分から1時間までに血漿中最高濃度に到達した。BDCラットに^{3}H-EE、50 μg/rat（約300 μg/kg）を十二指腸内投与した場合、投与1時間後の腸管内には投与した放射能の20%が残存し、8時間後にはその残存率は10%まで低下した。投与1時間以内におよそ80%の放射能が吸収された。このように、ラットにおいてEEはほぼ完全にしかも迅速に吸収された。しかし、吸収過程において腸管壁及び肝臓により広範な初回通過代謝を受けた。ラットにおける検討結果によれば、EE経口投与の場合40～50%が腸管壁でグルクロン酸抱合代謝を受けた。

バイオアベイラビリティ

（外国人データ）

DRSP[56]

健康な外国人閉経後女性（54～63歳）を対象に^{14}C-DRSPを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス及び代謝プロファイルを検討するために、2処方（静脈内投与及び経口投与）の個体内比較による非盲検試験を実施した。外国人閉経後女性6例に^{14}C-DRSP 2.09 mgを静脈内投与し、その後4週間の間隔をおいて^{14}C-DRSP 3.13 mgを経口投与した[注)]。DRSPは経口投与により迅速かつ完全に吸収され、その絶対的バイオアベイラビリティは85±24%であった。

EE[59]

トリチウムで標識されたEEの60 μgを経静脈的に4例の女性に、3 mgを経口的に3例の女性に投与し、3例の女性に100 μgを経口及び経静脈投与した［健康な外国人女性（24～33歳）］[注)]。個人差が極めて大きく、33歳（64 kg）、26歳（68 kg）及び24歳（61 kg）に100 μgのEEを経口投与した場合の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ44%、58%及び26%であった。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

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

DRSP[60]

〈参考〉

妊娠第18日の雌性ラットに^{14}C-DRSPを単回経口投与した。血漿中放射能濃度は投与後0.5時間に最高濃度に到達し、臓器・組織中放射能濃度はおおむね1.5時間以内に最高濃度に到達した。投与後1.5時間において最も高い放射能濃度が認められた臓器・組織は、肝臓、胃及び小腸であり、これらの臓器・組織の最高放射能濃度は、血漿中放射能濃度のそれぞれ11、20及び6倍であった。次いで、脂肪及び副腎の放射能濃度が高く、血漿中放射能濃度の約4倍であった。眼球及び骨の放射能濃度は相対的に低く、それぞれ血漿中濃度の22%及び7%であった。投与後1.5時間の胎児組織及び羊水中の放射能濃度は、母動物の血漿中放射能濃度のそれぞれ約65%及び11%であった。

EE[60,61]

〈参考〉

雌性ラットに^{3}H-EE 50 μg/ratを経口投与した後、24及び72時間後に組織分布を測定した。投与後24時間では、ほとんどが胆汁排泄され、放射能は腸管内容物又は尿及び糞中に存在した。唯一肝臓に放射能が検出された。肝臓中放射能は、投与後72時間後に1.3±0.4%であった。妊娠ラット（妊娠18日）に^{3}H-EE 2 μg/kgを非標識のnorethisterone 1 mg/kgとともに経口投与すると、放射能は速やかに吸収され、投与後0.5時間の母動物における血漿中濃度は94 pg当量/mLに達し、これは総血漿量に換算すると投与量の0.16%に相当した。胎盤、胎児及び羊水中の放射能濃度は、母動物の血漿中濃度より低値であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

DRSP[62)]

授乳中の健康な外国人女性（23～31歳）6例にDRSP 3 mgとEE 0.030 mgの配合剤を投与したとき、乳汁中の平均DRSP濃度は 3.7±1.9 ng/mLであった[注)]。$AUC_{0\text{-}48h}$を比較すると、乳汁中濃度（AUC）は血清濃度（AUC）の平均0.23±0.09倍であった。24時間での乳汁移行率は、投与量の0.02%であった。

EE[63)]

授乳中の健康な外国人女性にEE 0.5 mgを経口投与した後、血中、乳汁中のEE濃度比は約100:25であることから、哺乳中に乳児に移行するEE量は24時間で約0.02%と算出された[注)]。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

(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

DRSP[64)]

健康な外国人女性（18～34歳）にEEの配合量が異なる3種類のDRSP/EE配合剤を6ヵ月投与したところ、血清蛋白に対するDRSPの非結合率は約5%であった。

EE[65)]

EEのヒト血漿蛋白との結合率は95%を示し、その結合蛋白のほとんどがアルブミンであり、非特異的結合である。（外国人データ）

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

６．代謝

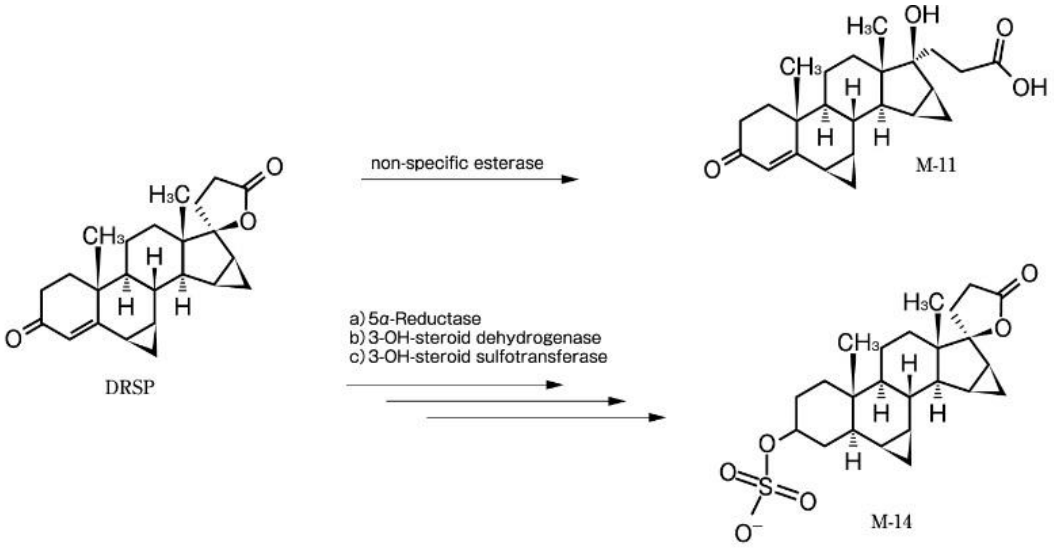
(1) 代謝部位及び代謝経路

DRSP[66)]

健康閉経後女性6例（54～63歳、白人）に^{14}C-DRSPを経口投与したとき、血漿中放射能の主要成分は、未変化体、代謝物M-11（カルボン酸体）及びM-14（4,5-ジヒドロ-DRSP-3-硫酸抱合体）であった。そのほかに2種類の未同定代謝物と極性代謝物が認められたが、その割合はわずかであった。

投与した放射能の38.5%が尿中に、44.4%が糞中に回収された。尿中には少なくとも19種類の代謝物が検出され、M-11（カルボン酸体）が主要代謝物であった。未変化体は約1%であった。糞中の代謝物パターンは非常に複雑で、未変化体は投与した放射能の1%であった。

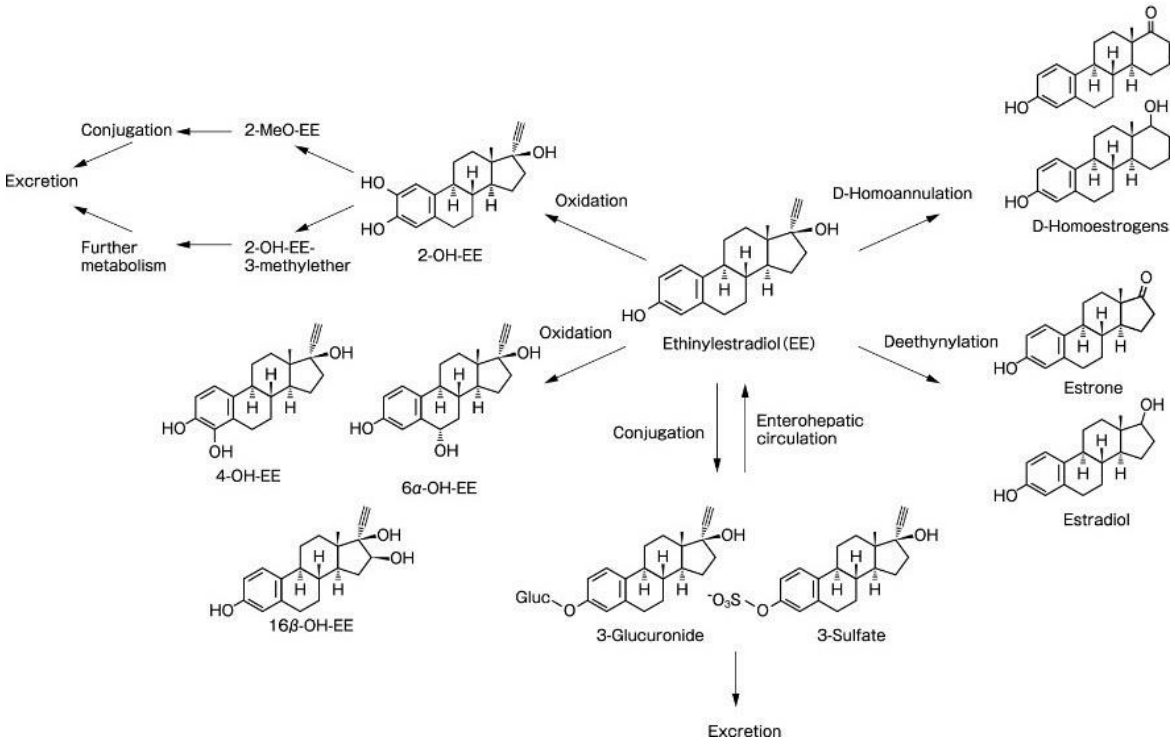
代謝経路と主な代謝物は以下の通りである。



図Ⅶ-4　DRSPの代謝経路と主な代謝物

EE[67)]

ヒトにおけるEEの代謝経路を以下の図に示す。EEの主代謝経路は、3位水酸基の抱合化（硫酸及びグルクロン酸）と2位の水酸化である。わずかではあるが、4、6、16位の水酸化も認められた。（外国人データ）



図Ⅶ-5　EEの代謝経路

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

DRSP[68)]

遺伝子組換えによりCYP分子種を発現させたV79細胞を用い、DRSPの*in vitro*酸化的代謝を検討した結果、DRSPはCYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6及び2E1では代謝されないことが明らかとなった。唯一CYP3A4発現細胞がわずかながら代謝物を生成した。この結果は、DRSPがヒト肝ミクロソームによってわずかしか代謝されないことと整合した。更に、このCYP3A4発現V79細胞系で生成した代謝物の全ては、ヒトリコンビナントCYP3A4により生成した代謝物と一致した。DRSPはCYP酵素による代謝は受けにくいと考えられた。

EE[69)]

EEの酸化的代謝は、肝ミクロソームを用いて広範に研究されている。ヒト肝ミクロソームにおける主な反応は、1）2-、4-、6-及び16α位における水酸化反応、2）D環のホモアニュレーション及び3）エチニル基の脱離反応である。このうちの主要な酸化反応は、2-位の水酸化であった。ヒト肝ミクロソーム（女性：プール）による検討において、EEの2-位水酸化には、CYP3A4と2C9が主に関与し、2C8、2C19及び3A5がわずかに関与することが示唆された。一方、1A2、2A6、2B6、2D6及び2E1の関与は無視できる程度であった。ハムスターの肝ミクロソームによる*in vitro*検討の結果、^{14}C-EEは2-OH-EE、4-OH-EE、7α-OH-EE、D-ホモエストロンと、更に、水酸化された2種のカテコールタイプの代謝物の生成が確認された。主代謝物2-OH-EEは生成した代謝物の47%を占めた。硫酸転移酵素（SULT）による硫酸抱合反応は、腸管及び肝臓での初回通過代謝において重要な役割を果たしている。主要硫酸抱合部位は、3-位の水酸基であるが、主にSULT1E1により抱合され、その他の分子種（SULT1A3、1A1、2A1）の寄与は小さい事が明らかにされている。グルクロン酸転移酵素（UGT）によるグルクロン酸抱合反応も、硫酸抱合と同様EEの重要な代謝反応である。主にUGT1A1が反応に関与し、3位の水酸基とのグルクロン酸抱合体を生成した。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受けるEEのバイオアベイラビリティに関しては「Ⅶ.4.吸収、バイオアベイラビリティ」（P.66参照）。

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

DRSP[70)]

ヒト血漿中におけるDRSPの主要代謝物であるZK151414（M-11）及びZK202313（M-14）について、エストロゲン、プロゲストーゲン、グルココルチコイド、アンドロゲン及びミネラルコルチコイド受容体に対する親和性を*in vitro*競合試験により検討した。いずれの代謝物もこれらステロイド受容体にはほとんど結合しなかった。なお、ZK151414はミネラルコルチコイド受容体にわずかな親和性を示したが、DRSPと同程度の結合には約600倍の高濃度が必要であった。したがって、ZK151414及びZK202313は*in vivo*においてこれらステロイド受容体を介する薬理作用を示さないと考えられた。

さらに、DRSPを投与された女性及び投与されていない女性から採取した尿中のステロイド受容体結合物質に対するステロイド受容体結合試験を実施した。投与群及び非投与群の女性から採取した尿は、ステロイド受容体からほぼ同様のリガンド置換を示した。したがって、尿中排泄されたDRSPの代謝物にはステロイド受容体結合親和性は検出されず、ステロイド受容体を介した薬理学的活性は認められないと考えられた。

EE

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

７．排泄

DRSP[71)]

健康閉経後女性6名（54～63歳、白人）に^{14}C-DRSPを経口（3.13 mg）又は静脈内投与（2.09 mg）したとき、放射能の排泄は10日間でほぼ完了した[注)]。いずれの投与経路でも糞中排泄率が尿中排泄率と比べてやや多く、静脈内投与後の放射能は糞中に44%、尿中に32%、経口投与後では、糞中に44%、尿中に39%が回収された。

EE[72)]

健康な外国人女性（20～41歳）に^{3}H-EE 0.05 mgを経口投与後の糞尿中排泄は、投与後10日以内におよそ92%で、糞尿への排泄比率はほぼ6:4であった[注)]。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告
本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
緊急対応を要する血栓症の主な症状
下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等
患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。
［2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.6、9.1.2、9.1.5-9.1.10、11.1.1参照］

