2026 年 8 月改訂（第 16 版）

日本標準商品分類番号
872482

医薬品インタビューフォーム

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

月経困難症治療剤

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠

ヤーズ®配合錠

YAZ combination tablets

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	実薬錠（24錠）及びプラセボ錠（4錠）を1シートに包装した製剤 実薬錠（淡赤色錠）：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 プラセボ錠（白色錠）：含有せず
一般名	**和名**：ドロスピレノン（JAN） **洋名**：Drospirenone（JAN） **和名**：エチニルエストラジオール ベータデクス（JAN） **洋名**：Ethinylestradiol Betadex（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2010 年 7 月 23 日 **薬価基準収載年月日**：2010 年 9 月 17 日 **販売開始年月日**：2010 年 11 月 16 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2026年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 1
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1)承認条件 2
(2)流通・使用上の制限事項 2
６．ＲＭＰの概要 2

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

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

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

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 10
２．効能又は効果に関連する注意 10
３．用法及び用量 10
(1)用法及び用量の解説 10
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 10
４．用法及び用量に関連する注意 11
５．臨床成績 11
(1)臨床データパッケージ 11
(2)臨床薬理試験 13
(3)用量反応探索試験 13
(4)検証的試験 14
1)有効性検証試験 14
2)安全性試験 21
(5)患者・病態別試験 21
(6)治療的使用 21
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 21
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 22
(7)その他 22

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 23
２．薬理作用 23
(1)作用部位・作用機序 23
(2)薬効を裏付ける試験成績 23
(3)作用発現時間・持続時間 27

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 28
(1)治療上有効な血中濃度 28
(2)臨床試験で確認された血中濃度 28
(3)中毒域 29
(4)食事・併用薬の影響 29
２．薬物速度論的パラメータ 32
(1)解析方法 32
(2)吸収速度定数 32
(3)消失速度定数 32
(4)クリアランス 32
(5)分布容積 32
(6)その他 32

目　次

３．母集団（ポピュレーション）解析 32
(1)解析方法 32
(2)パラメータ変動要因 33
４．吸収 33
５．分布 34
(1)血液－脳関門通過性 34
(2)血液―胎盤関門通過性 34
(3)乳汁への移行性 35
(4)髄液への移行性 35
(5)その他の組織への移行性 35
(6)血漿蛋白結合率 35
６．代謝 36
(1)代謝部位及び代謝経路 36
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 38
(3)初回通過効果の有無及びその割合 38
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .. 38
７．排泄 39
８．トランスポーターに関する情報 39
９．透析等による除去率 39
10．特定の背景を有する患者 39
11．その他 39

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
１．警告内容とその理由 40
２．禁忌内容とその理由 40
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 .. 46
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 .. 46
５．重要な基本的注意とその理由 46
６．特定の背景を有する患者に関する注意 50
(1)合併症・既往歴等のある患者 50
(2)腎機能障害患者 54
(3)肝機能障害患者 54
(4)生殖能を有する者 55
(5)妊婦 56
(6)授乳婦 56
(7)小児等 56
(8)高齢者 56
７．相互作用 56
(1)併用禁忌とその理由 56
(2)併用注意とその理由 57
８．副作用 62
(1)重大な副作用と初期症状 62
(2)その他の副作用 62
９．臨床検査結果に及ぼす影響 69
10．過量投与 69
11．適用上の注意 69
12．その他の注意 70
(1)臨床使用に基づく情報 70
(2)非臨床試験に基づく情報 72

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 73
(1)薬効薬理試験 73
(2)安全性薬理試験 73
(3)その他の薬理試験 74
２．毒性試験 76
(1)単回投与毒性試験 76
(2)反復投与毒性試験 76
(3)遺伝毒性試験 77
(4)がん原性試験 77
(5)生殖発生毒性試験 77
(6)局所刺激性試験 78
(7)その他の特殊毒性 78

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 79
２．有効期間 79
３．包装状態での貯法 79
４．取扱い上の注意 79
５．患者向け資材 79
６．同一成分・同効薬 79
７．国際誕生年月日 79
８．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 79
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 79
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 80
11．再審査期間 80
12．投薬期間制限に関する情報 80
13．各種コード 80
14．保険給付上の注意 80

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 81
２．その他の参考文献 85

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況 86
２．海外における臨床支援情報 86

ⅩⅢ．備考
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 89
(1)粉砕 89
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 89
２．その他の関連資料 89

略語表

略語	略語内容
^{3}H	^{3}Hで標識した
^{14}C	^{14}Cで標識した
ACE	アンジオテンシン変換酵素（Angiotensin Converting Enzyme）
Al-P	アルカリホスファターゼ（Alkaline Phosphatase）
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine Aminotransferase）
AUC	濃度-時間曲線下面積（Area Under the Curve）
CA125	Cancer antigen 125
CAS	Chemical Abstracts Service
CAT	クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（Chloramphenicol Acetyltransferase）
CL	クリアランス（Clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（Maximum Plasma Concentration）
CPA	酢酸シプロテロン（Cyproterone Acetate）
CRP	C反応性蛋白（C-Reactive Protein）
CYP	Cytochrome P450
DRSP	ドロスピレノン（Drospirenone）
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
EP	エストロゲン・プロゲスチン（Estrogen/Progestin）
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
γ-GTP	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-Glutamyl Transpeptidase）
HCTZ	ヒドロクロロチアジド（Hydrochlorothiazide）
HDL	高比重リポタンパク質（High-Density Lipoprotein）
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus）
IUPAC	国際純正・応用化学連合（International Union of Pure and Applied Chemistry）
JAN	日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
KTZ	ケトコナゾール（Ketoconazole）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate Dehydrogenase）
LEP	低用量エストロゲン・プロゲスチン（Low dose Estrogen Progestin）
MedDRA	国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs）
pH	水素イオン指数（Potential of Hydrogen）
PKa	酸解離定数
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）
PTP	Press Through Pack
QOL	生活の質（Quality of Life）
RH	相対湿度（Relative Humidity）
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
SD	標準偏差（Standard Deviation）
SULT	硫酸転移酵素（Sulfotransferases）
$t_{1/2}$	消失半減期（Half-life）
T_3	トリヨードサイロニン（Triiodothyronine）
T_4	サイロキシン（Thyroxine）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（Time to reach maximum drug concentration）
UGT	グルクロン酸転移酵素（UDP-Glucuronosyltransferase）
VAS	視覚的アナログスケール（Visual Analogue Scale）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ヤーズ配合錠（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）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を主成分として含有する実薬錠24錠と主成分を含有しないプラセボ錠4錠から成る28錠をPTPシートに包装した製剤である。

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。バイエル 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）*1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）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*2。

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。治療は通常、PG合成阻害剤であるNSAIDsや経口避妊剤を含むエストロゲン・プロゲスチン（EP）配合剤等が用いられる。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おり、本剤においても同様の効果が期待された。本邦では、「月経困難症」を効能･効果とした低用量EP配合剤はなかったことから、本剤を月経困難症治療剤として開発した。

本剤は、2000年に国内第Ⅰ相臨床試験を開始し、2007年から月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を実施した。これらの臨床試験により、2010年7月、「月経困難症治療剤」として承認された。

「月経困難症」に関する2,832例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2020年1月にカテゴリー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及び追加のリスク最小化活動等が適切に実施されたと判断された。

*1　本邦では未承認薬である。

*2　本邦では避妊の適応を有していない。

２．製品の治療学的特性

・本剤は器質的疾患の有無に関わらず月経困難症を改善する。（P.14-21参照）
・DRSPは本邦初の第4世代合成黄体ホルモンである。
・EE含量を0.020mgに超低用量化した、本邦で最低用量のEE含有製剤である。
・重大な副作用として血栓症（頻度不明）が報告されている。（P.62参照）

３．製品の製剤学的特性

・本邦で初めて24日間処方を採用したEP配合剤で、24日間実薬投与に続いて4日間休薬する、1シートに実薬錠24錠とプラセボ錠4錠を含む製剤である（P.10参照）。

Ⅰ．概要に関する項目

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	（「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない（再審査結果に伴いRMPは削除）

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

【機構の評価】本品目の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及び追加のリスク最小化活動等が適切に実施されたものと判断した。

表　再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・血栓症	・乳癌 ・良性及び悪性の肝腫瘍 ・子宮頸癌 ・高カリウム血症 ・器質性月経困難症の患者における安全性	なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での月経困難症患者における有効性 ・QOLに対する影響		

再審査報告書は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ヤーズ®配合錠

(2) 洋名

YAZ®

(3) 名称の由来

特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ドロスピレノン（JAN）

エチニルエストラジオール　ベータデクス（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Drospirenone（JAN）

Ethinylestradiol Betadex（JAN）

(3) ステム

ドロスピレノン（DRSP）

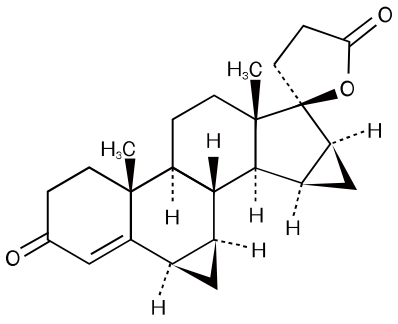
アルドステロン拮抗薬、スピロノラクトン誘導体：-renone

エチニルエストラジオール（EE）ベータデクス

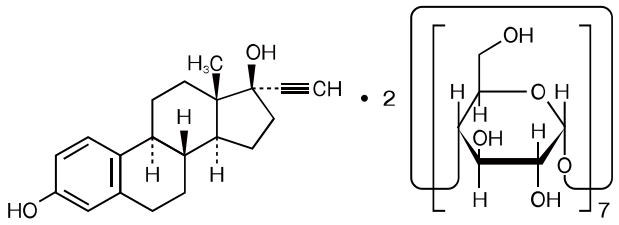
エストロゲン：-estr-

３．構造式又は示性式

DRSP



EEベータデクス



Ⅱ．名称に関する項目

４．分子式及び分子量

DRSP

分子式：$C_{24}H_{30}O_3$

分子量：366.49

EEベータデクス

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

分子量：2566.37

５．化学名（命名法）又は本質

DRSP

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

EEベータデクス

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号：SH T00186DF

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

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

＊ 試験条件についての該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

２．有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1　DRSPの安定性

試　験	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験	25℃　60%RH	ポリエチレン袋	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃　75%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	キセノンランプ	石英シャーレ	12時間 135万lx・hr、571W・h/m^2	規格内

測定項目：性状、類縁物質、含量等

表Ⅲ-2　EEベータデクスの安定性

試　験	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験	25℃　60%RH	ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃　75%RH	ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	バイアル	120万lx・hr、 200W・h/m^2	規格内

測定項目：性状（長期保存、加速）、類縁物質、含量等

３．有効成分の確認試験法、定量法

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

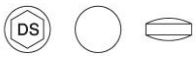
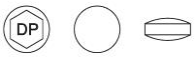
Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ヤーズ配合錠	
	実薬錠	プラセボ錠
剤形	フィルム コーティング錠	フィルム コーティング錠
色調	淡赤色	白色
錠数	24錠	4錠
外形		
直径	6mm	6mm
厚さ	2.90mm	2.85mm
質量	83.0mg	80.0mg
識別コード	DS	DP

(3) 識別コード

	実薬錠	プラセボ錠
識別コード	DS	DP
記載場所	淡赤色フィルムコーティング錠 （表面）	白色フィルムコーティング錠 （表面）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ヤーズ配合錠	
	実薬錠	プラセボ錠
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	含有せず
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当しない

６．製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ-1　淡赤色錠の安定性

試　験	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験	25℃　60%RH	PTP包装	60ヵ月	類縁物質のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。
加速試験	40℃　75%RH	PTP包装	6ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	水銀ランプ 20,000lx	ガラス容器（フィルムでカバー）	64時間 128万lx・hr	規格内

測定項目：性状、類縁物質、含量等

表Ⅳ-2　白色錠の安定性

試　験	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験	25℃　60%RH	PTP包装	84ヵ月	規格内
加速試験	40℃　75%RH	PTP包装	6ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ	ペトリ皿（開栓）	120万lx・hr 200W・h/m^2	規格内

測定項目：性状、崩壊性等

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

９．溶出性

日局溶出試験法のパドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

84錠［28錠（プラセボ錠4錠含む）（PTP）×3］
患者携帯カードを同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
紙ケース：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

月経困難症

２．効能又は効果に関連する注意

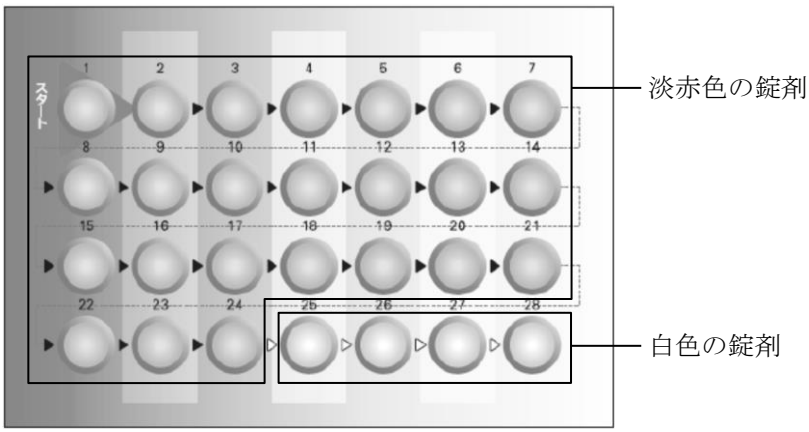
設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28日間連続経口投与する。

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。



錠剤は錠剤シート表面の矢印のとおり、上段左上から順番に、淡赤色の錠剤（1～24番目の錠剤）を24日間、引き続いて白色の錠剤（25～28番目の錠剤）を4日間服用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の臨床試験（試験番号310283、試験番号310284）において、DRSP 1mg、2mg及び3mgを含有する製剤間で月経困難症に対する有効性に差は見られなかったものの、投与期間中の性器出血のプロファイル及び内在性ホルモン濃度から推測されるホルモン剤投与中の妊娠のリスクに関し、DRSP 3mgは、1mg及び2mgに比べてより好ましい効果を示したことから、DRSP用量として3mgを選択した[1-3]。また、既存の黄体・卵胞ホルモン混合製剤に比べてより低用量である0.020mgのEEにより、本剤投与中の月経周期調節が可能であることが確認されたことから、本EE用量を選択した（試験番号310284）[2]。ホルモン成分を含有する淡赤色錠を1周期中24日間連続投与することで、より安定したホルモンレベルの維持が可能であり、本剤の有効性に対する寄与が期待できることから、24日間ホルモン配合剤を投与する用法を採用した（試験番号308382）[4]。

Ⅴ. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 毎日一定の時刻に服用させること。

7.2 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。

7.3 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。

7.4 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。

（解説）

(1) 本剤は1日1回投与であり、本剤の国内臨床試験においても毎日一定の時刻に服用するように指示した。ほぼ一定の時刻に服用することがコンプライアンスを保つ上でも重要となる。

