



子宮内膜症に伴う疼痛改善剤・月経困難症治療剤

薬価基準収載

ヤーズフレックス® 配合錠

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠

処方箋医薬品[※] 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

YazFlex®

総合製品情報概要

2024年5月作成

1. 警告

本剤の服用により、血栓症があらわれ、致命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]

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
- 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
- 2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者
- 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
- 2.5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者
- 2.6 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者
- 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
- 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)
- 2.9 血栓性素因のある患者
- 2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者
- 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
- 2.12 重篤な肝障害のある患者
- 2.13 肝腫瘍のある患者
- 2.14 脂質代謝異常のある患者
- 2.15 高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)
- 2.16 耳硬化症の患者
- 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
- 2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 2.19 授乳婦
- 2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者
- 2.21 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者

Contents

開発の経緯	3
特徴(特性)	6
製品情報(ドラッグインフォメーション)	7
警告・禁忌	7
組成・性状	8
効能又は効果	8
効能又は効果に関連する注意	8
用法及び用量	9
用法及び用量に関連する注意	9
重要な基本的注意	11
特定の背景を有する患者に関する注意	12
相互作用	14
副作用	16
臨床検査結果に及ぼす影響	17
適用上の注意	17
その他の注意	17
臨床成績	18
〈最大124日周期処方〉	
子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験：試験15457	18
月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験：試験16114	35
試験15457及び16114の併合解析	51
〈28日周期処方(24日実薬+4日プラセボ錠)〉	
月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験：試験310283	55
月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験：試験310284	55
〈生殖補助医療処方(14～28日連続服用)〉	
公知申請：生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整	56
薬物動態	61
血中濃度	61
分布	64
代謝	65
排泄	66
薬効薬理	67
臨床薬理試験	67
非臨床試験	69
参考情報：その他の薬理作用	70
安全性薬理試験及び毒性試験	72
安全性薬理試験	72
毒性試験	73
有効成分に関する理化学的知見	75
製剤学的事項	75
製剤の安定性	75
取扱い上の注意	75
包装	76
関連情報	76
主要文献	77
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	79

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錠中に合成黄体ホルモン、ドロスピレノン(Drospirenone : DRSP) 3mgと合成卵胞ホルモン、エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol : EE) ベータデクスとして EE 0.020mgを含有する製剤である。

<DRSP + EE 配合剤の開発>

本剤の有効成分であるDRSP及びEEは、Bayer AG (バイエル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。Bayer AGは、天然のプロゲステロンに類似したDRSPの薬理作用プロファイルに着目し、DRSPとEEの配合剤 (DRSP 3mg/EE 0.030mg) を経口避妊剤として開発し、2000年にオランダで承認を得た。その後、海外では副作用のリスク軽減を期待してEE含有量を0.020mgまで低減したDRSP 3mg/EE 0.020mg配合剤 (販売名YAZ等) の臨床開発が避妊の適応症で2000年に開始された。YAZは、従来の製剤とは異なり、休薬期間を7日から4日に短縮することで、休薬期間中の卵胞発育抑制を維持し、休薬によるホルモン変動を少なくすることでホルモン消退時の症状 (下腹部痛、頭痛等) を軽減することが期待され、2006年に米国にて経口避妊剤として承認された。本邦では2010年7月に「月経困難症」を効能又は効果として承認された (ヤーズ配合錠)。

<ヤーズフレックス配合錠の開発>

子宮内膜症に伴う疼痛の改善及び月経困難症の適応

本剤は、本剤と同一成分・含量を有し「月経困難症」を効能又は効果とする28日周期処方 of ヤーズ配合錠とは異なり、最長120日まで連続投与が可能となった本邦初のエストロゲン・プロゲステン (EP) 配合剤^{*1}である。

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。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^{*2}」を効能又は効果として承認されている。

*1 最長120日連続服用+休薬4日を1サイクルとする (最大124日周期処方) (詳細は4頁「ヤーズフレックス配合錠の服用方法」を参照)。

*2 本邦では「避妊」の適応はありません。

開発の経緯

特徴 (特性)

製品情報 (トランプ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

子宮内膜症は、「子宮内膜あるいはその類似組織が子宮外に異所性に存在する疾患」で、疼痛や妊孕性の低下、生活の質(QOL)の低下を招く。

月経困難症は、「月経に随伴して起こる病的症状」で、頸管狭小やプロスタグランジン(PG)などの内因性生理活性物質の過剰分泌に関連する子宮の過収縮が原因と考えられている。

EP 配合剤は、排卵を抑制するとともに内膜増殖及びPG産生を抑制して月経時の疼痛を緩和することが知られている。最長120日まで連続投与が可能となった本剤は、EP配合剤(28日周期処方)に比べ、より確実な卵巣機能抑制と、休薬期間中に発現するホルモンの消退に起因する諸症状や子宮内膜症に伴う疼痛に対する改善効果を期待し、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、子宮内膜症に伴う疼痛の改善及び月経困難症に対する有効性・安全性が確認され、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。

その後、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等を考慮した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申請を行い、2019年5月に承認を取得した。

ヤーズフレックス配合錠の服用方法

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
- 服用** ・1日1錠、一定の時刻に毎日服用
・服用開始から24日間は出血の有無にかかわらず服用
- 休薬** ・服用25日目以降、連続3日間の出血(点状出血を含む)があった場合は、その翌日から4日間休薬
・120日間連続して服用した後は、4日間休薬
- 再開** ・4日間の休薬が終わったら、その翌日から服用を再開(出血継続の有無にかかわらず)



28日周期処方(24日服用+休薬4日)

- 適応** ・月経困難症
- 服用** ・1日1錠、一定の時刻に24日間連続服用
- 休薬** ・服用開始から25日目より4日間休薬する
- 再開** ・4日間の休薬が終わったら、その翌日から服用を再開(出血継続の有無にかかわらず)



注)用法及び用量については5頁最下段をご参照ください。

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適応

2021年に、日本生殖医学会から本剤に対して「生殖補助医療における周期調整」に係る薬事承認が要望された。「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」の効能又は効果を追加するための公知申請^{*3}を行い、2022年3月に承認された。

*3 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、臨床試験の全部又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。

ヤーズフレックス配合錠の服用方法

生殖補助医療処方(14～28日連続服用)

- 適応** ・ 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整
- 服用** ・ 1日1錠、一定の時刻に14～28日間連続服用



注)用法及び用量については下記をご参照ください。

再審査

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1(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。

6. 用法及び用量

- ・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
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。
- ・28日周期処方(24日服用+休薬4日) 適応:月経困難症
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。
- ・生殖補助医療処方(14～28日連続服用) 適応: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。

特徴 (特性)

ヤーズフレックス配合錠は、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^{*1}製剤です。

※1 LEP: Low dose Estrogen Progestin

1 「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日までの連続投与が可能なLEP製剤^{注)}です。

注)用法及び用量については最下段をご参照ください。

2 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ました〔検証的な解析結果〕。(22頁)

子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、プラセボと比較し、最も高度な骨盤痛(下腹部痛・腰痛)のVAS^{*2}値の有意な低下が認められました。

※2 VAS: Visual Analogue Scale

[子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験: 試験15457]

3 子宮内膜症に伴う慢性骨盤痛や性交痛・排便痛に対する評価項目を確認しています〔副次評価項目〕。(24～25頁)

[子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験: 試験15457]

4 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ました〔検証的な解析結果〕。(40頁)

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、周期投与LEP製剤(ヤーズ配合錠)と比較し、140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数の有意な減少が認められました。

[月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験: 試験16114]

5 EE含量を0.020mgに超低用量化したEE ベータデクスと、第4世代プロゲステンDRSP 3mgの配合剤です。

6 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ています。(49頁)

治療期(24週)に認められた試験薬と関連のある有害事象は、ヤーズフレックス配合錠群では105例中73例(69.5%)、周期投与LEP製剤(ヤーズ配合錠)群では107例中76例(71.0%)でした。主なものは、ヤーズフレックス配合錠群では性器出血37例(35.2%)、プラスミノゲン増加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%)、プラスミノゲン増加18例(16.8%)、頭痛14例(13.1%)などでした。

[月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験: 試験16114]

7 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」に対する効果又は効果が追加承認されました。(56～60頁)

8 重大な副作用として血栓症(0.3%)があらわれることがあります。主な副作用は頭痛(25.5%)、性器出血(23.7%)、悪心(20.8%)の他、不規則な子宮出血、月経痛、下腹部痛、凝固検査異常、プラスミノゲン上昇、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇(いずれも発現率は5%以上20%未満)でした。

電子化された添付文書(以下、電子添文)の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

6. 用法及び用量

- ・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
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。
- ・28日周期処方(24日服用+休薬4日) 適応: 月経困難症
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日間を投与し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。
- ・生殖補助医療処方(14～28日連続服用) 適応: 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。

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

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]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

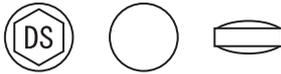
- 2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
- 2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.8-8.10、8.12参照]
- 2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。] [8.8、8.10、8.12参照]
- 2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 [血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。] [1.、11.1.1参照]
- 2.5 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 2.12 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.13 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]
- 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]
- 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]
- 2.16 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]
- 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。]
- 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]
- 2.19 授乳婦 [9.6参照]
- 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。]
- 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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3mg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0.020mg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、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

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	
直径	6mm
厚さ	2.90mm
質量	83.0mg
識別コード	

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

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ため、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]

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。

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。

ヤーズフレックス配合錠の服用方法

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
- 服用** ・ 1日1錠、一定の時刻に毎日服用
 ・ 服用開始から24日間は出血の有無にかかわらず服用
- 休薬** ・ 服用25日目以降、連続3日間の出血(点状出血を含む)があった場合は、その翌日から4日間休薬
 ・ 120日間連続して服用した後は、4日間休薬
- 再開** ・ 4日間の休薬が終わったら、その翌日から服用を再開(出血継続の有無にかかわらず)



28日周期処方(24日服用+休薬4日)

- 適応** ・ 月経困難症
- 服用** ・ 1日1錠、一定の時刻に24日間連続服用
- 休薬** ・ 服用開始から25日目より4日間休薬する
- 再開** ・ 4日間の休薬が終わったら、その翌日から服用を再開(出血継続の有無にかかわらず)



生殖補助医療処方(14~28日連続服用)

- 適応** ・ 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整
- 服用** ・ 1日1錠、一定の時刻に14~28日間連続服用



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。
- 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
- 8.3 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.、11.1.1 参照]
- 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。
- 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]
- 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]
- 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。

〈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]
- 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]
- 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、定期的の内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで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)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]
- 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。
- 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、腔細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。[2.2、2.3 参照]
- 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。

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。

〈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もとで使用すること。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。

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ため、医師に相談すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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]

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]

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]

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]

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]

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]

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]

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]

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]

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]

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。

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。

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。

9.1.14 てんかん患者

症状が増悪することがある。

9.1.15 テタニーのある患者

症状が増悪することがある。

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。

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。

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周期連続して発生しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。[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、児の成長後腔上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。

また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腔上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

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]

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。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。
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增大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤、スル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。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル(リトナビル併用時)、ロピナビル・リトナビル配合剤等 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。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビルン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビルンは本剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがあるため、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。
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。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポ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。 本剤がポリコナゾールの代謝酵素 (CYP2C19) を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
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。
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

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 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]

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	外陰部腔カンジダ症、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、腔感染、外陰腔そう痒症、性器分泌物	過少月経、腔炎、腔乾燥
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、乳房腫瘍、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、ALP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、トロロンビン・アンチトロロンビン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)}	多形紅斑、そう痒症

注)長時間太陽光を浴びないように注意すること。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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

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T₃、総T₄の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

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。

15. その他の注意

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10000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0.030mg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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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¹⁾。[5. 参照]

〈最大124日周期処方〉

子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験：試験15457²⁾

2)承認時評価資料：バイエル薬品社内資料(子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(2016年12月19日承認、CTD2.7.6.2))

試験概要

【目的】

主要目的：日本人の子宮内膜症患者を対象として、ヤーズフレックス配合錠（ドロスピレノン3mg/エチニルエストラジオール0.020mg、最大124日周期処方）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：ヤーズフレックス配合錠を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。

【対象】

ベースライン観察期で適格性が確認された20歳以上の子宮内膜症患者312例を3群に無作為に割り付け、試験薬の投与を開始した。

ヤーズフレックス配合錠群	130例
プラセボ群	129例*
ジエノゲスト群	53例

試験薬を投与した患者のうち261例（ヤーズフレックス配合錠群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（ヤーズフレックス配合錠群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。

【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。

【最大124日周期処方】子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験：試験15457

【試験計画】

ベースライン観察期：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(来院1～試験薬 試験薬の投与を開始した。投与開始まで)

比較試験期：ヤーズフレックス配合錠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)。

長期継続投与期：ヤーズフレックス配合錠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ヤーズフレックス配合錠を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、ヤーズフレックス配合錠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ヤーズフレックス配合錠に切り替えた。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。(試験薬投与終了～来院19まで)

【試験薬の投与方法】

ヤーズフレックス配合錠群及びプラセボ群：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2mgを2回に分け、経口投与した。

【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(経膈超音波検査：TVUS)により卵巣チョコレート嚢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40mm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テロ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嚢胞の長径が10cmを超えるもの。
- ・卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められるもの。
- ・体格指数(BMI)が30kg/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1mg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、アロマトーゼ阻害剤、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。

[評価項目]

有効性評価項目

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VAS値変化(検証的な解析項目) ・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)

副次評価項目：・子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目(月経時又は消退出血時及びそれ以外の骨盤痛、性交痛・排便痛及びそれ以外の骨盤痛、常に感じられ長期間継続する骨盤痛、急に発症し短期間で消失する骨盤痛、疼痛のあった日数) ・婦人科的検査に関する項目(ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛、TVUSによるチョコレート嚢胞の大きさ) ・生理活性に関する項目(血清エストロジオール濃度、血清プロゲステロン濃度、子宮内膜厚) ・生活の質に関する項目(日常生活に対する障害、睡眠に対する障害) ・治療の評価に関する項目(治療が有効であった患者の割合、試験責任(分担)医師による臨床的全般改善度、患者による臨床的全般満足度)

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47mmの直線で、左端(0mm)を「痛みなし」、右端(約47mm)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100mmスケールのVAS値(100mmの直線で、左端(0mm)を「痛みなし」、右端(100mm)を「最高の痛み」とするスケール)に換算された値を用いた。

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〕

[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(60mm未満又は60mm以上)を固定効果とした分散分析を用いて、ヤーズフレックス配合錠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。

※ 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が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。

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、ヤーズフレックス配合錠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。

患者背景

	ヤーズフレックス配合錠群 (n=130)	プラセボ群 (n=128)	ジエノゲスト群 (n=53)
年齢(歳)(平均値±SD)	35.7±6.9	35.3±6.7	33.6±7.4
20～29歳の患者の割合(%)	25.4	20.3	35.8
30～39歳の患者の割合(%)	37.7	52.3	35.8
40～49歳の患者の割合(%)	36.9	27.3	28.3
体重(kg)(平均値±SD)	54.0±8.5	53.0±7.1	53.2±7.4
BMI(kg/m ²)(平均値±SD)	21.3±2.9	21.0±2.6	21.3±2.7
喫煙歴			
なしの患者の割合(%)	77.7	73.4	62.3
以前喫煙していた患者の割合(%)	8.5	10.9	18.9
喫煙している患者の割合(%)	13.8	15.6	18.9
ベースラインでの月経周期(日数)(平均値±SD)	27.6±6.2	27.7±5.4	27.0±4.6
妊娠歴のない患者の割合(%)	56.9	54.7	49.1
出産歴のない患者の割合(%)	60.8	62.5	60.4
月経困難症を有する患者の割合(%)	62.3	68.0	73.6
月経時以外に骨盤痛がある患者の割合(%)	46.2	39.1	34.0
性交痛を有する患者の割合(%)	27.7	28.9	34.0
子宮内膜症と診断*された患者の割合(%)	3.8	5.5	1.9
子宮筋腫を有する患者の割合(%)	32.3	28.1	24.5
子宮腺筋症の疑いのある患者の割合(%)	37.7	32.8	30.2
ベースライン観察期の出血及び点状出血の程度が高度であった患者の割合(%)	49.2	48.4	47.2
ベースライン観察期の2周期での出血日数(平均値±SD)	11.7±3.2	12.0±3.3	11.6±2.4
ベースライン観察期の2周期での点状出血日数(平均値±SD)	3.3±2.5	3.6±3.1	3.5±2.5

*開腹又は腹腔鏡検査に基づく診断

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(ラップ
イン/オメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

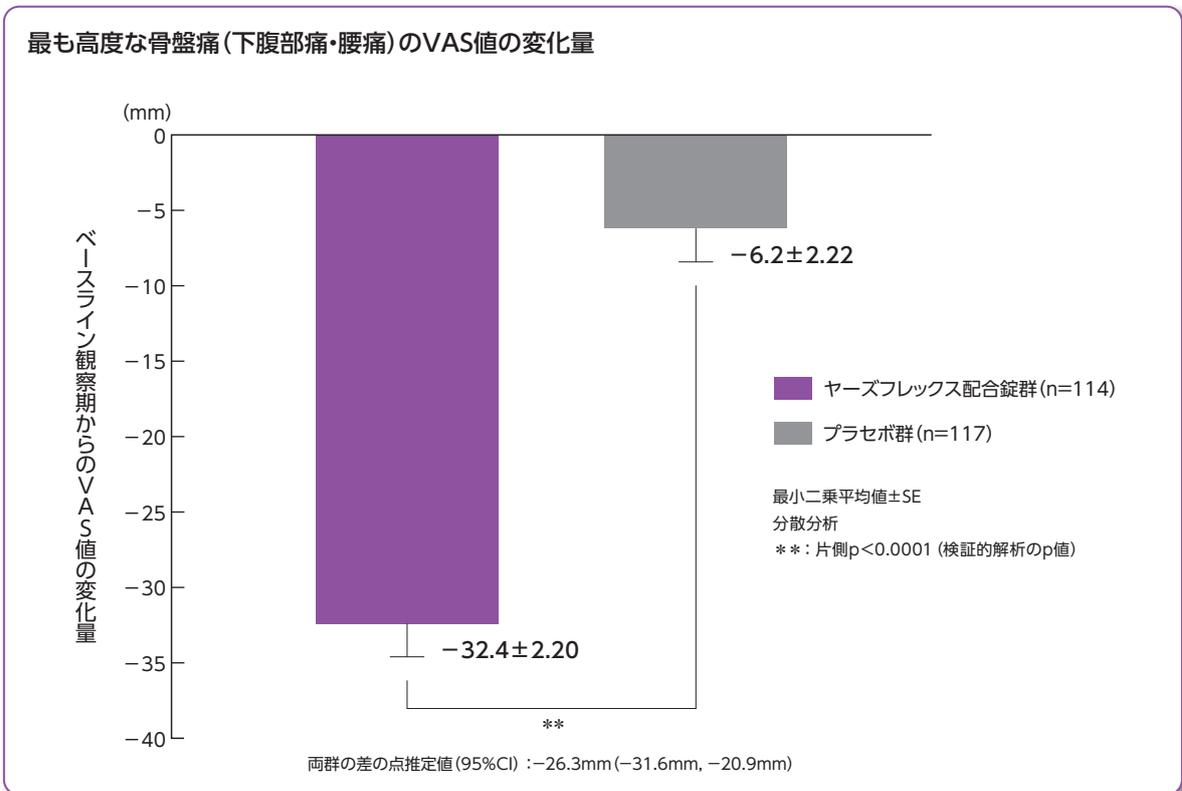
有効性

主要評価項目

◆最も高度な骨盤痛(下腹部痛・腰痛)の変化(24週)[検証的な解析結果]²⁾

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、ヤーズフレックス配合錠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、ヤーズフレックス配合錠群のプラセボ群に対する優越性が検証された[片側 $p < 0.0001$ 、投与群及びベースライン観察期におけるVAS(60mm未満、60mm以上)を固定効果とした分散分析]。



【評価基準】

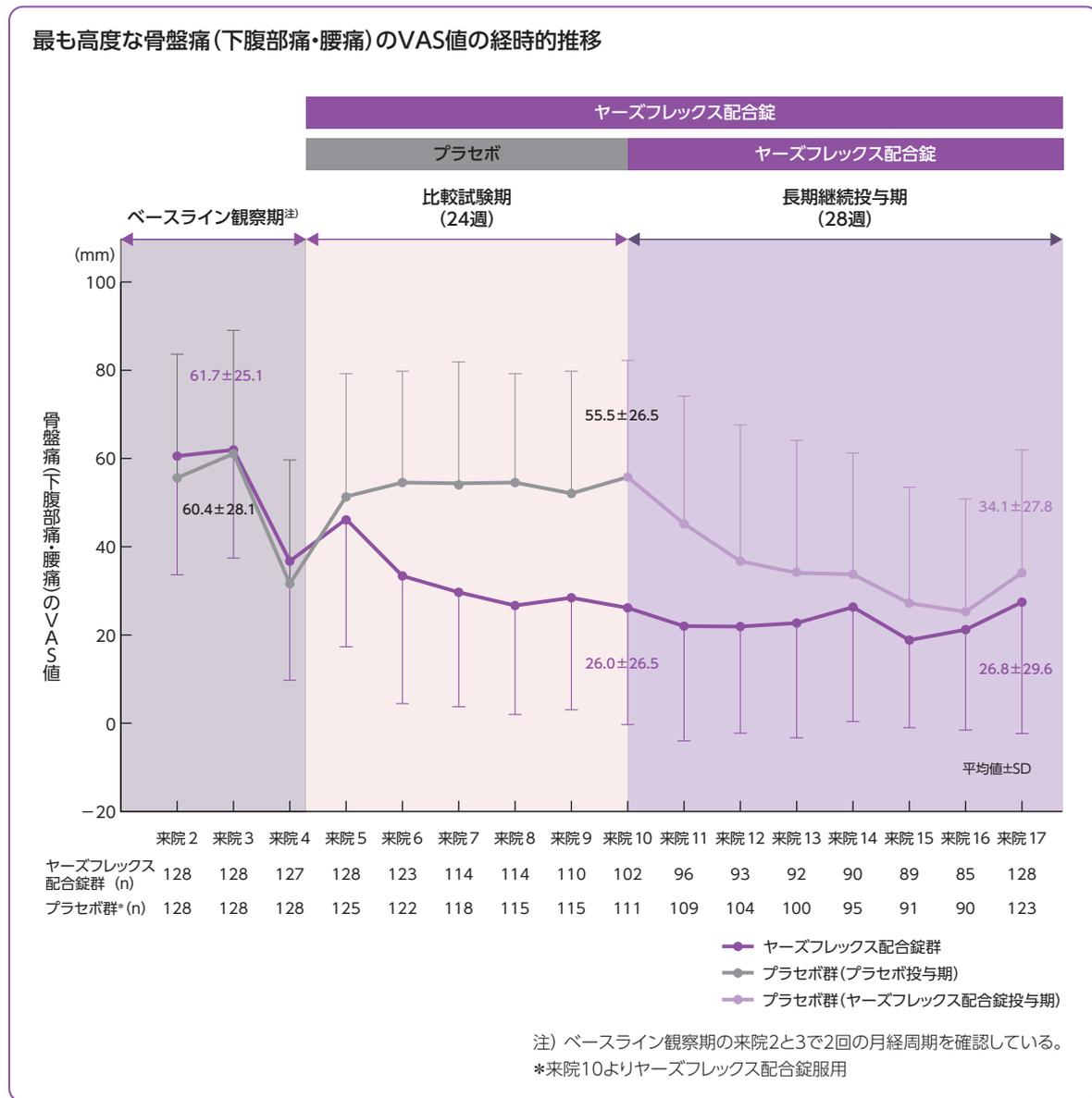
- ・「VAS値」：患者はeDiaryのスクリーン上に表示されるVAS[約47mmの直線で、左端(0mm)を「痛みなし」、右端(約47mm)を「耐えられない痛み」とするスケール]を用い、過去24時間の中で最も高度に感じた痛みの程度をeDiaryのスクリーン上に毎日指で入力した。結果の表示には従来の100mmスケールのVAS値[100mmの直線で、左端(0mm)を「痛みなし」、右端(100mm)を「最高の痛み」とするスケール]に換算された値を用いた。
- ・「最も高度な骨盤痛(下腹部痛・腰痛)」：eDiaryに毎日(来院1~4、来院8~10)記録されたVAS値の最大値とした。患者は毎日(来院1~4、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。