【解説】
本剤はヤーズ配合錠の実薬錠と同じ組成・含量の製剤であり、血栓症に関してヤーズ配合錠と同様の注意喚起が必要であると考えられる。ヤーズ配合錠では、因果関係が否定できない血栓症による死亡例が報告されている※。したがって、緊急対応を要する血栓症の主な症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう予め説明すること。また、国内の低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン（LEP）配合剤、経口避妊剤等と同様、「患者携帯カード」の利用を指導すること。

※ 安全性速報「月経困難症治療剤ヤーズ®配合錠による血栓症について」（平成26 年 1 月 17 日）（PMDA の公開サイト） https://www.pmda.go.jp/files/000147261.pdf

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患者

【解説】
一般的な注意事項等情報の記載に準じて、本剤の成分に過敏性素因のある患者は禁忌とした。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 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。］［8.8-8.10、8.12参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
乳癌や子宮内膜癌の増殖に対して、卵胞ホルモンは促進効果を示すことが知られている。このため、エストロゲン依存性悪性腫瘍及びその疑いのある患者に卵胞ホルモンを含む本剤を投与すると腫瘍の増悪を招くおそれがあるので、本剤を投与しないこと。また、経口避妊剤の使用者において子宮頸癌のリスクが上昇したとの報告もあるため、子宮頸癌及びその疑いのある患者に対しても本剤を投与しないこと。
乳癌及び子宮頸癌の発生に関する外国の疫学調査の結果は、「Ⅷ.12.(1)臨床使用に基づく情報15.1.2」（P.111）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
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。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。］［8.8、8.10、8.12参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

異常性器出血を来す疾患は多岐にわたるが、その中には性器癌も含まれる。性器癌に罹患している場合には、本剤に含まれる卵胞ホルモンがそれを増悪させるおそれがある。したがって、異常性器出血がある場合は悪性疾患でないことが確認できるまでは、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.4 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。］［1.、11.1.1参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

外国の疫学調査の結果では、経口避妊剤の服用が静脈血栓症[73,74]、脳卒中[75-77]、心筋梗塞[78,79]の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに経口避妊剤の服用により血液凝固因子亢進や血液線溶系因子が抑制されるとの報告がある[80,81]。したがって、上記疾患を合併又はその既往歴のある患者はもともと血液凝固能が亢進している可能性があり、これらの患者が本剤を服用すると血栓症を発現する危険性があるので、本剤を投与しないこと。

なお、上記疾患発症の危険性には年齢と喫煙本数が関連しているので「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.5」（P.74）を、また血栓症については「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.98）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.110）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者［心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、8.6、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
喫煙により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が増大することが知られている。外国の疫学調査において、心筋梗塞による死亡者の相対危険率を年齢別に喫煙、経口避妊剤服用の有無について比較した結果、経口避妊剤服用者の 34 歳以下の女性ではその危険率は低いが、35 歳以上の女性、特に喫煙者では急激に増加すると報告されている[82)]。また、脳血管障害（脳卒中）や静脈血栓症についても喫煙する 35 歳以上の女性で危険率は急激に増加するとの同様の報告がある[83)]。米国経口避妊剤添付文書ガイダンス案（2004 年改訂版）では、警告の項に下記のように記載されている。

> 35歳以上で喫煙している女性には経口避妊剤の使用を推奨できない。喫煙は経口避妊剤使用による重篤な循環器系副作用のリスクを増大させる。このリスクは加齢と喫煙本数により増加する。

以上のことから、経口避妊剤による血栓症等の重篤な心血管系副作用の危険性を増大させる要因として、「35歳以上」、「喫煙者（1日15本以上）」が考えられるので、本剤を服用する患者には禁煙するよう指導すること。
血栓症については「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.4」（P.73）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.98）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.110）を参照のこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.6 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。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であり、前兆を伴う片頭痛は前兆を伴わない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告があるので[84,85)]、このような患者には本剤を投与しないこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.7 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。］［1.、9.1.9、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であり、肺高血圧症や心房細動を合併している場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある場合は、血栓症のリスクが高くなるとの報告があるので[86]、このような患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.8 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。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
糖尿病に特徴的な合併症である神経障害、網膜症、腎症は、高血糖により末梢の細い血管に起こった障害が主な原因であり、糖尿病が進行し、血管に障害のある場合に本剤を服用すると血栓症が発現する可能性が高くなるため、このような患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.9 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。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
先天性血栓性素因には多数の異常症があるが、血栓症の発生に関連があるとされている活性化プロテインC抵抗性が注目されている。この成因は凝固系第Ⅴ因子の遺伝的変異（第Ⅴ因子Leiden突然変異）であることが明らかになっている[87]。経口避妊剤服用と第Ⅴ因子Leiden突然変異の保有はそれぞれ静脈血栓症のリスクを上昇させ、2つの因子が重なるとそのリスクは相乗的に上昇すると報告されている[88]。また、後天性血栓性素因としては、悪性腫瘍、高脂血症、高血圧、感染症等がある。これらの疾患のある患者では血栓が生じやすいと考えることができ[89]、本剤の服用により、血液凝固能が亢進され、血栓症の発症リスクが高くなる可能性がある。したがって、処方時には詳細な問診を行い、血栓症の既往歴及び血栓症の前兆等を十分聴取し、リスクを回避することが最も重要であると考えられる。
血液凝固能と血栓症の発現については「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.4」（P.73）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.98）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.110）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.10 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。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
抗リン脂質抗体症候群は血栓性素因の一つとして考えられ、全身性エリテマトーデス患者では、抗リン脂質抗体の代表的なものである抗カルジオリピン抗体（aCL）、ループスアンチコアグラント（LA）がそれぞれ 36.3%、25.3%検出され、そのうちの 47.2%、59.5%でそれぞれ血栓症が認められたとの報告がある[90]。したがってこのような患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.11 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。］［1.、8.5、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
外国において、経口避妊剤を 6 ヵ月間服用後中止し、服用前、服用 6 ヵ月目（中止時点）、中止 1、4、6、8、12 週後に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値の服用前への回復時期は服用中止後 4 週間必要との報告がある[91]。また、外国において、経口避妊剤服用により、手術後の合併症である血栓症の発症の危険性が 2～4 倍に増加することも報告されており[92]、手術後の血液凝固能・線溶能の異常は 2 週間でほぼ正常閾値内に回復すると考えられている[93]。さらに 239 例の剖検における静脈血栓症発生頻度の検討では、ベッド上安静期間が 1 週間以内で 15%、1 週間以上で 80%と報告されている[94]。以上のことから、手術を予定している場合や、術後間もない時期に本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.12 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の比較的短期間の服用により、黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が発現したとの報告がある[95]。したがって、肝障害患者に本剤を投与するとさらに症状が悪化するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.13 肝腫瘍のある患者［症状が増悪することがある。］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
米国経口避妊剤添付文書ガイダンス案（2004 年改訂版）では、「肝腺腫又は肝癌」は禁忌とされている。長期投与により、良性肝腫瘍[96]及び悪性肝腫瘍[97]のリスクが上昇したとの報告がある。したがって、肝腫瘍のある患者に本剤を投与するとさらに症状が悪化することが考えられるので、本剤を投与しないこと。 良性、悪性肝腫瘍の発生に関する外国の疫学調査の結果は「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.3」（P.111）を参照のこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.14 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。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
外国において、経口避妊剤は高トリグリセリド血症と関連のあることが報告されている[98]。 また、深部静脈血栓症患者は高コレステロール血症、高トリグリセリド血症を高い頻度で合併すると報告されている[99]。さらに経口避妊剤の服用により、血清脂質、リポ蛋白の変化が生じ、心筋梗塞等の心血管系疾患を進行させるリスクが大きいとの報告がある[100]。したがって、脂質代謝異常のある患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.15 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。］［1.、9.1.10、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
米国経口避妊剤添付文書のガイダンス案（2004 年改訂版）では、経口避妊剤の服用により、心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中等の重篤な疾患の危険性が増大し、高血圧等の危険因子の存在下ではこれらの疾患の罹患及び死亡のリスクが有意に高くなるとされている。高血圧は各種循環器系疾患を引き起こす原因の一つであることから、中等度以上の高血圧の患者への本剤の投与は避け、軽度の高血圧患者に本剤を投与する場合には定期的に血圧を測定する等の観察が必要である。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.16 耳硬化症の患者［症状が増悪することがある。］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
経口避妊剤の使用により、耳硬化症が悪化し、服用中止により改善したとの報告がある[101]。
したがって、耳硬化症の患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者［症状が再発するおそれがある。］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。 経口避妊剤を服用し、黄疸に罹患した 32 症例のうち 24 例（75%）は妊娠期間中に瘙痒感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告がある[102]。外国で 50 例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊剤服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した 42 例の経産婦がおり、このうち 27 例（64%）は妊娠中に瘙痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている[103]。また、妊娠ヘルペス並びに妊娠中に全身性の皮疹を来した女性が経口避妊剤を使用したところ、皮疹や水疱が発生し、服用中止により軽快したとの報告がある[104]。したがって、妊娠中に黄疸、瘙痒症又は妊娠ヘルペスの既往を有する患者では、これらの症状が再発することがあるので、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4.1、9.4.2、9.5.1参照］

【解説】
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は対象から除外されており、安全性は確立されていない。そのため、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とした。したがって、本剤投与前には妊娠していないことを十分に確認すること。
「Ⅷ.6.(4)生殖能を有する者」（P.90）も参照のこと。
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がある。本剤服用中に妊娠が確認された時点で本剤の投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.19 授乳婦［9.6参照］

【解説】
本剤の成分により、母乳の量及び質が低下するおそれがある。また、本剤の成分が乳汁中へ分泌する可能性があり、乳児への影響が考えられる。米国経口避妊剤添付文書ガイダンス案（2004 年改訂版）では「授乳婦」の項に下記のように記載されている。

> 授乳婦の乳汁中に経口避妊剤のステロイドが少量検出されており、分娩後の経口避妊剤は乳汁の量及び質を低下させる可能性がある。可能であれば、子供が完全に離乳するまでは経口避妊剤の服用を避けるよう授乳婦にすすめるべきである。

エチニルエストラジオール 0.05 mg を含有する経口避妊剤を服用した母親で1日の乳汁摂取量を600 mL とすると、乳児には概ね 10 ng/日のエチニルエストラジオールが移行することになり、これは母親が服用した量の 0.02%に相当するとの報告がある[63] ため、授乳中の患者には他の治療法をすすめる等、適切な指導を行う必要がある。また、外国において、乳汁移行により、児に黄疸、乳房腫大を発現したとの報告がある[105,106]。

「Ⅷ.6.(6) 授乳婦」（P.91）も参照のこと。

（注）本剤1錠当たりの有効成分含量はDRSP 3 mg/EE 0.020 mgである。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者［骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
卵胞ホルモンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが知られている[107] ので、骨成長が終了していない可能性のある患者に本剤を投与しないこと。なお、承認時までに実施された国内の臨床試験では 20 歳未満への投与経験がない。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.21 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】
本剤中のドロスピレノンの薬理作用に基づき、設定した。
ドロスピレノン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、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。

*［ミネラルコルチコイドとは］
ミネラルコルチコイド（鉱質コルチコイド）（例：アルドステロン）はステロイドホルモンの一種で、ナトリウムの再吸収とカリウムの排泄により、血漿中の電解質調節及び循環血液量や血圧の維持に関与している。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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」（P.11）を参照すること。

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」（P.14）を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。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。

【解説】

本剤は、国外では主に経口避妊薬として用いられている。しかしながら、日本人女性での避妊効果を検証した結果は得られていないので、本剤を避妊目的で使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［1.、11.1.1参照］

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

【解説】

本剤の服用により、血栓症のリスク因子が無い場合でも、血栓症があらわれたとの報告がある。したがって、本剤服用中は、リスク因子の有無にかかわらず観察を十分に行い、下肢の疼痛・腫脹等の血栓症が疑れる症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置行うこと[108,109]。

「Ⅷ.8. (1) 重大な副作用と初期症状」（P.98）及び「Ⅷ.12. (1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.110）も参照のこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.3 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［1.、11.1.1参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

本剤を服用中に、体を動かせない等の血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと[108,109]。

「Ⅷ.8. (1) 重大な副作用と初期症状」（P.98）及び「Ⅷ.12. (1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.110）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.4 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。［1.、11.1.1参照］
・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

【解説】
本剤服用患者には、投与開始時だけでなく継続時にも、血栓症について説明すること。また、血栓症を疑い他の診療科、病医院を受診する際には、本剤の使用を医師に告知（患者携帯カードの呈示等）するよう指導すること。なお、「低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン（2015 年度版）」において、静脈血栓症（VTE）の検査に関して以下の様な解説が記載されている[110]。

受診時ごとの問診（服薬状況、効果、副作用発現のチェック）、血圧測定、少なくとも1年ごとの体重測定は必須である。VTE発症が服薬開始から3ヵ月以内に高いことから、この時期は特に頻回にVTE所見に対する慎重な問診や診察を行い、疑われる症状が認められた場合、適切な検査を行い、必要なら服薬の中止を検討する。さらにリスクを高める状況（脱水、不動、肥満、喫煙など）を排除できるように生活指導することも必要である。

「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.98）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.110）も参照のこと。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.5 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。［1.、2.11、11.1.1参照］

【解説】
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.11」（P.76）を参照のこと。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.6 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こと。［1.、2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照］

【解説】
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.5」（P.74）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.7 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、黄体ホルモンまた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こと。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

【解説】
本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であるため、経口避妊剤等の他の黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する製剤との併用を避けるとともに、患者への指導を行う必要がある。

8. 重要な基本的注意
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
8.8 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。本剤投与中は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こと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。［2.2、2.3、9.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
本剤の「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に該当しないかどうかを確認するために、病歴調査及び検診等の十分なチェックが必要である。また、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査を 6 カ月毎に実施、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を１年に１回以上実施、子宮頸部の細胞診の実施を 1 年に 1 回考慮を設定した。外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により、血栓症、乳癌及び子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告があり、投与前の病歴調査と検診及び投与中の定期検診が重要である。
血栓症については「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.110）、乳癌、子宮頸癌については「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.2」（P.111）も参照のこと。

8. 重要な基本的注意
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
8.9 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。［2.2、9.1.3、9.1.4参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
経口避妊剤の服用により、乳癌発現のリスクが高くなるとの報告があるため、自己検診を行うよう指導し、乳癌の早期発見に努めることが重要である。
「Ⅷ.6.特定の背景を有する患者に関する注意9.1.3、9.1.4」（P.85-86）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
8.10 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こと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、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投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞(卵巣チョコレートのう胞)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こと。［2.2、2.3参照］