(2) 本剤は飲み忘れるとホルモンレベルの低下から、月経中間期における不正性器出血の出現の可能性がある。また、確実な排卵抑制効果が得られず、月経困難症に対する有効性が減弱するだけでなく、妊娠する可能性がある。

日本人を対象とした臨床試験において、本剤を正しく服用することにより、排卵が抑制され、性器出血のコントロールにも大きな問題はないことが確認されている。また、海外の臨床試験においても、本剤を正しく服用することにより、より確実な排卵抑制効果が得られ、本剤服用中の妊娠のリスクは最小限であったことが確認されている。

したがって、患者には本剤の服用方法を十分に説明し、飲み忘れがないように指導する。

(3) 本剤服用中の妊娠のリスクを回避するためには、月経開始第1日目から本剤を服用させる必要がある。服用開始が遅れた場合、その周期は妊娠のリスクがあるため、最初の1週間はホルモン剤以外の他の避妊法を用いるよう指導する。

(4) 本剤は飲み忘れると確実な排卵抑制効果が得られず、月経困難症に対する有効性が減弱するだけでなく、月経中間期における不正性器出血の出現の可能性があり、また、妊娠する可能性もある。

患者には飲み忘れた場合の対処法について十分に説明し、飲み忘れがないように指導する。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表Ⅴ-1　臨床データパッケージ（評価資料）

相	試験番号	デザイン	対象/患者	投与群・投与処方及び投与期間	試験実施施設数
I	300080	単一施設、非盲検、漸増法	20～35歳の健康日本人成人女性36例（解析時）	DRSP 1mg（6例）→DRSP 3mg（6例）→DRSP 3mg/EE 0.020mg（18例）→DRSP 6mg（6例）の順序で単回投与	1施設（日本）
I	305103	多施設共同、非盲検	20～35歳の健康白人成年女性及び健康日本人成年女性48例（解析時）	DRSP 3mg/EE 0.020mgを1日1錠21日間投与	2施設（ドイツ、日本）

Ⅴ. 治療に関する項目

相	試験番号	デザイン	対象/患者	投与群・投与処方及び投与期間	試験実施施設数
Ⅱ/Ⅲ	310283	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験、DRSP至適用量設定試験	月経困難症スコア合計が3点以上の月経困難症患者242例 (FAS)	DRSP 1mg/EE 0.020mg投与群：16週間 DRSP 2mg/EE 0.020mg投与群：16週間 DRSP 3mg/EE 0.020mg投与群：16週間 プラセボ群：16週間 〈いずれも28日周期処方（実薬24日＋プラセボ4日服用）で投与〉	12施設 （日本）
Ⅱ/Ⅲ	310284	多施設共同、無作為化、単盲検、長期投与試験、EE用量確認試験	月経困難症スコア合計が3点以上の月経困難症患者414例 (FAS)	DRSP 3mg/EE 0.020mg投与群：52週間 DRSP 3mg/EE 0.030mg投与群：24週間 〈いずれも28日周期処方（実薬24日＋プラセボ4日服用）で投与〉	26施設 （日本）

表Ⅴ-2　臨床データパッケージ（参考資料）

相	試験番号	デザイン	対象/患者	投与群・投与処方及び投与期間	試験実施施設数
Ⅱ	305466	多施設共同、非盲検、非対照試験	健康な日本人女性23例 (解析時、FAS)	DRSP 3mg/EE 0.020mg 21日間投与後7日間プラセボ投与を1周期として2周期経口投与	2施設 （米国）
Ⅱ	308382	単施設、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験	健康な女性104例 (解析時、FAS)	DRSP 3mg/EE 0.020mg 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として3周期経口投与、又は21日間投与後7日間プラセボ投与を1周期として3周期経口投与 ただし、いずれも第3周期の第1～3日は無投与	1施設 （オランダ）
Ⅲ	301888	単施設、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験	健康な女性59例(解析時)	DRSP 3mg/EE 0.020mg 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として7周期経口投与 Desogestrel 0.150mg/EE 0.020mg 21日間投与後7日間休薬を1周期として7周期経口投与	1施設 （オランダ）
Ⅲ	303740	多施設共同、非盲検、非対照試験	健康な女性1,027例(解析時)	DRSP 3mg/EE 0.020mg 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として13周期経口投与	35施設 (オーストリア、アルゼンチン、ブラジル、ポーランド、米国)
Ⅲ	308020	多施設共同、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験	健康な女性449例(解析時)	DRSP 3mg/EE 0.020mg 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として7周期経口投与 Desogestrel 0.150mg/EE 0.020mg 21日間投与後7日間休薬を1周期として7周期経口投与	19施設 (オーストリア、エストニア、フィンランド、リトアニア)
Ⅲ	308021	多施設共同、非盲検、非対照試験	健康な女性1,101例(解析時)	DRSP 3mg/EE 0.020mg 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として13周期経口投与	50施設 (チェコ、イタリア、ハンガリー、スロバキア、ラトビア、ベルギー)
Ⅲ	304049	多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験	月経前不快気分障害（PMDD）を有する患者449例(解析時、FAS)	DRSP 3mg/EE 0.020mg プラセボ 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として3周期経口投与	77施設 （米国）
Ⅲ	305141	多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	月経前不快気分障害（PMDD）を有する患者64例(解析時、FAS)	DRSP 3mg/EE 0.020mg プラセボ 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として3周期経口投与をクロスオーバー法にて行う	24施設 （米国）

Ⅴ. 治療に関する項目

相	試験番号	デザイン	対象/患者	投与群・投与処方及び投与期間	試験実施施設数
Ⅲ	306820	多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験	中等度尋常性ざ瘡を有する女性534例(解析時)	DRSP 3mg/EE 0.020mg プラセボ 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として6周期経口投与	32施設 (米国)
Ⅲ	306996	多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験	中等度尋常性ざ瘡を有する女性538例(解析時)	DRSP 3mg/EE 0.020mg プラセボ 24日間投与後4日間プラセボ投与を1周期として6周期経口投与	28施設 (米国)

(2) 臨床薬理試験

1. 単回投与試験（試験番号300080）[5)]

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

結果

合計7件の有害事象が36例中7例（19.4%）に認められた。その内訳は、月経中間期出血（DRSP 3mg/EE 0.020mg群の4例、投与と「多分関連あり」）、頭痛（DRSP 3mg/EE 0.020mg群の1例及びDRSP 6mg群の1例、共に投与と「関連あるかもしれない」）、及び上気道感染（DRSP 1mg群の1例、投与と「関連なし」）であった。重症度に関しては、7件のうち6件（85.7%）は軽度の有害事象であり、上気道感染の1件のみが中等度と判定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。これら全ての有害事象は完全に回復した。DRSP 1mg、DRSP 3mg、DRSP 3mg/EE 0.020mg及びDRSP 6mg投与後の血液学的検査、血清生化学的検査（肝機能、膵機能及び腎機能の各種パラメータ、電解質、蛋白、フェリチン及び糖代謝、脂質）並びに尿検査において、全ての被験者で臨床的に問題があると考えられる変動は認められなかった。

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

2. 反復投与試験（試験番号305103）[6)]

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

結果

試験期間中に死亡例や重篤な有害事象は認められなかった。被験者48例の全てで少なくとも1件の有害事象（合計94件）が認められたが、これら有害事象は完全に回復した。有害事象の発現件数は日本人女性（29件）に比べて白人女性（65件）で2倍以上であった。試験薬の投与と関連があると考えられた有害事象で最も一般的なものは、消退出血（37例：白人17例、日本人20例）、頭痛（13例：白人のみ）、月経中間期出血（12例：白人4例、日本人8例）、月経困難症（5例：白人のみ）であった。これら試験薬の投与と関連する有害事象の重症度は全て軽度あるいは中等度であったが、試験薬との因果関係が関連ないと判定されたヘリコバクター・ピロリ性胃炎の1件のみが唯一高度な有害事象と判定され、当該被験者は試験を中止した。投与前、投与期間中及び投与後に実施した血清生化学的検査（肝機能、膵機能及び腎機能の各種パラメータ、電解質、蛋白及びフェリチン）、血液学的検査、血液凝固検査並びに尿検査において、臨床的に問題があると考えられる異常は1例を除いて認められなかった。臨床検査値異常が認められた1例は、日本人被験者の投与9日目にみられた白血球数の増加で、この増加は試験薬投与終了時までに正常値に回復した。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 月経困難症を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相DRSP至適用量設定及びプラセボ対照比較試験

試験番号310283[1,3)]

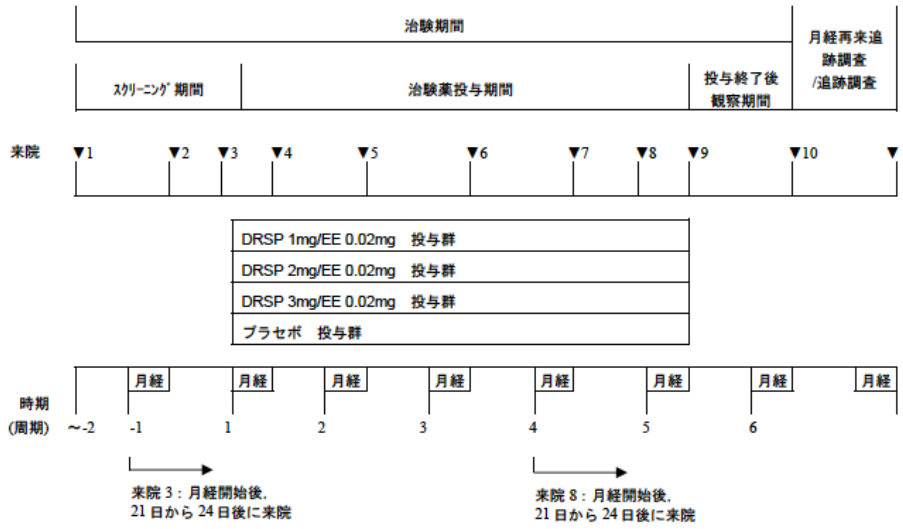
目　的	月経困難症患者を対象としたプラセボ対照多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験によりDRSP 1mg/EE 0.020mg（EE-ベータデクス）、DRSP 2mg/EE 0.020mg（EE-ベータデクス）、DRSP 3mg/EE 0.020mg（EE-ベータデクス）を16週間（4周期）経口投与した場合の月経困難症に対するDRSPの至適用量を検討する。また、月経困難症に対するDRSP 3mg/EE 0.020mg（EE-ベータデクス）の有効性を検証する。
試験デザイン	プラセボ対照多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験（国内12施設）
対　象	月経困難症患者 計画時：232例（各投与群58例） 解析時：FAS：242例、PPS：220例
主な登録基準	下記の月経困難症患者女性 ・同意取得時に年齢20歳以上の患者 ・本登録前、直前2回の月経周期が28日間±3日間の患者 ・本登録前、直前2回の月経時において、月経困難症スコア合計が3点以上の患者 月経困難症スコア[7)] （下表）
主な除外基準	・卵巣チョコレート嚢胞の長径が4cm以上の患者、又は40歳以上で卵巣チョコレート嚢胞のある患者 ・症状（例：過多月経など）があり治療を必要とされる子宮筋腫のある患者 ・エストロゲン依存性腫瘍（例：乳癌、子宮体癌、乳腺線維腺腫など）、子宮頸癌及びその疑い（例：子宮内膜細胞診、子宮頸部細胞診でclassⅢ以上）のある患者 ・診断の確定していない異常性器出血のある患者 ・血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害（一過性脳虚血発作などを含む）、冠動脈疾患（例：心筋梗塞、狭心症など）又はその既往歴のある患者 ・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患者 ・35歳以上で1日15本以上の喫煙患者 ・本試験期間中に月経困難症の疼痛の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者（頓用は可） ・重度の過体重〔平均体容量指数（body mass index：BMI）＞30kg/m^2〕である患者
試験方法	患者をDRSP 1mg/EE 0.020mg、DRSP 2mg/EE 0.020mg、及びDRSP 3mg/EE 0.020mgの3群のいずれかに無作為に割付け、それぞれの用量で、28日を1周期とし、月経開始1～5日目から各投与群の試験薬を1日1錠24日間服用した後、各投与群ともにプラセボを1日1錠4日間服用することとし、16週間（4周期）投与継続することとした。

月経困難症スコア[7)]

項目	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

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

Ⅴ．治療に関する項目

試験方法	
主要評価項目 （主要変数）	月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価時までの変化（検証的解析項目）
副次評価項目 （副次変数）	・月経困難症スコア合計の経時的変化 ・月経時以外の骨盤痛スコアの変化 ・月経困難症のVASの変化 ・月経時以外の骨盤痛に対するVASの変化 ・月経時の下腹部痛、腰痛、頭痛並びに嘔気又は嘔吐の重症度の推移 ・子宮内膜厚の変化 ・性器出血 ・血清CA125濃度及び血清CRP ・血清エストラジオール濃度 ・血清プロゲステロン濃度
安全性評価項目	有害事象、臨床検査パラメータ（血液学、血液生化学、尿検査）、身体的検査、バイタルサイン（体重、血圧、脈拍数）、乳房検査、双合診、経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、抗リン脂質抗体検査及び妊娠検査
解析方法	有効性の主要変数：各実薬投与群とプラセボ群をFAS※2で、2標本t検定により比較した。有意水準は片側2.5%とし、プラセボ群に対する各実薬投与群の両側95%信頼区間を算出した。DRSP 3mg投与群を最初にプラセボ群と比較し、続いて、DRSP 2mg投与群、最後にDRSP 1mg投与群を比較した。p≧0.025の場合、解析を終了するものとした。主解析をPPSで繰り返すことによって、解析の頑健性を評価した。月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価時までの変化の記述統計量を来院ごとに集計した。 事後部分集団解析：有効性の主要変数に関して、年齢、体重、診断名（機能性月経困難症又は器質性月経困難症）※3、既往歴、前治療歴、妊娠歴、出産歴、ベースラインにおける月経困難症スコア合計（3又は4、5又は6）ごとに、事後部分集団解析を行った。 有効性の副次変数：全て記述統計量を用いて集計した。 安全性：有害事象は「国際医薬用語集（MedDRA）11.1版」を用いてコード化し、FASで投与群別に集計した。他の安全性の変数はFASで記述統計的に解析した。 ※2　試験薬を1回以上投与された患者集団とした。 ※3　双合診及び経腟超音波検査を含む婦人科検査により器質的異常・病変の有無が診断され、検査において骨盤内に器質的疾患（子宮内膜症、子宮筋腫及び子宮腺筋症）が見出された場合を器質性月経困難症とし、器質的疾患が見出されなかった場合を機能性月経困難症とした。