〈最大124日周期処方)子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験：試験15457

◆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)²⁾

ヤーズフレックス配合錠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。

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。



【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。

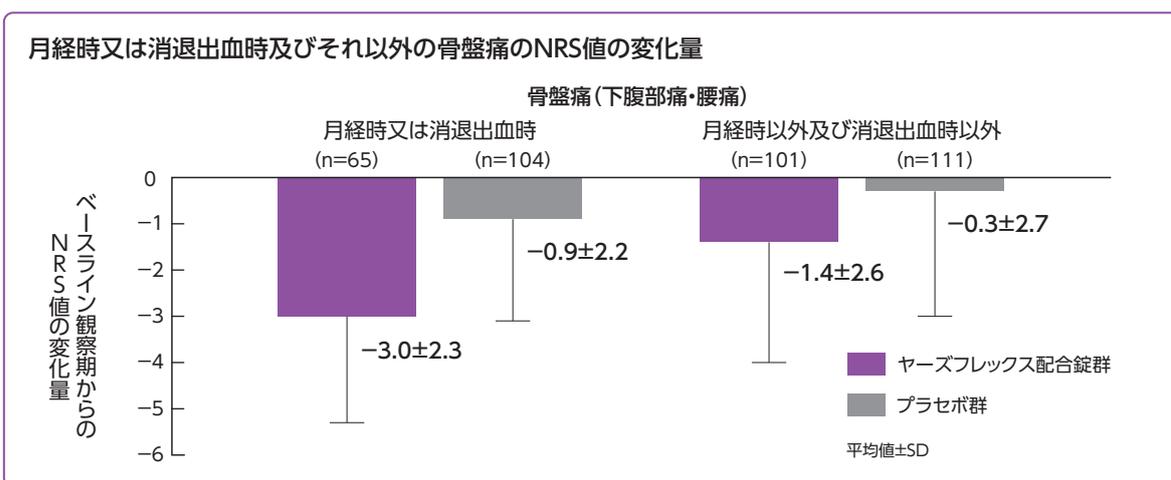
- 開発の経緯
- 特徴(特性)
- 製品情報(トランプインフォームーション)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項(取扱上の注意)
- 包装・関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

副次評価項目

◆子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目(24週)²⁾

月経時又は消退出血時及びそれ以外の骨盤痛

ヤーズフレックス配合錠群のベースライン観察期(来院3)から24週時(来院10)までの骨盤痛のNRS値の変化量(平均値±SD)は、月経時又は消退出血時では -3.0 ± 2.3 、月経時以外及び消退出血時以外では -1.4 ± 2.6 であった。

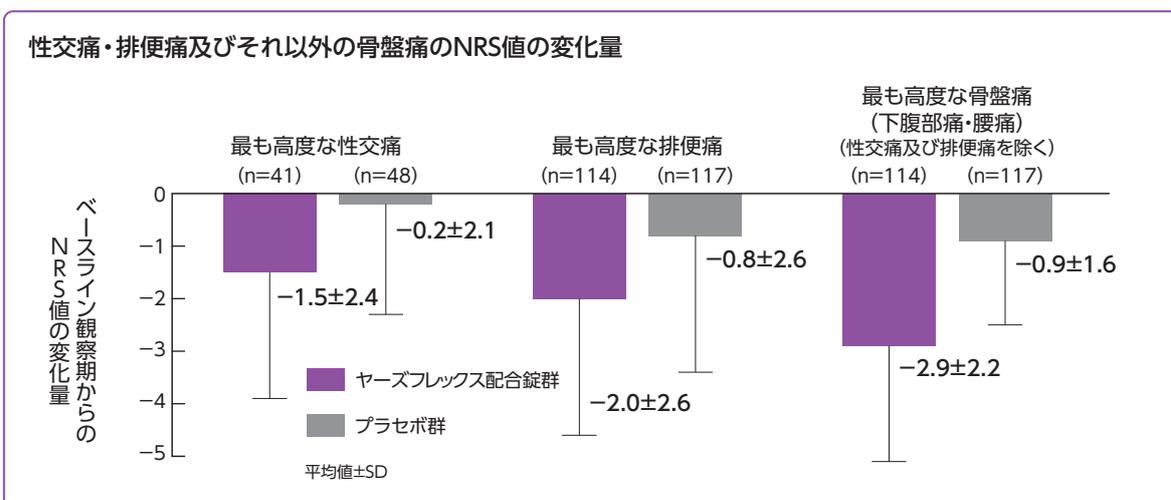


【評価基準】

「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(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・排便痛及びそれ以外の骨盤痛

ヤーズフレックス配合錠群のベースライン観察期(来院1～4)から24週時(来院8～10)までの動作に伴う骨盤痛のNRS値の変化量(平均値±SD)は、最も高度な性交痛が -1.5 ± 2.4 、最も高度な排便痛が -2.0 ± 2.6 、性交痛や排便痛以外の最も高度な骨盤痛が -2.9 ± 2.2 であった。

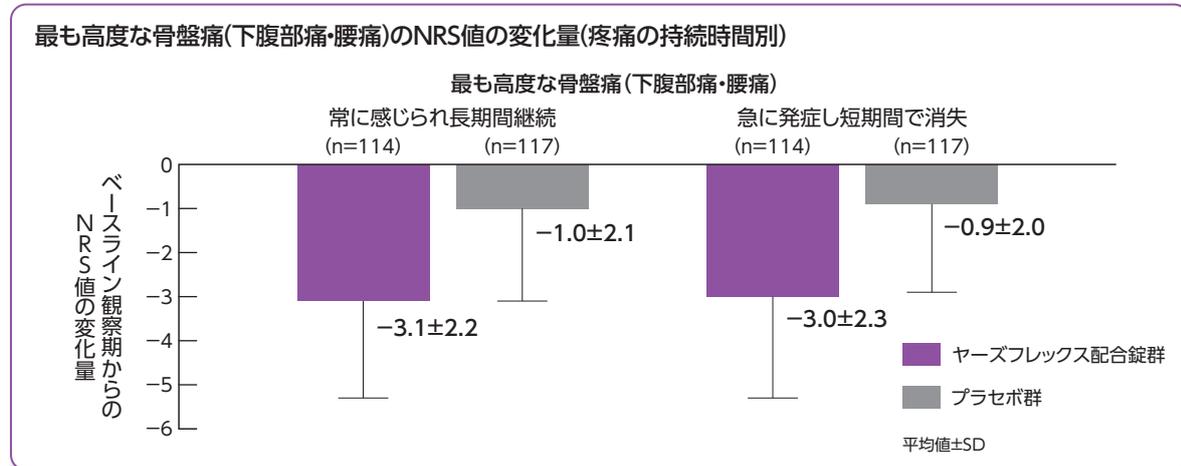


【評価基準】

「性交痛」、「排便痛」、「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(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。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(Numeric Rating Scale (NRS) 値)をeDiaryに記録した。

持続時間別骨盤痛

ヤーズフレックス配合錠群のベースライン観察期(来院1～4)から24週時(来院8～10)までの最も高度な骨盤痛のNRS値の変化量(平均値±SD)は、常に感じられ長期間継続する疼痛が -3.1 ± 2.2 、急に発症し短期間で消失する疼痛が -3.0 ± 2.3 であった。

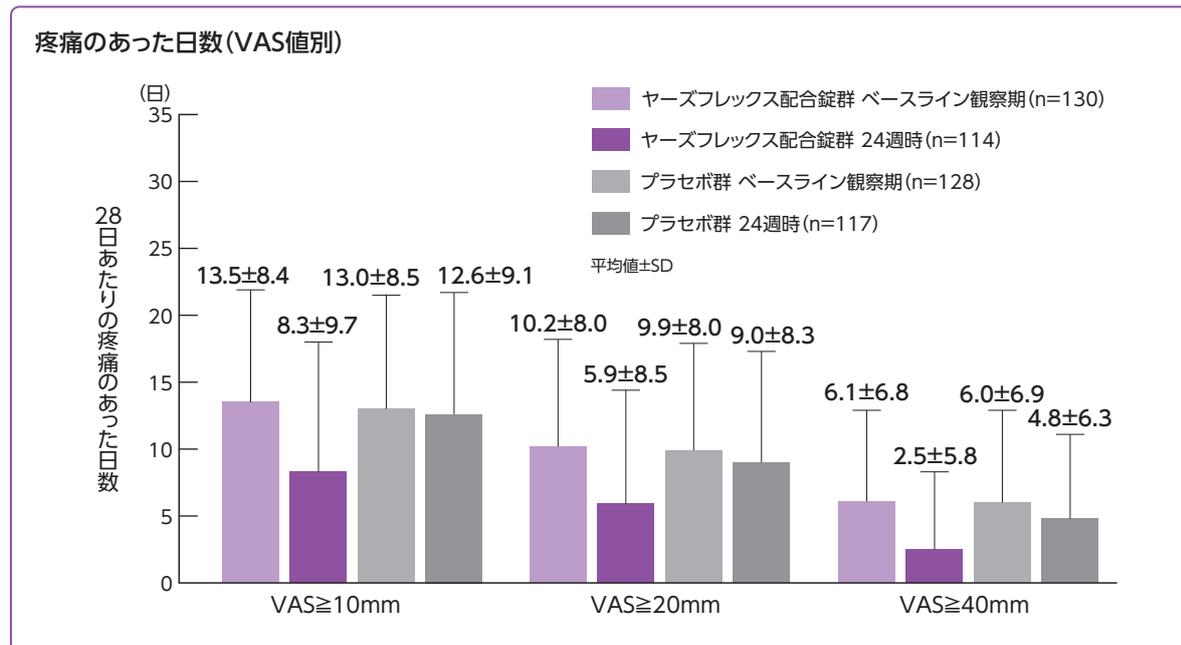


【評価基準】

「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

ヤーズフレックス配合錠群及びプラセボ群において、ベースライン観察期(来院1～4)と24週時(来院8～10)に、VAS値が10mm以上、20mm以上及び40mm以上の疼痛のあった日数を算出した結果は、下図の通りであった。



【評価基準】

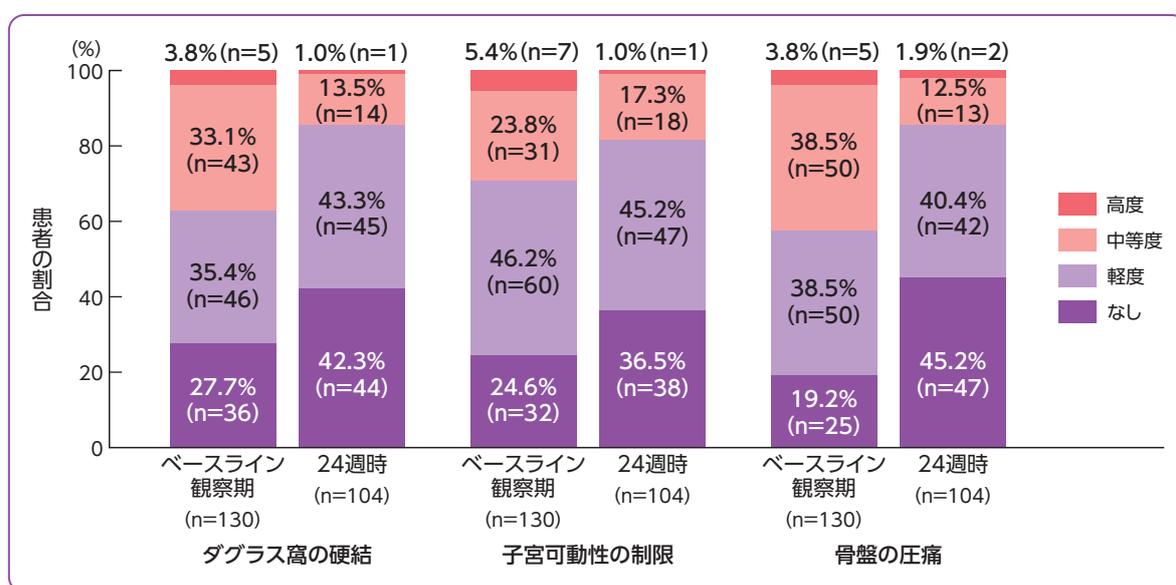
「疼痛のあった日数」: 来院1～4、来院8～10及び来院16～17の期間中に患者が毎日eDiaryに記録した骨盤痛のVAS値に基づき、各期間におけるVAS値が10mm以上、20mm以上及び40mm以上であった日数を、28日間あたりに換算した日数として算出した。

副次評価項目

◆婦人科的検査に関する項目(24週)²⁾

参考情報：ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛

子宮内膜症の診断基準である「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」を評価した。ヤーズフレックス配合錠群において、ダグラス窩の硬結が「中等度」又は「高度」であった患者の割合は、ベースライン観察期(来院1)では36.9%(48/130例)であり、24週時(来院10)には14.4%(15/104例)であった。同様に、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、ベースライン観察期(来院1)ではそれぞれ29.2%(38/130例)及び42.3%(55/130例)であり、24週時(来院10)にはそれぞれ18.3%(19/104例)及び14.4%(15/104例)であった。

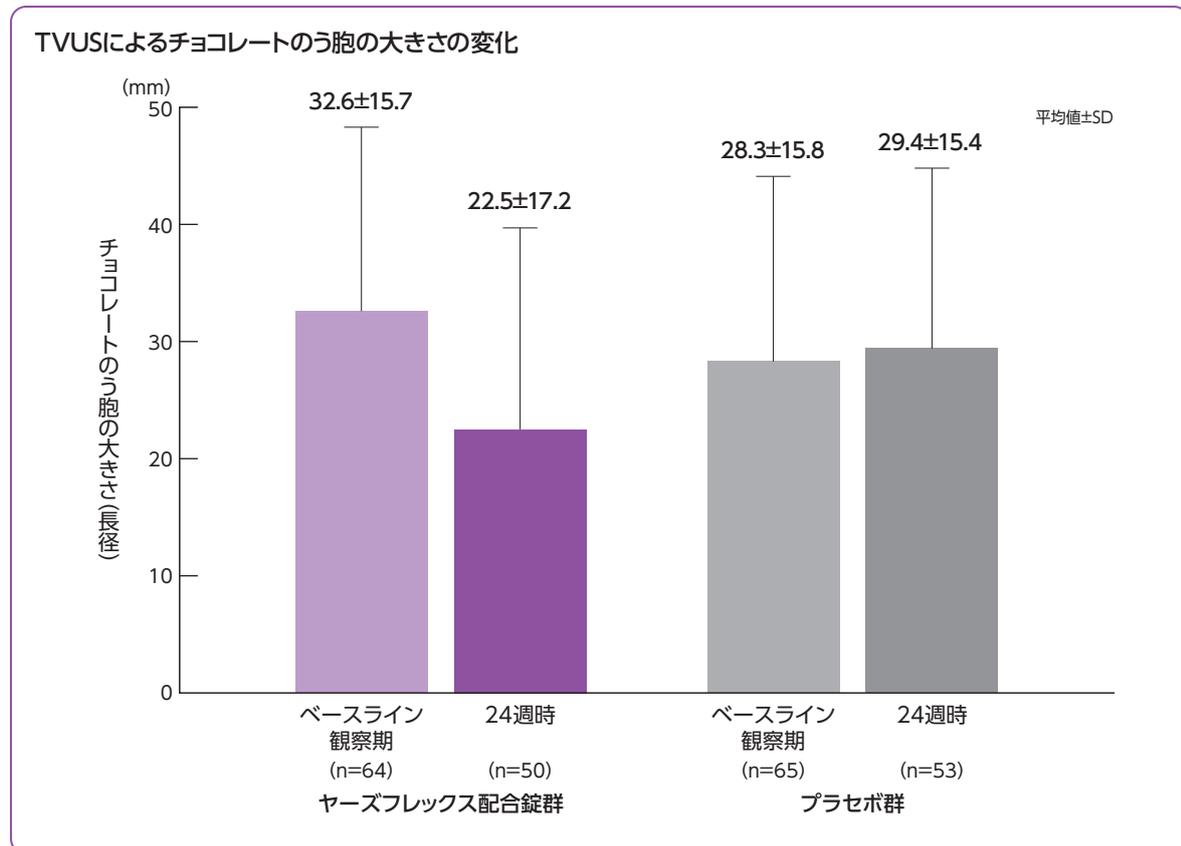


【評価基準】

「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」、「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。

参考情報：チョコレートのお胞の大きさ(長径)

ヤーズフレックス配合錠群におけるチョコレートのお胞の大きさ(平均値±SD)は、ベースライン観察期(来院1)では 32.6 ± 15.7 mmであり、24週時(来院10)には 22.5 ± 17.2 mmであった。一方、プラセボ群では、ベースライン観察期(来院1)及び24週時(来院10)でそれぞれ 28.3 ± 15.8 mm及び 29.4 ± 15.4 mmであった。



【評価基準】

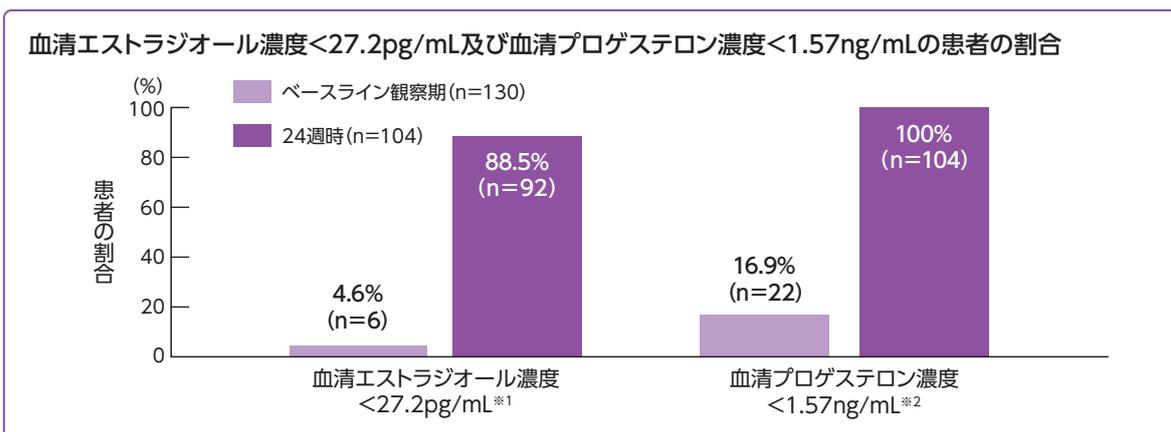
「TVUSによるチョコレートのお胞の大きさ」：来院1、来院10及び来院17の各来院時に、試験責任(分担)医師がTVUS検査を行い、「交差する長軸及び短軸」を測定した。

副次評価項目

◆生理活性に関する項目(24週)²⁾

血清エストラジオール濃度<27.2pg/mL^{*1}及び血清プロゲステロン濃度<1.57ng/mL^{*2}の患者の割合

ヤーズフレックス配合錠群において、血清エストラジオール濃度が卵胞成熟の閾値とされる27.2pg/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1.57ng/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。