【解説】
本剤の国内臨床試験において、器質的疾患を伴う月経困難症患者に本剤を投与したところ、器質的疾患の増悪傾向は特に認められていない。しかしながら、本剤投与中に増悪する可能性も否定できないことから、器質的月経困難症患者に本剤を投与する際には、器質的疾患の増悪を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的な内診及び検査が必要である。また、本剤投与中に器質的疾患の増悪が認められ、月経困難症の改善が認められない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。
特に子宮内膜症患者においては、本剤の卵胞ホルモン成分により、子宮内膜症の卵巣のう胞のサイズが大きくなる可能性がある。また、卵巣のう胞中に悪性腫瘍細胞が発見されたとの報告がまれにあることから、画像診断や腫瘍マーカー等の検査が重要となる[111]。

8. 重要な基本的注意
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
8.11 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

【解説】
本剤の投与は治療目的であるため、有効性が認められない場合は、他の治療法を考慮する等の適切な対応を行うこと。

8. 重要な基本的注意
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
8.12 用法・用量に従って服用しても、性器出血が長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。［2.2、2.3参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
用法及び用量に従って服用しても、性器出血が長期間持続する場合は、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられ、また、外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により、子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告もある[112]ため、腟細胞診等で子宮頸癌等による出血でないかを確認する必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
8.13 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こと。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
一般に激しい下痢、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、本剤においても有効性が減弱し、さらにその周期の排卵を抑制することができない結果、妊娠のリスクが高くなることが考えられる。なお、外国で、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、少なくともそのどちらか一方が関与していた妊娠例は 56例(34%)であったとの報告がある[113)]。

8. 重要な基本的注意
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
8.14 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。

【解説】
本剤投与によりみられる月経異常や不正性器出血について、あらかじめ患者への説明を行う必要がある。本剤服用中の出血量が多く持続日数が長い又は月経の発来がない等、診察の必要がある場合には、医師に相談するよう患者に指導しておくことが重要である。また、異常が認められた場合は、鉄剤の投与や本剤の投与中止等についても考慮し、適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意
〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
8.15 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のみが投与すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

【解説】
生殖補助医療に関する一般的注意、患者への説明について設定した。

8. 重要な基本的注意
〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉
8.16 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、予定した時期に消退出血が発来しない可能性があるので、医師に相談すること。

【解説】
吸収不良による予定した時期に消退出血が発来しない可能性とその対処について設定した。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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こと。筋腫の腫大を促すことがある。［8.8参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
子宮筋腫によっては卵胞ホルモンにより腫大する可能性がある。子宮筋腫のある患者に本剤を投与する場合は定期的な検査を行い、慎重に投与する必要がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.2 40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こと）
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。［1.、2.5、8.6、11.1.1参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
一般に心筋梗塞等の心血管系障害が発生するリスクは年齢とともに上昇するとされている。 外国で経口避妊剤を使用していない女性 10 万人当たりの心筋梗塞による死亡者数は、30～39 歳で 1.9 人であるのに対し、40～44 歳では 11.7 人と推定されるとの報告がある[114]。また、外国女性で 15～19 歳の静脈血栓症リスクを 1.0 とした場合、20～24 歳で 1.32、25～29 歳で 1.99、30～34 歳で 2.91、35～39 歳で 4.01、40～44 歳で 5.29、45～49 歳で 6.58 と、加齢とともに上昇するとの報告がある[115]。したがって、40 歳以上の患者に対しては心血管系の障害の発生を十分考慮し、本剤を慎重に投与する必要がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.3 乳癌の既往歴のある患者
乳癌が再発するおそれがある。［8.9参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
乳癌の既往歴のある患者においては、乳癌の再発のおそれを否定できないため、本剤を慎重に投与する必要がある。なお、乳癌が再発した患者は禁忌となる。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.2」（P.72）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.4 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こと。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。［8.9参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

一般に未婚者、寡産婦、高年齢初産の既往がある人、分娩しても授乳しなかった場合に乳癌が多いとされている。乳癌の家族歴のある患者は家族歴のない患者に比べて、乳癌のリスクの上昇が報告されている。家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、高率に乳癌が発症するといわれている[116)]。また、現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘤が大部分を占めるので、その腫瘤の初発時期、症状を聞くことが重要である[116)]。経口避妊薬の服用により、乳癌発症のリスク上昇を示唆するとの報告もある。

「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.2」（P.111）も参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.5 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こと）
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。［1.、2.5、8.6、11.1.1参照］

【解説】

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.5」（P.74）を参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.6 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。［1.、11.1.1参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは BMI（肥満度）に比例して上昇し、経口避妊剤非服用者でも BMI 25 kg/m^2 以下の女性に対し、BMI 25 kg/m^2 を超える女性の静脈血栓症のリスクは1.52 倍（ヨーロッパ）、1.63 倍（発展途上国）となると報告されている[73)]。したがって、肥満の患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.7 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。［1.、11.1.1参照］

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

血栓症の家族歴のある女性は、ない女性に比べて深部静脈血栓症のリスクが 2.9 倍と報告されている。さらに、経口避妊剤服用により、そのリスクが上昇するとの報告がある[88)]。したがって、血栓症の家族歴を持つ患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.8 前兆を伴わない片頭痛の患者
脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
前兆を伴わない片頭痛は前兆を伴う片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが低いという報告がある[84,85]が、経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因である。したがって、前兆を伴わない片頭痛の患者であっても、本剤を服用する場合は注意が必要である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.9 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こと）
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。［1.、2.7、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患である。肺高血圧症又は心房細動を合併していない場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がない場合は、血栓症のリスクは低い[86]が、心臓弁膜症の患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.7」（P.75）を参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者
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。［1.、2.15、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
高血圧は各種循環器系疾患を引き起こす原因の一つであるので、中等度以上の高血圧の患者への本剤の投与は避け、軽度の高血圧患者に本剤を投与する場合には定期的に血圧を測定する等の観察が必要である。また、WHO の疫学調査で、静脈血栓症のリスクは妊娠中の高血圧の既往により上昇し、妊娠中の高血圧の既往のある患者の静脈血栓症のリスクは、1.66 倍（ヨーロッパ）、1.16 倍（発展途上国）であると報告されている[73]。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.15」（P.77）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.11 耐糖能の低下している患者（糖尿病患者及び耐糖能異常の患者）
十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
外国において、経口避妊剤はインスリン感受性を 30～40%低下させるとの報告がある[117]。また、米国経口避妊剤添付文書ガイダンス案（2004 年改訂版）では、下記のように記載し、注意を促している。

> 経口避妊剤は用量依存的に耐糖能を低下させる可能性がある。したがって、前糖尿病及び糖尿病の女性が経口避妊剤を服用する際には慎重に観察を行う必要がある。一方、糖尿病以外の女性では、経口避妊剤による空腹時血糖値への影響はみられない。

耐糖能の低下している患者に本剤を投与する際には、血糖値等、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、血糖降下剤の処方あるいは用量調節等の適切な処置を施すこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.12 ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
ポルフィリン症 * はポルフィリン体が大量に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性等の症状が生じてくるといわれている[118]。国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤でポルフィリン症が発症したとの報告がある[118,119]。したがって、本症を持つ患者に本剤を投与すると症状が悪化することが考えられるので、慎重に投与すること。

*［ポルフィリン症とは］
ヘム合成阻害の一群。この疾患では、ヘム生合成経路の酵素活性が部分的に又はほとんど完全に欠損している。ポルフィリン又はその前駆体（例：δ-アミノレブリン酸［ALA］、ポルフォビリノーゲン［PBG］）の濃度が異常に高値であったり、組織に蓄積されたり、尿や糞便中に排泄されたりする。代表的なものは晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）であり、長期にわたる大量のアルコール摂取、エストロゲン摂取により肝障害を来す場合と遺伝的な場合とがある。顔、手背などの露出部位に水疱を生じ、瘢痕、色素沈着を残す。同時に顔面の多毛がみられる。他に急性間歇性ポルフィリン症(AIP)、異型ポルフィリン症(VP)等がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.13 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。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
本症はレニンーアンギオテンシンーアルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留を来すことが知られている[120]。一方、経口避妊剤はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、水の貯留傾向・浮腫傾向がみられる[121]。本剤中のドロスピレノンは抗ミネラルコルチコイド作用を有するが、エチニルエストラジオールを配合することにより、心疾患又はその既往歴のある患者が本剤を服用すると症状が悪化することも考えられるので、慎重に投与すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
月経時の本症については経口避妊剤の服用中、特に消退出血時に発作が増悪したとの報告がある[122]。したがって、てんかん患者に本剤を投与する場合は注意が必要である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.15 テタニーのある患者
症状が増悪することがある。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
本症は副甲状腺機能低下症やビタミン D 欠乏症等が原因で起こり、低カルシウム血症を伴うことが多いとされている。経口避妊剤を服用したところ、血清カルシウムが低下し、本症が発症したとの報告があるため[123]、テタニーのある患者に本剤を投与する場合は注意が必要である。

(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。ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。［2.21参照］
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）
ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。

【解説】
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.21」（P.79）を参照のこと。

(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。［2.12参照］
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】
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.12」（P.76）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
9.4.1 本剤投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。［2.18、9.5.1参照］。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。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」は禁忌とした。本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であり、妊娠中の投与は避けなければならないため、投与前に問診、内診及び必要であれば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である。

9.4 生殖能を有する者
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
9.4.2 服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。なお、月経困難症に対し28日周期で正しく服用しているにもかかわらず、服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。［2.18、9.5.1参照］

【解説】
本剤が適切に服用されている場合は妊娠の可能性はほとんどないが、飲み忘れ等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう患者に指導すること。
また、本剤の長期服用中は定期的な消退出血は認められないことがある。
本剤の長期服用中に妊娠している場合は、以下の兆候（悪心、嘔吐、胸の張りや痛み等）が認められるため、妊娠の可能性が疑われる場合は、妊娠検査により確認すること。

9.4 生殖能を有する者
〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉
9.4.3 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。本剤は排卵抑制作用を有するため、患者が妊娠を希望する場合、本剤の服用を中止する必要がある。経口避妊剤の添付文書では、服用中止後の妊娠は、定期的な月経周期が回復するまでは延期することが望ましいとされているので、本剤を服用している患者が妊娠を希望する場合には、経口避妊剤の場合と同様に、定期的な月経周期が回復するまで妊娠を延期することが望ましいと考えられる。

(5)妊婦

9.5 妊婦
9.5.1 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。［2.18、9.4.1、9.4.2参照］

【解説】
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.18」（P.78）及び「Ⅷ.6.特定の背景を有する患者に関する注意9.4.1、9.4.2」（P.90）も参照のこと。

9.5 妊婦
9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。
また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

エチニルエストラジオールを妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている[124,125]。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある[126,127]。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦
投与しないこと。授乳中の患者には他の治療法をすすめるなど適切な指導をすること。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。［2.19参照］

【解説】

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.19」（P.79）も参照のこと。

(7)小児等

9.7 小児等
小児等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。

【解説】

小児等に対する使用経験がないため、安全性は確立されていない。

(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

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。 また、本剤中のドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用により、併用注意が必要な薬剤について記載した。

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
副腎皮質ホルモン 　プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 　イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。

【解説】 副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン等）

プレドニゾロンの体内動態に及ぼす影響について、経口避妊剤服用者で検討したところ、プレドニゾロン投与後の血漿中の総結合型及び非結合型プレドニゾロン濃度が経口避妊剤非服用者より高かったとの報告がある[128)]。

【解説】 三環系抗うつ剤（イミプラミン等）

経口避妊剤の長期服用者では、肝におけるイミプラミンの酸化作用が経口避妊剤により抑制されると考えられることから、イミプラミン経口投与後は絶対的バイオアベイラビリティが増加するとの報告がある[129)]。

【解説】 セレギリン塩酸塩[i)]、シクロスポリン[130)]、オメプラゾール[131)]

本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられるため、併用薬の作用を増強させるおそれがある。

＜参考＞ i) セレギリン塩酸塩電子添文

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
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素(CYP1A2)を阻害すると考えられる。

【解説】テオフィリン[132)]、チザニジン塩酸塩[133)]

本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP1A2）を阻害すると考えられるため、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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	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。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

【解説】リファンピシン

経口避妊剤とリファンピシンを併用した結核患者で、不正性器出血の増加が報告されている[134]。また、リファンピシン服用中に経口避妊剤を投与し、その後、リファンピシンを中止したところ、エチニルエストラジオールのAUCは、リファンピシン中止後は有意に上昇したとの報告がある[135]。

【解説】バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）[136,137]、ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）[137]

これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられている。経口避妊剤とこれらの薬剤との併用により、妊娠した例が報告されている。

【解説】カルバマゼピン

カルバマゼピンでの治療開始前と治療開始後に経口避妊剤を単回投与し、薬物動態について検討したところ、経口避妊剤のAUCが有意に減少したとの報告がある[138]。

【解説】ボセンタン[139]、モダフィニル[140]、トピラマート[141]

これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられている。これらの薬剤と経口避妊剤の併用により、経口避妊剤のAUCが減少したとの報告がある。

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
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増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。

【解説】（テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン等）[137]、ペニシリン系抗生物質（アンピシリン等）[137,142]

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ている。経口避妊剤とこれらの薬剤との併用により、妊娠した例が報告されている。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明

【解説】 テルビナフィン塩酸塩

機序は不明であるが、黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある[i)]。

＜参考＞ i) テルビナフィン塩酸塩電子添文

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
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。

【解説】 Gn-RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩等）

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[i)]。

＜参考＞ i) ブセレリン酢酸塩電子添文

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
血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。

【解説】 血糖降下剤（インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等）

経口避妊剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させるおそれがあるとの報告がある[143)]。

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
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル、ダルナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。

【解説】 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル[144]、ダルナビル[145]、ロピナビル・リトナビル配合剤[146] 等）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン[147]）
これらの薬剤との併用により、エチニルエストラジオールの AUC が減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。

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
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ので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

【解説】 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
セイヨウオトギリソウ含有製品は、薬物代謝酵素（CYP3A4）を誘導し、本剤の効果を減弱化する可能性がある。経口避妊剤服用者において、セイヨウオトギリソウ含有製品投与後に不正性器出血が発現したとの報告がある[148]。

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

【解説】 フルコナゾール
フルコナゾールと経口避妊剤の併用により、経口避妊剤の血中濃度が上昇したとの報告がある[149]。

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

【解説】ボリコナゾール
ボリコナゾールとノルエチステロン・エチニルエストラジオール製剤との併用により、ボリコナゾール、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの各々の血中濃度が増加したとの報告がある[150]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