結果

無作為化した249例のうち、試験薬の投与を受けた242例をFASとし、安全性の解析対象及び有効性の主要な解析対象とした。このうち208例が試験薬投与を完了した。本試験の中止例における主な中止理由は同意撤回及び有害事象の発現等であった。

①有効性の結果

■主要評価項目：月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価（最大4周期投与後）までの変化（FAS）

本剤（DRSP 3mg/EE 0.020mg）を含む各実薬投与群（DRSP 1mg/EE 0.020mg群、DRSP 2mg/EE 0.020mg群、DRSP 3mg/EE 0.020mg群）において、月経困難症スコア合計に低下が認められ、ベースラインから最終評価までの月経困難症スコア合計の変化量とプラセボ群における変化量の間には有意な差が認められた（それぞれ、p＜0.001、p＜0.001、p＜0.001、検証的解析結果）。

このうち、DRSP 3mg/EE 0.020mgの月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価までの変化は下表のとおりであった。なお、PPSにおいても同様の結果であった。

（注）本剤の承認用量はDRSP 3mg/EE 0.020mgである。

表Ⅴ-3　月経困難症スコア合計の変化

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

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

■部分集団の有効性の結果

主要評価項目である「月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価までの変化」について、月経困難症の診断名（機能性月経困難症又は器質性月経困難症）別に、事後部分集団解析を行った。

その結果は以下のとおりであった。

表Ⅴ-4　DRSP 3mg/EE 0.020mgの患者集団ごとの月経困難症スコア合計の変化量

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

平均±SD、p値は最終評価時とベースラインの差の一標本検定、名目上のp値

■副次評価項目：血清エストラジオール濃度、血清プロゲステロン濃度
卵胞期における血清エストラジオール濃度及び黄体期における血清プロゲステロン濃度の測定結果は、DRSP/EE 配合剤の卵胞成熟及び排卵抑制効果を裏付けるものであった。これらの効果はDRSP 1mg投与群あるいはDRSP 2mg投与群に比べ、DRSP 3mg投与群においてより顕著に認められ、DRSPの用量に依存することが示唆された。
「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目2. (2) ③、④」（P.25-26）参照

②安全性の結果
■16週における有害事象発現状況
本試験（16週）における有害事象は、DRSP 3mg/EE 0.020mg群では61例中61例（100%）、プラセボ群では58例中56例（96.6%）に認められた。
主な有害事象は下表のとおりであった。

表Ⅴ-5　主な有害事象（FAS）

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

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

■死亡・重篤な有害事象・中止に至った症例
死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。
重篤な有害事象は、プラセボ群で1例（脂肪腫）報告され、試験薬との因果関係は否定された。
中止に至った有害事象は、DRSP 3mg/EE 0.020mg群で2例（胃炎1例及びフィブリンDダイマー増加及びプロテインS減少1例）、プラセボ群で2例（拡張期血圧上昇及び脂肪腫各1例）に報告された。

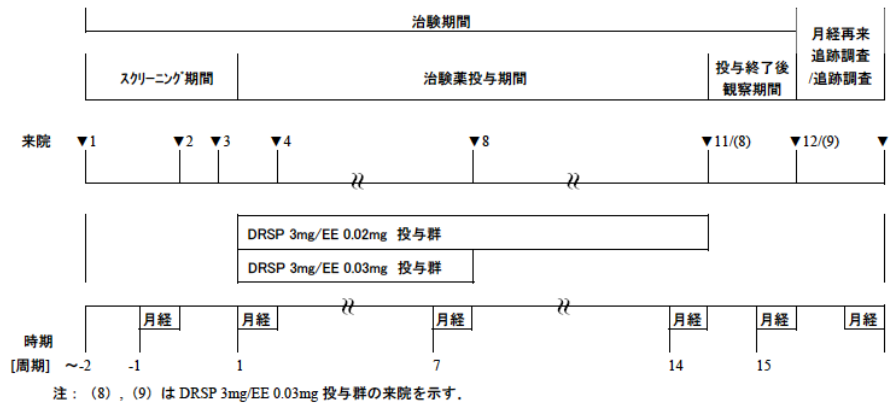
■副作用
DRSP 3mg/EE 0.020mg群での副作用（臨床検査値異常を含む）は61例中57例（93.4%）に認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、悪心17例（27.9%）、頭痛15例（24.6%）、凝固検査異常13例（21.3%）、性器出血13例（21.3%）、月経痛9例（14.8%）、不正子宮出血8例（13.1%）、下腹部痛7例（11.5%）等であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

2. 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相EE用量確認及び長期投与安全性検討試験
試験番号310284[2,3)]

<table>
<tr><td>目　的</td><td>月経困難症患者を対象とした多施設共同無作為割り付け単盲検試験によりDRSP 3mg/EE 0.020mg（EE-ベータデクス）及びDRSP 3mg/EE 0.030mgを24週間（6周期）経口投与した場合の月経中間期出血に対するEEの有効性を検討する。
また、DRSP 3mg/EE 0.020mg（EE-ベータデクス）を52週間（13周期）経口投与した場合の長期安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為割り付け単盲検試験（国内26施設）</td></tr>
<tr><td>対　象</td><td>月経困難症患者
計画時：390例（DRSP 3mg/EE 0.020mg群：330例、
DRSP 3mg/EE 0.030mg群：60例）
解析時：FAS：414例、 PPS：371例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>下記の月経困難症患者女性
・同意取得時に年齢20歳以上の患者
・本登録前、直前2回の月経周期が25～38日の間にある患者
・本登録前、直前2回の月経時において、月経困難症スコア合計が3点以上の患者
月経困難症スコア[7)]
<table>
<tr><th>項目</th><th>程度</th><th>内容</th><th>スコア</th></tr>
<tr><td rowspan="4">月経困難症の程度</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">鎮痛薬の使用</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を1日使用した</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した</td><td>3</td></tr>
</table>
7) ノーベルファーマ株式会社：Prog Med. 2005；25：739-758</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・卵巣チョコレート嚢胞の長径が4cm以上の患者、又は40歳以上で卵巣チョコレート嚢胞のある患者
・症状（例：過多月経など）があり治療を必要とされる子宮筋腫のある患者
・エストロゲン依存性腫瘍（例：乳癌、子宮体癌、乳腺線維腺腫など）、子宮頸癌及びその疑い（例：子宮内膜細胞診、子宮頸部細胞診でclassⅢ以上）のある患者
・診断の確定していない異常性器出血のある患者
・血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害（一過性脳虚血発作などを含む）、冠動脈疾患（例：心筋梗塞、狭心症など）又はその既往歴のある患者
・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患者
・35歳以上で1日15本以上の喫煙患者
・本試験期間中に月経困難症の疼痛の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者（頓用は可）
・重度の過体重〔平均体容量指数（body mass index：BMI）＞30kg/m²〕である患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>患者をDRSP 3mg/EE 0.020mg又はDRSP 3mg/EE 0.030mgの2群のいずれかに無作為に割り付け、各群共いずれも月経開始1～5日目から実薬を1日1錠24日間内服した後プラセボ錠を1日1錠4日間内服し、この28日を1周期として、DRSP 3mg/EE 0.020mg群は52週間（13周期）、DRSP 3mg/EE 0.030mg群は24週間（6周期）投与とした。</td></tr>
</table>

Ⅴ．治療に関する項目

試験方法	 注：（8），（9）はDRSP 3mg/EE 0.03mg 投与群の来院を示す。
主要評価項目 （主要変数）	第6周期の月経中間期出血の発現率（第5投薬周期により発現した消退出血と第6投薬周期により発現した消退出血の間の月経中間期出血ありの症例の発現率）
副次評価項目 （副次変数）	・月経困難症スコア合計の変化 ・月経困難症スコア合計の経時的変化 ・月経時以外の骨盤痛スコアの変化 ・月経困難症のVASの変化 ・月経時以外の骨盤痛に対するVASの変化 ・月経時の下腹部痛、腰痛、頭痛並びに嘔気又は嘔吐の重症度の推移 ・性器出血の状況
安全性評価項目	有害事象、臨床検査パラメータ（血液学、血液生化学、尿検査）、バイタルサイン（体重、血圧、脈拍数）、乳房検査、双合診、経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診及び妊娠検査
解析方法	主要変数：両側95%信頼区間を算出し、DRSP 3mg/EE 0.020mg群の95%信頼区間の上限値が、既に国内で市販されている治療薬の閾値発現率（27.56%、最高発現率の95%信頼区間の上限値）より低ければ、月経中間期出血の発現率は許容できると結論した。性器出血の発現率及び発現期間の記述統計量はFAS※で来院ごとに集計した。 副次変数：全て記述統計的に集計した。 安全性：有害事象は「国際医薬用語集（MedDRA）12.0版」を用いてコード化し、FASで投与群別に要約した。他の安全性の変数はFASで記述統計的に解析した。 ※試験薬を1回以上投与された患者集団

結果

本試験に組み入れられた420例が無作為化され、このうち試験薬の投与を受けた414例がFASとされ、安全性の解析対象及び有効性の主要な解析対象として採用された。なお、DRSP 3mg/EE 0.030mg群65例のうち6周期投与を完了したのは56例であり、DRSP 3mg/EE 0.020mg群355例のうち13周期投与を完了したのは254例であった。本試験の中止例における主な中止理由は、同意撤回及び有害事象の発現等であった。

①有効性の結果

■主要評価項目：第6周期の月経中間期出血の発現率（FAS）

DRSP 3mg/EE 0.020mg群（6周期集団）及びDRSP 3mg/EE 0.030mg群の第6周期の月経中間期出血の発現率は、各々12.6%（95%信頼区間：8.57～17.53）及び7.1%（95%信頼区間：1.98～17.29）であった（以上、データカットオフ時点の評価）。いずれの投与群においても95%信頼区間の上限の発現率が、予め設定した閾値発現率27.56%を下回っていた。なお、最終評価時点の評価では、DRSP 3mg/EE 0.020mg群における試験薬投与開始後第6周期の月経中間期出血の発現率は、13.4%（40/299例）（95%信頼区間：9.73%～17.77%）であった。なお、PPSにおいても同様の結果であった。

（注）本剤の承認用量はDRSP 3mg/EE 0.020mgである。

Ⅴ．治療に関する項目

■副次評価項目：月経困難症スコアの経時的変化（FAS）

DRSP 3mg/EE 0.020mg群では月経困難症スコア合計の減少が13周期（52週間）まで継続しており、有効性が持続していた。しかし、投与終了1周期後には月経困難症スコア合計の上昇が見られた。DRSP 3mg/EE 0.020mg群の月経困難症スコア合計の推移は下表のとおりであった。

表Ⅴ-6　月経困難症スコア合計の推移

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

平均±標準偏差、（　）：n

②安全性の結果

■第6又は第13周期終了時点までの有害事象発現状況

本試験における有害事象は、DRSP 3mg/EE 0.020mg群の第6周期終了時では349例中337例（96.6%）、第13周期終了時では349例中343例（98.3%）に認められた。主な有害事象は下表のとおりであった。

表Ⅴ-7　主な有害事象（FAS）

	第6周期投与終了時点 （データカットオフ時点） までの成績	第13周期終了時点 （最終評価時点） までの成績
	DRSP 3mg/EE 0.020mg （349例）	DRSP 3mg/EE 0.020mg （349例）
全ての有害事象	337（ 96.6）	343（ 98.3）
頭　痛	185（ 53.0）	215（ 61.6）
鼻咽頭炎	147（ 42.1）	182（ 52.1）
悪　心	115（ 33.0）	128（ 36.7）
月経困難症	105（ 30.1）	124（ 35.5）
不正子宮出血	83（ 23.8）	97（ 27.8）
凝固検査異常	65（ 18.6）	70（ 20.1）
プラスミノーゲン増加	11（　3.2）	18（　5.2）
性器出血	61（ 17.5）	97（ 27.8）
処置後出血	9（　2.6）	55（ 15.8）
下腹部痛	34（　9.7）	53（ 15.2）
季節性アレルギー	21（　6.0）	35（ 10.0）
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	14（　4.0）	35（ 10.0）

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

■死亡・重篤な有害事象・中止に至った有害事象

死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

重篤な有害事象は、DRSP 3mg/EE 0.020mg群の5例（虫垂炎、子宮内膜癌、月経困難症、感染性腸炎、顔面神経麻痺各1例）に報告された。このうち子宮内膜癌及び顔面神経麻痺が、治験責任医師によって試験薬との関連性が否定できないと判定された。

投与中止に至った有害事象は、DRSP 3mg/EE 0.020mg群で27例に報告された。

■副作用

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

2) 安全性試験

1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

「Ⅴ.5. (4) 1) 有効性検証試験 1. 試験番号310283」（P.14-17）参照

2. 国内第Ⅱ/Ⅲ相検討試験

「Ⅴ.5. (4) 1) 有効性検証試験 2. 試験番号310284」（P.18-21）参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

【一般使用成績調査】

目　的	本剤製造販売後において、以下の事項を確認し、問題点、疑問点等を把握すること。 ・使用実態下における未知の副作用の確認 ・特に、長期投与例において、懸念される重篤な副作用及びそれらの発生に関連すると疑われる事象の発生状況の確認 ・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因の確認
調査対象	2011年5月～2017年12月までの間に登録された「月経困難症」のうち、安全性解析対象2,832例
調査方法	国内195施設の医療機関において、「中央登録方式」を用い調査を行った。
調査項目	症例背景 安全性 有効性

① 承認時までの副作用発現率は90.5%（371/410例）であったが、使用成績調査の安全性解析対象例2,832例における副作用発現症例率は18.4%（522/2,832例）であった。

② 主な副作用は、不正子宮出血168例（5.9%）、悪心74例（2.6%）、頭痛57例（20%）であった。

③ 重要な特定されたリスクとした「血栓症」の副作用は3例（すべて重篤）、重要な潜在的リスクとした「乳癌」の副作用は4例（すべて重篤）、「良性及び悪性の肝腫瘍」の副作用は1例（非重篤）、「器質性月経困難症の患者における安全性」の副作用は163例（重篤14例、非重篤149例）であった。

④ 有効性解析対象例2,777例における月経困難症の程度のスコア（下表参照）は、第1周期において本剤投与開始前の1.73±0.70（平均値±標準偏差）から0.99±0.79に減少し、それ以降（最大第33-39周期）も経時的な減少が認められた。

月経困難症の程度

月経困難症の程度※	内容	スコア
なし	支障なし	0
軽度	学業、仕事、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学業、仕事、家事への支障をきたす	2
重度	1日以上寝込み、学業、仕事、家事ができない	3