※1 血清エストラジオール濃度27.2pg/mL: 卵胞成熟の閾値

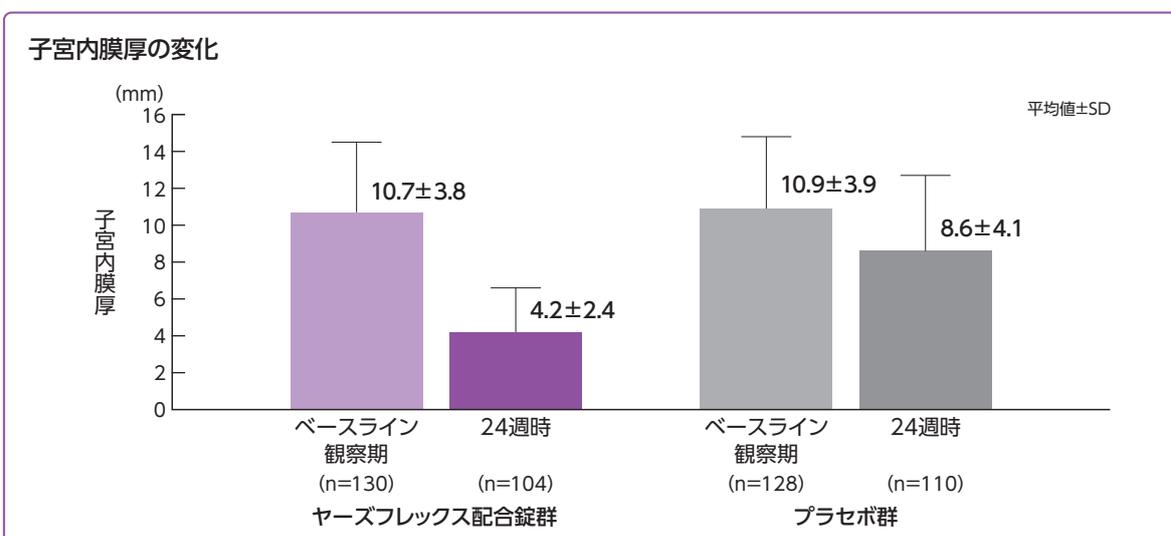
※2 血清プロゲステロン濃度1.57ng/mL: 排卵の閾値

【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。

子宮内膜厚の変化

ヤーズフレックス配合錠群の子宮内膜厚(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。

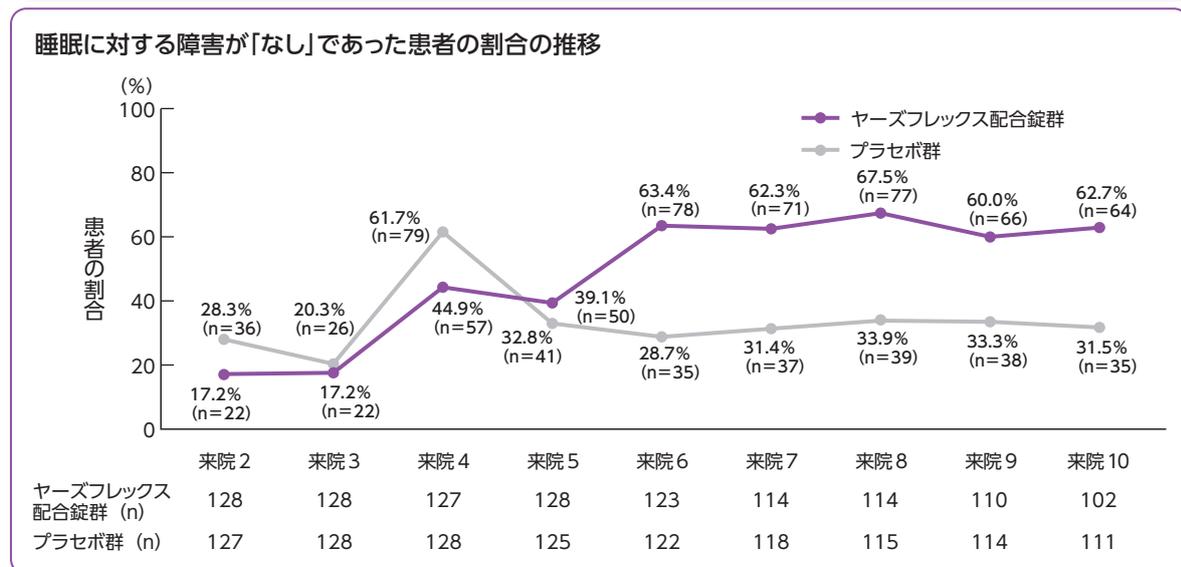
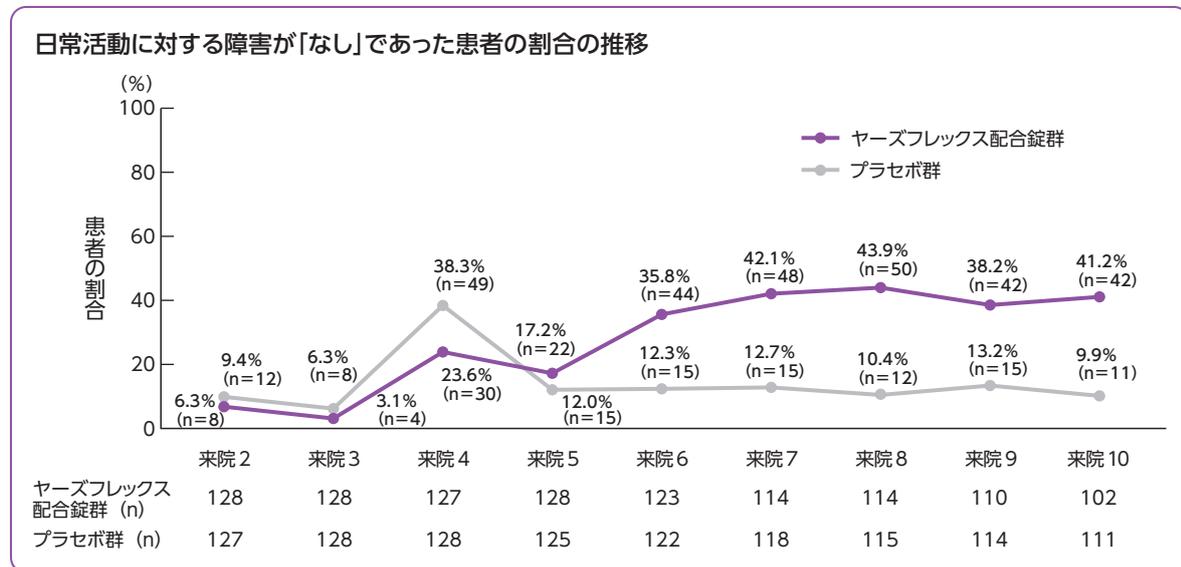


【評価基準】

「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。

副次評価項目

◆生活の質に関する項目(24週)²⁾



【評価基準】

「日常生活に対する障害」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、患者自身が日常生活及び睡眠に対する影響の程度を、下記の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。

<日常生活及び睡眠に対する影響の程度>

尺度	評価
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

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプインフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項(取扱い上の注意)

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

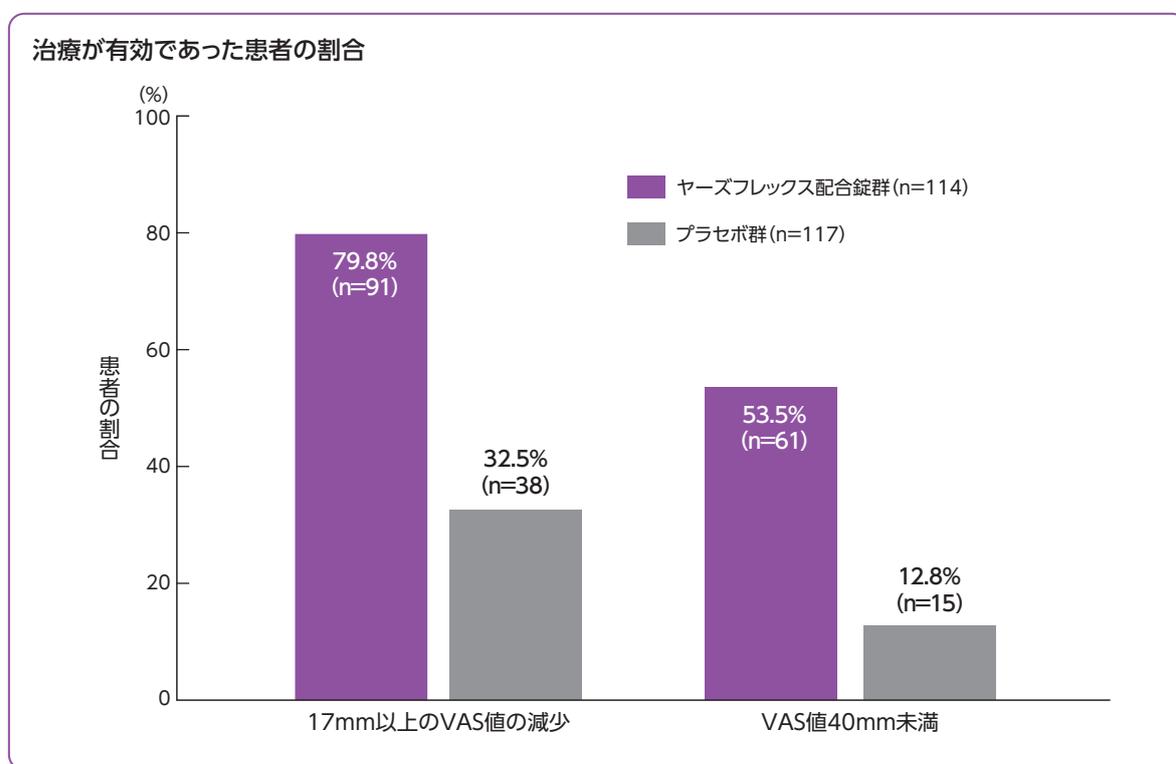
副次評価項目

◆治療の評価に関する項目(24週)²⁾

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(17mm)及び試験対象患者の選択基準として用いた最低のVAS値(40mm)を設定した。

24週時(来院8～10)に17mm以上のVAS値の減少が認められた患者の割合は、ヤーズフレックス配合錠群で79.8%、プラセボ群で32.5%であった。VAS値40mm未満であった患者の割合は、ヤーズフレックス配合錠群で53.5%、プラセボ群で12.8%であった。

また、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が「著明な改善」又は「改善」であった割合は、ヤーズフレックス配合錠群で48.5%、プラセボ群で7.9%であった。患者による臨床的全般満足度が「著しく満足」又は「大変満足」であった割合は、ヤーズフレックス配合錠群で43.1%、プラセボ群で10.3%であった。

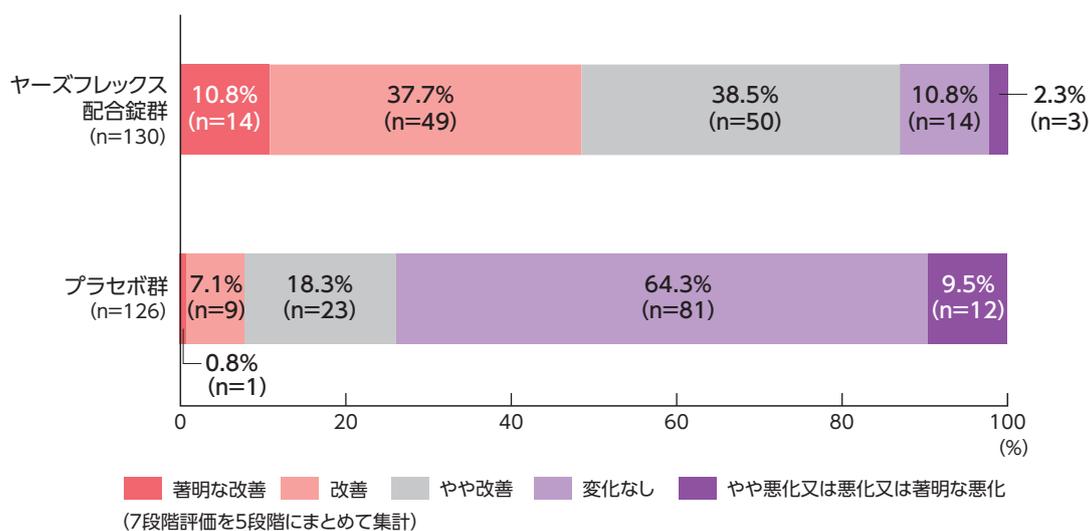


【評価方法】

「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17mm以上減少、17～24週における骨盤痛のVAS値が40mm未満」に該当する患者の割合を算出した。

〈最大124日周期処方〉子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験：試験15457

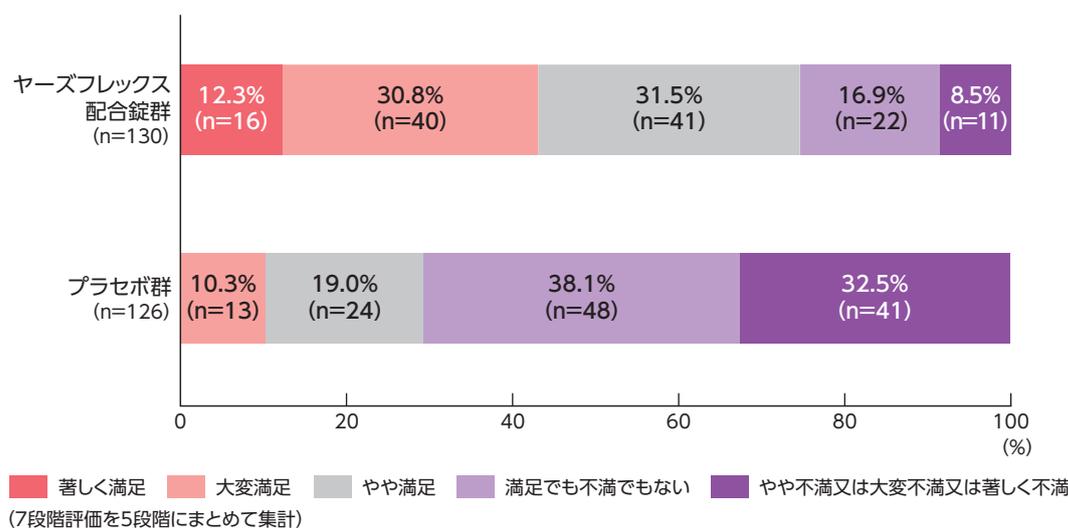
参考情報：臨床的全般改善度（試験責任（分担）医師の評価）



【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。

参考情報：臨床的全般満足度（患者の評価）



【評価基準】

「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。

開発の経緯

特徴（特性）

製品情報（トランプ
インフォメーション）

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

安全性

◆有害事象²⁾

比較試験期(24週)における試験薬と関連のある有害事象は、ヤーズフレックス配合錠群では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、ヤーズフレックス配合錠群では性器出血28例(21.5%)、プラスミノゲン増加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。

長期継続投与期を含めた試験薬投与期(52週)において、重篤な有害事象は4例に認められ、このうち試験薬と関連のある重篤な有害事象は、比較試験期(24週)のヤーズフレックス配合錠群の1例(肺塞栓症及び深部静脈血栓症)、長期継続投与期にヤーズフレックス配合錠に切り替えたプラセボ群の1例(深部静脈血栓症)であった。

試験薬投与期間(52週)において、試験薬の投与中止に至った有害事象は、ヤーズフレックス配合錠群では13.8%(18例)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10.2%(13例)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ヤーズフレックス配合錠に切り替え後に発現

ジエノゲスト群では、重篤な有害事象、試験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

試験薬と関連のある有害事象(24週)

	ヤーズフレックス配合錠群(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* ¹				
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

試験薬と関連のある有害事象(24週)(ジエノゲスト群)

	ジエノゲスト群(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* ²		
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)

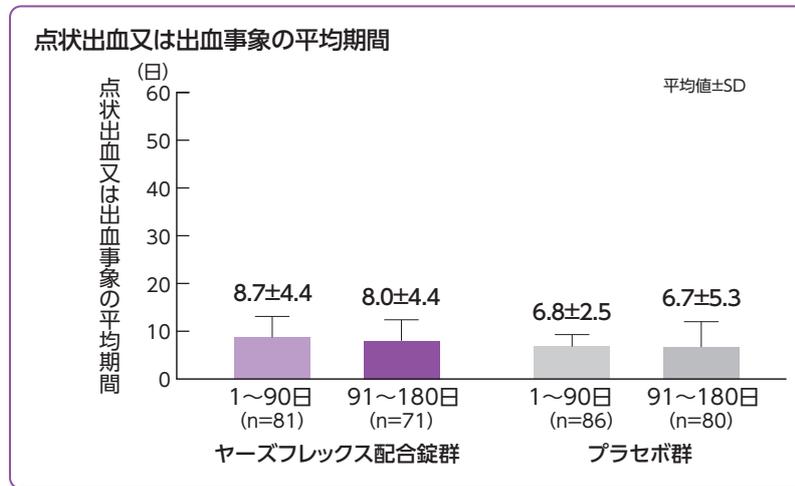
発現症例率(例数)、重複例を含む

MedDRA version 17.1

*1 ヤーズフレックス配合錠群及びプラセボ群のいずれかの群で2%以上の患者に発現した試験薬に関連のある有害事象
*2 2%以上の患者に発現した試験薬に関連のある有害事象

◆点状出血又は出血事象の平均期間(24週)²⁾

ヤーズフレックス配合錠群では、投与開始初期(1～90日)の点状出血又は出血事象の平均期間±SDが8.7±4.4日であり、プラセボ群は6.8±2.5日であった。続く91～180日では、ヤーズフレックス配合錠群は8.0±4.4日、プラセボ群は6.7±5.3日であった。

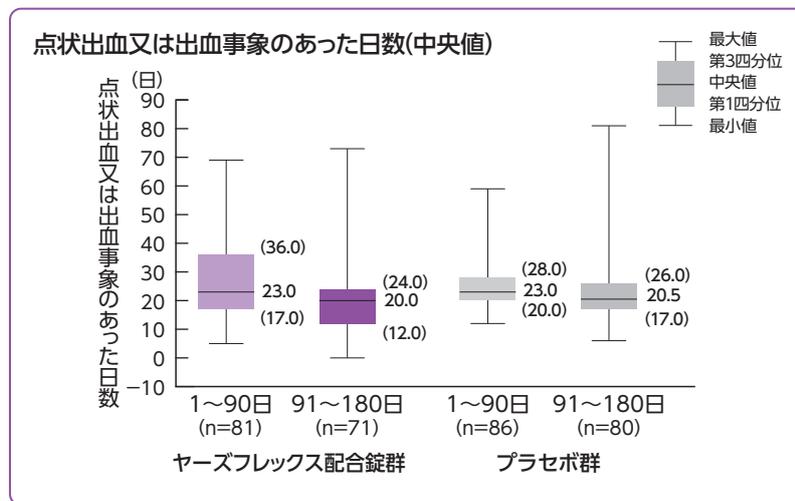


【参照薬：ジェノゲスト群】 (単位：日)

試験期間 (投与開始後)	1～90日 (n=28)	91～180日 (n=32)
平均値	26.9	3.7
SD	25.3	4.0

◆点状出血又は出血事象のあった日数(24週)²⁾

投与開始初期(1～90日)の点状出血又は出血事象のあった日数(中央値)は、ヤーズフレックス配合錠群とプラセボ群はいずれも23.0日であった。続く91～180日では、ヤーズフレックス配合錠群は20.0日、プラセボ群は20.5日であった。



【参照薬：ジェノゲスト群】 (単位：日)

試験期間 (投与開始後)	1～90日 (n=28)	91～180日 (n=32)
最大値	81	89
第3四分位	(66.5)	(40.0)
中央値	38.0	17.5
第1四分位	(26.5)	(5.5)
最小値	3	0

【評価基準】

「出血パターン」：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。

<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

<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日以上出血がない期間がある、1日以上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日以上出血がない期間がある、1日以上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

〈最大124日周期処方〉 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験：試験16114³⁾

3)承認時評価資料：バイエル薬品社内資料(月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3))

試験概要

【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、ヤーズフレックス配合錠(ドロスピレノン3mg/エチニルエストラジオール0.020mg、最大124日周期処方)のヤーズ配合錠(ドロスピレノン3mg/エチニルエストラジオール0.020mg、28日周期処方(24日実薬+4日プラセボ錠))に対する優越性を検証する。加えて、ヤーズフレックス配合錠を1年間投与したときの長期安全性を検討する。

【対象】

月経困難症と診断された20歳以上の女性216例*を2群に無作為に割り付け、試験薬の投与を開始した。

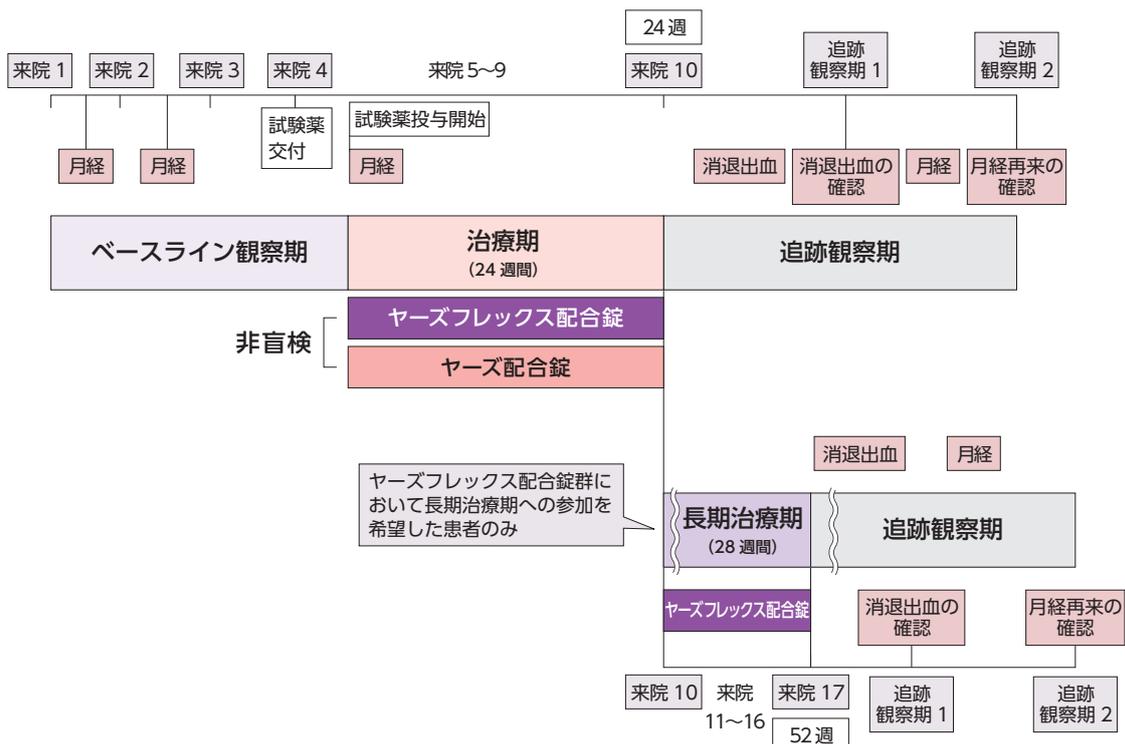
ヤーズフレックス配合錠群	108例
ヤーズ配合錠群	108例

試験薬を投与した患者のうち182例(ヤーズフレックス配合錠群98例、ヤーズ配合錠群84例)が治療期(24週)を完了した。ヤーズフレックス配合錠群の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(ヤーズフレックス配合錠群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(ヤーズフレックス配合錠群)を含む。

【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週間のヤーズフレックス配合錠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。



開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプ
インフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

[試験計画]

ベースライン観察期: 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。
(来院1～試験薬投与開始まで)

治療期: 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日に達した時点で試験薬の投与を終了した。

長期治療期: ヤーズフレックス配合錠群の患者のうち、長期治療期への参加を希望した患者のみを対象に、ヤーズフレックス配合錠を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。
(試験薬投与終了～追跡観察期2まで)