【解説】アセトアミノフェン

アセトアミノフェンとレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール製剤との併用でエチニルエストラジオールの血中濃度が上昇したとの報告がある[151]。一方、経口避妊剤は肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進するため、アセトアミノフェンのクリアランスの増加が示唆されたとの報告がある[152]。

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
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

【解説】 ラモトリギン[153]、モルヒネ[154]、サリチル酸[155]

これらの薬剤と経口避妊剤との併用により、併用薬の血中濃度が低下したとの報告がある。

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
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薬 　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 非ステロイド性消炎鎮痛剤 　インドメタシン等	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】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薬（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）

本剤中のドロスピレノン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ので、注意が必要である。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.21」（P.79）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 **血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）**（0.3%）
下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.、2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.6、9.1.2、9.1.5-9.1.10参照］

【解説】

黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤は血栓症のリスクを有することが知られている。試験15457[26]の本剤群において、血栓症関連の副作用が 1 例 2 件（肺塞栓症、深部静脈血栓症）報告された。また、同試験で 24 週目以降にプラセボから本剤に切り替えた症例で、本剤投与後に深部静脈血栓症が 1 例報告された。

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、患者に対しても、このような症状があらわれた場合には直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう予め説明すること。国内の LEP 配合剤、経口避妊剤等と同様、「患者携帯カード」の利用を指導すること。

「Ⅷ.1.警告内容とその理由」（P.72）及び「Ⅴ.5.(4) 1)有効性検証試験 1.試験15457」（P.29）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(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
生殖器	性器出血(23.7%)、不規則な子宮出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、機能性子宮出血	外陰部腟カンジダ症、無月経、消退出血、子宮平滑筋腫、骨盤痛、月経前症候群、CA125上昇、細胞診異常、子宮頸部上皮異形成、出血性卵巣のう胞、子宮頸管ポリープ、卵巣のう腫、腟感染、外陰腟そう痒症、性器分泌物	過少月経、腟炎、腟乾燥
乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺線維腺腫	乳腺症、線維のう胞性乳腺疾患、乳房腫瘤、乳汁分泌	乳房腫大
消化器	悪心(20.8%)	嘔吐、腹部不快感、便秘、下痢、上腹部痛、胃炎、口内炎	腹痛、胃腸炎、腹部膨満、口渇、細菌性胃腸炎、齲歯、消化不良	鼓腸
精神神経系	頭痛(25.5%)	傾眠、浮動性めまい、不眠症、回転性めまい	感覚鈍麻、片頭痛、耳鳴、うつ病、抑うつ気分、気力低下、情動不安定、リビドー減退	錯感覚、神経過敏
循環器			動悸、高血圧	静脈瘤
呼吸器			鼻咽頭炎、アレルギー性鼻炎、気管支炎、喘息、口腔咽頭痛	
肝臓			肝機能検査異常、Al-P低下、γ-GTP上昇	
腎臓			尿中タンパク陽性	血漿中レニン活性上昇、血漿中アルドステロン活性上昇
血液	凝固検査異常、プラスミノーゲン上昇、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇	フィブリンDダイマー上昇、プロテインS低下、フィブリノゲン上昇、血清鉄低下	プロトロンビン時間短縮、鉄欠乏性貧血、白血球増加、血小板減少、貧血、白血球減少、プロテインC上昇、血清鉄上昇	
内分泌・代謝系		トリグリセリド上昇、コレステロール上昇	脂質異常	
筋・骨格系		背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋痙縮	
皮膚		ざ瘡	湿疹、発疹、じん麻疹、色素沈着[注1)]	多形紅斑、そう痒症
眼			アレルギー性結膜炎	
その他		浮腫、倦怠感	発熱、CRP上昇、体重増加、膀胱炎、顔面浮腫、ほてり	急性胆のう炎、無力症、多汗、体重減少

注1）長時間太陽光を浴びないように注意すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

◇副作用頻度一覧表

＜本剤の国内臨床試験において報告された副作用（n＝346）＞

試験番号15457と試験番号16114を統合した解析（承認時評価資料）[22)]

大分類 （SOC）	基本語（PT） （MedDRA version 18.0）	副作用発現症例数 （発現症例率%）
全体（何らかの副作用の総発現例数）		231（66.8）
血液及びリンパ系障害		**3（0.9）**
	凝血異常	3（0.9）
心臓障害		**1（0.3）**
	動悸	1（0.3）
耳及び迷路障害		**4（1.2）**
	耳鳴	1（0.3）
	回転性めまい	3（0.9）
眼障害		**3（0.9）**
	結膜出血	1（0.3）
	霧視	1（0.3）
	視力障害	1（0.3）
胃腸障害		**39（11.3）**
	腹部不快感	3（0.9）
	上腹部痛	4（1.2）
	便秘	1（0.3）
	下痢	1（0.3）
	胃炎	1（0.3）
	悪心	35（10.1）
	口腔内不快感	1（0.3）
	口内炎	1（0.3）
	嘔吐	3（0.9）
一般・全身障害及び投与部位の状態		**17（4.9）**
	胸痛	1（0.3）
	疲労	1（0.3）
	倦怠感	4（1.2）
	浮腫	1（0.3）
	末梢性浮腫	7（2.0）
	末梢腫脹	1（0.3）
	発熱	2（0.6）
	口渇	1（0.3）
感染症及び寄生虫症		**2（0.6）**
	胃腸炎	1（0.3）
	麦粒腫	1（0.3）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

大分類 （SOC）	基本語（PT） （MedDRA version 18.0）	副作用発現症例数 （発現症例率%）
臨床検査		**96（27.7）**
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.3）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.3）
	血中フィブリノゲン増加	3（0.9）
	血圧上昇	1（0.3）
	血中トリグリセリド増加	4（1.2）
	凝固検査異常	14（4.0）
	検査結果偽陽性	1（0.3）
	フィブリンDダイマー増加	15（4.3）
	プラスミノーゲン増加	58（16.8）
	血小板数減少	1（0.3）
	血小板数増加	1（0.3）
	プロテインS減少	5（1.4）
	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	23（6.6）
代謝及び栄養障害		**1（0.3）**
	食欲亢進	1（0.3）
筋骨格系及び結合組織障害		**3（0.9）**
	四肢不快感	1（0.3）
	四肢痛	2（0.6）
良性、悪性及び詳細不明の新生物（のう胞及びポリープを含む）		**2（0.6）**
	乳腺線維腺腫	2（0.6）
神経系障害		**32（9.2）**
	自律神経失調	1（0.3）
	平衡障害	1（0.3）
	浮動性めまい	3（0.9）
	頭痛	25（7.2）
	片頭痛	3（0.9）
	傾眠	4（1.2）
精神障害		**2（0.6）**
	不安	1（0.3）
	無感情	1（0.3）
腎及び尿路障害		**1（0.3）**
	頻尿	1（0.3）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

大分類 （SOC）	基本語（PT） （MedDRA version 18.0）	副作用発現症例数 （発現症例率%）
生殖系及び乳房障害		**151（43.6）**
	子宮付属器痛	1（0.3）
	乳房石灰化	1（0.3）
	乳房分泌	1（0.3）
	乳房不快感	3（0.9）
	乳房障害	1（0.3）
	乳房腫瘤	1（0.3）
	乳房痛	5（1.4）
	性器分泌物	1（0.3）
	性器出血	97（28.0）
	月経過多	6（1.7）
	不規則月経	3（0.9）
	不正子宮出血	41（11.8）
	卵巣のう胞	1（0.3）
	子宮出血	2（0.6）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		**4（1.2）**
	呼吸困難	1（0.3）
	口腔咽頭不快感	1（0.3）
	肺塞栓症	1（0.3）
	肺腫瘤	1（0.3）
皮膚及び皮下組織障害		**5（1.4）**
	ざ瘡	1（0.3）
	脱毛症	1（0.3）
	皮下出血	1（0.3）
	発疹	2（0.6）
血管障害		**3（0.9）**
	深部静脈血栓症	2（0.6）
	出血	1（0.3）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

＜ヤーズ配合錠の国内臨床試験において報告された副作用（n＝410）（承認時）＞

試験番号310283と試験番号310284を統合した解析（承認時評価資料）[156)]

大分類 （SOC）	基本語（PT） （MedDRA version 12.0）	副作用発現症例数 （発現症例率%）
全体（何らかの副作用の総発現例数）		371（90.49）
生殖系及び乳房障害		**252（61.46）**
	不正子宮出血	104（25.37）
	性器出血	80（19.51）
	月経痛	77（18.78）
	乳房不快感	17（ 4.15）
	月経過多	17（ 4.15）
	機能性子宮出血	10（ 2.44）
	乳房痛	7（ 1.71）
	線維のう胞性乳腺疾患	6（ 1.46）
	無月経	6（ 1.46）
	乳腺症	5（ 1.22）
	消退出血	5（ 1.22）
	骨盤痛	4（ 0.98）
	子宮頸部上皮異形成	3（ 0.73）
	月経前症候群	3（ 0.73）
	乳房腫瘤	2（ 0.49）
	子宮頸管ポリープ	2（ 0.49）
	外陰腟瘙痒症	2（ 0.49）
	出血性卵巣のう胞	2（ 0.49）
	乳汁分泌	1（ 0.24）
	腟分泌物	1（ 0.24）
	バルトリン腺炎	1（ 0.24）
	子宮内膜増殖症	1（ 0.24）
	卵巣腫大	1（ 0.24）
	乳頭痛	1（ 0.24）
神経系障害		**183（44.63）**
	頭痛	168（40.98）
	傾眠	9（ 2.20）
	浮動性めまい	7（ 1.71）
	感覚鈍麻	6（ 1.46）
	自律神経失調	1（ 0.24）
	意識消失	1（ 0.24）
	前兆を伴う片頭痛	1（ 0.24）
	胸郭出口症候群	1（ 0.24）
	肋間神経痛	1（ 0.24）
	顔面神経麻痺	1（ 0.24）
胃腸障害		**183（44.60）**
	悪心	122（29.76）
	下腹部痛	46（11.22）
	嘔吐	16（ 3.90）
	腹部不快感	12（ 2.93）
	便秘	12（ 2.93）

大分類 （SOC）	基本語（PT） （MedDRA version 12.0）	副作用発現症例数 （発現症例率%）
	下痢	12（2.93）
	胃炎	7（1.71）
	口内炎	7（1.71）
	腹痛	6（1.46）
	上腹部痛	6（1.46）
	腹部膨満	3（0.73）
	齲歯	2（0.49）
	消化不良	1（0.24）
	急性腹症	1（0.24）
	胃潰瘍	1（0.24）
	萎縮性胃炎	1（0.24）
	歯周炎	1（0.24）
	肛門周囲痛	1（0.24）
	歯痛	1（0.24）
	口の感覚鈍麻	1（0.24）
眼障害		**6（1.46）**
	アレルギー性結膜炎	2（0.49）
	眼乾燥	1（0.24）
	点状角膜炎	1（0.24）
	強膜炎	1（0.24）
	眼瘙痒症	1（0.24）
	アレルギー性角膜炎	1（0.24）
皮膚及び皮下組織障害		**38（9.27）**
	ざ瘡	12（2.93）
	湿疹	7（1.71）
	じん麻疹	6（1.46）
	色素沈着	5（1.22）
	発疹	4（0.98）
	アレルギー性皮膚炎	1（0.24）
	接触性皮膚炎	1（0.24）
	皮膚乾燥	1（0.24）
	皮下出血	1（0.24）
	脂漏性皮膚炎	1（0.24）
感染症及び寄生虫症		**38（9.27）**
	外陰部腟カンジダ症	7（1.71）
	鼻咽頭炎	7（1.71）
	胃腸炎	5（1.22）
	膀胱炎	3（0.73）
	気管支炎	3（0.73）
	腟感染	2（0.49）
	細菌性胃腸炎	2（0.49）
	急性副鼻腔炎	1（0.24）
	子宮頸管炎	1（0.24）
	蓄膿	1（0.24）
	せつ	1（0.24）

大分類 （SOC）	基本語（PT） （MedDRA version 12.0）	副作用発現症例数 （発現症例率%）
	陰部ヘルペス	1（0.24）
	麦粒腫	1（0.24）
	中耳炎	1（0.24）
	耳下腺炎	1（0.24）
	骨盤内炎症性疾患	1（0.24）
	咽頭炎	1（0.24）
	鼻炎	1（0.24）
	副鼻腔炎	1（0.24）
	扁桃炎	1（0.24）
	トリコモナス性外陰部腟炎	1（0.24）
	細菌性腟炎	1（0.24）
	口腔ヘルペス	1（0.24）
	ウイルス性結膜炎	1（0.24）
全身障害及び投与局所様態		**34（8.29）**
	倦怠感	15（3.66）
	末梢性浮腫	12（2.93）
	発熱	4（0.98）
	顔面浮腫	2（0.49）
	浮腫	2（0.49）
	口渇	2（0.49）
	胸部不快感	1（0.24）
	胸痛	1（0.24）
	異常感	1（0.24）
精神障害		**18（4.39）**
	不眠症	9（2.20）
	抑うつ気分	2（0.49）
	うつ病	2（0.49）
	気力低下	2（0.49）
	リビドー減退	1（0.24）
	不快気分	1（0.24）
	感情不安定	1（0.24）
筋骨格系及び結合組織障害		**17（4.15）**
	背部痛	10（2.44）
	四肢痛	2（0.49）
	筋骨格硬直	2（0.49）
	筋痙縮	1（0.24）
	関節石灰化	1（0.24）
	腱炎	1（0.24）
	関節痛	1（0.24）
	顎関節症候群	1（0.24）
良性，悪性及び詳細不明の新生物（のう胞及びポリープを含む）		**17（4.15）**
	乳腺線維腺腫	7（1.71）
	子宮平滑筋腫	5（1.22）
	卵巣嚢腫	2（0.49）
	子宮内膜癌	1（0.24）