※全体としての学業、家事、労働等、日常生活への支障の程度。

【特定使用成績調査（QOL調査）】

目　的	本剤の健康関連の生活の質（Quality Of Life;QOL）に対する影響を評価することにより、本剤の有効性・安全性を総合的に評価するための情報を調査する。
調査対象	月経困難症に対し、以下の登録基準・除外基準を満たす患者 ＜登録基準＞ ・本剤の治療が決定された患者 ・本剤の使用成績調査に登録された患者 ・インフォームドコンセントが取得された患者 ＜除外基準＞ ・エストロゲン製剤（配合剤を含む）の最終投与より6ヵ月が経過していない患者 投与開始時と第6-8周期に本剤投与後の調査票が回収できた186例を解析対象とした。
調査方法	国内35施設の医療機関において、「中央登録方式」を用い調査を行った。
調査項目	SF-36 v2（Short-Form 36-Item Health Survey version 2）の日本語版 ・本剤投与前及び投与後

・8つの尺度（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）のスコアは、いずれの尺度についても、投与前値に比べて増加していた。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

月経困難症における、黄体ホルモン作用／卵胞ホルモン作用

ノルゲストレル／エチニルエストラジオール

ノルエチステロン／エチニルエストラジオール

レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール

ドロスピレノン／エステトロール

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

子宮は月経中間期においても収縮、弛緩を繰り返しているが、月経時、特に第1～2日目に収縮が最大に達する。収縮誘発物質としてプロスタグランジン類（PG：$PGF_{2\alpha}$、PGE_2など）などが挙げられ、月経周期のホルモン変動に伴って生成される$PGF_{2\alpha}$、PGE_2量は変化し、正常女性に比較して月経困難症患者では、特に月経第1～2日目に月経血中の$PGF_{2\alpha}$、PGE_2濃度が有意に上昇することが報告されている[8]。月経困難症の疼痛発現は、PGなどの過剰分泌に関連する子宮平滑筋の収縮、それに伴う虚血及び神経末端刺激によりもたらされると考えられる[9]。

卵胞ホルモンと黄体合成ホルモンとの配合剤（EP配合剤）は、その子宮内膜増殖抑制作用により、また排卵抑制作用によってホルモン変動を抑制することにより、月経困難症患者で認められる子宮内膜からの過剰なPGの産生を抑制し[10-14]、子宮平滑筋の強い収縮を抑制する[15,16]。その結果として、疼痛などの症状が軽減すると考えられる。以上のように、本申請製剤を含むEP配合剤の月経困難症に対する主な作用機序は、その子宮内膜増殖抑制作用及び排卵抑制作用であると考えられる。よって、本剤の月経困難症に対する作用機序としては、排卵抑制作用、子宮内膜増殖抑制作用及び子宮収縮抑制作用が考えられ、疼痛などの症状が軽減すると期待される。

以上の作用機序より、本剤の直接的作用部位は視床下部、下垂体及び子宮内膜である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①DRSP 3mg/EE 0.020mg（本剤）を健康成人女性に服用させた場合の排卵抑制効果[4]（外国人データ）

試験番号308382では、外国人健康成人女性104例にDRSP 3mg/EE 0.020mg配合剤を3周期まで、24日間※1又は21日間※2処方で28日周期投与し、3周期目では始めの1～3錠を計画的に未服用させた。Hooglandスコア※3（表Ⅵ-2）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、24日間処方群と21日間処方群では、24日間処方群の方がスコアが低値であった。また、計画的な未服用を行った3周期目において、24日間処方群の最大卵胞径は、21日間処方群と比べ低値であり、飲み忘れなく21日間処方を行った場合（2周期）と同程度の卵胞径であった。

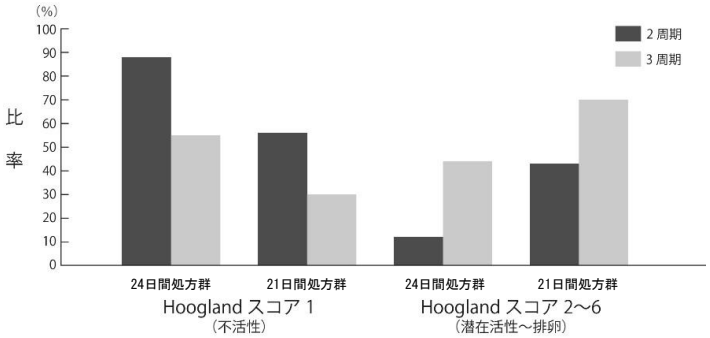
※1　24日間処方：24日間実薬投与＋4日間プラセボ錠投与

※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（表Ⅵ-2）

（注）本剤の承認用法及び用量はDRSP 3mg/EE 0.020mgの24日間投与である。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目



図Ⅵ-1　Hooglandスコア（表Ⅵ-2）による21日間処方に対する24日間処方の排卵抑制効果

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

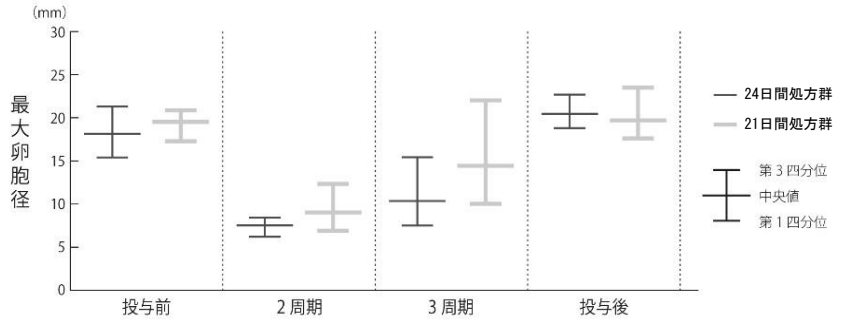
Hoogland スコア	1．不活性		2．潜在活性		3．不活性FLS*	
	24日間処方	21日間処方	24日間処方	21日間処方	24日間処方	21日間処方
投与前	0	0	2(4.1)	0	0	0
2周期	43(87.8)	28(56.0)	5(10.2)	11(22.0)	0	0
3周期	27(55.1)	15(30.0)	8(16.3)	7(14.0)	0	0
Hoogland スコア	4．活性化FLS*		5．黄体化未破裂卵胞		6．排卵[b]	
	24日間処方	21日間処方	24日間処方	21日間処方	24日間処方	21日間処方
投与前	7(14.3)	4(8)	0	0	40(81.6)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

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

表Ⅵ-2　Hooglandスコア

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

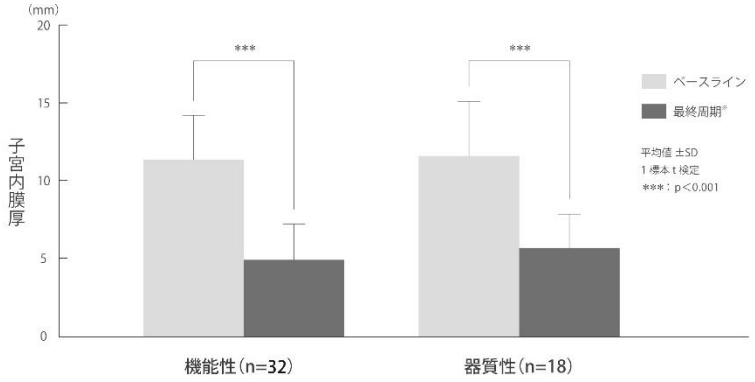
FLS：follicle-like structure（卵胞様構造）



図Ⅵ-2　最大卵胞径

②子宮内膜増殖抑制作用[3)]

国内比較試験（試験番号310283）において、機能性月経困難症及び器質性月経困難症いずれにおいても、本剤投与により、子宮内膜厚はベースラインに比べて有意に減少した（p<0.001、1標本t検定）。



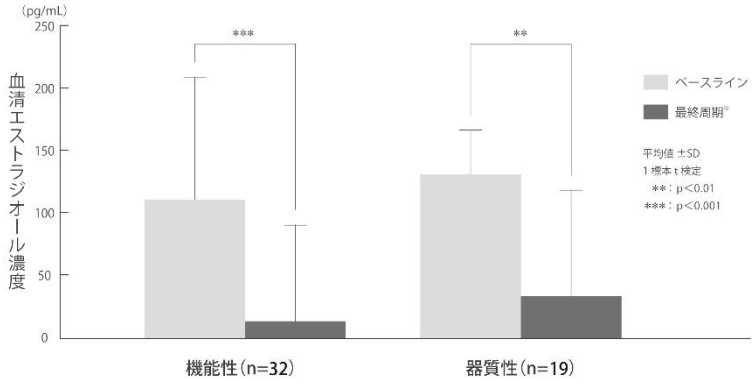
※投与開始後4周期目

図Ⅵ-3　子宮内膜増殖抑制作用

③血清エストラジオール濃度を指標とした卵胞成熟抑制効果[3)]

試験番号310283では、ベースライン及び第4周期の卵胞期における血清エストラジオール濃度（平均±SD）が、プラセボ群ではそれぞれ94.49±70.142pg/mL、149.96±109.547pg/mL、DRSP 1mg/EE 0.020mg群では106.94±91.196pg/mL、88.73±172.576pg/mL、DRSP 2mg/EE 0.020mg群では107.09±98.366pg/mL、67.76±102.020pg/mL、DRSP 3mg/EE 0.020mg（本剤）群では122.42±88.515pg/mL、23.18±58.532pg/mLであった。この結果は、本剤を含むDRSP/EE配合剤により卵胞成熟が抑制されたことを示唆しており、月経困難症に対する有効性作用機序を裏付けるものと考えられる。本剤での第4周期の血清エストラジオール濃度はDRSP 2mg/EE 0.020mg群及びDRSP 1mg/EE 0.020mg群に比べて低く、本剤投与群で卵胞成熟がより効果的に阻害されることが示唆された。また、血清エストラジオール濃度の患者ごとの推移をみた場合、卵胞成熟抑制を示す閾値であるとされる30pg/mLを上回る患者が、DRSP 1mg/EE 0.020mg群及びDRSP 2mg/EE 0.020mg群では約40%認められたのに対し、本剤では数例しか認められなかった。これらのことから、DRSP 1mg及びDRSP 2mg用量の配合剤では十分な卵胞成熟抑制が起こらず、より確実に卵胞の成熟を抑制するためにはDRSPの用量として3mgが必要であることが示唆された。

（注）本剤の承認用量はDRSP 3mg/EE 0.020mgである。



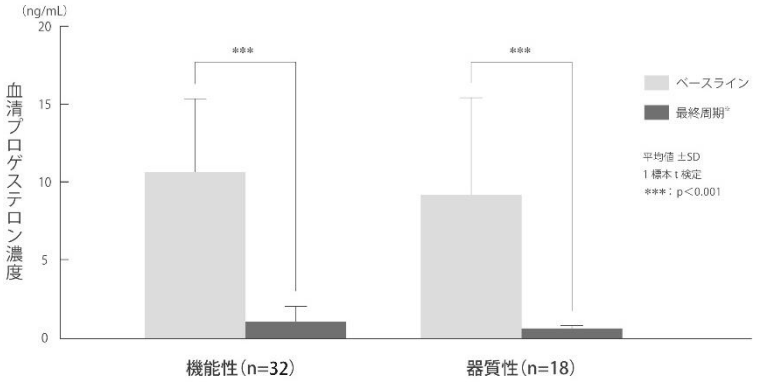
※投与開始後4周期目

図Ⅵ-4　本剤群の血清エストラジオール濃度の変化

④血清プロゲステロン濃度を指標とした排卵抑制効果[3)]

試験番号310283では、ベースライン及び第4周期の黄体期における血清プロゲステロン濃度（平均±SD）が、プラセボ群ではそれぞれ8.95±7.228ng/mL、9.45±5.903ng/mL、DRSP 1mg/EE 0.020mg群では8.69±6.123ng/mL、0.91±2.051ng/mL、DRSP 2mg/EE 0.020mg群では9.25±6.245ng/mL、1.35±3.160ng/mL、DRSP 3mg/EE 0.020mg（本剤）群では10.95±5.540ng/mL、0.93±0.996ng/mLであった。この結果は、本剤を含むDRSP/EE配合剤により排卵が抑制されたことを示唆しており、月経困難症に対する有効性作用機序を裏付けるものと考えられる。また、血清プロゲステロン濃度の患者ごとの推移を見た場合、排卵抑制が起こったことを示す閾値とされる1.5ng/mLを上回る患者が、DRSP 1mg/EE 0.020mg群及びDRSP 2mg/EE 0.020mg群では3～4例認められたのに対し、本剤では1例のみ認められた。これらの患者のうち、DRSP 2mg/EE 0.020mg群の1例及び本剤の1例の計2例では、投与後2周期目、3周期目、及び4周期目に測定された血中DRSP濃度が全て測定限界を下回っており、服薬が適切に行われていなかったことが示唆された。これらのことから、より完全に排卵を抑制するためには、DRSP用量として3mgがより好ましいことが示唆された。

（注）本剤の承認用量はDRSP 3mg/EE 0.020mgである。



（注）本剤の承認用量はDRSP 3mg/EE 0.020mgである。

※投与開始後4周期目

図Ⅵ-5　本剤群の血清プロゲステロン濃度の変化

⑤DRSPのプロゲステロン受容体への結合（*in vitro*）[17)]

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

⑥EEのエストロゲン受容体への結合（*in vitro*）[18)]

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

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①単回投与[5]（試験番号300080）

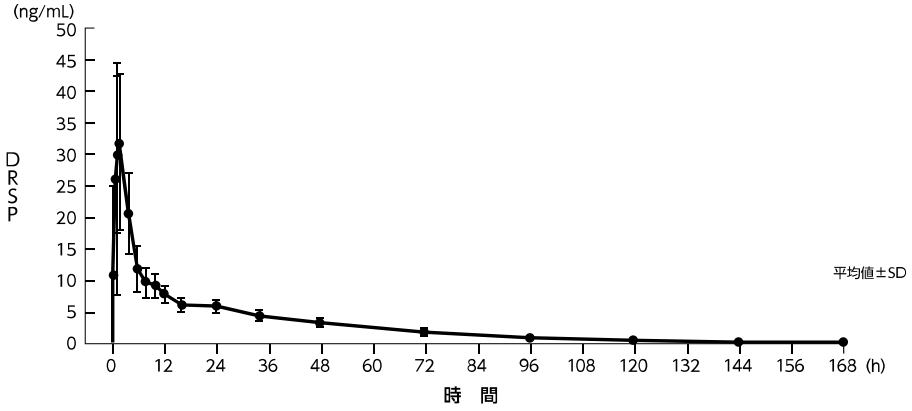
健康日本人女性18例（20～35歳）にドロスピレノン（DRSP）3mg/エチニルエストラジオール（EE）0.020mgを単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与1.5時間後に最高血清中濃度（C_{max}）に達し、その後二相性の消失を示した。血清中EE濃度は投与1.5時間後にC_{max}に達した後、速やかに消失し、投与6～48時間後には定量限界以下となった。