[試験薬の投与方法]

ヤーズフレックス配合錠群: ヤーズフレックス配合錠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日間で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日間で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。

ヤーズフレックス配合錠の服用方法(ヤーズ配合錠との違い)



[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>

	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

注)「月経期間中」は消退出血期間も含む。

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

<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47mmの直線で、左端(0mm)を「痛みなし」、右端(約47mm)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100mm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
ヤーズフレックス配合錠群	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。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプインフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項(取扱上の注意)

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

[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嚢胞の長径が10cmを超えるもの。
- ・卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められるもの。
- ・体格指数(BMI)が30kg/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)。
- ・ホルモン療法中に悪化する可能性のある心血管系の疾患又は医学的状态を示すもの。
- ・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。

[評価項目]

有効性評価項目

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〔検証的な解析項目〕

副次評価項目：・月経困難症の症状緩和に関する項目(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) ・140日間の評価期間中における当該日数(骨盤痛を伴う日数、消退出血時の月経痛を伴う日数、中等度以上の月経痛を伴う日数、鎮痛薬の使用日数、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(出血及び点状出血の日数、点状出血を除く出血の日数、点状出血の日数、消退出血の発現回数) ・生理活性に関する項目(血清エストラジオール濃度、血清プロゲステロン濃度、子宮内膜厚) ・治療の評価に関する項目(試験責任(分担)医師による臨床的全般改善度、患者による臨床的全般満足度)

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、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検定を用いてヤーズフレックス配合錠群とヤーズ配合錠群の間で有意水準を5.0% (両側)として優越性を比較検証した。被験者数は検出力90%で算出した。

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。

サブグループ解析：FASについて解析した。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)の層別解析を実施した。

※1 最大の解析対象集団

※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

患者背景

	ヤーズフレックス配合錠群 (n=105)	ヤーズ配合錠群 (n=107)
年齢(歳)(平均値±SD)	28.9±6.0	30.4±6.6
20～29歳の患者の割合(%)	59.0	47.7
30～39歳の患者の割合(%)	33.3	41.1
40～49歳の患者の割合(%)	7.6	11.2
体重(kg)(平均値±SD)	52.6±7.3	52.9±7.3
BMI(kg/m ²)(平均値±SD)	20.5±2.5	20.8±2.6
喫煙歴		
なしの患者の割合(%)	83.8	72.9
以前喫煙していた患者の割合(%)	5.7	15.0
喫煙している患者の割合(%)	10.5	12.1
ベースラインでの月経周期(日数)(平均値±SD)	29.6±4.5	28.8±4.5
妊娠歴のない患者の割合(%)	83.8	71.0
出産歴のない患者の割合(%)	84.8	77.6
機能性月経困難症の患者の割合(%)	71.4	68.2
器質性月経困難症の患者の割合(%)	28.6	31.8
・子宮内膜症を合併している患者の割合(%)	70.0	61.8
・子宮筋腫を合併している患者の割合(%)	26.7	35.3
・子宮腺筋症を合併している患者の割合(%)	10.0	23.5
ベースライン観察期の出血及び点状出血の程度が高度であった患者の割合(%)	41.9	44.9
ベースライン観察期の2周期での出血日数(平均値±SD)	10.9±2.2	11.2±2.6
ベースライン観察期の2周期での点状出血日数(平均値±SD)	2.9±2.2	3.6±2.8

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプ
インフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

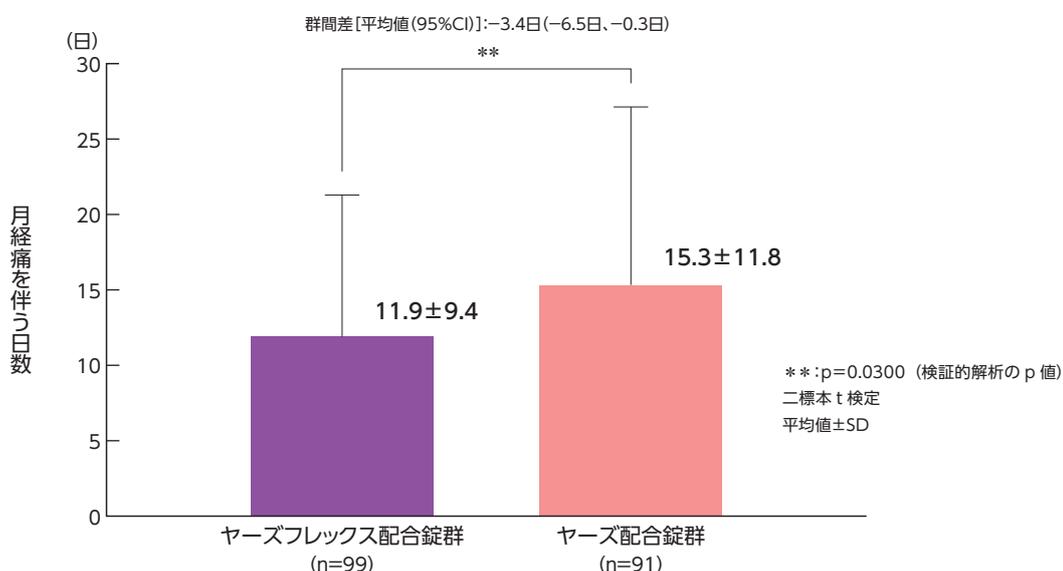
有効性

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[検証的な解析結果]³⁾

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、ヤーズフレックス配合錠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、ヤーズフレックス配合錠群のヤーズ配合錠群に対する優越性が検証された(p=0.0300、二標本t検定)。

140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数



【評価対象】

解析計画(38頁 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(ヤーズフレックス配合錠群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(ヤーズフレックス配合錠群)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日間以上のデータが得られなかった22例(ヤーズフレックス配合錠群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～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(ヤーズフレックス配合錠群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。

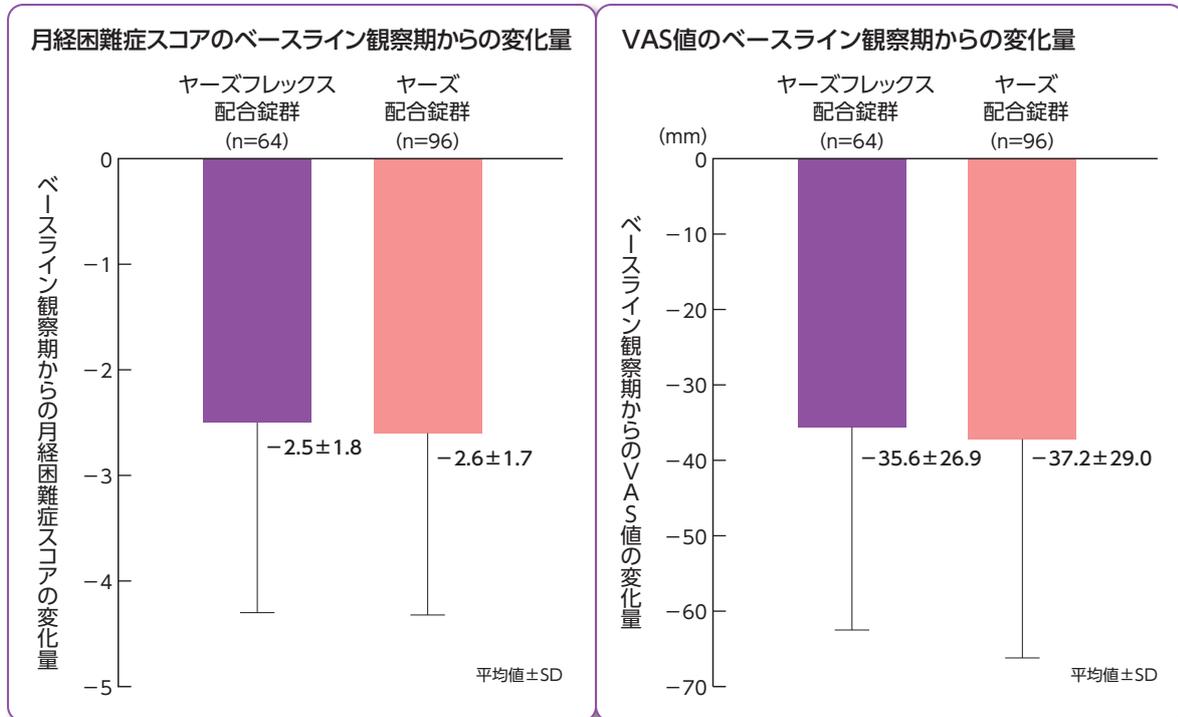
<月経痛の定義>

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終了する。

副次評価項目

◆月経困難症の症状緩和に関する項目(24週)³⁾

ベースライン観察期(来院3)から24週時(来院10又は中止時)の間の月経困難症スコア及びVAS値の変化量は、以下の通りであった。



【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47mmの直線で、左端(0mm)を「痛みなし」、右端(約47mm)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100mm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>

	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

<消退出血の定義>

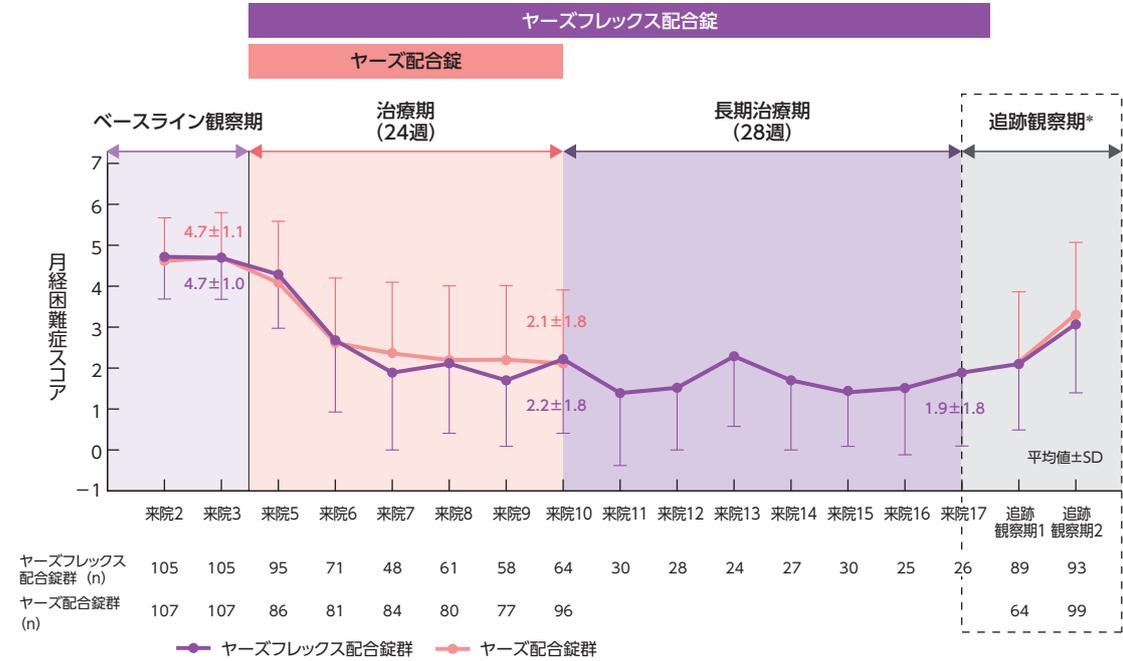
投与群	定義
ヤーズフレックス 配合錠群	以下に当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・出血が当該サイクルの休業期間開始の4日前、又はそれ以降に終了している、かつ、 ・出血が次サイクルの開始から4日目までには始まっている。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に2回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。
ヤーズ 配合錠群	以下のいずれかに当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・当該サイクルの21日目又はそれ以降から開始し、そのサイクルの少なくとも25日目まで継続する、又は、 ・当該サイクルの25日目、又は次サイクルの25日目までに開始する。 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

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。

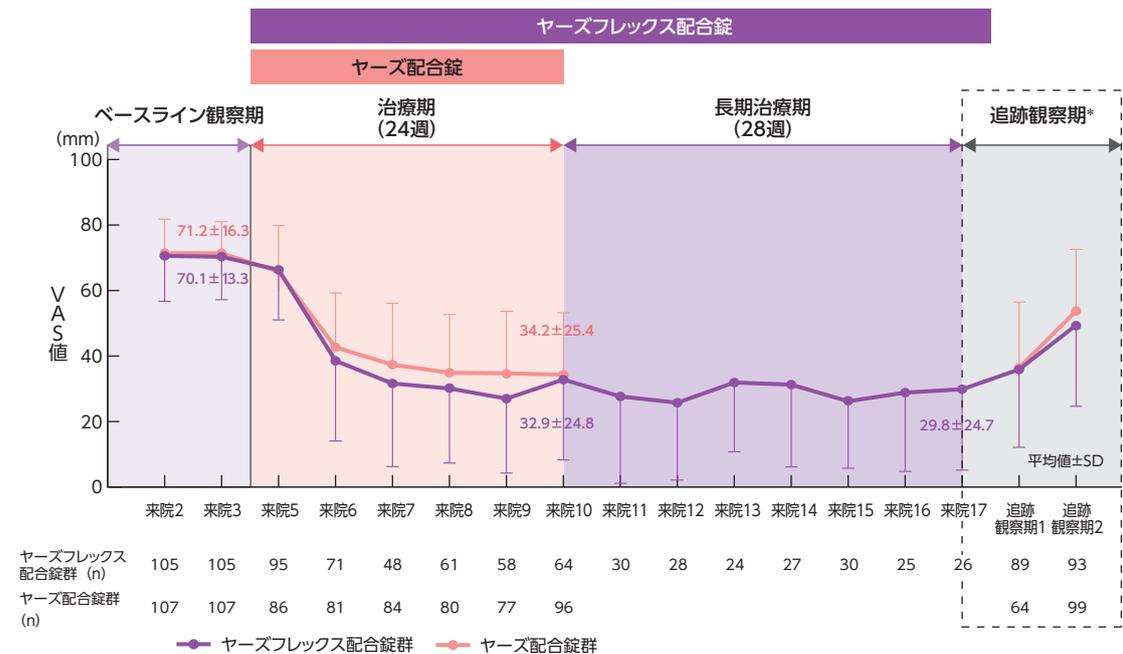
◆来院ごとの評価に基づく月経困難症スコアとVAS値の経時的推移(52週)³⁾

月経困難症スコアの経時的推移



* 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。

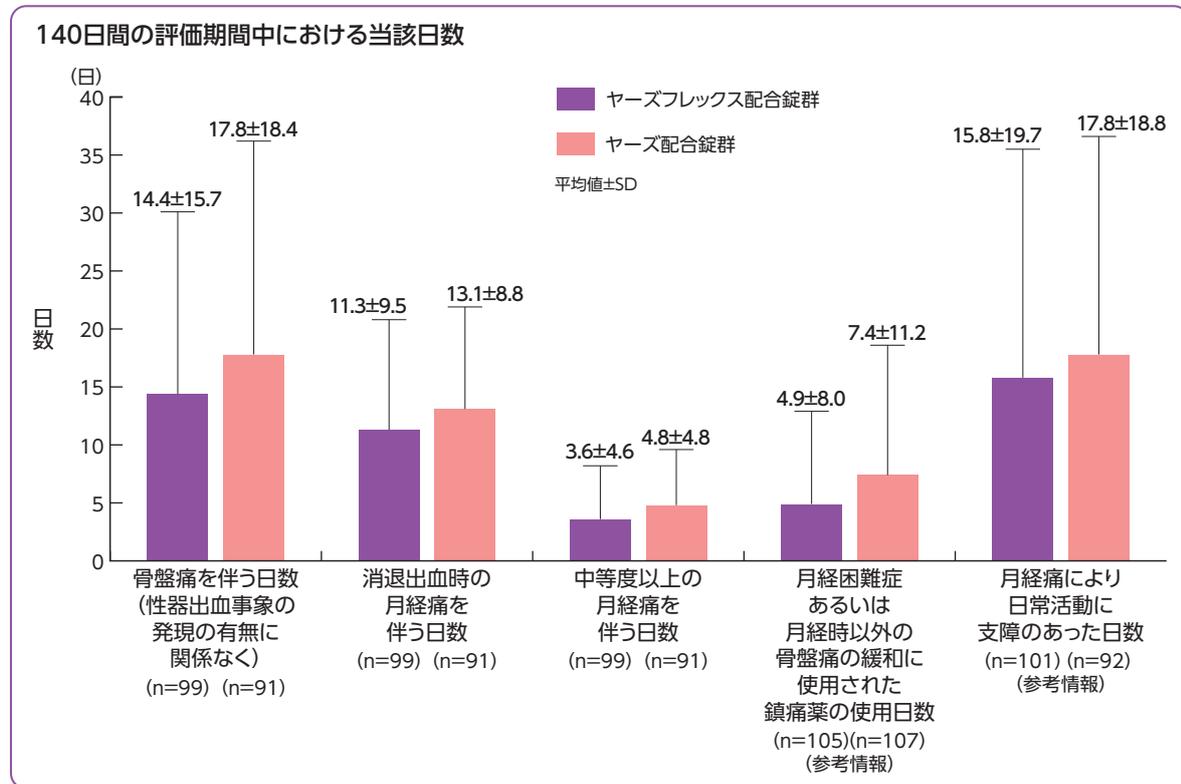
VAS値の経時的推移



* 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。

副次評価項目

◆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(24週)³⁾
 ヤーズフレックス配合錠群の140日間の評価期間中における骨盤痛を伴う日数(平均値±SD)は14.4±15.7日、鎮痛薬の使用日数は4.9±8.0日、日常活動に支障のあった日数は15.8±19.7日であった。



【評価対象】

解析計画(38頁 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(ヤーズフレックス配合錠群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(ヤーズフレックス配合錠群)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日間以上のデータが得られなかった22例(ヤーズフレックス配合錠群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】

- ・「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。
- ・「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(ヤーズフレックス配合錠群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>

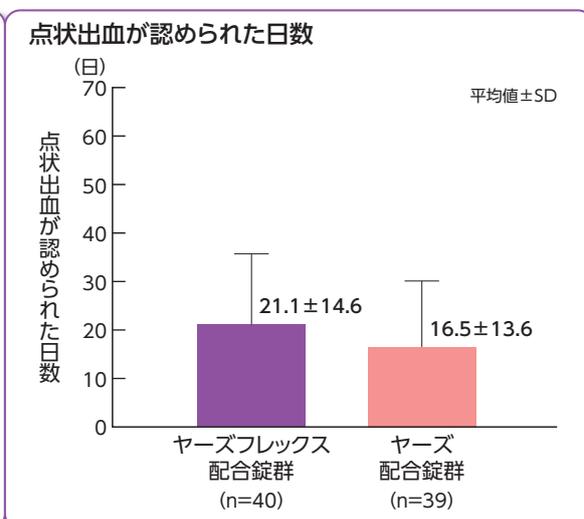
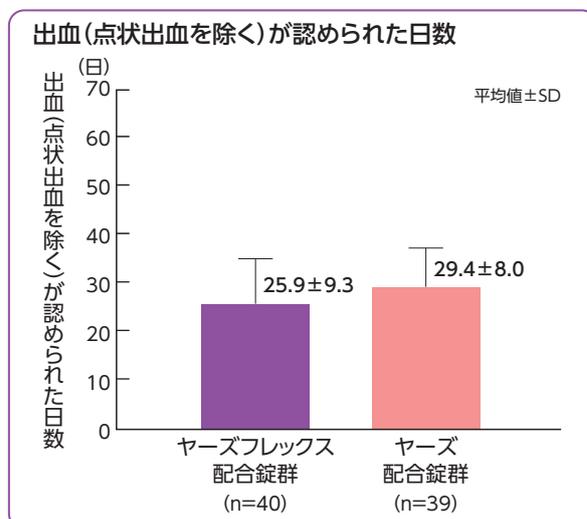
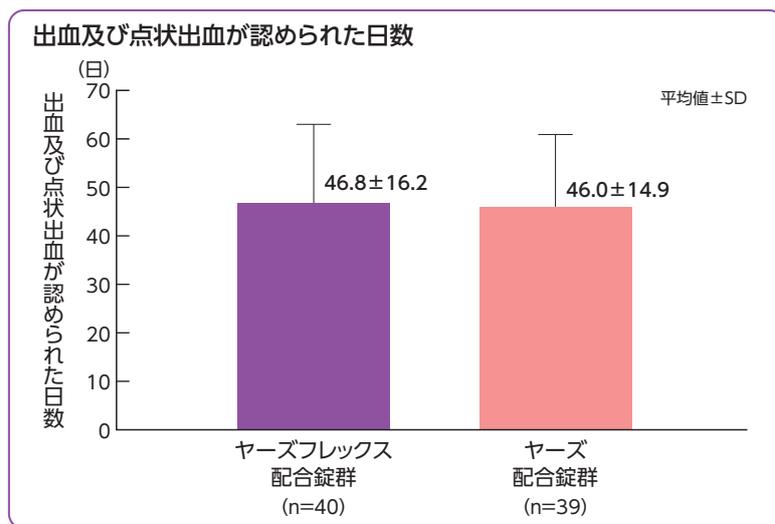
eDiaryに記録された消退出血又は月経の事象に対応して認められる断続的な骨盤痛又は下腹部痛であり、背部又は腿部に広がることもある。疼痛は出血の2日前から認められることもあり、消退出血又は月経の最終日まで終了する。

副次評価項目

◆出血パターン(24週)³⁾

全治療期間中の出血パターン

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、ヤーズフレックス配合錠群で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。