大分類 （SOC）	基本語（PT） （MedDRA version 12.0）	副作用発現症例数 （発現症例率%）
	皮膚乳頭腫	1（0.24）
	卵巣胚細胞良性奇形腫	1（0.24）
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		**10（2.44）**
	アレルギー性鼻炎	4（0.98）
	喘息	2（0.49）
	口腔咽頭痛	2（0.49）
	上気道の炎症	1（0.24）
	季節性鼻炎	1（0.24）
耳及び迷路障害		**8（1.95）**
	回転性めまい	5（1.22）
	耳鳴	2（0.49）
	耳管開放	1（0.24）
血液及びリンパ系障害		**7（1.71）**
	鉄欠乏性貧血	4（0.98）
	貧血	3（0.73）
血管障害		**5（1.22）**
	高血圧	2（0.49）
	ほてり	1（0.24）
	起立性低血圧	1（0.24）
	表在性血栓性静脈炎	1（0.24）
心臓障害		**3（0.73）**
	動悸	2（0.49）
	不整脈	1（0.24）
肝胆道系障害		**1（0.24）**
	胆石症	1（0.24）
	脂肪肝	1（0.24）
傷害，中毒及び処置合併症		**1（0.24）**
	処置による疼痛	1（0.24）
代謝及び栄養障害		**2（0.49）**
	食欲亢進	1（0.24）
	食欲減退	1（0.24）
内分泌障害		**1（0.24）**
	甲状腺機能低下症	1（0.24）
免疫系障害		**1（0.24）**
	季節性アレルギー	1（0.24）
臨床検査		**183（44.63）**
	凝固検査異常	83（20.24）
	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇	35（8.54）
	トリグリセリド上昇	22（5.37）
	プラスミノーゲン上昇	21（5.12）
	プロテインS低下	12（2.93）
	コレステロール上昇	9（2.20）
	血清鉄低下	8（1.95）
	フィブリノゲン上昇	7（1.71）

大分類 （SOC）	基本語（PT） （MedDRA version 12.0）	副作用発現症例数 （発現症例率%）
	フィブリン D ダイマー上昇	7（1.71）
	プロトロンビン時間短縮	7（1.71）
	CRP 上昇	5（1.22）
	体重増加	5（1.22）
	尿中蛋白陽性	5（1.22）
	白血球増加	4（0.98）
	白血球減少	3（0.73）
	脂質異常	3（0.73）
	CA125 上昇	3（0.73）
	細胞診異常	3（0.73）
	肝機能検査異常	3（0.73）
	Al-P 低下	3（0.73）
	血清鉄上昇	2（0.49）
	血小板減少	2（0.49）
	プロテイン C 上昇	2（0.49）
	γ-GTP 上昇	2（0.49）
	ALT（GPT）上昇	1（0.24）
	AST（GOT）上昇	1（0.24）
	コレステロール低下	1（0.24）
	LDH 増加	1（0.24）
	血中カリウム上昇	1（0.24）
	トリグリセリド低下	1（0.24）
	血中尿素減少	1（0.24）
	体温上昇	1（0.24）
	HDL 低下	1（0.24）
	HDL 上昇	1（0.24）
	血清総蛋白減少	1（0.24）
	赤血球減少	1（0.24）
	リン値低下	1（0.24）
	リン値上昇	1（0.24）
	アンチトロンビンⅢ減少	1（0.24）
	血小板増加	1（0.24）
	ウロビリン尿	1（0.24）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

＜本剤の一般使用成績調査で報告された副作用（n＝652）＞

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	652
副作用等の発現症例数	125
副作用等の発現割合	19.17%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）
感染症および寄生虫症	6（0.92%）
膀胱炎	1（0.15%）
陰部ヘルペス	1（0.15%）
外陰部腟カンジダ症	3（0.46%）
細菌性外陰腟炎	1（0.15%）
血液およびリンパ系障害	1（0.15%）
貧血	1（0.15%）
代謝および栄養障害	1（0.15%）
高脂血症	1（0.15%）
精神障害	5（0.77%）
うつ病	2（0.31%）
易刺激性	1（0.15%）
リビドー減退	1（0.15%）
無為	1（0.15%）
感情不安定	1（0.15%）
神経系障害	19（2.91%）
浮動性めまい	3（0.46%）
頭痛	12（1.84%）
片頭痛	3（0.46%）
前兆を伴う片頭痛	2（0.31%）
傾眠	1（0.15%）
前兆を伴わない片頭痛	1（0.15%）
眼障害	4（0.61%）
眼瞼浮腫	1（0.15%）
閃輝暗点	3（0.46%）
耳および迷路障害	1（0.15%）
耳鳴	1（0.15%）
血管障害	4（0.61%）
高血圧	1（0.15%）
血栓症	1（0.15%）
深部静脈血栓症	1（0.15%）
ほてり	1（0.15%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（0.31%）
呼吸困難	1（0.15%）
肺塞栓症	1（0.15%）
胃腸障害	24（3.68%）
腹痛	2（0.31%）
下腹部痛	3（0.46%）
上腹部痛	2（0.31%）
便秘	3（0.46%）
下痢	3（0.46%）
悪心	14（2.15%）
嘔吐	2（0.31%）

	製造販売後調査等の状況
肝胆道系障害	1（0.15%）
薬物性肝障害	1（0.15%）
皮膚および皮下組織障害	4（0.61%）
皮膚乾燥	1（0.15%）
湿疹	1（0.15%）
発疹	1（0.15%）
蕁麻疹	1（0.15%）
筋骨格系および結合組織障害	6（0.92%）
背部痛	1（0.15%）
四肢痛	4（0.61%）
筋骨格硬直	1（0.15%）
生殖系および乳房障害	68（10.43%）
乳房痛	1（0.15%）
月経困難症	5（0.77%）
性交困難	1（0.15%）
子宮内膜症	2（0.31%）
月経中間期出血	55（8.44%）
骨盤痛	4（0.61%）
月経前症候群	1（0.15%）
陰部そう痒症	1（0.15%）
腟分泌物	2（0.31%）
消退出血	2（0.31%）
乳房不快感	4（0.61%）
性器出血	1（0.15%）
一般・全身障害および投与部位の状態	8（1.23%）
異常感	2（0.31%）
倦怠感	2（0.31%）
浮腫	1（0.15%）
発熱	2（0.31%）
末梢腫脹	1（0.15%）
臨床検査	9（1.38%）
フィブリンDダイマー増加	2（0.31%）
肝機能検査異常	1（0.15%）
プロトロンビン時間短縮	1（0.15%）
子宮頚部スミア異常	1（0.15%）
体重増加	2（0.31%）
血中アルカリホスファターゼ減少	1（0.15%）
肝酵素上昇	1（0.15%）

MedDRA version 24.0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清タンパク(コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等)の増加により、総コルチゾール、総T_3、総T_4の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

［コルチゾール］

エチニルエストラジオール（EE）は、総コルチゾールを有意に増加させることが知られている。これはエストロゲンが肝臓でのコルチコイド結合型グロブリン（CBG）の合成を促進し、この上昇した CBG にコルチゾールが結合し、総コルチゾールが有意に上昇するためと考えられている[157]。しかしながら、結合型コルチゾールは生理活性を示さないと考えられており、エストロゲンが高値を示す妊娠時にも総コルチゾールの上昇が認められている[158]。

［T_3、T_4：甲状腺機能］

甲状腺ホルモンである総 T_3及び総 T_4についても、コルチゾールと同様に EE の作用により有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのサイロキシン結合型グロブリン（TBG）の合成が促進され、結合型 T_3ならびに T_4が有意に上昇するためで、これらの上昇に関しても、コルチゾールと同様、妊娠時に認められている[159]。

以上のことから総コルチゾール、総 T_3、総 T_4については、検査値の変動はみられるものの特に臨床上問題はないと考えられる。しかし、臨床検査を実施する場合には、この変化を認識しておく必要があると考えられる。

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】

PTP シートの誤飲対策の為に設定している。

患者が PTP シートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載している。なお、本剤の PTP シートは、服用遵守をサポートするため服用順序や開始日を記録できる紙で包まれており、切り離される可能性は少ないものの、一般の PTP 包装製剤と同様の注意を記載した。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、 類薬(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、3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊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。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊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。

外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤と同一成分・含量の製剤の静脈血栓症の発現率は10,000婦人年当たり7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬(レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤)と同等であることが報告されている。なお、外国での少数例又は後ろ向きの疫学調査において、結果の評価は確立していないが、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030㎎製剤の服用者での静脈血栓症のリスクは、類薬(レボノルゲストレルを含有する経口避妊剤)の服用者より高かったとの報告もある。

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

また、本剤は既存の経口避妊剤とは黄体ホルモン成分が異なることから、本剤と同一成分であり、エチニルエストラジオール含量が0.030 mgと異なる製剤（Yasmin；本邦未承認、28日周期処方）、及び本剤と同一成分・含量の製剤（YAZ；本邦ではヤーズ配合錠として承認、28 日周期処方）についての疫学調査の文献報告及び大規模市販後調査より得られた報告から、静脈血栓症のリスクについて記載した。

WHO は経口避妊剤を服用している女性は経口避妊剤を服用していない女性と比較すると、静脈血栓症のリスクは欧州で 3.53 倍、発展途上国では 3.25 倍と報告している[73]が、4.0 倍との報告もある[74]。また、欧州規制当局の医薬品委員会（CPMP、現CHMP）は第三世代の経口避妊剤を投与した際の静脈血栓症を評価した結果「経口避妊剤を初めて服用する最初の 1 年間の静脈血栓症のリスクが最も高い」と報告している[160]。さらに、Yasmin の外国での大規模市販後調査では、静脈血栓症のリスクは初めて経口避妊剤の服用を開始した場合と同様に、4 週間以上の服用中断後に再開又は他の経口避妊剤へ切り替えた場合でも認められ、いずれの場合でもそのリスクは服用開始後 3 ヵ月間が特に高かったとの報告がある[161]。

YAZ の外国での大規模市販後調査の 2 年以上の追跡調査では、静脈血栓症の発現率は 10,000 婦人年当たり 7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）と同等であることが報告されている[162]。一方、Yasmin の外国での疫学調査（ケース・コントロール研究[163]及び後ろ向きコホート研究[164]）では、Yasmin 使用者の静脈血栓症の発症率は、レボノルゲストレルを含有する経口避妊剤よりも高く、第三世代経口避妊剤よりも低いと報告されている。YAZ の米国添付文書の「WARNINGS AND PRECAUTION」の項には、Yasmin の疫学研究[115,163-170]を引用する形で、ドロスピレノン配合経口避妊剤の VTE リスクは、レボノルゲストレルや他のプロゲスチンを配合する経口避妊剤に比べて増加しないという報告から 3 倍増加するという報告まで様々である、と記載されている。

血栓症については「Ⅷ.1.警告内容とその理由」（P.72）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.2 外国での疫学調査の結果、類薬(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。

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

［乳癌］

25 ヵ国で行われた経口避妊剤服用者を対象とした疫学調査の結果、経口避妊剤を服用している女性で乳癌が診断される可能性は、服用したことのない女性に比較して 1.24 倍であると報告されている[171]。また、経口避妊剤を服用中止後、乳癌になる可能性は、中止後 1～4 年で 1.16 倍、5～9 年で 1.07 倍、10 年以降で 1.01 倍であり、経口避妊剤を服用しているときに比較して、服用を中止すると低くなっている[171]。

［子宮頸癌］

外国での疫学調査において、経口避妊剤を服用したことのある女性は経口避妊剤を服用したことがない女性と比較すると、子宮頸癌の発症リスクは 1.3～2.1 倍であると推定される[172-175]。なお、子宮頸癌の発症リスクは、ヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある[176,177]。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.3 外国で、類薬(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。

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

［良性肝腫瘍］

外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇する（1 年以下の服用者を 1.0 とすると、1～3 年の服用で 1.3、3～5 年の服用で 2.5）との報告がある[96]。また、経口避妊剤を長期間（2 年以上）服用した場合の良性肝腫瘍の発生頻度は 10万人当たり 3.4 人と推定されるとの報告がある[178,179]。本症は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いが、肝腫大、右季肋部痛を訴えるケースもある。また、この疾患の特徴として、腫瘍が破裂して腹腔内出血を来すことがあるので十分な注意が必要である[180]。

［悪性肝腫瘍］

外国での疫学調査の結果、7 年までの経口避妊剤の服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められていないが、8 年以上の服用者では悪性肝腫瘍の発生率が増加すると報告されている[97,181]。しかしながら、米国において肝癌は極めて稀であり、経口避妊剤服用者における肝癌の発症率は100 万人当たり 1 人に満たないと報告されている[178]。

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.13」（P.77）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.4 外国で、類薬(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)があらわれたとの報告がある。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。

［全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化］
外国において、経口避妊剤服用者で SLE が悪化したとの報告がある[182]。SLE は代表的な自己免疫疾患の一つで、その発症原因は不明であるが、20～30 歳以上の女性で多いことから、発症に女性ホルモンの関与が考えられている。なお、抗リン脂質抗体は SLE 患者の多くでみられている。

［アナフィラキシー］
外国において、経口避妊剤服用者でアナフィラキシーの発現が報告されている。アナフィラキシーはどのような薬剤でも発現する可能性があることから、一般的な注意喚起として「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.1」（P.72）に「本剤の成分に対し過敏症素因のある患者」を記載している。

［溶血性尿毒症症候群（HUS）］
経口避妊剤との関連性は明らかではないが、外国において、経口避妊剤服用者で HUS が発症した例が報告されている[183]。HUS は血栓性微小血管障害に分類される極めて稀な症候群である。

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.5 外国で、類薬(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。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
性ホルモンが角膜厚に及ぼす影響を検討した結果、性周期に伴い、ある一定の変化がみられる群と変化のみられない群に分かれ、変化がみられる群では排卵前期にほぼ一定の角膜厚を示したが、排卵後数日間、角膜厚は増大し、月経開始日では減少する傾向を示した。この結果より、性ホルモンが角膜厚に影響を与えることが示唆されている[184]。

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.6 調節卵巣刺激の前周期に低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤を投与した場合の生産率や継続妊娠率は、投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある[6]。
［5.参照］

【解説】
コクランレビュー[6]で、GnRH アンタゴニスト法による調節卵巣刺激の前周期に低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤を投与した無作為化比較臨床試験6試験でのメタアナリシスでは、投与しなかった場合に比べ、生産率及び継続妊娠率が低かったと報告されていることから設定した。