表Ⅶ-1　薬物動態学的パラメータ

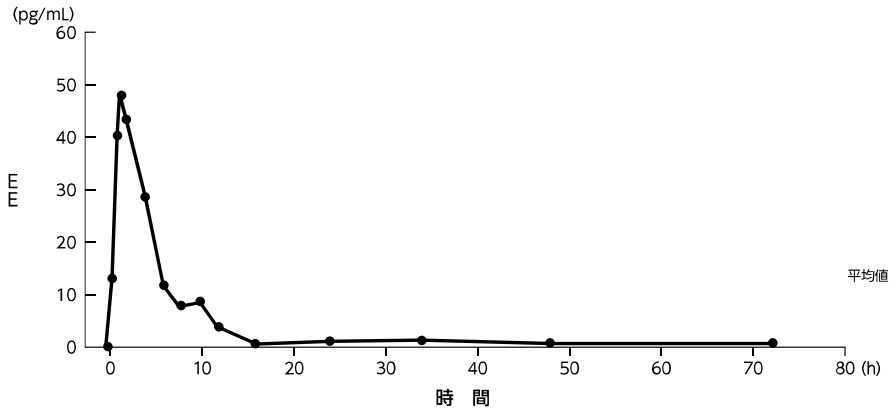
	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC[a)]（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
DRSP	37.4±12.2	1.5（0.5-4）	501±88.1	27.0±5.60
EE	0.0538±0.0191	1.5（1-4）	0.229±0.142	－

平均値±SD、t_{max}のみ中央値（範囲）、n＝18

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



図Ⅶ-1　血清中DRSP濃度推移



図Ⅶ-2　血清中EE濃度推移

②反復投与[6]（試験番号305103）

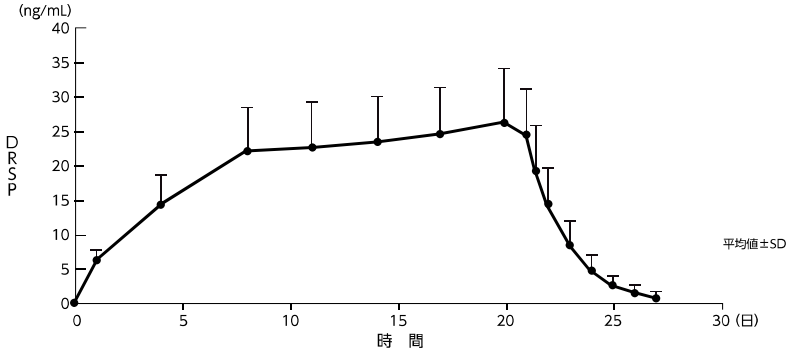
健康日本人女性24例（20～35歳）に、ドロスピレノン（DRSP）3mg/エチニルエストラジオール（EE）0.020mgを計21日間反復経口投与したときの薬物動態学的パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与8日後に定常状態に到達し、投与21日目の蓄積率は3.0であった。血清中EE濃度の投与21日目の蓄積率は2.5であった。

表Ⅶ-2　薬物動態学的パラメータ

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

平均値±SD、t_{max}のみ中央値（範囲）、n＝24

以下にDRSPのトラフ濃度の推移を示す。



図Ⅶ-3　血清中DRSPのトラフ濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

■食事の影響

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

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

■併用薬の影響（DRSPとEEの相互作用）

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

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

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

以上の結果より、EEの併用投与はDRSPの薬物動態に影響しないことが示された[20)]。

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

■他剤相互作用

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

*in vivo*におけるDRSPのCYP酵素に対する阻害効果を、CYP2C19又はCYP3A4酵素の標準基質であるオメプラゾール、シンバスタチン及びミダゾラムを用いた臨床試験で検討した。

CYP2C19の標準基質としてオメプラゾールを用いた臨床薬物相互作用試験では、DRSP 3mgを14日間反復経口投与しても、オメプラゾール及びCYP2C19による代謝産物（5-OHOMP）のCLに有意な影響を及ぼさなかった。さらに、CYP3A4による代謝産物（OMPSO）のCLにも有意な影響を及ぼさなかった。以上のことから、*in vivo*において、臨床用量におけるDRSPはCYP2C19及びCYP3A4酵素活性を阻害しないと考えられた[21)]。また、24例の健康な閉経後女性を対象とした、CYP3A4の標準基質としてシンバスタチンを用いた臨床薬物相互作用試験を実施した。しかし、当該試験の結果からはDRSPとシンバスタチンとの薬物動態学的相互作用はないと結論するには至らなかったため[22)]、CYP3A4の標準基質としてミダゾラムを用いた臨床試験を追加で実施し、DRSPのCYP3A4酵素活性に対する影響を評価した。その結果、臨床用量であるDRSP 3mgの連日反復経口投与後の定常状態におけるDRSP濃度によって、ミダゾラムの薬物動態は影響を受けないことが示された[23)]。以上より、DRSPはCYP3A4酵素活性を阻害しないことが示された。『「Ⅷ.7. 相互作用」の項』（P.57）参照

（2）ACE阻害剤（エナラプリル）

軽度高血圧の外国人閉経後女性を対象に、DRSP 3mg/エストラジオール（E2）1mg配合剤[注)]（1日1回）又はプラセボとACE阻害剤マレイン酸エナラプリル10mg（1日2回）を14日間併用し、血清カリウム濃度を評価した。DRSP/E2群とプラセボ群の間には、血清カリウム濃度に臨床的及び統計学的に有意な差は認められなかった。以上の結果よりカリウム保持性薬剤であるACE阻害剤とDRSP配合剤を併用投与しても、血清カリウム濃度に臨床上問題となる影響はないと考えられた。但し、併用群では、ベースラインと比較して、血圧の低下が認められた（139/80mmHg→130/75mmHg）[24)]。『「Ⅷ.7. 相互作用」の項』（P.62）参照

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

(3) NSAIDs（インドメタシン）

健康な外国人閉経後女性を対象に、NSAIDであるインドメタシン50mg（1日3回投与）とDRSP 3mg/E2 1mg配合剤[注)]を併用投与した場合の血漿カリウム濃度を評価した。高用量インドメタシン投与にもかかわらず、高カリウム血症が発現した被験者はなかった。インドメタシンを単独及びDRSP/E2併用時において、臨床的及び統計学的に有意な血漿カリウム濃度の変動は認められなかった。このため、健康な女性にNSAIDsとDRSP配合剤を併用投与しても、血漿カリウム濃度に臨床上問題となる影響はないと考えられた[25]。『「Ⅷ.7. 相互作用」の項』（P.62）参照

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

(4) 利尿剤（ヒドロクロロチアジド）

DRSP/E2配合剤の開発中に、血管運動亢進症状により血圧が上昇した外国人閉経後女性を対象として、利尿剤の血圧降下作用に対するDRSP併用投与の影響について検討した。閉経後の本態性高血圧症患者にDRSP 3mg/E2 1mg配合剤[注)]とヒドロクロロチアジド（hydrochlorothiazide：HCTZ）25mgを4週間併用したときの安全性、血圧及び薬物動態を評価した。いずれの患者にもDRSP/E2併用投与中に臨床的に問題となる血清カリウム濃度の上昇はみられなかった。このため、HCTZによる治療を継続している本態性高血圧症患者にDRSP/E2によるホルモン療法を併用する場合、HCTZの投与量を調整する必要はないと考えられた。但し、投与4週目における収縮期血圧/拡張期血圧のベースライン値からの差の平均値は、プラセボ群（-0.4mmHg/-0.4mmHg）よりもDRSP/E2群（-7.6mmHg/-4.9mmHg）で大きく、両群の差の平均値は-7.20mmHg/-4.52mmHgであった[26]。

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

(5) CYP3A阻害薬（ケトコナゾール（KTZ））

健康な外国人女性（18～45歳）50例を対象に、DRSP 3mg/EE 0.020mgを1日1回21～28日間投与した後、DRSP 3mg/EE 0.020mgを1日1回及びKTZ（200mg、1錠）を1日2回10日間併用投与したときの定常状態での薬物動態に及ぼすケトコナゾール（KTZ；強いCYP3A阻害薬）経口投与の影響を検討する無作為化非盲検試験（16245試験）[27]において、DRSP 3mg/EE 0.020mgの配合剤又はDRSP 3mg/E2 1.5mgの配合剤[注)]を反復経口投与した後の定常状態における、EE又はE2配合DRSPの薬物動態に及ぼすケトコナゾール（KTZ）200mg 1日2回反復経口投与の影響を評価した。DRSP 3mg/EE 0.020mg及びDRSP/E2と強いCYP3A阻害薬であるKTZの間に軽度から中等度の薬物動態学的相互作用が存在することが示された。

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

注）本剤の承認用量はDRSP 3mg/EE 0.020mg（28日周期処方）である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

DRSPは2-コンパートメントモデル、EEは3-コンパートメントモデルに従う事が示された[28]。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

DRSP[29]

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

EE

該当資料なし

(5) 分布容積

DRSP[29]

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

EE[30]

〈参考〉

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

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

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

(2)パラメータ変動要因

日本人の月経困難症患者を対象に本剤(DRSP 3mg/EE 0.020mg)、DRSP 2mg/EE 0.020mg及びDRSP 1mg/EE 0.020mgを24日間処方により16週間投与したときのDRSP及びEEの薬物動態について、臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験310283）において少数点採血を行い、母集団薬物動態解析法により検討した。

DRSP及びEEの薬物動態には投与期間に依存した変化はみられず、DRSP及びEEの薬物動態に影響を及ぼす共変量は検出されなかった[28]。

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

４．吸収

DRSP[31]

〈参考〉

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

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

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

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

EE[30]

〈参考〉

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

バイオアベイラビリティ

（外国人データ）

DRSP[29)]

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

EE[32)]

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

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

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液―胎盤関門通過性

DRSP[33)]

〈参考〉

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

EE[33,34)]

〈参考〉

雌性ラットに^{3}H-EE 50μg/ratを経口投与した後、24及び72時間後に組織分布を測定した。投与後24時間では、ほとんどが胆汁排泄され、放射能は腸管内容物又は尿及び糞中に存在した。唯一肝臓に放射能が検出された。肝臓中放射能は、投与後72時間後に1.3±0.4%であった。妊娠ラット（妊娠18日）に^{3}H-EE 2μg/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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

DRSP[35)]

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

EE[36)]

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

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

DRSP[37)]

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

EE[38)]

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

６．代謝

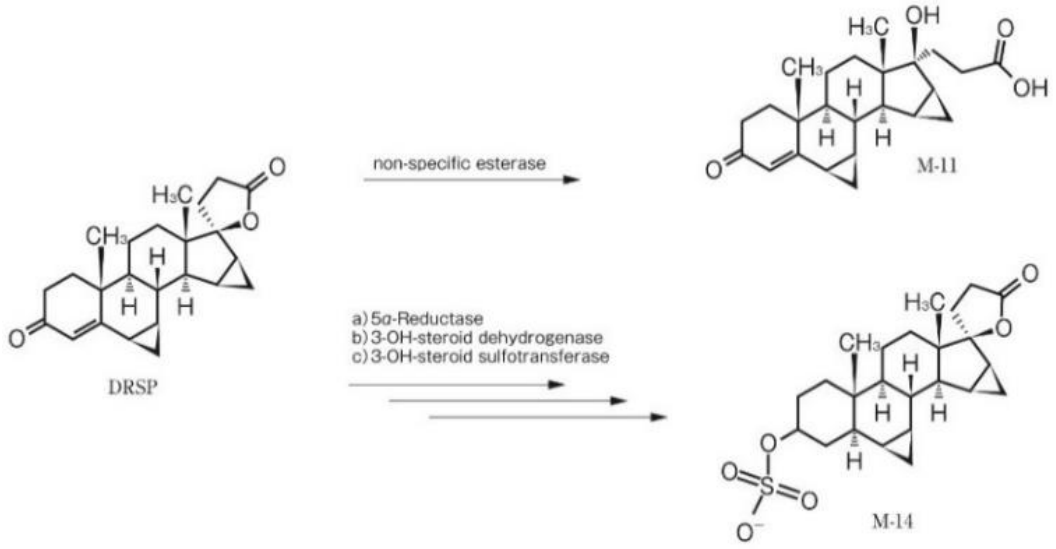
(1) 代謝部位及び代謝経路

DRSP[39)]

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

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

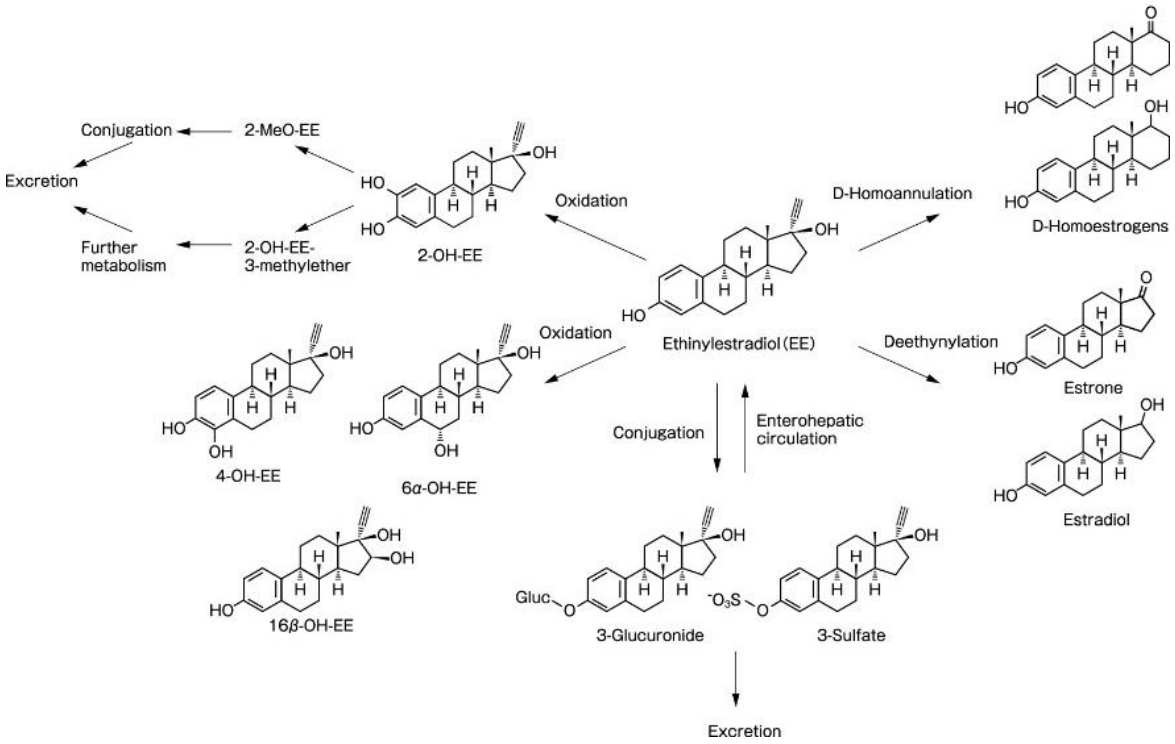
代謝経路と主な代謝物は以下の通りである。



図Ⅶ-4　DRSPの代謝経路と主な代謝物

EE[40)]