【評価基準】

・「出血パターン」：来院1～追跡観察期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。

<出血の程度分類>

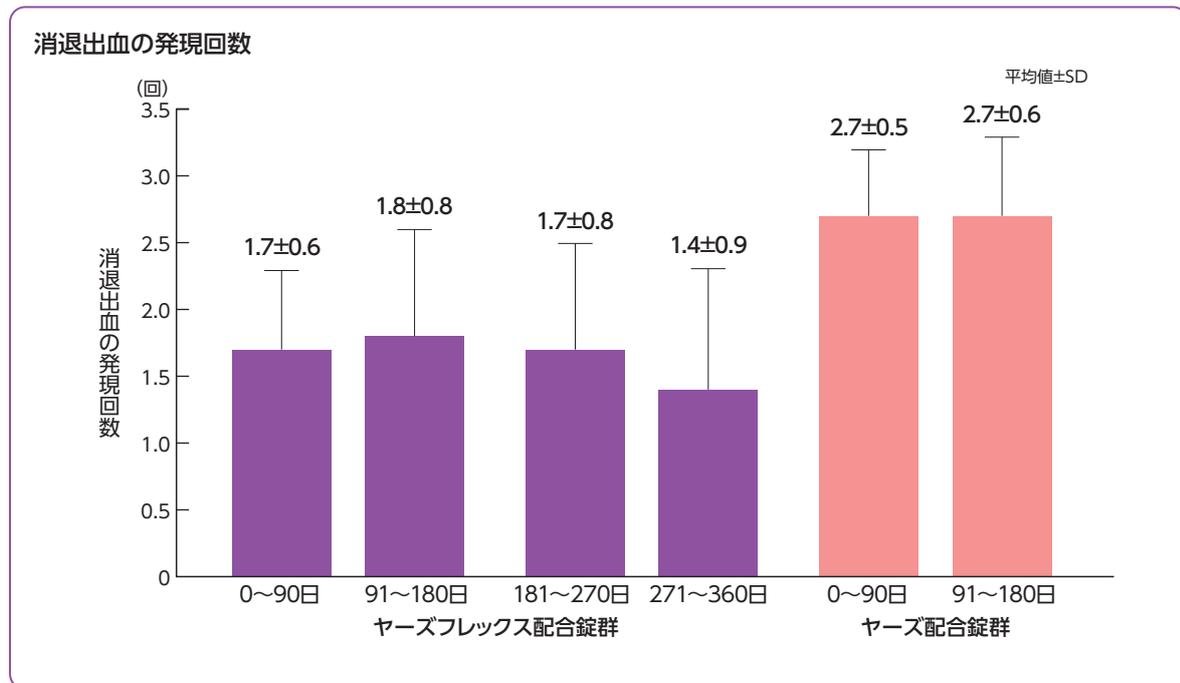
コード	分類	定義
1	なし	出血がない
2	点状	患者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量が少なく、生理用品(パンティライナーは除く)を必要としない程度
3	軽度	患者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量は少ないが、生理用品を必要とする程度
4	正常	患者の経験から、以前の通常の月経と同程度の出血量
5	高度	患者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量が多い

<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日以上出血がない期間がある、1日以上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日以上出血がない期間がある、1日以上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日間で見ると、ヤーズフレックス配合錠群では、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。

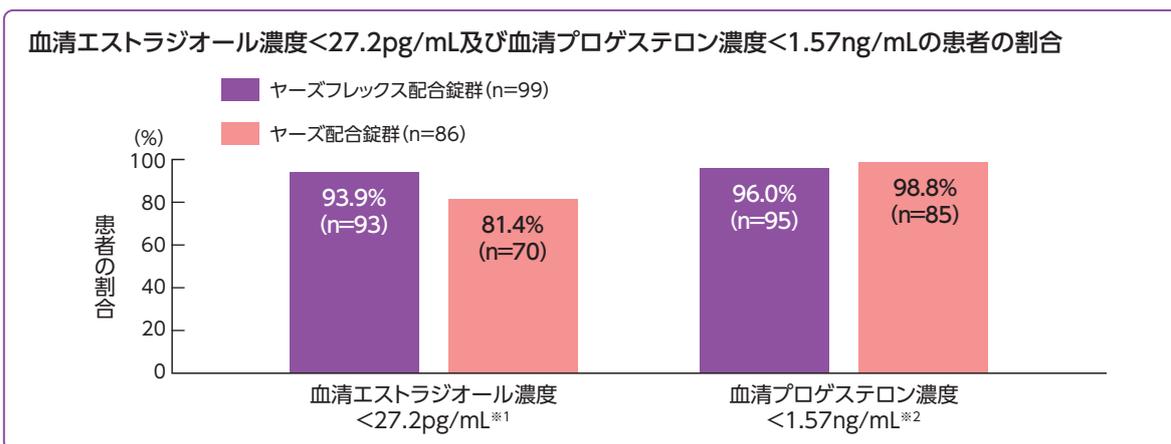


副次評価項目

◆生理活性に関する項目(24週)³⁾

血清エストラジオール濃度<27.2pg/mL^{※1}及び血清プロゲステロン濃度<1.57ng/mL^{※2}の患者の割合

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27.2pg/mL未満であった患者の割合は、ヤーズフレックス配合錠群では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1.57ng/mL未満であった患者の割合は、ヤーズフレックス配合錠群では96.0%、ヤーズ配合錠群では98.8%であった。



※1 血清エストラジオール濃度 27.2pg/mL: 卵胞成熟の閾値

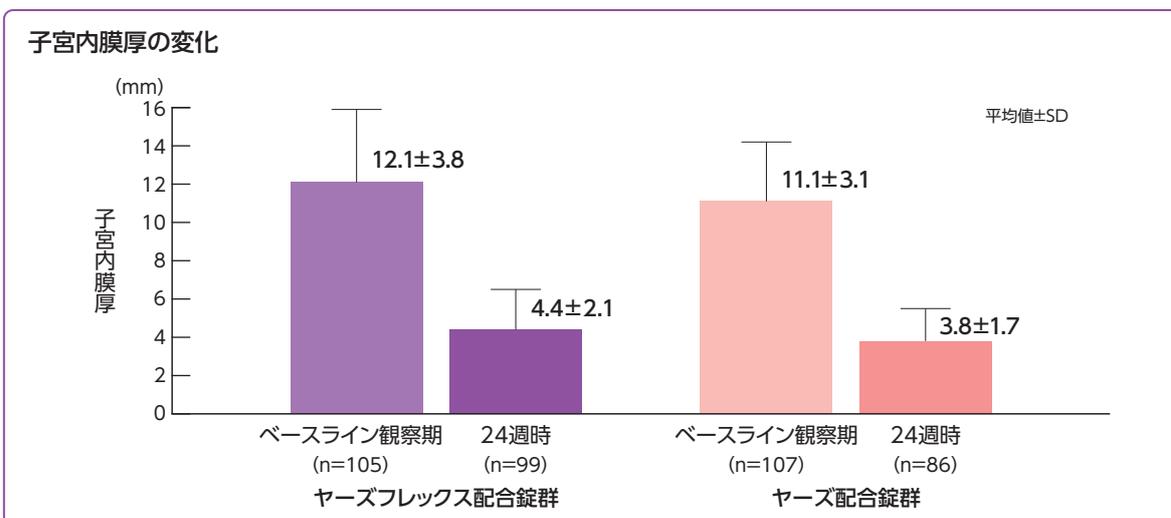
※2 血清プロゲステロン濃度 1.57ng/mL: 排卵の閾値

【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。

子宮内膜厚の変化

ヤーズフレックス配合錠群の子宮内膜厚(平均値±SD)は、ベースライン観察期(来院4)に12.1±3.8、24週時(来院10)に4.4±2.1であった。



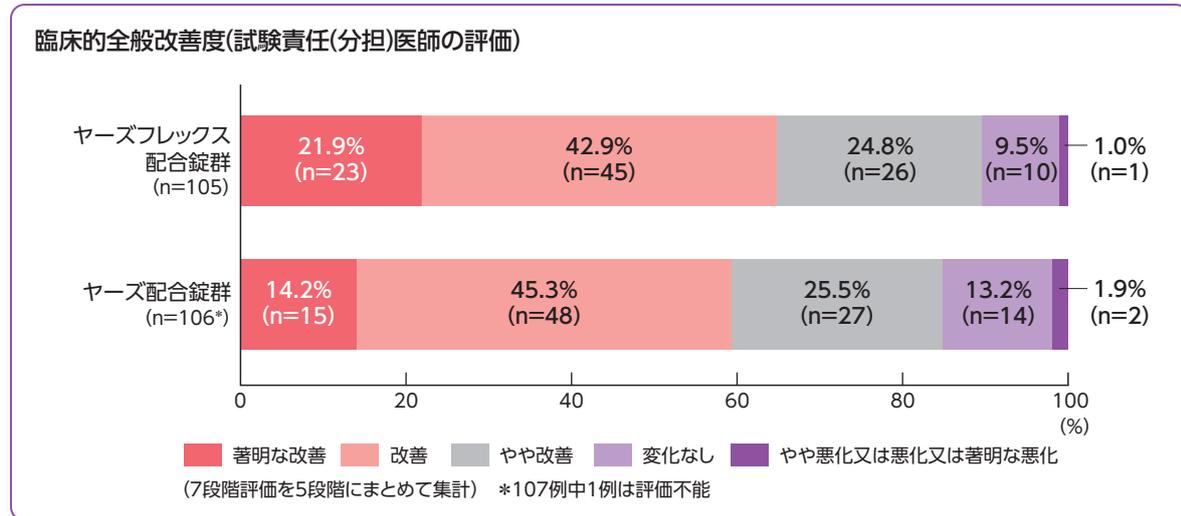
【評価基準】

「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。

副次評価項目

◆治療の評価に関する項目(24週)³⁾

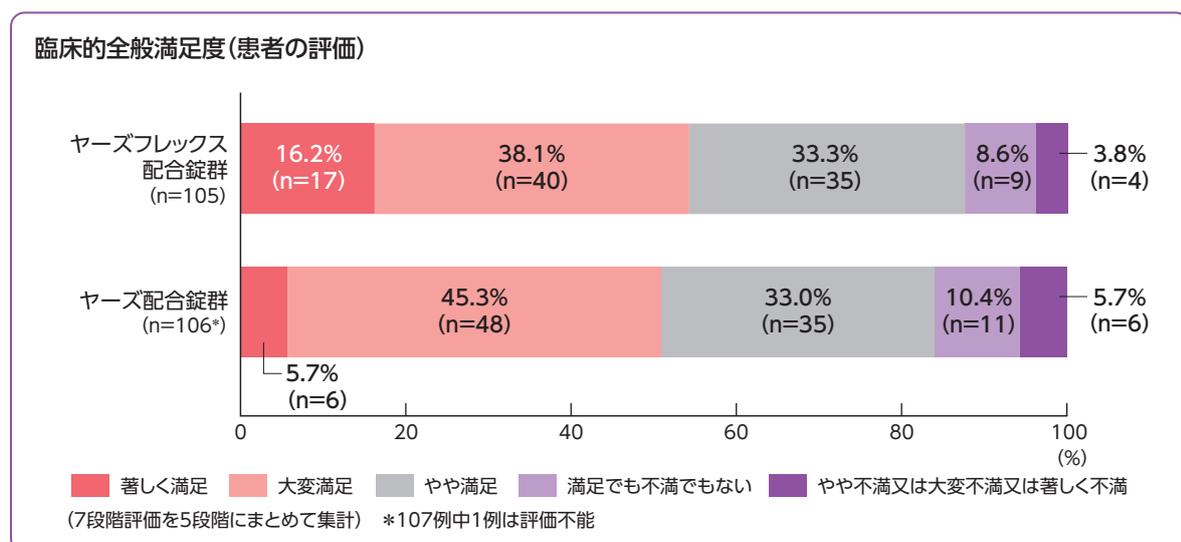
24週時(来院10)の臨床的全般改善度が「改善」以上であった患者の割合は、ヤーズフレックス配合錠群で64.8%、ヤーズ配合錠群で59.4%であり、「著明な改善」であった患者の割合は、ヤーズフレックス配合錠群で21.9%、ヤーズ配合錠群で14.2%であった。



【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。

24週時(来院10)の臨床的全般満足度が「大変満足」以上であった患者の割合は、ヤーズフレックス配合錠群で54.3%、ヤーズ配合錠群で50.9%であった。「著しく満足」であった患者の割合はヤーズフレックス配合錠群で16.2%、ヤーズ配合錠群で5.7%であった。



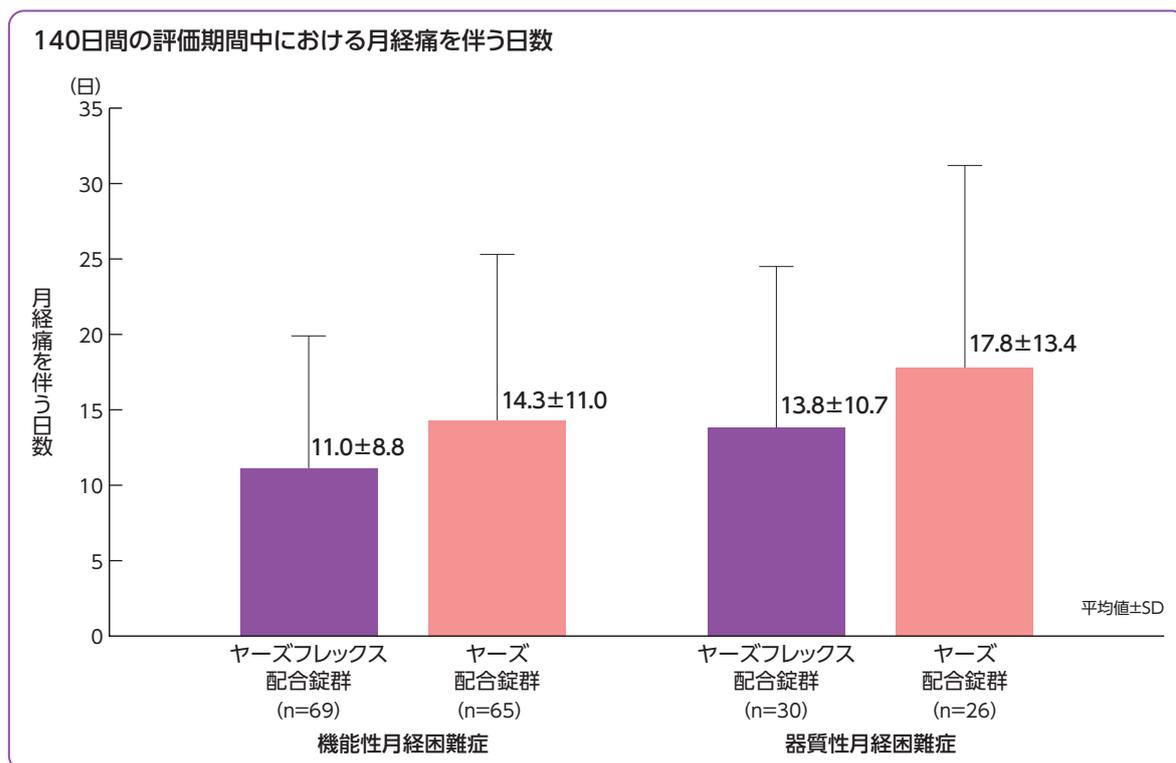
【評価基準】

「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。

月経困難症診断別の解析結果(サブグループ解析)

◆ 140日間の評価期間中における月経痛を伴う日数³⁾

機能性月経困難症患者を対象とした場合、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)はヤーズフレックス配合錠群で11.0±8.8日、ヤーズ配合錠群で14.3±11.0日であった。器質性月経困難症患者を対象とした場合、ヤーズフレックス配合錠群で13.8±10.7日、ヤーズ配合錠群で17.8±13.4日であった。



【評価対象】

解析計画(38頁 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(ヤーズフレックス配合錠群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(ヤーズフレックス配合錠群)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日間以上のデータが得られなかった22例(ヤーズフレックス配合錠群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～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(ヤーズフレックス配合錠群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終了する。

安全性

◆有害事象³⁾

治療期(24週)における試験薬と関連のある有害事象は、ヤーズフレックス配合錠群では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、ヤーズフレックス配合錠群では性器出血37例(35.2%)、プラスミノゲン増加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%)、プラスミノゲン増加18例(16.8%)、頭痛14例(13.1%)などであった。

重篤な有害事象は、治療期(24週)にヤーズ配合錠群でてんかんが1例に、長期治療期を含む52週ではヤーズフレックス配合錠群で虫垂炎が1例に認められたが、いずれも試験薬との関連は認められなかった。試験薬の投与中止に至った有害事象は、治療期(24週)にヤーズフレックス配合錠群で血小板数減少1例(1.0%)であった。一方、ヤーズ配合錠群では6例(5.6%)であり、フィブリンDダイマー増加及び頭痛が各2例(1.9%)、下痢、悪心、胸部不快感、倦怠感、末梢性浮腫が各1例(0.9%)であった。長期治療期を含む52週では、これに加えて虫垂炎1例が発現したが、試験薬との関連性はなしと判断された。

試験薬と関連のある有害事象(24週)

	ヤーズフレックス配合錠群(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)

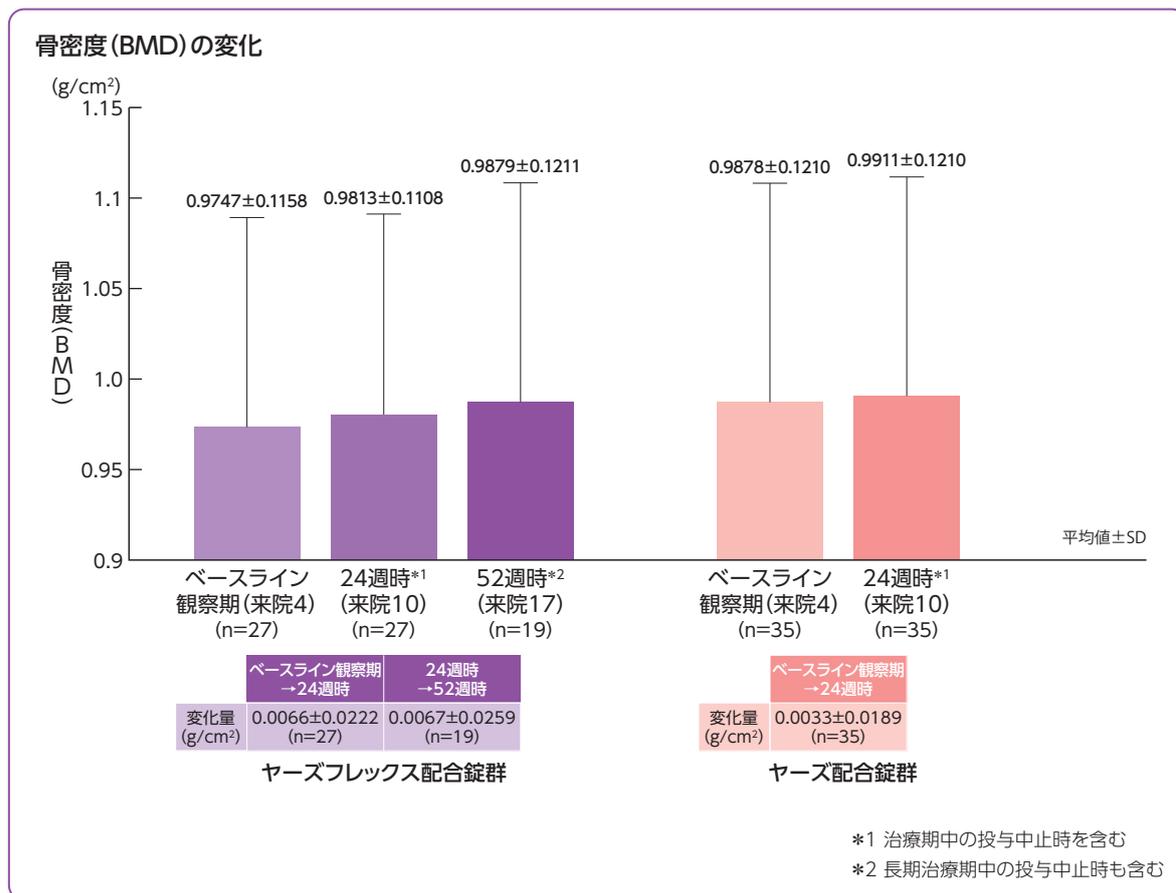
発現症例率(例数)、重複例を含む

MedDRA version 18.0

*ヤーズフレックス配合錠群及びヤーズ配合錠群のいずれかの群で2%以上の患者に発現した試験薬に関連のある有害事象

◆骨密度検査(DXA) (24週及び52週)³⁾

ヤーズフレックス配合錠群におけるベースライン観察期(来院4)と24週時(来院10)及び52週時(来院17)の骨密度(BMD)は、それぞれ $0.9747 \pm 0.1158 \text{g/cm}^2$ 、 $0.9813 \pm 0.1108 \text{g/cm}^2$ 及び $0.9879 \pm 0.1211 \text{g/cm}^2$ であり、ヤーズ配合錠群におけるベースライン観察期(来院4)及び24週時(来院10)の骨密度は $0.9878 \pm 0.1210 \text{g/cm}^2$ 及び $0.9911 \pm 0.1210 \text{g/cm}^2$ であった。



〈最大124日周期処方〉 試験15457及び16114の併合解析⁴⁾

4)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]

試験概要

【目的】

本剤の最大124日周期処方の長期投与時の安全性評価

【対象】

試験15457で24週の比較試験期を終了した被験者(24週までに中止した被験者を除く)と試験16114で長期治療期への参加に同意した被験者(24週までに中止又は終了した被験者を除く)。

24週までの評価では、試験15457ではヤーズフレックス配合錠群130例、プラセボ群128例、試験16114ではヤーズフレックス配合錠群105例及びヤーズ配合錠群107例、併合解析によるヤーズフレックス配合錠群235例。

52週までの評価で長期投与期に移行した被験者は、試験15457ではヤーズフレックス配合錠群104例、試験16114ではヤーズフレックス配合錠群59例、併合解析によるヤーズフレックス配合錠群163例。

【評価項目】

月経再来までの日数、Cycle Length、有害事象

【解析計画】

2試験のデータの取り扱いをそろえるため、試験15457及び試験16114の両試験での中止例の中止時データ及び試験16114で長期治療期に移行しなかった被験者の来院10データは全て「最終評価時」データに加えた。

月経再来までの日数、Cycle Length、安全性(52週)⁴⁾

◆試験薬投与終了から月経再来までの日数(24週及び52週)

子宮内膜症患者を対象とした試験(試験15457)、月経困難症患者を対象とした試験(試験16114)の両試験において、ヤーズフレックス配合錠群とプラセボ群、ヤーズフレックス配合錠群とヤーズ配合錠群の試験薬投与終了から月経再来までの日数は、下表に示す通りであった。

両試験の併合解析におけるヤーズフレックス配合錠群の試験薬投与終了から月経再来までの日数(平均値±SD)は、24週では33.1±7.7日、52週では34.2±9.8日であった。

試験薬投与終了から月経再来までの日数

		日数(平均値±SD)			
		対象例数	24週	対象例数*	52週
試験15457 (子宮内膜症)	ヤーズフレックス配合錠群	130	32.6±8.0日(n=19)	104	33.5±10.9日(n=81)
	プラセボ群	128	35.8±9.0日(n=11)	—	—
試験16114 (月経困難症)	ヤーズフレックス配合錠群	105	33.3±7.6日(n=39)	59	35.4±7.7日(n=50)
	ヤーズ配合錠群	107	31.9±7.7日(n=95)	—	—
併合解析	ヤーズフレックス配合錠群	235	33.1±7.7日(n=58)	163	34.2±9.8日(n=131)