(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（P.54-59）参照

(2) 安全性薬理試験

以下に結果の概略を示す。

表Ⅸ-1　安全性薬理試験結果の概要

＊EE：エチニルエストラジオール

試験項目		動物種 (例数/群)	投与 経路	DRSP/EE*投与量	試験成績
中枢神経系[185]	一般症状及び行動	雌マウス (3)	p.o.	200/2、400/4、 800 mg/8 mg/kg	DRSP/EE＞400 mg/4 mg/kgで一過性の自発運動量の低下、歩行異常及び眼球突出
	自発運動量	雌マウス (12)	p.o.	6.25/0.0625、 25/0.25、 100 mg/1 mg/kg	DRSP/EE 100 mg/1 mg/kgで自発運動量の有意な低下（$p<0.05$ vs溶媒投与群、Tukey検定）
	ヘキソバルビタール 麻酔時間	雌マウス (10)	p.o.	6.25/0.0625、 25/0.25、 100 mg/1 mg/kg	DRSP/EE 100 mg/1 mg/kgで麻酔時間の有意な延長（$p<0.05$ vs溶媒投与群、Dunnett検定）
	強直性及び 間代性痙攣	雌マウス (7)	p.o.	10/0.1 mg、100/1 mg/kg	影響なし
	ペンテトラゾール 誘発痙攣	雌マウス (7)	p.o.	10/0.1 mg、100/1 mg/kg	影響なし
	p-フェニルキノン 誘発ライジング数	雌マウス (8)	p.o.	6.25/0.0625、 25/0.25、 100 mg/1 mg/kg	DRSP/EE 100 mg/1 mg/kgでライジング数の減少傾向
	正常体温	雌マウス (8)	p.o.	6.25/0.0625、 25/0.25、 100 mg/1 mg/kg	DRSP/EE 100 mg/1 mg/kgで有意な体温下降（$p<0.05$ vs 溶媒投与群、Tukey検定）
心血管系及び 呼吸器系[186]		雌ウサギ (8)	i.v.	60/0.6、 600 μg/6 μg/kg	DRSP/EE 60 μg/0.6 μg/kgで心電図QRS間隔を有意に短縮（$p<0.05$ vs溶媒投与群、分散分析）DRSP/EE 600 μg/0.6 μg/kgでは心臓パラメータに影響なし
					呼吸機能に影響なし
自律神経系[187]		雌ウサギ (8)	i.v.	60/0.6、 600 μg/6 μg/kg	DRSP/EE 600 μg/6 μg/kgで子宮内圧及び子宮運動の亢進
胃腸管輸送能[188]		雌マウス (8)	p.o.	10/0.1、100 mg/1 mg/kg	影響なし
腎機能[189]		雌ラット (7)	p.o.	10/0.1、100 mg/1 mg/kg	DRSP/EE 10 mg/0.1 mg/kgで尿量,尿中Na^+、Na^+/K^+比の増加,尿中クレアチニン濃度及びK^+排泄量の減少、 100 mg/1 mg/kgでCl^-排泄量及び血中尿素窒素（BUN）の減少

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

①DRSPの抗アンドロゲン作用（*in vitro*）[190]〔参考情報〕

ステロイドホルモン受容体を発現しないミドリザル腎細胞（CV1細胞）に、ラットアンドロゲン受容体（rAR）遺伝子、並びにrARにより発現が制御されるレポーター遺伝子としてクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（CAT）遺伝子を導入し、CAT活性を測定することによりアンドロゲン受容体を介した遺伝子転写活性を定量した。DRSPのアンドロゲン作用を合成アンドロゲンであるR1881と、また抗アンドロゲン作用を酢酸シプロテロン（CPA）とそれぞれ比較した。CV1細胞にR1881（0.1～1,000 nmol/L）を添加すると、レポーター遺伝子の発現（CAT活性の上昇）が認められ、その発現はリガンド濃度約10 nmol/Lで最大になった。DRSP（0.1～1,000 nmol/L）の添加ではCAT活性の誘導が認められず、DRSPはアンドロゲン作用を有さない事が示唆された。一方、DRSPはR1881（0.5 nmol/L）によるレポーター遺伝子発現を濃度依存的に阻害（50%抑制濃度IC_{50}：約200 nmol/L）したことから、DRSPは抗アンドロゲン作用を有すると考えられた。DRSPの抗アンドロゲン作用は、CPA（IC_{50}：約30 nmol/L）に比して弱かった。

②精巣摘出ラットにおける精嚢及び前立腺重量に及ぼすDRSPの影響（抗アンドロゲン作用）[191]〔参考情報〕

雄ラット（6～12匹/群）の精巣摘出8日目から、各用量のDRSP又はCPAを1日1回7日間反復経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン0.10 mg/日を1日1回7日間反復皮下投与した。DRSPはプロピオン酸テストステロンによる精嚢及び前立腺の重量増加を用量依存的に抑制した。

表Ⅸ-2　精巣摘出ラットにおける精嚢及び前立腺重量に及ぼすDRSPの影響（経口投与）

治療群（mg/動物/日）		精嚢重量（mg/100 g・BW）	抑制率（%）	信頼区間 5%下方	信頼区間 5%上方
精巣非摘出群		40.1±11.5（6）	－	－	－
溶媒投与群		5.8±0.8（12）	－	－	－
プロピオン酸テストステロン群		42.5±7.5（12）	－	－	－
DRSP	0.1	41.0±6.5（6）	-4.2	-19.8	13.1
	0.3	37.0±10.7（6）	-15.1	-30.4	1.5
	1	33.1±3.0（6）	-25.6*	-40.7	-9.6
	3	25.1±8.1（6）	-47.5*	-62.6	-32.2
	10	13.2±2.4（6）	-79.8*	-97.2	-63.4
CPA	0.1	33.1±8.1（6）	-25.7*	-40.8	-9.7
	0.3	24.6±7.5（6）	-48.7*	-63.9	-33.5
	1	14.8±4.7（6）	-75.5*	-91.5	-60.4
	3	13.2±4.4（6）	-80.0*	-96.3	-64.8
	10	8.1±1.2（6）	-93.8*	-111.0	-78.3
治療群（mg/動物/日）		前立腺重量（mg/100 g・BW）	抑制率（%）	信頼区間 5%下方	信頼区間 5%上方
精巣非摘出群		46.1±7.6（6）	－	－	－
溶媒投与群		6.6±1.0（12）	－	－	－
プロピオン酸テストステロン群		36.1±9.6（12）	－	－	－

表Ⅸ-2　精巣摘出ラットにおける精嚢及び前立腺重量に及ぼすDRSPの影響（経口投与）（続き）

治療群（mg/動物/日）		精嚢重量（mg/100 g・BW）	抑制率（%）	信頼区間 5%下方	信頼区間 5%上方
DRSP	0.1	31.1±4.6（6）	-17.0	-33.5	1.0
	0.3	29.5±6.2（6）	-22.2*	-38.6	-4.5
	1	25.5±7.5（6）	-35.7*	-52.0	-18.7
	3	18.5±5.3（6）	-59.6*	-76.3	-43.2
	10	14.1±2.2（6）	-74.5*	-92.0	-58.1
CPA	0.1	23.2±3.8（6）	-43.7*	-60.1	-27.0
	0.3	21.1±3.4（6）	-50.9*	-67.5	-34.4
	1	14.8±3.4（6）	-72.1*	-89.4	-55.7
	3	12.1±2.3（6）	-81.3*	-99.2	-64.8
	10	10.5±2.6（6）	-87.0*	-105.2	-70.4

平均値±SD　（　）：n数
＊有意な抑制（vsプロピオン酸テストステロン群、Fieller's theorem）
プロピオン酸テストステロン群は0.1 mg/日（皮下投与）及び溶媒を経口投与した。
CPA：酢酸シプロテロン

③ラット結腸遠位部におけるNa輸送に及ぼすDRSPの影響（抗ミネラルコルチコイド作用）（*in vitro*）[192]〔参考情報〕

ラットの摘出結腸上皮を用いて起電性Na輸送を電気生理学的に測定したところ、DRSPはアルドステロンによるNa輸送を抑制した（p＝0.05、vs アルドステロン、Dunnett検定）。

表Ⅸ-3　ラット結腸遠位部におけるNa 輸送に及ぼすDRSPの影響

ステロイド濃度	10^{-9} mol/L	10^{-8} mol/L	10^{-7} mol/L
アルドステロン10^{-9} mol/L	5.32±0.39(60)	－	－
DRSP＋アルドステロン10^{-9} mol/L	－	2.13±0.72(8)*	0.03±0.06(8)*
スピロノラクトン＋アルドステロン10^{-9} mol/L	－	5.18±0.92(8)*	0.39±0.18(9)*
プロゲステロン＋アルドステロン10^{-9} mol/L	－	6.01±0.61(8)	2.41±0.71(8)*

平均値±SE、（　）：n数
＊p＝0.05（vs アルドステロン、Dunnett検定）

④副腎摘出ラットにおけるDRSPの経口投与によるNa^+排泄に及ぼす影響（抗ミネラルコルチコイド作用）[193]〔参考情報〕

副腎摘出ラットにアルドステロンを静脈内投与すると、尿中Na^+排泄量が減少し（Na貯留作用）、尿中K^+排泄量が増加する。スピロノラクトンなど抗ミネラルコルチコイド作用を有する薬剤は、この外因性アルドステロンによるNa貯留作用及びK排泄作用に拮抗する。DRSPの抗ミネラルコルチコイド作用を尿中Na^+/K^+比を指標として検討した。

DRSP 0.25～1 mg/動物（およそ1.67～6.7 mg/kgに相当）の経口投与により尿中Na^+/K^+比の低下が抑制され、スピロノラクトン1～4 mg/動物（およそ6.7～26.7 mg/kgに相当）に比して強い抗ミネラルコルチコイド作用（アルドステロン拮抗作用）が認められた。DRSP 2及び4 mg/動物（およそ13.3及び26.7 mg/kgに相当）では作用の頭打ちが認められた。

⑤その他の薬理作用[194]〔参考情報〕

ドロスピレノン（DRSP）はラットの副腎及び胸腺重量に影響を及ぼさず、グルココルチコイド作用並びに抗グルココルチコイド作用を示さなかった。また、DRSPはラットの膣上皮に対しエストロゲン作用（膣上皮の角化）を示さなかった。加えて、DRSPはovx（卵巣摘出）によるラット海綿骨骨密度の減少に影響を及ぼさず、エストラジオール（E2）による骨保護作用に対しても影響を及ぼさなかった。DRSPは肝臓におけるエストロゲン作用の指標である血清アンジオテンシノーゲン濃度、及び下垂体に対する作用を反映する血清インシュリン様成長因子（insulin-like growth factor-1：IGF-1）濃度に影響を及ぼさなかった。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[195]

1群5例の雌ラットに、DRSP/EE配合剤247.5/2.5、495.0/5.0、990.1/9.9及び1,980.2 mg/19.8 mg/kgを単回経口投与したとき、死亡はいずれの用量においても認められず、本試験におけるDRSP/EE配合剤の最大非致死量は、1,980.2 mg/19.8 mg/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験[196]

14週間反復投与

1群30例の雌マウスにDRSP/EE配合剤（3/0.03、10/0.1、30 mg/0.3 mg/kg/日）を14週間反復経口投与すると、血液学的パラメータ並びに肝臓、骨組織及び内分泌器官の重量及び組織所見に被験物質の影響が認められた。1群20例の雌ラットにDRSP/EE配合剤（1/0.01、3/0.03、10 mg/0.1 mg/kg/日）を14週間反復経口投与すると、エストロゲン作用とプロゲステロン作用の拮抗を示唆する所見（体重増加及び摂餌量のDRSP及びEE単剤での相反する変化の消失）が認められた。併用においてのみ、又は併用により顕著であった所見として、流涎、血清尿素窒素の軽度増加及び下垂体重量の減少が認められた。

52～53週間反復投与

1群20例の雌ラットにDRSP/EE配合剤（0.3/0.003、3/0.03、10 mg/0.1 mg/kg/日）を52～53週間反復経口投与すると、認められた所見はラット14週間反復投与とほぼ共通していた。

53～54週間反復投与

1群5例の雌サルにDRSP/EE配合剤（0.3/0.03、3/0.3、10 mg/1 mg/kg/日）を53～54週間反復経口投与し、その影響をDRSP又はEE単剤投与と比較した。エストロゲン作用又はプロゲステロン作用による変化として、内分泌標的器官の器官重量及び組織学的変化、血液凝固パラメータの変動が認められた。両剤の拮抗作用によると思われる所見が、主に赤血球パラメータ（EEによる赤血球パラメータ抑制の消失など）及び肝ミクロソーム（EEによるチトクロームP450量増加の消失）に認められた。両剤の相乗的な影響として、乳腺組織に対する刺激作用の増強、子宮及び下垂体重量増加の増幅が認められた。また、単剤投与ではみられずDRSP/EE配合剤投与によりみられた所見は、乳頭の赤色化、尿糖、尿中カリウム排泄量増加、血清グルコース増加、N-脱メチル化酵素誘導、組織学的変化を伴わない軽微な肝臓重量増加であった。これらの変化は、プロゲストーゲン及びエストロゲンの内分泌標的器官の変化であるか、DRSPの炭水化物代謝作用や抗ミネラルコルチコイド作用により説明できるものであり、併用投与による新たな毒性を示唆するものではなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験（マウス、*in vitro*）

復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験あるいは小核試験の結果、DRSPに変異原性は認められなかった[197]。また、EEについて同様の試験を行ったところ、染色体異常試験においてEEは倍数性細胞を誘発したが、復帰突然変異試験及び小核試験では変異原性は認められなかった[198]。

(4) がん原性試験

がん原性試験（マウス、ラット）[199]

1群55例の雌マウスにDRSP/EE配合剤（1/0.01、3/0.03、10 mg/0.1 mg/kg/日）を104週間反復強制経口投与すると、全ての用量で下垂体腺腫、低及び中用量で乳腺腫瘍、中用量で子宮腺癌の発現頻度が増加し、DRSP/EE配合剤の腫瘍誘発作用がみられた。EE単剤投与群にも質的に同様の腫瘍発現パターンが認められ、DRSP単剤投与では腫瘍誘発性はみられなかったことから、マウスにおけるDRSP/EE配合剤の腫瘍誘発性はエストロゲン成分であるEEによるものと考えられた。

1群55例の雌ラットにDRSP/EE配合剤（0.3/0.003、3/0.03、10 mg/0.1 mg/kg/日）を106～110週間反復強制経口投与すると、高用量で肝細胞腺腫、中用量以上で肝臓腫瘍全体（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発現頻度が増加した。EE単剤投与群でも同様の肝臓腫瘍誘発が認められた。したがって、肝臓におけるこの影響はDRSP/EE配合剤のエストロゲン成分であるEEの作用によるものと考えられた。また配合剤の低用量群では対照群に比し子宮内膜腺癌の発現頻度が減少した。高用量の併用では子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌はみられず、子宮腫瘍の発現頻度は対照群より低かった。一方、EE単剤投与群の中用量以上では子宮の腫瘍発現率が増加した。これは、配合剤投与群では子宮に対するEEのエストロゲン作用がDRSPにより制御されたことを示すものと考えられた。また、EE単剤の高用量投与により乳腺癌の発現率が増加したが、この影響も配合剤投与群ではDRSPとの併用により消失した。