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



図Ⅶ-5　EEの代謝経路

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

DRSP[41)]

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

EE[42)]

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受けるEEのバイオアベイラビリティに関しては「Ⅶ.4 吸収、バイオアベイラビリティ」（P.34）参照。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

DRSP[43)]

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

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

EE

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

７．排泄

DRSP[44)]

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

EE[45)]

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

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

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

１．警告内容とその理由

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

【解説】
本剤との因果関係が否定できない血栓症による死亡例が報告されている※。したがって、緊急対応を要する血栓症の主な症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう予め説明すること。また、国内の低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン（LEP）配合剤、経口避妊剤等と同様、「患者携帯カード」の利用を指導すること。

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

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者［腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］［8.7、8.8、8.10、8.11参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
乳癌や子宮内膜癌の増殖に対して、卵胞ホルモンは促進効果を示すことが知られている。このため、エストロゲン依存性悪性腫瘍及びその疑いのある患者に卵胞ホルモンを含む本剤を投与すると腫瘍の増悪を招くおそれがあるので、本剤を投与しないこと。また、経口避妊剤の使用者において子宮頸癌のリスクが上昇したとの報告もあるため、子宮頸癌及びその疑いのある患者に対しても本剤を投与しないこと。
乳癌及び子宮頸癌の発生に関する外国の疫学調査の結果は、「Ⅷ.12.(1)臨床使用に基づく情報15.1.2」（P.71）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.3 診断の確定していない異常性器出血のある患者［性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］［8.7、8.8、8.11参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
異常性器出血を来す疾患は多岐にわたるが、その中には性器癌も含まれる。性器癌に罹患している場合には、本剤に含まれる卵胞ホルモンがそれを増悪させるおそれがある。したがって、異常性器出血がある場合は悪性疾患でないことが確認できるまでは、本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.4 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者［血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
外国の疫学調査の結果では、経口避妊剤の服用が静脈血栓症[46,47]、脳卒中[48-50]、心筋梗塞[51,52]の発現増加に関連しているとの報告がある。さらに経口避妊剤の服用により血液凝固因子亢進や血液線溶系因子が抑制されるとの報告がある[53,54]。したがって、上記疾患を合併又はその既往歴のある患者はもともと血液凝固能が亢進している可能性があり、これらの患者が本剤を服用すると血栓症を発現する危険性があるので、本剤を投与しないこと。
なお、上記疾患発症の危険性には年齢と喫煙本数が明らかに関連しているので「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.5」（P.41）を、また血栓症については「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.62）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.70）も参照のこと。

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
喫煙により、経口避妊剤による重篤な心血管系副作用の危険性が増大することが知られている。外国の疫学調査において、心筋梗塞による死亡者の相対危険率を年齢別に喫煙、経口避妊剤服用の有無について比較した結果、経口避妊剤服用者の34歳以下の女性ではその危険率は低いが、35歳以上の女性、特に喫煙者では急激に増加すると報告されている[55]。また、脳血管障害（脳卒中）や静脈血栓症についても喫煙する35歳以上の女性で危険率は急激に増加するとの同様の報告がある[56]。米国経口避妊剤添付文書ガイダンス案（2004年改訂版）では、警告の項に下記のように記載されている。

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

以上のことから、経口避妊剤による血栓症等の重篤な心血管系副作用の危険性を増大させる要因として、「35歳以上」、「喫煙者（1日15本以上）」が考えられるので、本剤を服用する患者には禁煙するよう指導すること。
血栓症については「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.4」（P.41）、「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.62）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.70）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.6 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者［前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因であり、前兆を伴う片頭痛は前兆を伴わない片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが高いという報告があるので[57,58]、このような患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.7 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、9.1.9、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患であり、肺高血圧症や心房細動を合併している場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある場合は、血栓症のリスクが高くなるとの報告があるので[59]、このような患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.8 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、11.1.1参照］

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.9 血栓性素因のある患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
先天性血栓性素因には多数の異常症があるが、血栓症の発生に関連があるとされている活性化プロテインC抵抗性が注目されている。この成因は凝固系第Ⅴ因子の遺伝的変異（第Ⅴ因子 Leiden突然変異）であることが明らかになっている[60]。経口避妊剤服用と第Ⅴ因子 Leiden突然変異の保有はそれぞれ静脈血栓症のリスクを上昇させ、2つの因子が重なるとそのリスクは相乗的に上昇すると報告されている[61]。また、後天性血栓性素因としては、悪性腫瘍、高脂血症、高血圧、感染症等がある。これらの疾患のある患者では血栓が生じやすいと考えることができ[62]、本剤の服用により、血液凝固能が亢進され、血栓症の発症リスクが高くなる可能性がある。したがって、処方時には詳細な問診を行い、血栓症の既往歴及び血栓症の前兆等を十分聴取し、リスクを回避することが最も重要であると考えられる。
血液凝固能と血栓症の発現については「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.4」（P.41）、「Ⅷ.8. (1) 重大な副作用と初期症状」（P.62）及び「Ⅷ.12. (1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.70）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
抗リン脂質抗体症候群は血栓性素因の一つとして考えられ、全身性エリテマトーデス患者では、抗リン脂質抗体の代表的なものである抗カルジオリピン抗体（aCL）、ループスアンチコアグラント（LA）がそれぞれ36.3%、25.3%検出され、そのうちの47.2%、59.5%でそれぞれ血栓症が認められたとの報告がある[63]。したがってこのような患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.11 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者［血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。］［1.、8.5、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
外国において、経口避妊剤を6ヵ月間服用後中止し、服用前、服用6ヵ月目（中止時点）、中止1、4、6、8、12週後に血液凝固系検査を行った結果、凝固系検査値の服用前への回復時期は服用中止後4週間必要との報告がある[64]。また、外国において、経口避妊剤服用により、手術後の合併症である血栓症の発症の危険性が2～4倍に増加することも報告されており[65]、手術後の血液凝固能・線溶能の異常は2週間でほぼ正常閾値内に回復すると考えられている[66]。さらに239例の剖検における静脈血栓症発生頻度の検討では、ベッド上安静期間が1週間以内で15%、1週間以上で80%と報告されている[67]。以上のことから、手術を予定している場合や、術後間もない時期に本剤を投与しないこと。

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（治療用）の比較的短期間の服用により、黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が発現したとの報告がある[68]。したがって、肝障害患者に本剤を投与するとさらに症状が悪化するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
米国経口避妊剤添付文書ガイダンス案（2004年改訂版）では、「肝腺腫又は肝癌」は禁忌とされている。長期投与により、良性肝腫瘍[69]及び悪性肝腫瘍[70]のリスクが上昇したとの報告がある。したがって、肝腫瘍のある患者に本剤を投与するとさらに症状が悪化することが考えられるので、本剤を投与しないこと。良性、悪性肝腫瘍の発生に関する外国の疫学調査の結果は「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.3」（P.71）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.14 脂質代謝異常のある患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。］［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
外国において、経口避妊剤は高トリグリセリド血症と関連のあることが報告されている[71]。また、深部静脈血栓症患者は高コレステロール血症、高トリグリセリド血症を高い頻度で合併すると報告されている[72]。さらに経口避妊剤の服用により、血清脂質、リポ蛋白の変化が生じ、心筋梗塞等の心血管系疾患を進行させるリスクが大きいとの報告がある[73]。したがって、脂質代謝異常のある患者には本剤を投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.15 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。］［1.、9.1.10、11.1.1参照］

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

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
経口避妊剤の使用により、耳硬化症が悪化し、服用中止により改善したとの報告がある[74]。
したがって、耳硬化症の患者には本剤を投与しないこと。

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
経口避妊剤を服用し、黄疸に罹患した32症例のうち24例（75%）は妊娠期間中に瘙痒感又は黄疸の既往歴を有していたとの報告がある[75]。外国で50例の黄疸例を扱った研究においては、経口避妊剤服用中に胆汁うっ滞性黄疸に罹患した42例の経産婦がおり、このうち27例（64%）は妊娠中に瘙痒感又は黄疸の病歴を有していたと報告されている[76]。また、妊娠ヘルペス並びに妊娠中に全身性の皮疹を来した女性が経口避妊剤を使用したところ、皮疹や水疱が発生し、服用中止により軽快したとの報告がある[77]。したがって、妊娠中に黄疸、瘙痒症又は妊娠ヘルペスの既往を有する患者では、これらの症状が再発することがあるので、本剤を投与しないこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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

【解説】
承認時までに実施された臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は対象から除外されており、安全性は確立されていない。そのため、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とした。したがって、本剤投与前には妊娠していないことを十分に確認すること。
「Ⅷ.6.(4)生殖能を有する者」（P.55）も参照のこと。
しかし、妊娠初期においては妊娠が確認されず、本剤が投与される可能性がある。本剤服用中に妊娠が確認された時点で本剤の投与を中止すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.19 授乳婦［9.6参照］

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

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

エチニルエストラジオール0.05mgを含有する経口避妊剤を服用した母親で1日の乳汁摂取量を600mLとすると、乳児には概ね10ng/日のエチニルエストラジオールが移行することになり、これは母親が服用した量の0.02%に相当するとの報告がある[36]ため、授乳中の患者には他の治療法をすすめる等、適切な指導を行う必要がある。また、外国において、乳汁移行により、児に黄疸、乳房腫大を発現したとの報告がある[78,79]。
「Ⅷ.6.(6) 授乳婦」（P.56）も参照のこと。

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

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
卵胞ホルモンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが知られている[80]ので、骨成長が終了していない可能性のある患者に本剤を投与しないこと。なお、承認時までに実施された国内の臨床試験では20歳未満への投与経験がない。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.21 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者［9.2.1参照］

【解説】
本剤中のドロスピレノンの薬理作用に基づき、設定した。
ドロスピレノンは弱い抗ミネラルコルチコイド*作用を示すため、潜在的リスクとして血清カリウム値の上昇が考えられる。したがって、重篤な腎障害又は急性腎不全等、腎機能に問題がある患者の場合は高カリウム血症のリスクがあるので、このような患者には本剤を投与しないこと。

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

３．効能又は効果に関連する注意とその理由
設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由
「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」（P.11）を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由
8. 重要な基本的注意
8.1 本剤を避妊目的で使用しないこと。日本人における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない。

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

8. 重要な基本的注意
8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［1.、11.1.1参照］
血栓症が疑われる症状
下肢の疼痛･腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

【解説】
本剤の服用により、血栓症のリスク因子が無い場合でも、血栓症があらわれたとの報告がある。したがって、本剤服用中は、リスク因子の有無にかかわらず観察を十分に行い、下肢の疼痛・腫脹等の血栓症が疑れる症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置行うこと[81,82]。
「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.62）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.70）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
本剤を服用中に、体を動かせない等の血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと[81,82]。
「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.62）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.70）も参照のこと。

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

【解説】

本剤服用患者には、投与開始時だけでなく継続時にも、血栓症について説明すること。また、血栓症を疑い他の診療科、病医院を受診する際には、本剤の使用を医師に告知（患者携帯カードの呈示等）するよう指導すること。なお、「低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン（2020年度版）」において、静脈血栓症（VTE）の検査に関して以下の様な解説が記載されている[83]。

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

「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.62）及び「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.70）も参照のこと。

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

【解説】

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.11」（P.43）を参照のこと。

8. 重要な基本的注意
8.6 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。［1.、2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照］

【解説】

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.5」（P.41）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.7 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月ごとの検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。［2.2、2.3、9.1.1参照］

【解説】

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

本剤の「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に該当しないかどうかを確認するために、病歴調査及び検診等の十分なチェックが必要である。また、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査を6ヵ月毎に実施、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を1年に1回以上実施、子宮頸部の細胞診の実施を1年に1回考慮を設定した。外国の疫学調査の結果、経口避妊剤服用により、血栓症、乳癌及び子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告があり、投与前の病歴調査と検診及び投与中の定期検診が重要である。

血栓症については「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.1」（P.70）、乳癌、子宮頸癌については「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.2」（P.71）も参照のこと。

8. 重要な基本的注意

8.8 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞(卵巣チョコレートのう胞)は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。［2.2、2.3参照］

【解説】

本剤の国内臨床試験において、器質的疾患を伴う月経困難症患者に本剤を投与したところ、器質的疾患の増悪傾向は特に認められていない。しかしながら、本剤投与中に増悪する可能性も否定できないことから、器質的月経困難症患者に本剤を投与する際には、器質的疾患の増悪を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的な内診及び検査が必要である。また、本剤投与中に器質的疾患の増悪が認められ、月経困難症の改善が認められない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。

特に子宮内膜症患者においては、本剤の卵胞ホルモン成分により、子宮内膜症の卵巣のう胞のサイズが大きくなる可能性がある。また、卵巣のう胞中に悪性腫瘍細胞が発見されたとの報告がまれにあることから、画像診断や腫瘍マーカー等の検査が重要となる[84]。

8. 重要な基本的注意

8.9 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。

【解説】

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

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意
8.10 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。［2.2、9.1.3、9.1.4参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
経口避妊剤の服用により、乳癌発現のリスクが高くなるとの報告があるため、自己検診を行うよう指導し、乳癌の早期発見に努めることが重要である。
「Ⅷ.6.特定の背景を有する患者に関する注意9.1.3、9.1.4」（P.50-51）も参照のこと。

8. 重要な基本的注意
8.11 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腟細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。［2.2、2.3参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
長期間不正性器出血が持続する場合は、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も考えられ、また、外国の疫学調査の結果、経口剤服用により、子宮頸癌発現のリスクが上昇したとの報告もある[85]ため、腟細胞診等で子宮頸癌による出血でないかを確認する必要がある。

8. 重要な基本的注意
8.12 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
一般に激しい下痢、嘔吐により経口剤の成分の吸収が阻害され、その薬剤の効果が減弱することから、本剤においても有効性が減弱し、さらにその周期の排卵を抑制することができない結果、妊娠のリスクが高くなることが考えられる。なお、外国で、経口避妊剤を正しく服用していたにもかかわらず、避妊に失敗し妊娠した163例について調査した結果、避妊に失敗した因子として、下痢、嘔吐が大きく関与しており、少なくともそのどちらか一方が関与していた妊娠例は56例（34%）であったとの報告がある[86]。

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

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

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.14 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモンまたは卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊剤等)を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

【解説】

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

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 子宮筋腫のある患者

定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。［8.7参照］

【解説】

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

子宮筋腫によっては卵胞ホルモンにより腫大する可能性がある。子宮筋腫のある患者に本剤を投与する場合は定期的な検査を行い、慎重に投与する必要がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 40歳以上の患者（ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）