*長期継続投与期及び長期治療期の対象例のみを対象とした

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(ラップ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

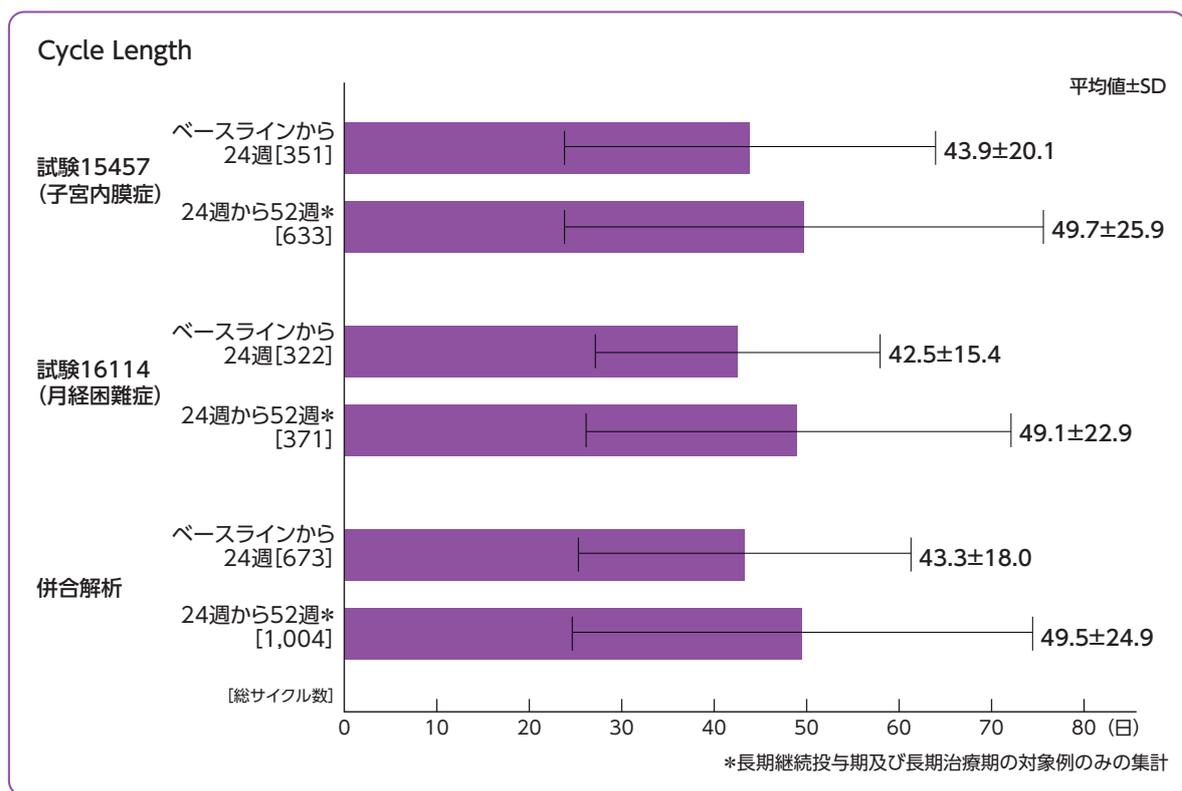
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

◆ Cycle Length^{*} (24週及び52週)

^{*} Cycle Length: 1周期の長さ[ヤーズフレックス配合錠の連続投与期間+休業期間]

ヤーズフレックス配合錠群の24週におけるCycle Length (平均値±SD)は、子宮内膜症患者を対象とした試験(試験15457)及び月経困難症患者を対象とした試験(試験16114)では、それぞれ43.9±20.1日及び42.5±15.4日であった。これら2つの試験の併合解析では43.3±18.0日であった。同じく、52週におけるCycle Length(平均値±SD)は、それぞれ49.7±25.9日及び49.1±22.9日であった。これら2つの併合解析では49.5±24.9日であった。



◆安全性(52週)

子宮内膜症患者を対象とした試験(試験 15457)及び月経困難症患者を対象とした試験(試験 16114)の52週の長期投与群を対象*とした併合解析により、ヤーズフレックス配合錠の長期安全性を検討した。

※ 試験 15457で24週の比較試験期を終了した被験者(24週までに中止した被験者を除く)と試験 16114で長期治療期への参加に同意した被験者(24週までに中止又は終了した被験者を除く)を本併合解析の対象とした。

52週においてヤーズフレックス配合錠群で比較的良好とみられる試験薬と関連のある有害事象のうち主なものは、試験 15457では性器出血 25.0%(26例)、プラスミノゲン増加 16.3%(17例)、悪心 11.5%(12例)など、試験 16114では性器出血 47.5%(28例)、プラスミノゲン増加 28.8%(17例)、不正子宮出血 16.9%(10例)などであった。

両試験の併合解析 163例における試験薬と関連のある全ての有害事象発現率は 69.9% (114例) であり、そのうちヤーズフレックス配合錠群で比較的良好とみられる試験薬と関連のある有害事象のうち主なものは、性器出血 33.1% (54例)、プラスミノゲン増加 20.9% (34例)、不正子宮出血 12.9% (21例)、悪心 11.0% (18例)、頭痛 10.4% (17例) などであった。

ヤーズフレックス配合錠群における試験薬と関連のある有害事象(52週)

	試験 15457(104例)	試験 16114(59例)	合計(163例)
試験薬と関連のある全ての有害事象	63.5% (66例)	81.4% (48例)	69.9% (114例)
▼発現率2%以上の有害事象*			
胃腸障害			
上腹部痛	0	3.4% (2例)	1.2% (2例)
悪心	11.5% (12例)	10.2% (6例)	11.0% (18例)
一般・全身障害及び投与部位の状態			
倦怠感	0	3.4% (2例)	1.2% (2例)
末梢性浮腫	1.9% (2例)	3.4% (2例)	2.5% (4例)
臨床検査			
血中トリグリセリド増加	3.8% (4例)	0	2.5% (4例)
凝固検査異常	4.8% (5例)	0	3.1% (5例)
フィブリンDダイマー増加	2.9% (3例)	3.4% (2例)	3.1% (5例)
プラスミノゲン増加	16.3% (17例)	28.8% (17例)	20.9% (34例)
プロテインS減少	1.0% (1例)	6.8% (4例)	3.1% (5例)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	5.8% (6例)	8.5% (5例)	6.7% (11例)
神経系障害			
浮動性めまい	0	3.4% (2例)	1.2% (2例)
頭痛	9.6% (10例)	11.9% (7例)	10.4% (17例)
傾眠	2.9% (3例)	0	1.8% (3例)
生殖系及び乳房障害			
性器出血	25.0% (26例)	47.5% (28例)	33.1% (54例)
月経過多	2.9% (3例)	1.7% (1例)	2.5% (4例)
不正子宮出血	10.6% (11例)	16.9% (10例)	12.9% (21例)

発現症例率(例数)、重複例を含む

*いずれかの試験で2%以上の患者に発現した試験薬に関連のある有害事象

MedDRA version 18.0

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプ
インフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

国内臨床試験において報告された副作用⁴⁾

子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(試験15457)²⁾及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(試験16114)³⁾において、本剤投与例(プラセボから本剤への切り替え症例を含む)346例中231例(66.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

主な副作用は性器出血97例(28.0%)、プラスミノゲン増加58例(16.8%)、不正子宮出血41例(11.8%)、悪心35例(10.1%)、頭痛25例(7.2%)、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加23例(6.6%)、フィブリンDダイマー増加15例(4.3%)であった。(承認時)

国内臨床試験において報告された副作用(n=346)

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%)	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%)	代謝及び栄養障害		1(0.3%)
血液及びリンパ系障害		3(0.9%)	食欲亢進		1(0.3%)
凝血異常		3(0.9%)	筋骨格系及び結合組織障害		3(0.9%)
心臓障害		1(0.3%)	四肢不快感		1(0.3%)
動悸		1(0.3%)	四肢痛		2(0.6%)
耳及び迷路障害		4(1.2%)	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%)
耳鳴		1(0.3%)	乳腺線維腺腫		2(0.6%)
回転性めまい		3(0.9%)	神経系障害		32(9.2%)
眼障害		3(0.9%)	自律神経失調		1(0.3%)
結膜出血		1(0.3%)	平衡障害		1(0.3%)
霧視		1(0.3%)	浮動性めまい		3(0.9%)
視力障害		1(0.3%)	頭痛		25(7.2%)
胃腸障害		39(11.3%)	片頭痛		3(0.9%)
腹部不快感		3(0.9%)	傾眠		4(1.2%)
上腹部痛		4(1.2%)	精神障害		2(0.6%)
便秘		1(0.3%)	不安		1(0.3%)
下痢		1(0.3%)	無感情		1(0.3%)
胃炎		1(0.3%)	腎及び尿路障害		1(0.3%)
悪心		35(10.1%)	頻尿		1(0.3%)
口腔内不快感		1(0.3%)	生殖系及び乳房障害		151(43.6%)
口内炎		1(0.3%)	子宮付属器痛		1(0.3%)
嘔吐		3(0.9%)	乳房石灰化		1(0.3%)
一般・全身障害及び投与部位の状態		17(4.9%)	乳房分泌		1(0.3%)
胸痛		1(0.3%)	乳房不快感		3(0.9%)
疲労		1(0.3%)	乳房障害		1(0.3%)
倦怠感		4(1.2%)	乳房腫瘍		1(0.3%)
浮腫		1(0.3%)	乳房痛		5(1.4%)
末梢性浮腫		7(2.0%)	性器分泌物		1(0.3%)
末梢腫脹		1(0.3%)	性器出血		97(28.0%)
発熱		2(0.6%)	月経過多		6(1.7%)
口渇		1(0.3%)	不規則月経		3(0.9%)
感染症及び寄生虫症		2(0.6%)	不正子宮出血		41(11.8%)
胃腸炎		1(0.3%)	卵巣のう胞		1(0.3%)
麦粒腫		1(0.3%)	子宮出血		2(0.6%)
臨床検査		96(27.7%)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		4(1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1(0.3%)	呼吸困難		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%)	口腔咽頭不快感		1(0.3%)
血中フィブリノゲン増加		3(0.9%)	肺塞栓症		1(0.3%)
血圧上昇		1(0.3%)	肺腫瘍		1(0.3%)
血中トリグリセリド増加		4(1.2%)	皮膚及び皮下組織障害		5(1.4%)
凝固検査異常		14(4.0%)	ざ瘡		1(0.3%)
検査結果偽陽性		1(0.3%)	脱毛症		1(0.3%)
フィブリンDダイマー増加		15(4.3%)	皮下出血		1(0.3%)
プラスミノゲン増加		58(16.8%)	発疹		2(0.6%)
血小板数減少		1(0.3%)	血管障害		3(0.9%)
血小板数増加		1(0.3%)	深部静脈血栓症		2(0.6%)
プロテインS減少		5(1.4%)	出血		1(0.3%)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加		23(6.6%)			

承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変して掲載しています。ドロスピレノンやエチニルエストラジオールが承認用量外の投与群は削除しています。

〈28日周期処方(24日実薬+4日プラセボ錠)〉

月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験：試験310283⁵⁾

5) ヤーズ配合錠承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験]

月経困難症患者(28日周期群^{注)})：平均30.8歳、20～48歳)を対象とし、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用日数を指標とした月経困難症スコア(37頁参照)を用いた。その結果、最終評価時(最大4周期投与後)の投与前からの変化量は、プラセボ群(58例、投与前：4.0±0.96、変化量：-1.0±1.53)と比較し、28日周期群(61例、投与前：4.0±0.91、変化量：-1.9±1.63)において有意に大きいことが検証された(平均値±SD、 $p < 0.001$ 、2標本片側t検定、有意水準片側2.5%、検出力90%)。[検証的な解析結果]

副作用は、本剤群で61例中57例(93.4%)、プラセボ群で58例中49例(84.5%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、本剤群で、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%)、プラセボ群で、頭痛21例(36.2%)、月経困難症16例(27.6%)、悪心15例(25.9%)であった。

本剤群で、投与中止に至った有害事象は2例(胃炎1例、フィブリンDダイマー増加及びプロテインS減少1例)が報告された。本剤群で、重篤な有害事象及び死亡例はなかった。

月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験：試験310284⁶⁾

6) ヤーズ配合錠承認時評価資料：バイエル薬品社内資料[月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験]

月経困難症患者(28日周期群^{注)})：平均29.3歳、20～44歳)を対象とし、28日周期群の52週間(13周期)投与における安全性を評価することを目的とした長期投与試験を実施した。

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%)などであった。試験薬の投与中止に至った有害事象は、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、血中フィブリンゲン増加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)が報告された。重篤な有害事象は、5例(感染性腸炎、虫垂炎、子宮内膜癌、月経困難症、顔面神経麻痺)が報告された。このうち子宮内膜癌と顔面神経麻痺は、試験責任医師によって試験薬投与と関連性が否定できない副作用であると判定された。死亡例はなかった。

注) ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠を24日間連続投与後、プラセボ錠を4日間投与する28日間を1周期とする。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプ
インフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

〈生殖補助医療処方(14～28日連続服用)〉 公知申請:生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

注)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」は公知申請に基づき承認されました。紹介する承認時評価資料には承認外、国内未承認薬のデータが含まれますが、承認時評価資料ですのでご紹介いたします。

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、用法及び用量を追加する上で新たな臨床試験は実施していない。「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、公知申請が行われ「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」の効能又は効果が追加承認された。臨床評価には、日本生殖医学会による「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)、国内外の公表論文及び国内外のガイドライン等が用いられた。承認審査過程で評価された資料(下表)等に基づき、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承認に至った。いずれの臨床試験も本剤を評価したものではないため試験概要一覧を示す。

承認審査過程で評価された試験の概要

- 1)承認時評価資料:Farquhar C et al.: Cochrane Database Syst Rev 5(5), CD006109(2017)
- 7)承認時評価資料:佐々木拓幸ら, 千葉産婦誌 7(1), 1-4(2013)
- 8)承認時評価資料:Huirne JA et al.: Reprod Biomed Online 13(2), 235-245(2006)
- 9)承認時評価資料:Huirne JA et al.: Hum Reprod 21(6), 1408-1415(2006)
- 10)承認時評価資料:Hauzman EE et al.: Reprod Biol Endocrinol 11:96(2013)
- 11)承認時評価資料:Cédrin-Dumerin I et al.: Hum Reprod 22(1), 109-116(2007)
- 12)承認時評価資料:Garcia-Velasco JA et al.: Fertil Steril 96(3), 590-593(2011)
- 13)承認時評価資料:Kolibianakis EM et al.: Hum Reprod 21(2), 352-357(2006)
- 14)承認時評価資料:Andersen AN et al.: Hum Reprod 26(12), 3413-3423(2011)
- 15)承認時評価資料:Rombauts L et al.: Hum Reprod 21(1), 95-103(2006)
- 16)承認時評価資料:Biljan MM et al.: Fertil Steril 70(6), 1063-1069(1998)
- 17)承認時評価資料:Kim CH et al.: Clin Exp Reprod Med 38(4), 228-233(2011)
- 18)承認時評価資料:Hwang JL et al.: Hum Reprod 19(9), 1993-2000(2004)
- 19)承認時評価資料:Anttila L et al.: Clin Drug Investig 31(8), 519-525(2011)
- 20)承認時評価資料:Marr J et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 162(1), 91-95(2012)
- 21)承認時評価資料:Gruber DM et al.: Treat Endocrinol 5(2), 115-121(2006)
- 22)承認時評価資料: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]

試験名	デザイン	目的	投与群・症例数	評価項目
国内文献 ⁷⁾	後ろ向き研究	GnRHアンタゴニスト法の前周期におけるDRSP含有LEP(ヤーズ配合錠)*の有用性をノルエチステロン含有OCと後方視的に比較検討する	OC群50例、LEP群58例	採卵数、受精卵数、総ゴナドトロピン投与量、卵巣刺激日数
海外文献 ¹⁸⁾	RCT	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法の前処置としてのEP配合剤使用の有無が採卵数へ与える影響を検討する	EP配合剤群32例、無処置群32例	主要評価項目:採卵数 副次評価項目:卵胞数、卵胞径、rFSH累積投与量、rFSH治療期間、胚数、妊娠率及び着床率、血清ホルモン濃度、子宮内膜厚、出血パターン

※ 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整は適応外使用

GnRH:ゴナドトロピン放出ホルモン DRSP:ドロスピレノン LEP:低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬
 OC:経口避妊薬 RCT:無作為化比較試験 IVF:体外受精 ICSI:顕微授精(卵細胞質内精子注入法)
 EP:エストロゲン・プロゲスチン rFSH:遺伝子組換え卵巣刺激ホルモン

注)効能又は効果、用法及び用量については57頁最下段をご参照ください。

〈生殖補助医療処方(14～28日連続服用)〉公知申請:生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

試験名	デザイン	目的	投与群・症例数	評価項目
海外文献 ²⁾	RCT	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法の前処置としてのEP配合剤使用と無処置でのGnRHアンタゴニスト法での採卵数へ与える影響を検討する(非劣性試験)	EP配合剤群91例、無処置群91例	主要評価項目:採卵数 副次評価項目:週末又は祝日の採卵数、キャンセル率、必要薬剤、胚数、着床率及び妊娠率
海外文献 ³⁾	RCT	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法の前処置としてEP配合剤とE2吉草酸エステルの使用が継続妊娠率に与える影響を検討する	EP配合剤群50例、E2群50例	主要評価項目:継続妊娠率 副次評価項目:着床率、臨床的妊娠率、流産率、生産率(出生率)
海外文献 ⁴⁾	RCT	GnRHアンタゴニスト法におけるEP配合剤、プロゲステロン又はエストロゲンによる前処置が卵胞の成長及びホルモンプロファイルに与える影響を検討する	EP配合剤群21例、プロゲステロン群23例、E2群25例、無処置群24例	血清ホルモン値、卵胞数、卵巣表面積、卵胞径、子宮内膜厚、FSH投与量、キャンセル周期数、アンタゴニスト投与開始日、アンタゴニスト投与期間、hCG投与日、採卵数、移植数、採卵数当たりの妊娠率、生産数、採卵数当たりの生産率
海外文献 ⁵⁾	RCT	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法の前処置としてのEP配合剤使用の有無が継続妊娠率に与える影響を検討する	EP配合剤群115例、無処置群113例	主要評価項目:継続妊娠率 副次評価項目:臨床的妊娠率、生産率、着床率、流産率

RCT:無作為化比較試験 IVF:体外受精 ICSI:顕微授精(卵細胞質内精子注入法) GnRH:ゴナドトロピン放出ホルモン
EP:エストロゲン・プロゲステロン E2:エストラジオール FSH:卵巣刺激ホルモン hCG:ヒト絨毛性ゴナドトロピン
注)効能又は効果、用法及び用量については下記をご参照ください。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

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ため、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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈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。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプ
インフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

試験名	デザイン	目的	投与群・症例数	評価項目
海外文献6 ¹³⁾	RCT	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法のEP配合剤による前処置が継続妊娠率に与える影響を検討する	EP配合剤群250例、無処置群254例	主要評価項目：開始周期当たりの継続妊娠率 副次評価項目：刺激期間、ゴナドトロピン使用量、初期流産 その他の評価項目：卵胞数、子宮内膜厚、COC数、ARTの種類、2PN数、受精率、胚移植数、胚移植日、胚の凍結保存数、移植胚の質
海外文献7 ¹⁴⁾	RCT	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法のEP配合剤による前処置の有無ごとの調整卵巣刺激に対する反応性の予測因子を同定する。またこれら因子の周期間変動を特定する。	EP配合剤群223例、無処置群219例	主要評価項目：採卵数 副次評価項目：刺激8日目及びhCG投与日の11mm以上の卵胞数、総rFSH投与量、胚数、胚移植数、着床率、臨床的妊娠率、継続妊娠率
海外文献8 ¹⁵⁾	RCT	IVF/ICSIにおいて、GnRHアンタゴニスト法のEP配合剤による前処置の効果を評価する	EP配合剤群117例、無処置アンタゴニスト法群117例、無処置ロング法群117例	主要評価項目：COC数、グレード1又は2の胚数 その他の評価項目：治療失敗率、LH上昇症例数、採卵数、受精率、着床率、継続妊娠率、有害事象
海外文献9 ¹⁶⁾	RCT	IVFにおいて、GnRHアゴニスト法の前処置としてEP配合剤使用の有無が卵巣のう胞発育、着床率、妊娠率に与える影響を検討する	EP配合剤群51周期、無処置群51周期	主要評価項目：卵巣のう胞発育 その他の評価項目：着床率、妊娠率
海外文献10 ¹⁷⁾	RCT	IVF/ICSIでの卵巣刺激低反応患者におけるEP配合剤による前処置に続くGnRHアンタゴニスト法と、無処置のGnRHアンタゴニスト法及びロング法の有効性を比較する	EP配合剤群40例、無処置アンタゴニスト法群40例、無処置ロング法群40例	主要評価項目：採卵数 副次評価項目：rFSH総投与量及び投与期間、受精卵数、グレード1又は2の胚数、着床率、臨床的妊娠率、周期ごとの生産率
海外文献11 ¹⁸⁾	RCT (試験期間II)	PCOS患者のIVF/ICSIにおいて、EP配合剤前処置に続くGnRHアンタゴニスト法とEP配合剤無処置でのGnRHアゴニストロング法の受精率、妊娠率、着床率を検討する	EP配合剤群27例、無処置アゴニスト法29例	主要評価項目：受精率、妊娠率、着床率 副次評価項目：hMG投与開始時及び投与中の血清LHとテストステロン、総注射日数

RCT：無作為化比較試験 IVF：体外受精 ICSI：顕微授精(卵細胞質内精子注入法) GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン
EP：エストロゲン・プロゲステロン COC：卵丘細胞卵子複合体 ART：生殖補助医療 PN：前核
hCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン rFSH：遺伝子組換え卵巣刺激ホルモン LH：黄体形成ホルモン
PCOS：多くのう胞性卵巣症候群 hMG：ヒト下垂体性腺刺激ホルモン
注) 効能又は効果、用法及び用量については59頁最下段をご参照ください。

〈生殖補助医療処方(14～28日連続服用)〉公知申請:生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