(5) 生殖発生毒性試験[200]

ラット交配前投与試験

1群25例の雌ラットへの交配前6週間のDRSP/EE配合剤経口投与により、いずれの用量（DRSP/EE 5/0.05、15/0.15、45 mg/0.45 mg/kg/日）においても投与期間中の性周期に障害が生じた。中用量以上では交配開始から受精までの平均日数が増加し、一過性の妊孕性低下が認められた。さらに、高用量では胎児数及び胎児重量がわずかに減少したが、催奇形性は認められなかった。

ラット妊娠初期投与試験

1群25例の雌ラットへの妊娠初期の着床（妊娠0～6日）までのDRSP/EE配合剤経口投与により、中用量（DRSP/EE 3 mg/0.03 mg/kg/日）以上で着床前・着床後吸収胚数の増加が認められた。

ラット胚・胎児毒性試験

1群25例の雌ラットへの妊娠6～17日までのDRSP/EE配合剤投与により、低用量（DRSP/EE 1 mg/0.01 mg/kg/日）以上で、母体毒性（体重及び摂餌量減少）が認められた。中用量（3 mg/0.03 mg/kg/日）以上で胎児の骨変異（波状肋骨）の増加、高用量（10 mg/0.1 mg/kg/日）で胎児の骨の発育遅滞、吸収胚数増加（特に早期吸収胚）、生存胎児数の減少が認められた。胎児の奇形発現及び生殖器分化への影響は認められなかった。

ラット妊娠後期投与試験

1群16例の妊娠後期（妊娠14～21日）雌ラットにDRSP/EE配合剤を経口投与により、低用量（DRSP/EE 5 mg/0.05 mg/kg/日）以上でEEの影響と考えられる胚・胎児毒性（胎児体重減少）及び雌胎児の雄化が認められた。一方でDRSPの抗アンドロゲン作用によると考えられる雄胎児の雌化が、中用量（15 mg/0.15 mg/kg/日）以上で認められた。

サル胚・胎児毒性試験

1群12例の妊娠サルにおいてDRSP/EE配合剤経口投与による胚・胎児毒性及び催奇形性を検討した。投与期間は妊娠20～90日で、主要器官形成期間及び外生殖器分化期間に及んだ。低用量（DRSP/EE 1 mg/0.01 mg/kg/日）以上で流産が用量依存的に増加した。高用量（10 mg/0.1 mg/kg/日）では検査可能な胎児数が少なかったものの、いずれの用量でも催奇形性は認められなかった。

ラット出生前/出生後投与試験

DRSP/EE配合剤経口投与によるラット出生前/出生後投与試験（35例/群）において、低用量（5 mg/0.05 mg/kg/日）以上で母体毒性（体重増加抑制）に加えF1出生仔の生存率低下及び生後発達遅滞が認められた。また、高用量（45 mg/0.45 mg/kg/日）にのみ、F1ラットの受胎能低下が認められた。

＜毒性に関する情報＞

ベータデクス（β-シクロデキストリン；β-CD）

β-CDはα1,4結合した七炭糖からなる環状オリゴ糖で、薬剤の安定性、溶解性、バイオアベイラビリティなどを改善する為に製剤学分野で広く使われている[201]。β-CDは小腸ではほとんど加水分解されず[202]、そのまま消化管吸収されることはほとんどないが[201]、結腸で微生物叢によってグルコース及びマルトオリゴ糖に加水分解され、さらに結腸の嫌気性微生物によって発酵され短鎖脂肪酸及び腸内ガスになる[203,204]。本剤投与を介してのβ-CDの1日摂取量（約0.003 mg/kg/日）は、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）が推奨する最大1日摂取許容量（5mg/kg/日）[205]の約1/1600である。文献に基づく安全性評価より、β-CDに特記すべき毒性は認められなかった。

(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：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

２．有効期間

有効期間　36ヵ月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

「Ⅷ.安全性（注意事項等情報）に関する項目 11. 適用上の注意」（P.109参照）

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり（日本語版・英語版）：あり

その他の患者向け資材

ヤーズフレックス配合錠患者携帯カード

ヤーズフレックス配合錠を服用される方へ　等

（バイエル薬品医療関係者向けポータル「バイエルファーマナビ」

https://pharma-navi.bayer.jpの「婦人科領域」より「ヤーズフレックス」をご選択ください。

さらに「診療サポートツール」をご選択いただくと各種資材を閲覧いただけます。）

６．同一成分・同効薬

ヤーズ配合錠*（月経困難症）

＊ヤーズフレックス配合錠と同一成分・同効薬であり、一般名も同一であるが、承認されている効能又は効果、用法及び用量、ならびに1シートの錠剤構成が異なる製剤

７．国際誕生年月日

2012 年 2 月 28 日（オーストラリア）

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

承認年月日：2016 年 12 月 19 日

承 認 番 号：22800AMX00728000

薬価収載年月日：2017 年 2 月 15 日

販売開始年月日：2017 年 4 月 21 日

X. 管理的事項に関する項目

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

用法用量の追加：2019 年 5 月 15 日

追加された用法及び用量：

適応：〈月経困難症〉のみ

1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。
以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

効能追加及び用法用量の追加：2022年3月11日

追加された効能又は効果：生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

追加された用法及び用量：1日1錠を、通常、14～28日間連続経口投与する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2022 年9月7日

再審査対象の効能又は効果：「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」及び「月経困難症」

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」及び「月経困難症」

4 年：2016 年 12 月 19 日～2020 年 12 月 18 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

ヤーズフレックス配合錠の各種コード

包　装	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（13桁）番号	レセプト電算コード
28錠× 3	2482011F2027	2482011F2027	1253412010101	622534101
28錠×12			1253412010102	

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID
1）	バイエル薬品社内資料: [生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査]	−
2）	日本生殖医学会: 生殖医療ガイドライン, 26-28(2021)	−
3）	佐々木拓幸ら: 千葉産婦誌 7(1), 1-4(2013)	−
4）	Xu Z et al.: Gynecol Endocrinol 35(2), 124-127(2019)	30303700
5）	Wei D et al.: Hum Reprod 32(2), 354-361(2017)	27999118
6）	Farquhar C et al.: Cochrane Database Syst Rev 5(5), CD006109(2017)	28540977
7）	ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group: Guideline of the ESHRE, 37-41(2019)	−
8）	Huirne JA et al.: Reprod Biomed Online 13(2), 235-245(2006)	16895639
9）	Huirne JA et al.: Hum Reprod 21(6), 1408-1415(2006)	16537563
10）	Hauzman EE et al.: Reprod Biol Endocrinol 11: 96(2013)	24074027
11）	Cédrin-Durnerin I et al.: Hum Reprod 22(1), 109-116(2007)	16936304
12）	Garcia-Velasco JA et al.: Fertile Steril 96(3), 590-593(2011)	21718992
13）	Kolibianakis EM et al.: Hum Reprod 21(2), 352-357(2006)	16269449
14）	Andersen AN et al.: Hum Reprod 26(12), 3413-3423(2011)	21954280
15）	Rombauts L et al.: Hum Reprod 21(1), 95-103(2006)	16253978
16）	Biljan MM et al.: Fertile Steril 70(6), 1063-1069(1998)	9848296
17）	Kim CH et al.: Clin Exp Reprod Med 38(4), 228-233(2011)	22384447
18）	Hwang JL et al.: Human Reprod 19(9), 1993-2000(2004)	15284212
19）	Anttila L et al.: Clin Drug Investig 31(8), 519-525(2011)	21721590
20）	Marr J et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 162(1), 91-95(2012)	22391750
21）	Gruber DM et al.: Treat Endocrinol 5(2), 115-121(2006)	16542051
22）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔国内臨床試験：併合解析〕（CTD2.7.4.4.3.3†）	−
23）	日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン　婦人科外来編2020, 104-105(2020)	−
24）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 単回投与試験〕（CTD2.7.2.2.2.1*）	−
25）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 反復投与試験〕（CTD2.7.2.2.2.3*）	−
26）	承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔国内臨床試験: 子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相試験〕（CTD2.7.6.2†）	−
27）	承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔国内臨床試験: 月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験〕（CTD2.7.6.3†）	−
28）	ノーベルファーマ株式会社: Prog Med 25(3), 739-758 (2005)	−
29）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔国内第Ⅱ/Ⅲ 相臨床試験: 比較試験〕（CTD2.7.6.29*）	−
30）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: 百枝幹雄ほか: 産科と婦人科 77(8), 977-988(2010)	−
31）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔国内第Ⅱ/Ⅲ 相臨床試験: 長期試験〕（CTD2.7.6.30*）	−
32）	バイエル薬品社内資料: [ヤーズフレックス配合錠再審査結果のお知らせ]	−
33）	ヤーズフレックス配合錠再審査報告書（令和4年6月6日）	−
34）	Lumsden MA et al.: Br J Obstet Gynaecol 90(12), 1135-1140(1983)	6580910
35）	南佐和子: 臨床婦人科産科 59(7), 994-997(2005)	−
36）	Creatsas G et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 36(3), 292-298(1990)	2116333
37）	Chan WY et al.: Prostaglandins 15(2), 365-375(1978)	635225

*：ヤーズ配合錠2010年7月23日承認
†：2016年12月19日承認

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID
38）	Chan WY et al.: Adv Prostaglandin Thromboxane Res 8, 1443-1447(1980)	7376995
39）	Chan WY et al.: Am J Med 70(3), 535-541(1981)	7011011
40）	Bieglmayer C et al.: Gynecol Endocrinol 9(4), 307-312(1995)	8629459
41）	Ekström P et al.: Contraception 40(1), 39-47(1989)	2505970
42）	Ekström P et al.: Br J Obstet Gynaecol 99(8), 680-684(1992)	1390475
43）	Klipping C et al.: Contraception 78(1), 16-25(2008)	18555813
44）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: ドロスピレノン(DRSP)のプロゲステロン受容体への結合(*in vitro*)〕（CTD2.6.2.2.1*）	−
45）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: エチニルエストラジオール(EE)のエストロゲン受容体への結合(*in vitro*)〕（CTD2.6.2.2.2*）	−
46）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 食事の影響（外国人データ）〕（CTD2.5.2.2*）	−
47）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 併用薬の影響(DRSPとEEの相互作用)（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.6.1*）	−
48）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 他剤相互作用(オメプラゾール)（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.6.2*）	−
49）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 他剤相互作用(シンバスタチン)（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.6.3*）	−
50）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 他剤相互作用(ミダゾラム)（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.6.4*）	−
51）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 他剤相互作用(マレイン酸エナラプリル)（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.6.5*）	−
52）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 他剤相互作用(インドメタシン)（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.6.6*）	−
53）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 他剤相互作用(ヒドロクロロチアジド)（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.6.7*）	−
54）	Wiesinger H et al.: Br J Clin Pharmacol 80(6), 1399-1410(2015)	26271371
55）	承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 母集団薬物動態解析（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.1†）	−
56）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: バイオアベイラビリティ(DRSP)（外国人データ）〕（CTD2.7.2.2.2.4*）	−
57）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態試験: エチニルエストラジオール(EE)の分布容積・吸収(マウス, ラット, ウサギ, イヌ, ヒヒ, サル)〕（CTD2.6.4.3.2*）	−
58）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態試験: ドロスピレノン(DRSP)の吸収(雌マウス, 雌ラット, 雌ウサギ, 雌サル)〕（CTD2.6.4.3.1*）	−
59）	Hümpel M et al.: Contraception 19(4), 421-432(1979)	455989
60）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 組織移行性及び胎盤通過性(ラット)〕（CTD2.6.4.4*）	−
61）	Täuber U et al.: Arzneimittelforschung 34(4), 440-446(1984)	6540102
62）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 乳汁移行率(外国人データ)〕（CTD2.7.2.2.2.8*）	−
63）	Nilsson S et al.: Contraception 17(2), 131-139(1978)	630883
64）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 蛋白結合率(外国人データ)〕（CTD2.7.2.2.1.2*）	−
65）	Akpoviroro J et al.: J Steroid Biochem 13(7), 773-779 (1980)	6251312

*：ヤーズ配合錠2010年7月23日承認
†：2016年12月19日承認

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID
66）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: ドロスピレノン(DRSP)の代謝（外国人データ）〕（CTD2.6.4.5.1*）	－
67）	Bolt HM: Pharmacol Ther 4(1), 155-181(1979)	379882
68）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: ドロスピレノン(DRSP)の代謝に関与する酵素の分子種（*in vitro*）〕（CTD2.6.4.5.1.1*）	－
69）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: エチニルエストラジオール(EE)の代謝に関与する酵素の分子種（*in vitro*）〕（CTD2.6.4.5.2.1*）	－
70）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: ドロスピレノン(DRSP)の代謝物の活性の有無及び比率（*in vitro*）〕（CTD2.7.2.2.1.8*）	－
71）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬物動態: ドロスピレノン(DRSP)の排泄(外国人データ)〕（CTD2.7.2.2.2.4*）	－
72）	Speck U et al.: Contraception 14(2), 151-163(1976)	949892
73）	WHO: Lancet, 346, 1575-1582, 1995	7500748
74）	Spitzer, W. O. et al.: Br. Med. J., 312, 83-88, 1996	8555935
75）	WHO: Lancet、348, 498-505、1996	8757151
76）	Petitti, D. B. et al.: New Engl. J. Med., 335, 8-15, 1996	8637557
77）	WHO: Lancet、348, 505-510、1996	8757152
78）	Lewis, M. A. et al.: Contraception, 56, 129-140, 1997	9347202
79）	WHO: Lancet、349, 1202-1209, 1997	9130941
80）	WHO Special Program of Reseach: Br. J. Obstet. Gynaecol., 98, 1117-1128, 1991	1760424
81）	Jespersen, J. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 163, 396-403, 1990	2196812
82）	Layde, P. M. et al.: Lancet, 317, 541-546, 1981	6111642
83）	Stadel, B. V.: New Engl. J. Med., 305, 672-677, 1981	7022211
84）	MacGregor, E. A. et al.: Br. J. Fam. Plan, 24, 55-60, 1998	9719712
85）	Becker, W. J.: Neurology, 53 (4 Suppl 1), S19-S25, 1999	10487509
86）	Elam, M. B. et al.: Arch. Intern. Med, 146, 73-77, 1986	2935107
87）	風間睦美: Biomedical Perspectives, 6, 85-89、1997	－
88）	Bloememkamp, K. W. M. et al.: Lancet、346, 1593-1596、1995	7500751
89）	丸山征郎: 血栓と循環, 4, 21-23、1996	－
90）	野島順三 他: 臨床病理, 46, 1181-1187、1998	－
91）	Robinson, G. E. et al.: Br. Med. J., 302, 269-271, 1991	1998792
92）	Vessey, M. P. et al.: Br. Med. J., 3, 123-126, 1970	5431081
93）	篠木信敏 他: Medicina, 33, 1308-1310, 1996	－
94）	Gibbs, N. M.: Br. J. Surg, 45, 209-236, 1957	13510687
95）	厚生省医薬品副作用情報, No.28, 33-35, 1977	－
96）	Edmondson, H. A. et al.: N. Engl. J. Med, 294, 470-472, 1976	173996
97）	Neuberger, J. et al.: Br. Med. J., 292, 1355-1357, 1986	3011185
98）	Crook, D. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 158, 1612-1620, 1988	3287933
99）	Kawasaki, T. et al.: Thrombosis Res, 79, 147-151, 1995	9336875
100）	高木繁夫 他: 綜合臨床, 34, 1115-1119, 1985	－
101）	Jorge, A. et al.: Rev. Bras. Oto-Rino-Laringol, 41, 46-50, 1975	－
102）	Drill, V. A.: Am. J. Obstet. Gynecol., 119, 165-174, 1974	4595936
103）	Orellana-Alcalde, J. M. et al.: Lancet, 288, 1278-1280, 1966	4163418
104）	Koide, S. S. et al.: J. Reprod. Med., 15, 214-224, 1975	1104827