一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。［1.、2.5、8.6、11.1.1参照］

【解説】

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

一般に心筋梗塞等の心血管系障害が発生するリスクは年齢とともに上昇するとされている。外国で経口避妊剤を使用していない女性10万人当たりの心筋梗塞による死亡者数は、30～39歳で1.9人であるのに対し、40～44歳では11.7人と推定されるとの報告がある[87]。また、外国女性で15～19歳の静脈血栓症リスクを1.0とした場合、20～24歳で1.32、25～29歳で1.99、30～34歳で2.91、35～39歳で4.01、40～44歳で5.29、45～49歳で6.58と、加齢とともに上昇するとの報告がある[88]。したがって、40歳以上の患者に対しては心血管系の障害の発生を十分考慮し、本剤を慎重に投与する必要がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。［8.10参照］

【解説】

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

乳癌の既往歴のある患者においては、乳癌の再発のおそれを否定できないため、本剤を慎重に投与する必要がある。なお、乳癌が再発した患者は禁忌となる。

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.2」（P.40）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者
定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。［8.10参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
一般に未婚者、寡産婦、高年齢初産の既往がある人、分娩しても授乳しなかった場合に乳癌が多いとされている。乳癌の家族歴のある患者は家族歴のない患者に比べて、乳癌のリスクの上昇が報告されている。家族歴では母親又は姉妹が閉経前両側乳癌であった場合、高率に乳癌が発症するといわれている[88]。また、現病歴として乳癌の初発症状は無痛性の乳房腫瘤が大部分を占めるので、その腫瘤の初発時期、症状を聞くことが重要である[89]。経口避妊薬の服用により、乳癌発症のリスク上昇を示唆するとの報告もある。
「Ⅷ.12.(1) 臨床使用に基づく情報15.1.2」（P.71）も参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.5 喫煙者（ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと）
心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。［1.、2.5、8.6、11.1.1参照］

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.5」（P.41）を参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.6 肥満の患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
WHOの疫学調査で、静脈血栓症のリスクはBMI（肥満度）に比例して上昇し、経口避妊剤非服用者でもBMI 25kg/m^{2}以下の女性に対し、BMI 25kg/m^{2}を超える女性の静脈血栓症のリスクは1.52倍（ヨーロッパ）、1.63倍（発展途上国）となると報告されている[46]。したがって、肥満の患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。［1.、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
血栓症の家族歴のある女性は、ない女性に比べて深部静脈血栓症のリスクが2.9倍と報告されている。さらに、経口避妊剤服用により、そのリスクが上昇するとの報告がある[61]。したがって、血栓症の家族歴を持つ患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
前兆を伴わない片頭痛は前兆を伴う片頭痛に比べ、虚血性脳血管障害のリスクが低いという報告がある[57,58]が、経口避妊剤服用と片頭痛はともに虚血性脳血管障害のリスクを高める可能性のある要因である。したがって、前兆を伴わない片頭痛の患者であっても、本剤を服用する場合は注意が必要である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.9 心臓弁膜症の患者（ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと）
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。［1.、2.7、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
心臓弁膜症は脳や末梢血管の塞栓源となりうる基礎疾患である。肺高血圧症又は心房細動を合併していない場合や亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がない場合は、血栓症のリスクは低い[59]が、心臓弁膜症の患者が本剤を服用する場合は注意が必要である。
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.7」（P.42）を参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。［1.、2.15、11.1.1参照］

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
高血圧は各種循環器系疾患を引き起こす原因の一つであるので、中等度以上の高血圧の患者への本剤の投与は避け、軽度の高血圧患者に本剤を投与する場合には定期的に血圧を測定する等の観察が必要である。また、WHOの疫学調査で、静脈血栓症のリスクは妊娠中の高血圧の既往により上昇し、妊娠中の高血圧の既往のある患者の静脈血栓症のリスクは、1.66倍（ヨーロッパ）、1.16倍（発展途上国）であると報告されている[46]。
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.15」（P.44）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
外国において、経口避妊剤はインスリン感受性を30～40%低下させるとの報告がある[90]。また、米国経口避妊剤添付文書ガイダンス案（2004年改訂版）では、下記のように記載し、注意を促している。

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

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

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
ポルフィリン症*はポルフィリン体が大量に蓄積し、光線過敏状態や皮膚脆弱性等の症状が生じてくるといわれている。国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤でポルフィリン症が発症したとの報告がある[91,92]。したがって、本症を持つ患者に本剤を投与すると症状が悪化することが考えられるので、慎重に投与すること。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.13 心疾患又はその既往歴のある患者
ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
本症はレニンーアンギオテンシンーアルドステロン系の活性亢進により、ナトリウムと体液の貯留を来すことが知られている[93]。一方、経口避妊剤はレニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量の増加を示し、水の貯留傾向・浮腫傾向がみられる[94]。本剤中のドロスピレノンは抗ミネラルコルチコイド作用を有するが、エチニルエストラジオールを配合することにより、心疾患又はその既往歴のある患者が本剤を服用すると症状が悪化することも考えられるので、慎重に投与すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
月経時の本症については経口避妊剤の服用中、特に消退出血時に発作が増悪したとの報告がある[95]。したがって、てんかん患者に本剤を投与する場合は注意が必要である。

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

【解説】
国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
本症は副甲状腺機能低下症やビタミンD欠乏症等が原因で起こり、低カルシウム血症を伴うことが多いとされている。経口避妊剤を服用したところ、血清カルシウムが低下し、本症が発症したとの報告があるため[96]、テタニーのある患者に本剤を投与する場合は注意が必要である。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者
投与しないこと。ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。［2.21参照］
9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く）
ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。

【解説】
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.21」（P.46）を参照のこと。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。［2.12参照］
9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）
代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。

【解説】
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.12」（P.43）を参照のこと。

(4)生殖能を有する者

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

【解説】

国内の黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤（経口避妊剤等）と同様の注意を記載した。
妊婦に対する安全性は確立していないため、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とした。本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤であり、妊娠中の投与は避けなければならないため、投与前に問診、内診及び必要であれば免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを確認することが重要である。

9.4 生殖能を有する者
9.4.2 服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。［2.18、9.5.1参照］

【解説】

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

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

【解説】

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

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(5)妊婦

9.5 妊婦 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。［2.18、9.4.1、9.4.2参照］

【解説】

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.18」（P.45）及び「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意9.4.1、9.4.2」（P.55）も参照のこと。

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

【解説】

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

エチニルエストラジオールを妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後腟上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている[97,98]。

また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後腟上皮の悪性変性を認めたとの報告がある[99,100]。

(6)授乳婦

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

【解説】

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.19」（P.45）も参照のこと。

(7)小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等に対する使用経験がないため、安全性は確立されていない。

(8)高齢者

設定されていない

7．相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(2)併用注意とその理由

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

【解説】副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン等）

プレドニゾロンの体内動態に及ぼす影響について、経口避妊剤服用者で検討したところ、プレドニゾロン投与後の血漿中の総結合型及び非結合型プレドニゾロン濃度が経口避妊剤非服用者より高かったとの報告がある[101)]。

【解説】三環系抗うつ剤（イミプラミン等）

経口避妊剤の長期服用者では、肝におけるイミプラミンの酸化作用が経口避妊剤により抑制されると考えられることから、イミプラミン経口投与後は絶対的バイオアベイラビリティが増加するとの報告がある[102)]。

【解説】セレギリン塩酸塩[i)]、シクロスポリン[103)]、オメプラゾール[104)]

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

＜参考文献＞

i) セレギリン塩酸塩電子添文

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

【解説】テオフィリン[105)]、チザニジン塩酸塩[106)]

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

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン バルビツール酸系製剤 　フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 　フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

【解説】リファンピシン

経口避妊剤とリファンピシンを併用した結核患者で、不正性器出血の増加が報告されている[107]。また、リファンピシン服用中に経口避妊剤を投与し、その後、リファンピシンを中止したところ、エチニルエストラジオールのAUCは、リファンピシン中止後は有意に上昇したとの報告がある[108]。

【解説】バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）[109,110]、ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）[110]

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

【解説】カルバマゼピン

カルバマゼピンでの治療開始前と治療開始後に経口避妊剤を単回投与し、薬物動態について検討したところ、経口避妊剤のAUCが有意に減少したとの報告がある[111]。

【解説】ボセンタン[112]、モダフィニル[113]、トピラマート[114]

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 　テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 　アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

【解説】（テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン等）[110]、ペニシリン系抗生物質（アンピシリン等）[110,115]

これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。経口避妊剤とこれらの薬剤との併用により、妊娠した例が報告されている。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明

【解説】テルビナフィン塩酸塩

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

＜参考文献＞

i) テルビナフィン塩酸塩電子添文

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。

【解説】Gn-RH誘導体（ブセレリン酢酸塩等）

これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与はこれらの薬剤の治療効果を減弱する可能性がある[i)]。

＜参考文献＞

i) ブセレリン酢酸塩電子添文

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

経口避妊剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させるおそれがあるとの報告がある[116)]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

【解説】HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル[117]、ダルナビル[118]、ロピナビル・リトナビル配合剤[119]等）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン[120]）
これらの薬剤との併用により、エチニルエストラジオールのAUCが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

【解説】セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品
セイヨウオトギリソウ含有製品は、薬物代謝酵素（CYP3A4）を誘導し、本剤の効果を減弱化する可能性がある。経口避妊剤服用者において、セイヨウオトギリソウ含有製品投与後に不正性器出血が発現したとの報告がある[121]。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。

【解説】フルコナゾール
フルコナゾールと経口避妊剤の併用により、経口避妊剤の血中濃度が上昇したとの報告がある[122]。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。

【解説】ボリコナゾール
ボリコナゾールとノルエチステロン・エチニルエストラジオール製剤との併用により、ボリコナゾール、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの各々の血中濃度が増加したとの報告がある[123]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

【解説】アセトアミノフェン

アセトアミノフェンとレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール製剤との併用でエチニルエストラジオールの血中濃度が上昇したとの報告がある[124)]。一方、経口避妊剤は肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進するため、アセトアミノフェンのクリアランスの増加が示唆されたとの報告がある[125)]。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

【解説】ラモトリギン[126)]、モルヒネ[127)]、サリチル酸[128)]

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

【解説】カリウム製剤（塩化カリウム、グルコン酸カリウム等）、ACE阻害剤（カプトプリル、エナラプリル等）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等）、カリウム保持性利尿薬（トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等）、非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）

本剤中のドロスピレノンは弱い抗ミネラルコルチコイド作用を示すため、潜在的リスクとして血清カリウム値の上昇が考えられる。したがって、これらの薬剤による血清カリウム値の上昇と本剤の抗ミネラルコルチコイド作用により、特に腎障害患者や血清カリウム値の高い患者においては、高カリウム血症を誘発するリスクが高くなる可能性があるので、注意が必要である。

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.21」（P.46）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

８．副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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

【解説】

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

本剤の服用により、血栓症が報告されている。また、経口避妊剤等の服用により、血栓症が発現したとする文献が多数報告されている。ふくらはぎの痛み・むくみ、手足のしびれ、鋭い胸の痛み、突然の息切れ、胸部の押しつぶされるような痛み、激しい頭痛、めまい、失神、視覚・言語障害（目のかすみ、舌のもつれ）等が血栓症が疑われる症状として考えられるので、このような症状があらわれた場合には直ちに服用を中止するとともに医師に相談するよう、患者には予め説明すること。

「Ⅷ.1 警告内容とその理由」（P.40）も参照のこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	不正子宮出血(25.4%)、性器出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、機能性子宮出血、消退出血、無月経、外陰部腟カンジダ症、子宮平滑筋腫	月経前症候群、骨盤痛、CA125上昇、細胞診異常、子宮頸部上皮異形成、子宮頸管ポリープ、卵巣のう腫、出血性卵巣のう胞、腟感染、外陰腟そう痒症	過少月経、性器分泌物、腟炎、腟乾燥
乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺症、乳腺線維腺腫、線維のう胞性乳腺疾患	乳房腫瘤	乳房腫大、乳汁分泌
消化器	悪心(29.8%)	嘔吐、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、胃炎、胃腸炎、口内炎	腹部膨満、細菌性胃腸炎、口渇、齲歯	消化不良、鼓腸
精神神経系	頭痛(41.0%)	傾眠、不眠症、浮動性めまい、回転性めまい、感覚鈍麻	耳鳴、抑うつ気分、うつ病、気力低下	情動不安定、リビドー減退、錯感覚、神経過敏、片頭痛
循環器			動悸、高血圧	静脈瘤

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器		鼻咽頭炎	気管支炎、喘息、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎	
肝臓			肝機能検査異常、Al-P低下、γ-GTP上昇	
腎臓		尿中タンパク陽性		血漿中レニン活性上昇、血漿中アルドステロン活性上昇
血液	凝固検査異常(20.2%)、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇、プラスミノーゲン上昇	プロテインS低下、フィブリノゲン上昇、フィブリンDダイマー上昇、プロトロンビン時間短縮、血清鉄低下	血小板減少、プロテインC上昇、貧血、鉄欠乏性貧血、白血球増加、白血球減少、血清鉄上昇	
電解質代謝		末梢性浮腫	顔面浮腫、浮腫	
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、じん麻疹、色素沈着[注)]	発疹	そう痒症、多形紅斑
眼			アレルギー性結膜炎	
その他		倦怠感、CRP上昇、体重増加	膀胱炎、発熱	無力症、ほてり、多汗、体重減少

注）長時間太陽光を浴びないように注意すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用一覧表

＜試験番号310283と試験番号310284を統合した解析（承認時評価資料）[129)]
国内臨床試験において報告された副作用（n＝410：DRSP 3mg/EE 0.020mg群）＞

MedDRA/J Ver.12.0

器官別大分類	副作用名	副作用発現症例数 （発現症例率%）
全体		371（90.49）
生殖系及び乳房障害		252（61.46）
	不正子宮出血	104（25.37）
	性器出血	80（19.51）
	月経痛	77（18.78）
	乳房不快感	17（ 4.15）
	月経過多	17（ 4.15）
	機能性子宮出血	10（ 2.44）
	乳房痛	7（ 1.71）
	線維嚢胞性乳腺疾患	6（ 1.46）
	無月経	6（ 1.46）
	乳腺症	5（ 1.22）
	消退出血	5（ 1.22）
	骨盤痛	4（ 0.98）
	子宮頸部上皮異形成	3（ 0.73）
	月経前症候群	3（ 0.73）
	乳房腫瘤	2（ 0.49）
	子宮頸管ポリープ	2（ 0.49）
	外陰腟瘙痒症	2（ 0.49）
	出血性卵巣嚢胞	2（ 0.49）
	乳汁分泌	1（ 0.24）
	腟分泌物	1（ 0.24）
	バルトリン腺炎	1（ 0.24）
	子宮内膜増殖症	1（ 0.24）
	卵巣腫大	1（ 0.24）
	乳頭痛	1（ 0.24）
神経系障害		183（44.63）
	頭痛	168（40.98）
	傾眠	9（ 2.20）
	浮動性めまい	7（ 1.71）
	感覚鈍麻	6（ 1.46）
	自律神経失調	1（ 0.24）
	意識消失	1（ 0.24）
	前兆を伴う片頭痛	1（ 0.24）
	胸郭出口症候群	1（ 0.24）
	肋間神経痛	1（ 0.24）
	顔面神経麻痺	1（ 0.24）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