試験名	デザイン	目的	投与群・症例数	評価項目
海外文献12 ¹⁹⁾	4試験の併合解析	避妊を希望する女性を対象に、DRSP含有EP配合剤(ヤーズ配合錠) [*] とDSG150 μ g含有EP配合剤における、周期コントロール及び出血パターンを比較する	DRSP含有EP配合剤群1,285例、DSG含有EP配合剤群471例	周期コントロール、出血パターン
海外文献13 ²⁰⁾	2試験の併合解析	避妊を希望する女性を対象に、DRSP3mg/EE20 μ g含有EP配合剤(24/4レジメン)とDRSP3mg/EE30 μ g含有EP配合剤(21/7レジメン)における、周期コントロール及び出血パターンを比較する	DRSP3mg/EE20 μ g群1,027例、DRSP3mg/EE30 μ g群326例	周期コントロール、出血パターン
海外文献14 ²¹⁾	RCT	避妊を希望する女性を対象に、DRSP含有EP配合剤(Yasminelle) [†] とDSG含有EP配合剤における周期コントロール、有効性、安全性を評価した	DRSP含有EP配合剤群222例、DSG含有EP配合剤群223例	周期コントロール、パール指数、有害事象
コクランレビュー ¹⁾	RCT29試験のシステマティックレビュー	卵巣刺激周期前のEP配合剤、プロゲステロン又はエストロゲンによる前処置が、ARTを受けている不妊カップルの妊娠アウトカムに影響を及ぼすかどうかを検討する	4,701例	主要評価項目:生産率又は継続妊娠率、流産率 副次評価項目:臨床妊娠率、多胎妊娠率、OHSS発生率、採卵数、ゴナドトロピン投与日数、総ゴナドトロピン投与量、卵巣のう腫発生率
国内使用実態調査 ²²⁾	記名式質問紙調査	生殖医療に係る医薬品の使用実態調査	—	—

※ 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整は適応外使用

† 国内未承認薬

DRSP: ドロスピレノン EP: エストロゲン・プロゲステロン DSG: デソゲステレル EE: エチニルエストラジオール

RCT: 無作為化比較試験 ART: 生殖補助医療 OHSS: 卵巣過剰刺激症候群

注) 効能又は効果、用法及び用量については下記をご参照ください。

4. 効能又は効果(一部抜粋)

○生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整

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・卵巣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ため、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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

〈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。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(ラップイン/オメガ3)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項(取扱い上の注意)

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

安全性

海外文献^{13²⁰⁾}において、本剤と同一の有効成分及び含有量のEP配合剤群では1つ以上の出血関連の有害事象のため10例(1.0%)が中止に至った。内訳は無月経1例(0.1%)、月経間出血6例(0.6%)、月経過多2例(0.2%)、月経不順1例(0.1%)であったと報告された。

海外文献^{14²¹⁾}において、本剤と同一の有効成分及び含有量のEP配合剤群(21日服用+休薬7日)を含む両群で合計24.3%(107/441例)に治療に関連すると評価された有害事象が認められ、報告頻度が最も高く両群で2%以上に報告された有害事象は臨床検査値異常(14.8%)、頭痛(4.8%)、不正出血(4.5%)であったと報告された。加えて、DRSP含有EP配合剤群の重篤な有害事象として偶発的な傷害1例、急性虫垂炎に対する虫垂切除1例、腹腔鏡検査による横行結腸間膜の良性腫瘍の診断例が報告されたが、本剤との関連はないとされた。

承認審査過程で評価された資料において、本剤の安全性に関して評価可能な情報の記載は確認できなかった。

本剤の安全性に関しては、製品情報(ドラッグインフォメーション)の副作用の項目及び本剤の国内第Ⅲ相臨床試験(試験15457、試験16114)とヤーズ配合錠の国内Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(試験310283、試験310284)の安全性の項をご参照ください。

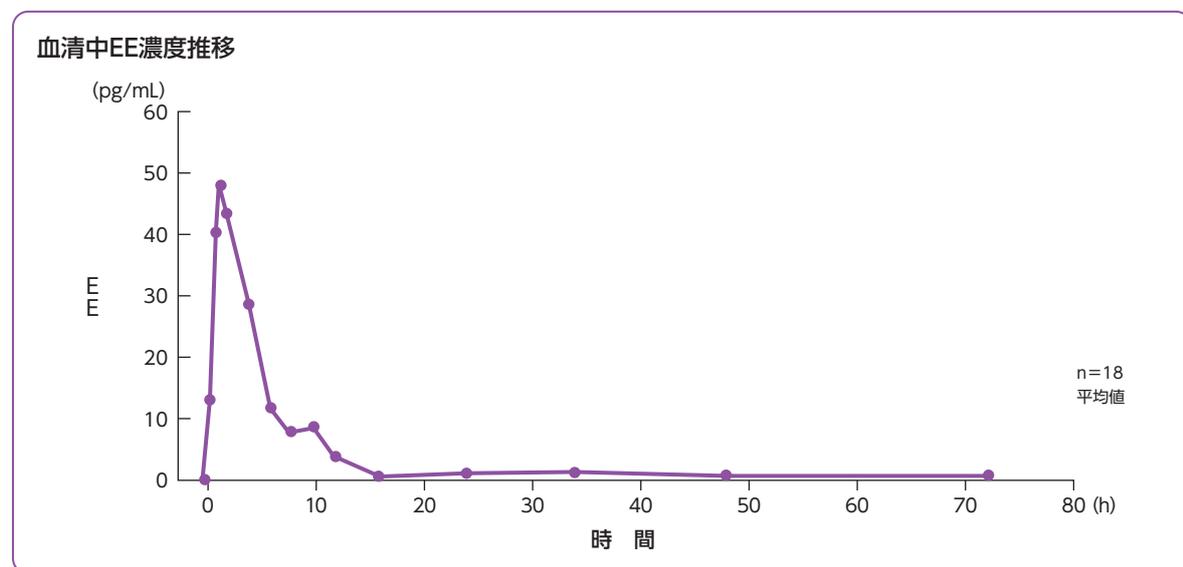
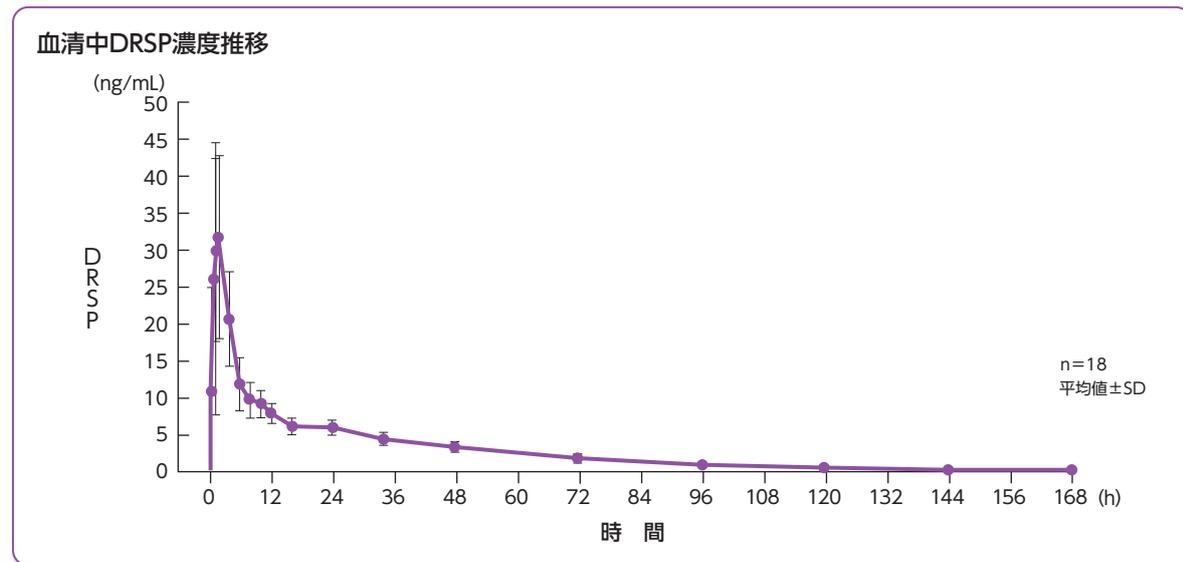
EP:エストロゲン・プロゲステン DRSP:ドロスピレノン

薬物動態

血中濃度

◆単回投与²³⁾

健康日本人女性18例(20~35歳)にドロスピレノン(DRSP) 3mg/エチニルエストラジオール(EE) 0.020mgを単回経口投与すると、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。



薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC* (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
* DRSPはAUC_(0-∞)、EEはAUC_(0-tlast)を示す。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

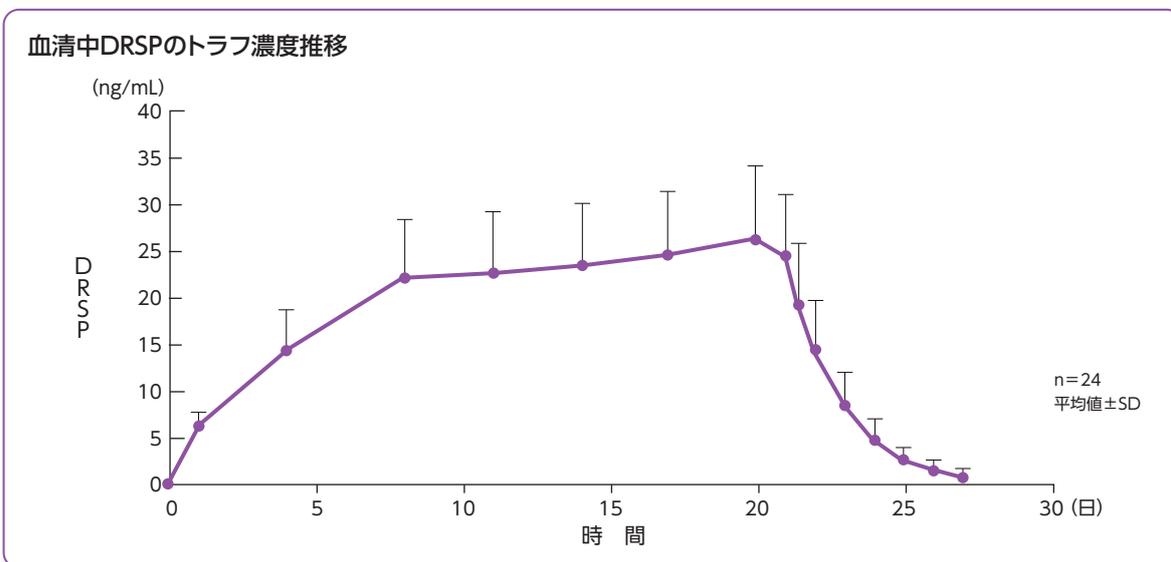
包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

◆反復投与²⁴⁾

健康日本人女性24例(20~35歳)にドロスピレノン(DRSP)3mg/エチニルエストラジオール(EE)0.020mgを21日間連日反復経口投与したところ、血清中DRSP濃度は投与8日後に定常状態に達し、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。



薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (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

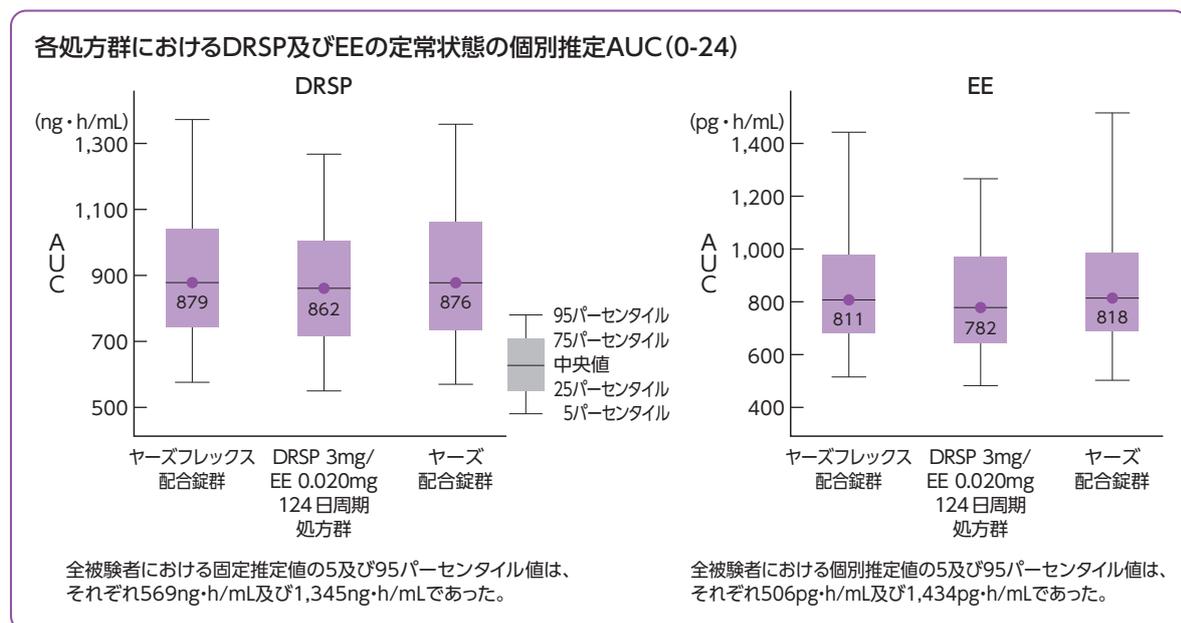
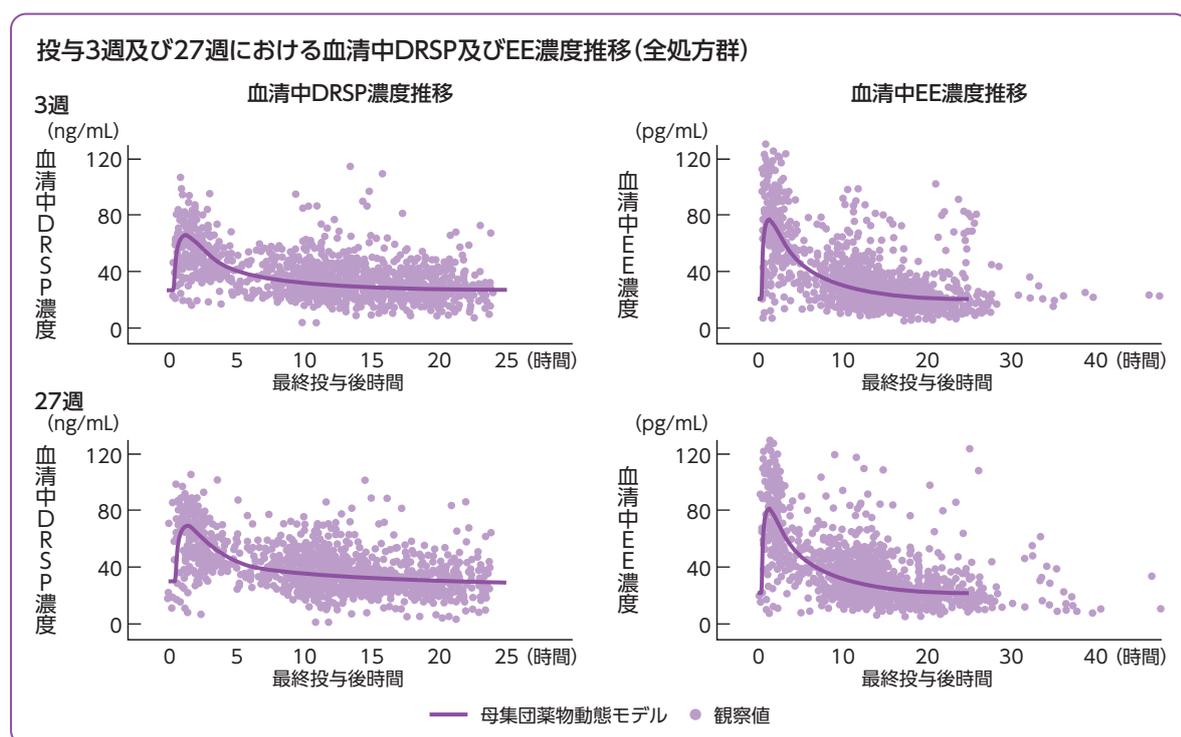
6. 用法及び用量

- ・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
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。
- ・28日周期処方(24日服用+休薬4日) 適応: 月経困難症
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。
- ・生殖補助医療処方(14~28日連続服用) 適応: 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。

◆母集団薬物動態解析(外国人データ)^{25), 26)}

健康女性(18~35歳:1,166例)を対象に、ヤーズフレックス配合錠、ドロスピレノン(DRSP)3mg/ エチニルエストラジオール(EE)0.020mg 124日周期処方^{*}及びヤーズ配合錠(28日周期処方)を約1年間経口投与し、定常状態(3~27週)における血清中DRSP及びEEの薬物動態について母集団薬物動態解析により検討した。その結果、定常状態におけるDRSP及びEEの薬物動態は、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。また、各処方群において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。

^{*} 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。



開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプインフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

分布

◆組織移行性及び胎盤通過性(ラット)

■ドロスピレノン(DRSP)²⁷⁾

妊娠18日の雌性ラットに¹⁴C-DRSPを単回経口投与した。血漿中放射能濃度は投与後0.5時間で最高濃度に達し、臓器・組織中放射能濃度はおおむね1.5時間以内で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、胃及び小腸であった。また、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。

■エチニルエストラジオール(EE)^{27)、28)}

雌性ラットに³H-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³H-EE 2 µg/kgを非標識のnorethisterone 1mg/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94pg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。

◆蛋白結合率(外国人データ)²⁹⁾

健康女性(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。

◆乳汁移行率(外国人データ)³⁰⁾

健康な授乳中の外国人女性(23～31歳)6例に、DRSP/EE配合剤(3mg/0.030mg)を単回経口投与した。投与24時間後までの乳汁中の平均DRSP濃度は、3.7±1.9ng/mLであり、24時間での乳汁移行率は、投与量の約0.02%であった。AUC_{0-48h}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。

本剤1錠当たりの有効成分含量はドロスピレノン(DRSP)3mg/エチニルエストラジオール(EE)0.020mgである。

6. 用法及び用量

- ・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
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。
- ・28日周期処方(24日服用+休薬4日) 適応:月経困難症
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。
- ・生殖補助医療処方(14～28日連続服用) 適応: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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

- 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]
- 2.19 授乳婦[9.6参照]

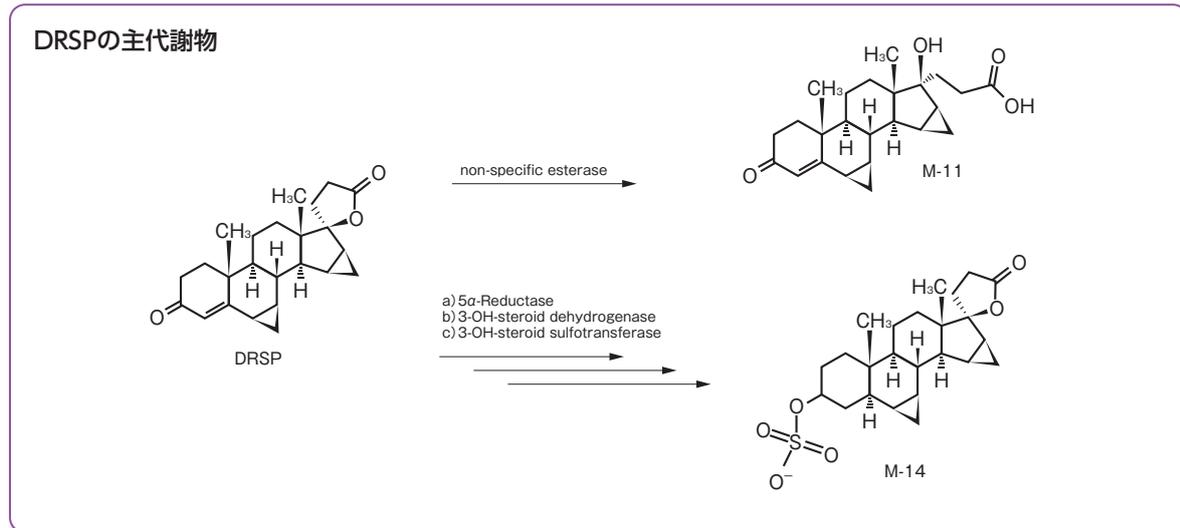
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

- 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、児の成長後腔上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。
また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腔上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。
- 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]

代謝

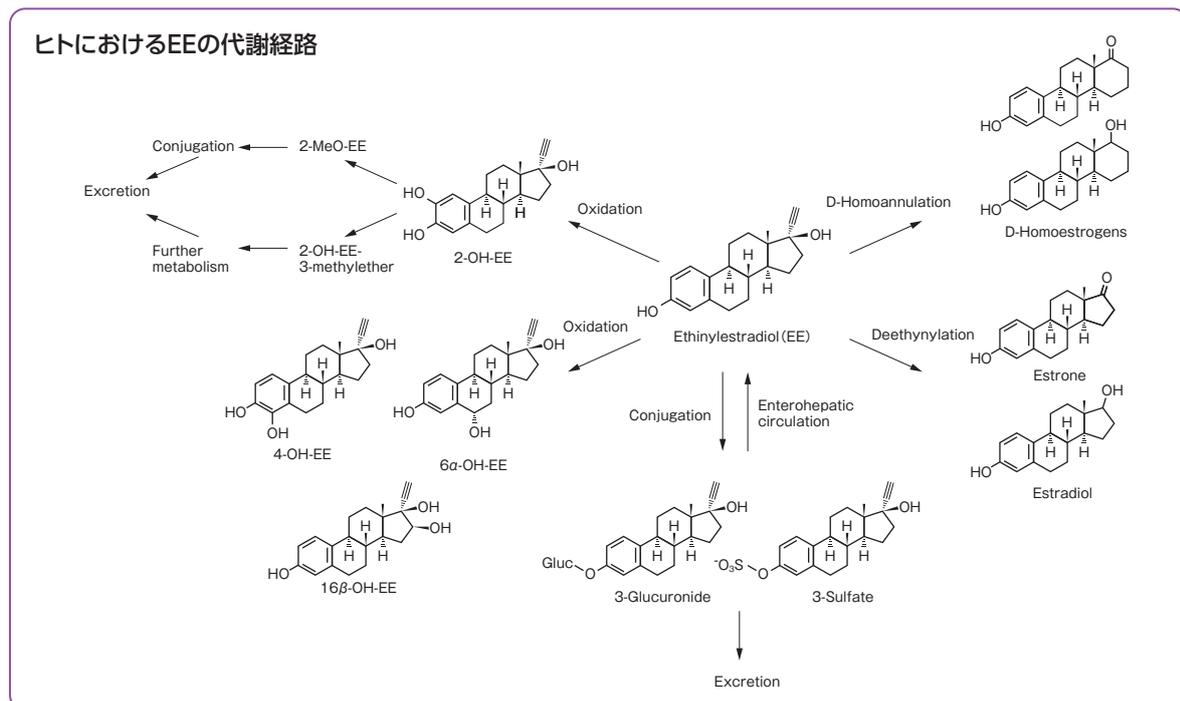
◆ドロスピレノン (DRSP) の代謝 (外国人データ)³¹⁾

健康閉経後女性 (54~63歳) に ¹⁴C-DRSP を経口投与したところ、血漿中にラクトン環の開環により生じたDRSPのカルボン酸体 (M-11) 及び 4,5-ジヒドロ-DRSP-3-硫酸抱合体 (M-14) が主要な不活性代謝物として検出された。