*： ヤーズ配合錠2010年7月23日承認

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID
105）	Wong, Y. K. et al.: Br. Med. J., 4, 403-404, 1971	5166361
106）	Madhavapeddi, R. et al.: Contraception, 32, 437-443, 1985	4085247
107）	吉本雅昭 他: ホルモンと臨床, 44, 597-605, 1996	−
108）	櫻川信男 他編: 臨床血栓止血学, 231-236, 医歯薬出版, 1994	−
109）	脇坂行一 他: 病態血液学, 477-482, 南江堂, 1978	−
110）	日本産科婦人科学会編: 低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン, CQ 704, 99, 2015	−
111）	子宮内膜症取扱い規約 第2部治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編, 金原出版, 第2版, 2010	−
112）	Zondervan, K. T. et al.: Br. J. Cancer, 73, 1291-1297, 1996	8630295
113）	Sparrow, M. J.: NZ. Med. J., 100, 102-105, 1987	3470667
114）	Jain, A. K. et al.: Studies in Family Planning, 8, 50-54, 1977	850926
115）	Lidegaard Ø. et al.: Br. Med. J., 343, d6423, 2011	22027398
116）	プリンシプル産科婦人科学婦人科編, p.618-623, メジカルレビュー社、1987	−
117）	Godsland, I. F. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 74, 64-70, 1992	1530790
118）	二宮涼子 他: 臨床皮膚科, 48, 281-283, 1994	−
119）	隆旗謙一 他: 最新医学, 35, 2522-2527, 1980	−
120）	Harrison' s Principles of Internal Medicine, Eighth Edition, 176-182, 1450-1457, 1977	−
121）	岡田弘二: ステロイド療法のあり方 産婦人科領域, 171-178, 金芳堂, 1982	−
122）	Zimmerman, A. W.: Neurol. Clin., 4, 853-861, 1986	3540587
123）	Burckhardt, P. et al.: Hormone Res., 6, 321-328, 1975	820624
124）	安田佳子 他: 医学のあゆみ, 98, 537-538, 1976	−
125）	安田佳子 他: 医学のあゆみ, 99, 611-612, 1976	−
126）	Takasugi, N. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 33, 855-865, 1964	14231158
127）	守 隆夫 他: 医学のあゆみ, 95, 599-602, 1975	−
128）	Frey, B. M. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 26, 505-511, 1984	6734709
129）	Abernethy, D. R. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 35, 792-797, 1984	6734030
130）	Deray, G. et al.: Lancet, 1 (8525), 158-159, 1987	2879990
131）	Palovaara, S. et al.: Br J Clin Pharmacol, 56, 232-237, 2003	12895199
132）	Roberts, R.K. et al.: J. Lab. Clin. Med、101、821-825, 1983	6854122
133）	Granfors, M.T. et al.: Clin. Pharmacol. Ther, 78, 400-411, 2005	16198659
134）	Reimers, D. et al.: Prax. Pneumol., 25, 255-262, 1971	5556355
135）	Back, D. J. et al.: Contraception, 21, 135-143, 1980	7189454
136）	Back, D. J. et al.: Br. J. Pharmacol., 69, 441-452, 1980	7397454
137）	Back, D. J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 25, 527-532, 1988	3408633
138）	Crawford, P. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 30, 892-896, 1990	2126946
139）	van Giersbergen, P. L. M. et al.: J Clin Pharm Ther., 44, 113-118, 2006	16550733
140）	Robertson, P. et al.: Clin Pharmacol Ther., 71, 46-56, 2002	11823757
141）	Rosenfeld, W. E. et al.: Epilepsia, 38, 317-323, 1997	9070594
142）	Back, D. J. et al.: J. Steroid Biochem., 16, 407-413, 1982	7087468
143）	Steel, J. M.: J. Fam. Plan. Doctors, 3, 77-78, 1978	−
144）	Ouellet, D. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 46, 111-116, 1998	9723818
145）	Sekar, V. J. et al.: Antiviral Therapy, 13, 563-569, 2008	18672535
146）	Vogler, M.A. et al.: J. Acquir. Immune. Defic. Syndr., 55, 473-482, 2010	20842042
147）	Mildvan, D. et al.: J. of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 29, 471-477, 2002	11981363
148）	Bon, S. et al.: Schweitzer Apothekerzeitung, 16, 535-536, 1999	−
149）	Hilbert, J. et al.: Obstetrics Gynecology, 98, 218-223, 2001	11506836

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID
150）	Andrews, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 65, 531-539, 2008	18294327
151）	Rogers, S. M. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 23, 721-725, 1987	3111513
152）	Mitchell, M. C. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 34, 48-53, 1983	6861437
153）	Sidhu, J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 61, 191-199, 2006	16433873
154）	Watson, K. J. R. et al. Gastroenterology, 90, 1779, 1986	－
155）	Miners, J. O. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 22, 135-142, 1986	3756063
156）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔国内臨床試験: 副作用〕（CTD2.7.4.2.1.1*）	－
157）	Van Vange, N. et al.: Contraception, 41, 345-352, 1990	2139843
158）	野口 實: 日本産科婦人科学会雑誌, 40, 14-20, 1988	－
159）	Schatz, D. L. et al.: Can. Med. Assoc. J., 99, 882-886, 1968	4177069
160）	Position statemant: EMEA (28-Sep), 2001	－
161）	Dinger, J. et al.: Contraception 93, 378-385, 2016	26825258
162）	Dinger, J. et al.: Contraception 89, 253-263, 2014	24576793
163）	van Hylckama Vlieg, A., et al: Br. Med. J., 339, b2921, 2009	19679614
164）	Lidegaard, Ø. et al.: Br. Med. J., 339, b2890, 2009	19679613
165）	Seeger, J. D. et al.: Obstetrics & Gynecology, 110(3), 587-593, 2007	17766604
166）	Dinger, J. et al.: Contraception 75, 344-354, 2007	17434015
167）	Sidney, S. et al.: Contraception 87, 93-100, 2013	23083525
168）	Dinger, J. et al.: J. Fam. Plann. Reprod. Health Care, 36, 123-129, 2010	20659364
169）	Jick, S. S. et al.: Br. Med. J., 342, d2151, 2011	21511805
170）	Parkin, L.et al.: Br. Med. J., 342, d2139, 2011	21511804
171）	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet, 347, 1713-1727, 1996	8656904
172）	WHO: Int. J. Cancer., 55, 228-236, 1993	8370621
173）	Ursin, G. et al.: Lancet, 344, 1390-1394, 1994	8370621
174）	Ye, Z. et al.: Int. J. Epidemiol., 24, 19-26, 1995	7797343
175）	Thomas, D. B. et al.: Am. J. Epidemiol, 144, 281-289, 1996	8686697
176）	Becker, T. M. et al.: Int. J. Epidemiol, 23, 913-922, 1994	7860171
177）	永井宣隆: 臨婦産, 51, 429-436, 1997	－
178）	Corfman, P. A.: Contraception, 37, 433-455, 1988	3044694
179）	Rooks, J. B. et al.: JAMA, 242, 644-648, 1979	221698
180）	Mays, E.T. et al.: Semin. Liver Dis., 4, 147-157, 1984	6087460
181）	Forman, D. et al.: Br. Med. J., 292, 1357-1361, 1986	3011186
182）	Jungers, P. et al.: Arthritis Rheum., 25, 618-623, 1982	7092961
183）	Hoorntje, S. J. et al.: Ann. Intern. Med., 94, 355-357, 1981	7013594
184）	今釜秀一 他: 臨床眼科, 41, 751-753, 1987	－
185）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験: 中枢神経系に及ぼす影響(雌マウス)〕（CTD2.6.2.4.2.1*）	－
186）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験: 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響(雌ウサギ)〕（CTD2.6.2.4.2.2*）	－
187）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験: 自律神経系に及ぼす影響(雌ウサギ)〕（CTD2.6.2.4.2.3*）	－
188）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験: 胃腸管輸送能に及ぼす影響(雌マウス)〕（CTD2.6.2.4.2.4*）	－
189）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験: 腎機能に及ぼす影響(雌ラット)〕（CTD2.6.2.4.2.5*）	－

*： ヤーズ配合錠2010年7月23日承認

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID
190）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: アンドロゲン受容体を介した遺伝子転写活性(*in vitro*)〕（CTD2.6.2.2.1.3.1*）	−
191）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: アンドロゲンによる副生殖器重量増加に及ぼす影響（精巣摘出ラット）〕（CTD2.6.2.2.1.3.3*）	−
192）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: アルドステロンによるNa輸送に及ぼす影響(*in vitro*)〕（CTD2.6.2.2.1.4.1*）	−
193）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: 尿中Na^+排泄量に及ぼす影響(副腎摘出ラット)〕（CTD2.6.2.2.1.4.2*）	−
194）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔副次的薬理試験(ラット)〕（CTD2.6.2.3*）	−
195）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔毒性試験: 単回投与毒性試験(ラット)〕（CTD2.6.6.2.3.1*）	−
196）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔毒性試験: 反復投与毒性試験(マウス, ラット, サル)〕（CTD2.6.6.3.3*）	−
197）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔毒性試験: ドロスピレノン(DRSP)の遺伝毒性試験(マウス, *in vitro*)〕（CTD2.6.6.4.1*）	−
198）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔毒性試験: エチニルエストラジオール(EE)の遺伝毒性試験(マウス, *in vitro*)〕（CTD2.6.6.4.2*）	−
199）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔毒性試験: がん原性試験(マウス, ラット)〕（CTD2.6.6.5.3*）	−
200）	ヤーズ配合錠承認時評価資料: バイエル薬品社内資料〔毒性試験: 生殖発生毒性試験（ラット, サル）〕（CTD2.6.6.6.3*）	−
201）	Irie T et al.: J Pharm Sci 86(2), 147-162(1997)	9040088
202）	Walker R: Joint Expert Committee on Food Additives(JECFA)-Monographs and Evaluations 795, Food Addigtives Series 32(1993)	−
203）	Acerbi D et al.: J Drug Dev 4(Suppl 1), 17-19(1991)	−
204）	Szejtli J: J Drug Dev 4(Suppl 1), 3-11(1991)	−
205）	Pollitt FD: Joint Expert Committee on Food Additives(JECFA)-Monographs and Evaluations 843, Food Addigtives Series 35(1995)	−

*：ヤーズ配合錠2010年7月23日承認

2．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ブラジルで発売されている（2025年9月時点）。

ブラジルにおける添付文書（2023年6月）の概要（2026年7月時点）

国　　名	ブラジル
会 社 名	Bayer S.A.
販 売 名	Yaz Flex
剤形・規格	コーティング錠剤（drospirenona 3 mg + clatrato de etinilestradiol betaciclodextrina 0.02 mg）30錠が1ブリスター入ったカートンで提供される。
承認年月日	2017年7月31日
効能又は効果	避妊、避妊を希望する女性における中等度尋常性ざ瘡の治療
用法及び用量	1日1錠、一定の時刻に水分とともに服用し、少なくとも24日間連続投与する。 25日目から120日目までの間に使用者は4日間の休薬期間を設定できるが、休薬期間は4日間を超えないこと。 120日間の連続投与後は、必ず4日間の休薬期間を設定すること。4日間の休薬期間後、最短24日、最長120日の新たな服用サイクルを開始する。 4日間の休薬期間中に通常、出血がみられ、その出血は次に本剤を服用するまでに終了しないことがある。 25～120日目に連続した（3日連続の）点状出血および／または出血が発生した場合は、4日間の休薬期間を設けることが望ましい。これにより、出血の総日数を減らすことができる。 服用を支援するアプリケーションがある。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症、生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

6. 用法及び用量

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善〉

1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

〈月経困難症〉

下記のいずれかを選択する。

・1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。

休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

・1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。

以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

1日1錠を、通常、14～28日間連続経口投与する。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

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、カテゴリーB3と評価されている（2026年7月時点）。

オーストラリア分類（An Australian categorisation 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.

注）FDA のPregnancy Categoryは2015年6月に廃止されている。
（本剤は米国では未発売なので、カテゴリー廃止以前においてもFDA基準での評価は行われていない。）

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における注意事項等情報

9.4 生殖能を有する者

〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症〉

9.4.1 本剤投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。［2.18、9.5.1参照］

9.4.2 服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。なお、月経困難症に対し28日周期で正しく服用しているにもかかわらず、服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。［2.18、9.5.1参照］

9.4.3 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

9.5 妊婦

9.5.1 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。［2.18、9.4.1、9.4.2参照］

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。
また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

9.6 授乳婦

投与しないこと。授乳中の患者には他の治療法をすすめるなど適切な指導をすること。母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。［2.19参照］

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

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

バイエル薬品医療関係者向けポータル「バイエルファーマナビ」「婦人科領域」
https://pharma-navi.bayer.jp/gynecology

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ヤーズフレックス配合錠
電子添文

(01)14987341112742

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)

PP-YZF-JP-1289-06-08

(202608)FLX