◆エチニルエストラジオール (EE) の代謝 (外国人データ)³²⁾

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位の水酸化であり、僅かに4,6,16位の水酸化も認められた。



排泄

◆ドロスピレノン(DRSP)の排泄(外国人データ)³³⁾

健康閉経後女性(54～63歳)に¹⁴C-DRSPを経口又は静脈内投与*後、放射能は投与後10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿中より糞便中にやや多く排泄された。糞尿中に排泄された未変化体は僅かであった。

*ヤーズフレックス配合錠に含まれるDRSPの承認された用法及び用量は経口投与1日1回あたり3mgである。

健康閉経後女性に¹⁴C-DRSPを経口及び静脈内投与後の尿・糞中の排泄率

期間	投与経路	投与量	放射能排泄率(投与量%)*		
			尿	糞	計
0～10日	i.v.	2.09mg	32	44	76
	p.o.	3.13mg	39	44	83

*6例平均

◆エチニルエストラジオール(EE)の排泄³⁴⁾

健康女性(20～41歳)に³H-EEを経口投与後、放射能は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿糞便排泄比は4:6であった。

本剤1錠当たりの有効成分含量はドロスピレノン(DRSP)3mg/エチニルエストラジオール(EE)0.020mgである。

6. 用法及び用量

- ・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
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。
- ・28日周期処方(24日服用+休薬4日) 適応:月経困難症
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。
- ・生殖補助医療処方(14～28日連続服用) 適応: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。

臨床薬理試験

臨床薬理試験

35) Klipping C et al.: Contraception 78(1), 16-25(2008)
 本研究はBayer Schering Pharma AGの資金により行われ、
 本論文の著者のうち2名はBayer Schering Pharmaの社員である。

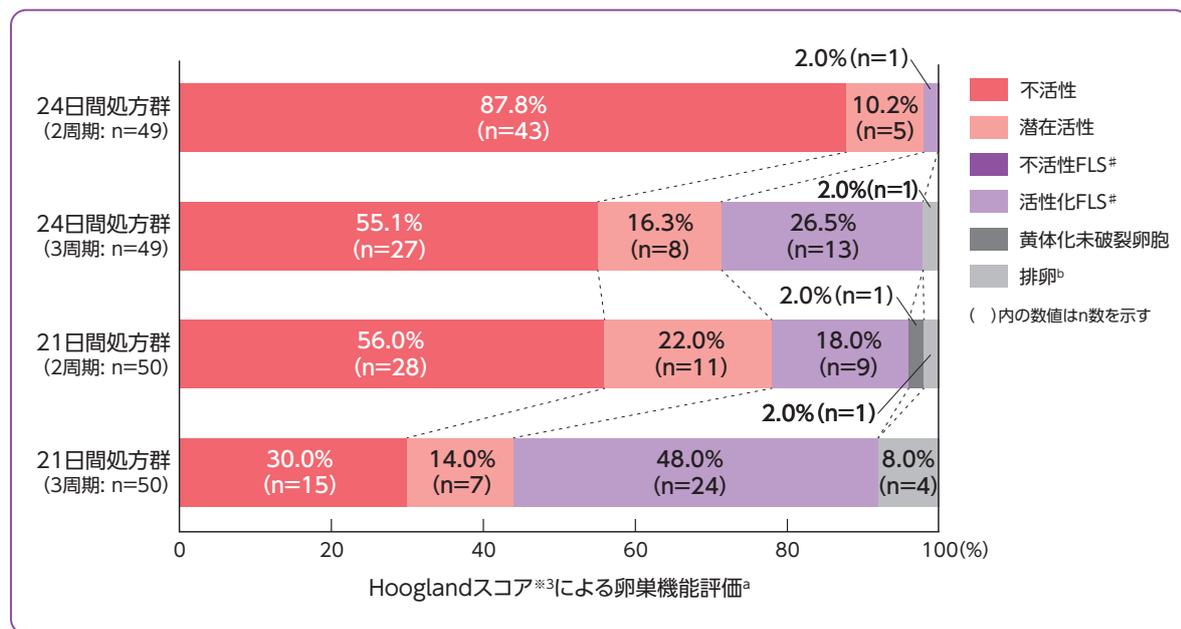
◆排卵抑制作用(海外データ)³⁵⁾

外国人健康成人女性(18~35歳)104例にドロスピレノン(DRSP)3mg/エチニルエストラジオール(EE)0.020mgを3周期まで、24日間^{*1}又は21日間処方^{*2}で28日間周期投与し、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}を用いて排卵抑制作用を確認した。その結果、排卵抑制作用が認められ、下記図Hooglandスコアによる卵巢機能評価記載の通りHooglandスコアの不活性患者割合は、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。また、計画的な未服用を行った3周期目の24日間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、68頁図のとおりであった。

*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



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。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

(効能共通)

7.2 万一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。

(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。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(ラブリック、インフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
 及び毒性試験

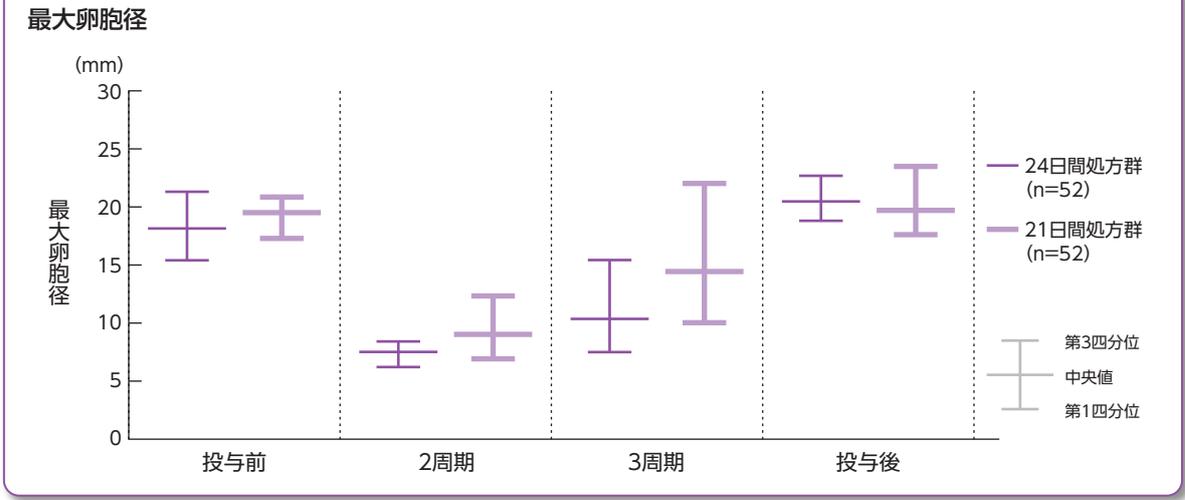
有効成分に関する
 理化学的知見

製剤学的事項
 取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
 又は名称及び住所



本剤1錠当たりの有効成分含量はドロスピレノン (DRSP) 3mg/ エチニルエストラジオール (EE) 0.020mgである。

6. 用法及び用量

- ・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
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。
- ・28日周期処方(24日服用+休薬4日) 適応: 月経困難症
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。
- ・生殖補助医療処方(14~28日連続服用) 適応: 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。

非臨床試験

◆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*)³⁶⁾

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。

プロゲステロン受容体に対するDRSPの結合能

受容体	プロゲステロン(プロゲステロン=1)	
	ウサギ子宮	ヒト子宮
DRSP	2.5	2.2

◆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*)³⁷⁾

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、1/0.6倍の結合能を示し、エストロゲン受容体に対する親和性はE₂の約2倍であった。

エストロゲン受容体に対するEEの結合能

受容体	エストロゲン(エストラジオール=1)	
	ラット子宮	ヒト子宮
EE エストラジオール	0.5 1	0.6 1

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(トランプ
インフォームーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

参考情報：その他の薬理作用

◆精巣摘出ラットにおけるドロスピレノン (DRSP) の精嚢、前立腺及び肛門挙筋重量に及ぼす影響(アンドロゲン作用及び蛋白同化作用)³⁸⁾

雄ラット(体重100g、6匹/群)の精巣摘出7日目より、DRSP 10mg/日もしくはスピロノラクトン10mg/日を14日間に計12回、又はプロピオン酸テストステロン0.1mg/日を14日間に計12回反復皮下投与し、精嚢、腹側前立腺、肛門挙筋の重量を測定した。腹側前立腺及び精嚢の重量増加をアンドロゲン作用の指標とし、肛門挙筋の重量増加を蛋白同化作用の指標とした。

DRSPは精嚢、前立腺、肛門挙筋の重量に影響を及ぼさなかった。

◆DRSPの抗アンドロゲン作用(*in vitro*)³⁹⁾

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(0.1~1,000nmol/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10nmol/Lで最大になった。DRSP(0.1~1,000nmol/L)の添加ではCAT活性の誘導が認められなかった。一方、DRSPはR1881(0.5nmol/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IC₅₀:約200nmol/L)した。DRSPの抗アンドロゲン作用は、CPA(IC₅₀:約30nmol/L)に比して弱かった。

◆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)⁴⁰⁾

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0.1mg/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。

精巣摘出ラットの精嚢及び前立腺重量に及ぼす影響(経口投与)

治療群(mg/動物/日)		精嚢重量(mg/100g 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

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、Fischer's theorem)

プロピオン酸テストステロン群は0.1mg/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

治療群 (mg/動物/日)		前立腺重量 (mg/100g BW)	抑制率 (%)	信頼区間 5% 下方	信頼区間 5% 上方
精巢非摘出群		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)	-	-	-
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、Fischer's theorem)

プロピオン酸テストステロン群は0.1mg/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

◆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*)⁴¹⁾

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)。

ラット結腸遠位部におけるNa 輸送に及ぼす影響

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)

◆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)⁴²⁾

副腎摘出ラットにアルドステロンを静脈内投与した利尿試験で、DRSPは経口投与により用量依存的に尿中ナトリウム (Na⁺) 排泄量を増加させた。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

試験項目	動物種 (例数/群)	投与経路	ドロスピレノン(DRSP)/ エチニルエストラジオール(EE) 投与量	試験成績
中枢神経系 ⁴³⁾	一般症状及び行動	雌マウス (3)	p.o. 200/2、400/4、 800mg/8mg/kg	DRSP/EE > 400mg/4mg/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、 100mg/1mg/kg	DRSP/EE 100mg/1mg/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、 100mg/1mg/kg	DRSP/EE 100mg/1mg/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. 10/0.1mg、 100/1mg/kg	影響なし
	ペンテトラゾール 誘発痙攣	雌マウス (7)	p.o. 10/0.1mg、 100/1mg/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、 100mg/1mg/kg	DRSP/EE 100mg/1mg/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、 100mg/1mg/kg	DRSP/EE 100mg/1mg/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 ⁴⁴⁾	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/6 µg/ kg では心血管パラメータに影響 なし 呼吸機能に影響なし
自律神経系 ⁴⁵⁾	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 ⁴⁶⁾	雌マウス (8)	p.o.	10/0.1、 100mg/1mg/kg	影響なし
腎機能 ⁴⁷⁾	雌ラット (7)	p.o.	10/0.1、 100mg/1mg/kg	DRSP/EE 10mg/0.1mg/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、100mg/1mg/ kg でCl ⁻ 排泄量及び血中尿素 窒素(BUN)の減少

毒性試験

◆単回投与毒性試験(ラット)⁴⁸⁾

1群5例の雌ラットに、ドロスピレノン (DRSP) / エチニルエストラジオール (EE) 配合剤 247.5/2.5、495.0/5.0、990.1/9.9及び1,980.2mg/19.8mg/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、1,980.2mg/19.8mg/kgであった。

◆反復投与毒性試験(マウス、ラット、サル)⁴⁹⁾

■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、30mg/0.3mg/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、10mg/0.1mg/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、10mg/0.1mg/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、10mg/1mg/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、プロゲステロ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。

◆遺伝毒性試験(マウス、*in vitro*)^{50)、51)}

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、ドロスピレノン(DRSP)に変異原性は認められなかった。また、エチニルエストラジオール(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。

◆がん原性試験(マウス、ラット)⁵²⁾

1群55例の雌マウスにDRSP/EE配合剤(1/0.01、3/0.03、10mg/0.1mg/kg/日)を104週間反復強

制経口投与すると、すべ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、10mg/0.1mg/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明らかに増加した。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。

◆生殖発生毒性試験⁵³⁾

■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、45mg/0.45mg/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 3mg/0.03mg/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 1mg/0.01mg/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 (3mg/0.03mg/kg/日) 以上で胎児の骨変異 (波状肋骨) の増加、高用量 (10mg/0.1mg/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 5mg/0.05mg/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 (15mg/0.15mg/kg/日) 以上で認められた。

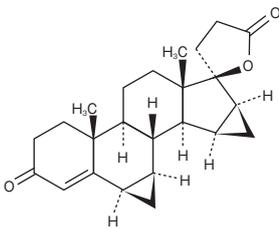
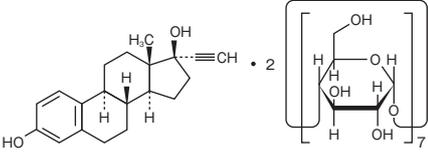
■サル胚・胎児毒性試験

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 1mg/0.01mg/kg/日) 以上で流産が用量依存的に増加した。高用量 (10mg/0.1mg/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 (5mg/0.05mg/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 (45mg/0.45mg/kg/日) にのみ、F1 ラットの受胎能低下が認められた。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称	ドロスピレノン (Drospirenone)	エチニルエストラジオール ベータデクス (Ethinylestradiol Betadex)
化学構造式		
化学名	3-Oxo-6β, 7β:15β, 16β-dimethano-17α-pregn-4-ene-21, 17-carbolactone	19-Nor-17α-pregna-1, 3, 5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol-di-β-cyclodextrin
分子式	C ₂₄ H ₃₀ O ₃	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ · 2C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅
分子量	366.49	2,566.37
性状	本品は白色の粉末である。 本品はアセトニトリル又は <i>N,N</i> -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。	本品は白色の粉末である。 本品は水に溶けにくい。 本品は吸湿性である。

製剤学的事項

製剤の安定性

◆製剤の各種条件下における安定性

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	変化なし
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	変化なし

取扱い上の注意

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

貯 法：室温保存

有効期間：36ヵ月

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報
トランプ
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

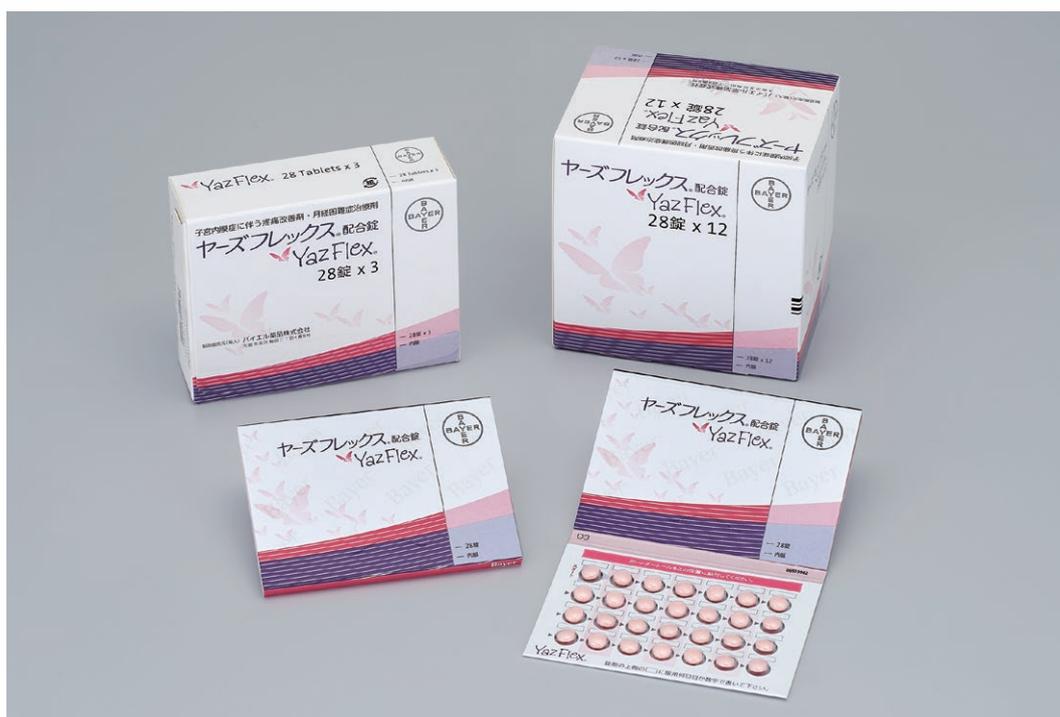
製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売者の氏名
又は名称及び住所

包装



包	装	84錠〔28錠(PTP)×3〕 336錠〔28錠(PTP)×12〕
---	---	--------------------------------------

関連情報

承認番号	22800AMX00728000
承認年月	2016年12月
用法及び用量の追加承認年月	2019年5月(月経困難症に対する周期投与)
効能又は効果の追加承認年月	2022年3月(生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整)
薬価基準収載年月	2017年2月
販売開始年月	2017年4月
国際誕生年月	2012年2月
再審査結果公表年月	2022年9月
投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
承認条件	「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症)」との承認条件は再審査結果にもとづき削除(2022年9月)。

主要文献

1) 承認時評価資料:Farquhar C et al.: Cochrane Database Syst Rev 5(5), CD006109(2017)	B147385
2) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験]	B111926
3) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験]	B111927
4) 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]	B112060
5) ヤーズ配合錠承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験]	B114558
6) ヤーズ配合錠承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験]	B114559
7) 承認時評価資料:佐々木拓幸ら, 千葉産婦誌 7(1), 1-4(2013)	B088566
8) 承認時評価資料:Huirne JA et al.: Reprod Biomed Online 13(2), 235-245(2006)	B151029
9) 承認時評価資料:Huirne JA et al.: Hum Reprod 21(6), 1408-1415(2006)	B151066
10) 承認時評価資料:Hauzman EE et al.: Reprod Biol Endocrinol 11, 96(2013)	B148765
11) 承認時評価資料:Cédrin-Durnerin I et al.: Hum Reprod 22(1), 109-116(2007)	B151031
12) 承認時評価資料:Garcia-Velasco JA et al.: Fertil Steril 96(3), 590-593(2011)	B075297
13) 承認時評価資料:Kolibianakis EM et al.: Hum Reprod 21(2), 352-357(2006)	B151035
14) 承認時評価資料:Andersen AN et al.: Hum Reprod 26(12), 3413-3423(2011)	B151036
15) 承認時評価資料:Rombauts L et al.: Hum Reprod 21(1), 95-103(2006)	B151037
16) 承認時評価資料:Biljan MM et al.: Fertil Steril 70(6), 1063-1069(1998)	B025569
17) 承認時評価資料:Kim CH et al.: Clin Exp Reprod Med 38(4), 228-233(2011)	B151038
18) 承認時評価資料:Hwang JL et al.: Hum Reprod 19(9),1993-2000(2004)	B151067
19) 承認時評価資料:Anttila L et al.: Clin Drug Investig 31(8), 519-525(2011)	B151068
20) 承認時評価資料:Marr J et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 162(1), 91-95(2012)	B151069
21) 承認時評価資料:Gruber DM et al.: Treat Endocrinol 5(2),115-121(2006)	B151070
22) 承認時評価資料: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]	B155922
23) 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]	B071170
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:反復投与試験]	B071171
25) Reif S et al.: J Fam Plann Reprod Health Care 39(2), e1-13(2013)	B083557
26) 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)]	B111975
27) 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)]	B089213
28) Täuber U et al.: Arzneimittelforschung 34(4), 440-446(1984)	B023881
29) 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)]	B089214
30) 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)]	B089215

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(ドロッピング/イオン交換樹脂)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項(取扱上の注意)

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

31) 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)]	B089212
32) Bolt HM: Pharmacol Ther 4(1), 155-181(1979)	B022985
33) 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)]	B089216
34) Speck U et al.: Contraception 14(2), 151-163(1976)	B022692
35) Klipping C et al.: Contraception 78(1), 16-25(2008)	B027230
36) 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(<i>in vitro</i>)]	B089217
37) 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(<i>in vitro</i>)]	B089218
38) 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:副生殖器重量、肛門挙筋重量に及ぼす影響(精巢摘出ラット)]	B089219
39) 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(<i>in vitro</i>)]	B089220
40) 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(精巢摘出ラット)]	B089221
41) 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(<i>in vitro</i>)]	B089222
42) 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)]	B089223
43) ヤーズ配合錠承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験:中枢神経系に及ぼす影響(雌マウス)]	B089224
44) ヤーズ配合錠承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験:心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響(雌ウサギ)]	B089225
45) ヤーズ配合錠承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験:自律神経系に及ぼす影響(雌ウサギ)]	B089226
46) ヤーズ配合錠承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験:胃腸管輸送能に及ぼす影響(雌マウス)]	B089227
47) ヤーズ配合錠承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験:腎機能に及ぼす影響(雌ラット)]	B089228
48) 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)]	B089229
49) 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)]	B089230
50) 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、 <i>in vitro</i>)]	B089231
51) 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、 <i>in vitro</i>)]	B089232
52) 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)]	B089233
53) 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)]	B089234

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売業者の名称及び住所

製造販売元

バイエル薬品株式会社

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター

フリーダイヤル0120-106-398

受付時間：9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報(ドラッグ
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装・関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所



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.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



Bayer

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)