器官別大分類	副作用名	副作用発現症例数 （発現症例率%）
胃腸障害		183（44.60）
	悪心	122（29.76）
	下腹部痛	46（11.22）
	嘔吐	16（ 3.90）
	腹部不快感	12（ 2.93）
	便秘	12（ 2.93）
	下痢	12（ 2.93）
	胃炎	7（ 1.71）
	口内炎	7（ 1.71）
	腹痛	6（ 1.46）
	上腹部痛	6（ 1.46）
	腹部膨満	3（ 0.73）
	齲歯	2（ 0.49）
	消化不良	1（ 0.24）
	急性腹症	1（ 0.24）
	胃潰瘍	1（ 0.24）
	萎縮性胃炎	1（ 0.24）
	歯周炎	1（ 0.24）
	肛門周囲痛	1（ 0.24）
	歯痛	1（ 0.24）
	口の感覚鈍麻	1（ 0.24）
眼障害		6（ 1.46）
	アレルギー性結膜炎	2（ 0.49）
	眼乾燥	1（ 0.24）
	点状角膜炎	1（ 0.24）
	強膜炎	1（ 0.24）
	眼瘙痒症	1（ 0.24）
	アレルギー性角膜炎	1（ 0.24）
皮膚及び皮下組織障害		38（ 9.27）
	痤瘡	12（ 2.93）
	湿疹	7（ 1.71）
	蕁麻疹	6（ 1.46）
	色素沈着	5（ 1.22）
	発疹	4（ 0.98）
	アレルギー性皮膚炎	1（ 0.24）
	接触性皮膚炎	1（ 0.24）
	皮膚乾燥	1（ 0.24）
	皮下出血	1（ 0.24）
	脂漏性皮膚炎	1（ 0.24）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

器官別大分類	副作用名	副作用発現症例数 （発現症例率%）
感染症及び寄生虫症		38（ 9.27）
	外陰部腟カンジダ症	7（ 1.71）
	鼻咽頭炎	7（ 1.71）
	胃腸炎	5（ 1.22）
	膀胱炎	3（ 0.73）
	気管支炎	3（ 0.73）
	腟感染	2（ 0.49）
	細菌性胃腸炎	2（ 0.49）
	急性副鼻腔炎	1（ 0.24）
	子宮頸管炎	1（ 0.24）
	蓄膿	1（ 0.24）
	せつ	1（ 0.24）
	陰部ヘルペス	1（ 0.24）
	麦粒腫	1（ 0.24）
	中耳炎	1（ 0.24）
	耳下腺炎	1（ 0.24）
	骨盤内炎症性疾患	1（ 0.24）
	咽頭炎	1（ 0.24）
	鼻炎	1（ 0.24）
	副鼻腔炎	1（ 0.24）
	扁桃炎	1（ 0.24）
	トリコモナス性外陰部腟炎	1（ 0.24）
	細菌性腟炎	1（ 0.24）
	口腔ヘルペス	1（ 0.24）
	ウイルス性結膜炎	1（ 0.24）
全身障害及び投与局所様態		34（ 8.29）
	倦怠感	15（ 3.66）
	末梢性浮腫	12（ 2.93）
	発熱	4（ 0.98）
	顔面浮腫	2（ 0.49）
	浮腫	2（ 0.49）
	口渇	2（ 0.49）
	胸部不快感	1（ 0.24）
	胸痛	1（ 0.24）
	異常感	1（ 0.24）
精神障害		18（ 4.39）
	不眠症	9（ 2.20）
	抑うつ気分	2（ 0.49）
	うつ病	2（ 0.49）
	気力低下	2（ 0.49）
	リビドー減退	1（ 0.24）
	不快気分	1（ 0.24）
	感情不安定	1（ 0.24）
筋骨格系及び結合組織障害		17（ 4.15）
	背部痛	10（ 2.44）
	四肢痛	2（ 0.49）
	筋骨格硬直	2（ 0.49）
	筋痙縮	1（ 0.24）
	関節石灰化	1（ 0.24）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

器官別大分類	副作用名	副作用発現症例数 （発現症例率%）
	腱炎	1（ 0.24）
	関節痛	1（ 0.24）
	顎関節症候群	1（ 0.24）
良性，悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		17（ 4.15）
	乳腺線維腺腫	7（ 1.71）
	子宮平滑筋腫	5（ 1.22）
	卵巣嚢腫	2（ 0.49）
	子宮内膜癌	1（ 0.24）
	皮膚乳頭腫	1（ 0.24）
	卵巣胚細胞良性奇形腫	1（ 0.24）
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		10（ 2.44）
	アレルギー性鼻炎	4（ 0.98）
	喘息	2（ 0.49）
	口腔咽頭痛	2（ 0.49）
	上気道の炎症	1（ 0.24）
	季節性鼻炎	1（ 0.24）
耳及び迷路障害		8（ 1.95）
	回転性めまい	5（ 1.22）
	耳鳴	2（ 0.49）
	耳管開放	1（ 0.24）
血液及びリンパ系障害		7（ 1.71）
	鉄欠乏性貧血	4（ 0.98）
	貧血	3（ 0.73）
血管障害		5（ 1.22）
	高血圧	2（ 0.49）
	ほてり	1（ 0.24）
	起立性低血圧	1（ 0.24）
	表在性血栓性静脈炎	1（ 0.24）
心臓障害		3（ 0.73）
	動悸	2（ 0.49）
	不整脈	1（ 0.24）
肝胆道系障害		1（ 0.24）
	胆石症	1（ 0.24）
	脂肪肝	1（ 0.24）
傷害，中毒及び処置合併症		1（ 0.24）
	処置による疼痛	1（ 0.24）
代謝及び栄養障害		2（ 0.49）
	食欲亢進	1（ 0.24）
	食欲減退	1（ 0.24）
内分泌障害		1（ 0.24）
	甲状腺機能低下症	1（ 0.24）
免疫系障害		1（ 0.24）
	季節性アレルギー	1（ 0.24）
臨床検査		183（44.63）
	凝固検査異常	83（20.24）
	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇	35（ 8.54）
	トリグリセリド上昇	22（ 5.37）
	プラスミノーゲン上昇	21（ 5.12）
	プロテインS低下	12（ 2.93）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

器官別大分類	副作用名	副作用発現症例数 （発現症例率%）
	コレステロール上昇	9（ 2.20）
	血清鉄低下	8（ 1.95）
	フィブリノゲン上昇	7（ 1.71）
	フィブリンDダイマー上昇	7（ 1.71）
	プロトロンビン時間短縮	7（ 1.71）
	CRP上昇	5（ 1.22）
	体重増加	5（ 1.22）
	尿中蛋白陽性	5（ 1.22）
	白血球増加	4（ 0.98）
	白血球減少	3（ 0.73）
	脂質異常	3（ 0.73）
	CA125上昇	3（ 0.73）
	細胞診異常	3（ 0.73）
	肝機能検査異常	3（ 0.73）
	Al-P低下	3（ 0.73）
	血清鉄上昇	2（ 0.49）
	血小板減少	2（ 0.49）
	プロテインC上昇	2（ 0.49）
	γ-GTP上昇	2（ 0.49）
	ALT（GPT）上昇	1（ 0.24）
	AST（GOT）上昇	1（ 0.24）
	コレステロール低下	1（ 0.24）
	LDH増加	1（ 0.24）
	血中カリウム上昇	1（ 0.24）
	トリグリセリド低下	1（ 0.24）
	血中尿素減少	1（ 0.24）
	体温上昇	1（ 0.24）
	HDL低下	1（ 0.24）
	HDL上昇	1（ 0.24）
	血清総蛋白減少	1（ 0.24）
	赤血球減少	1（ 0.24）
	リン値低下	1（ 0.24）
	リン値上昇	1（ 0.24）
	アンチトロンビンⅢ減少	1（ 0.24）
	血小板増加	1（ 0.24）
	ウロビリン尿	1（ 0.24）

＜一般使用成績調査において報告された主な副作用（n＝2,832）＞

器官別大分類	副作用名	副作用発現症例数 （発現症例率%）
全体		522（18.4）
生殖系及び乳房障害		
	不正子宮出血	168（ 5.9）
胃腸障害		
	悪心	74（ 2.6）
神経系障害		
	頭痛	57（ 2.0）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

【解説】

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

［コルチゾール］

エチニルエストラジオール（EE）は、総コルチゾールを有意に増加させることが知られている。これはエストロゲンが肝臓でのコルチコイド結合型グロブリン（CBG）の合成を促進し、この上昇したCBGにコルチゾールが結合し、総コルチゾールが有意に上昇するためと考えられている[130)]。しかしながら、結合型コルチゾールは生理活性を示さないと考えられており、エストロゲンが高値を示す妊娠時にも総コルチゾールの上昇が認められている[131)]。

［T_3、T_4：甲状腺機能］

甲状腺ホルモンである総T_3及び総T_4についても、コルチゾールと同様にEEの作用により有意に増加することが知られている。これはエストロゲンによって肝臓でのサイロキシン結合型グロブリン（TBG）の合成が促進され、結合型T_3ならびにT_4が有意に上昇するためで、これらの上昇に関しても、コルチゾールと同様、妊娠時に認められている[132)]。

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

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

【解説】

PTPシートの誤飲対策の為に設定している。

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

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、類薬（経口避妊剤）を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。

外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤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の疫学調査において、結果の評価は確立していないが、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg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。

【解説】

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

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

WHOは経口避妊剤を服用している女性は経口避妊剤を服用していない女性と比較すると、静脈血栓症のリスクは欧州で3.53倍、発展途上国では3.25倍と報告している[46]が、4.0倍との報告もある[47]。また、欧州規制当局の医薬品委員会（CPMP、現CHMP）は第三世代の経口避妊剤を投与した際の静脈血栓症を評価した結果「経口避妊剤を初めて服用する最初の1年間の静脈血栓症のリスクが最も高い」と報告している[133]。さらに、Yasminの外国での大規模市販後調査では、静脈血栓症のリスクは初めて経口避妊剤の服用を開始した場合と同様に、4週間以上の服用中断後に再開又は他の経口避妊剤へ切り替えた場合でも認められ、いずれの場合でもそのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高かったとの報告がある[134]。

YAZの外国での大規模市販後調査の2年以上の追跡調査では、静脈血栓症の発現率は10,000婦人年当たり7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）と同等であることが報告されている[135]。一方、Yasminの外国での疫学調査（ケース・コントロール研究[136]及び後ろ向きコホート研究[137]）では、Yasmin使用者の静脈血栓症の発症率は、レボノルゲストレルを含有する経口避妊剤よりも高く、第三世代経口避妊剤よりも低いと報告されている。YAZの米国添付文書の「WARNINGS AND PRECAUTION」の項には、Yasminの疫学研究[136-139]を引用する形で、ドロスピレノン配合経口避妊剤のVTEリスクは、レボノルゲストレルや他のプロゲスチンを配合する経口避妊剤に比べて増加しないという報告から3倍増加するという報告まで様々である、と記載されている。

血栓症については「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」（P.40）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.2 外国での疫学調査の結果、類薬（経口避妊剤）の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

【解説】

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

［乳癌］

25ヵ国で行われた経口避妊剤服用者を対象とした疫学調査の結果、経口避妊剤を服用している女性で乳癌が診断される可能性は、服用したことのない女性に比較して1.24倍であると報告されている[140]。また、経口避妊剤を服用中止後、乳癌になる可能性は、中止後1～4年で1.16倍、5～9年で1.07倍、10年以降で1.01倍であり、経口避妊剤を服用しているときに比較して、服用を中止すると低くなっている[140]。

［子宮頸癌］

外国での疫学調査において、経口避妊剤を服用したことのある女性は経口避妊剤を服用したことがない女性と比較すると、子宮頸癌の発症リスクは1.3～2.1倍であると推定される[141-144]。なお、子宮頸癌の発症リスクは、ヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある[145,146]。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.3 外国で、類薬（経口避妊剤）を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。

【解説】

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

［良性肝腫瘍］

外国での疫学調査の結果、経口避妊剤の服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇する（1年以下の服用者を1.0とすると、1～3年の服用で1.3、3～5年の服用で2.5）との報告がある[69]。また、経口避妊剤を長期間（2年以上）服用した場合の良性肝腫瘍の発生頻度は10万人当たり3.4人と推定されるとの報告がある[147,148]。本症は無症状であり、他の疾患の診断、治療中に発見されることが多いが、肝腫大、右季肋部痛を訴えるケースもある。また、この疾患の特徴として、腫瘍が破裂して腹腔内出血を来すことがあるので十分な注意が必要である[149]。

［悪性肝腫瘍］

外国での疫学調査の結果、7年までの経口避妊剤の服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められていないが、8年以上の服用者では悪性肝腫瘍の発生率が増加すると報告されている[70,150]。
しかしながら、米国において肝癌は極めて稀であり、経口避妊剤服用者における肝癌の発症率は100万人当たり1人に満たないと報告されている[147]。

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.13」（P.43）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.4 外国で、類薬（経口避妊剤）の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。

【解説】

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

［全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化］

外国において、経口避妊剤服用者でSLEが悪化したとの報告がある[151]。SLEは代表的な自己免疫疾患の一つで、その発症原因は不明であるが、20～30歳以上の女性で多いことから、発症に女性ホルモンの関与が考えられている。なお、抗リン脂質抗体はSLE患者の多くでみられている。

［アナフィラキシー］

外国において、経口避妊剤服用者でアナフィラキシーの発現が報告されている。アナフィラキシーはどのような薬剤でも発現する可能性があることから、一般的な注意喚起として「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由2.1」（P.40）に「本剤の成分に対し過敏症素因のある患者」を記載している。

［溶血性尿毒症症候群（HUS）］

経口避妊剤との関連性は明らかではないが、外国において、経口避妊剤服用者でHUSが発症した例が報告されている[152]。HUSは血栓性微小血管障害に分類される極めて稀な症候群である。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.5 外国で、類薬（経口避妊剤）の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

【解説】

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

性ホルモンが角膜厚に及ぼす影響を検討した結果、性周期に伴い、ある一定の変化がみられる群と変化のみられない群に分かれ、変化がみられる群では排卵前期にほぼ一定の角膜厚を示したが、排卵後数日間、角膜厚は増大し、月経開始日では減少する傾向を示した。この結果より、性ホルモンが角膜厚に影響を与えることが示唆されている[153]。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項（P.23-27）参照

(2) 安全性薬理試験

以下に結果の概略を示す。

表Ⅸ-1　安全性薬理試験結果の概要

*EE：エチニルエストラジオール

試験項目		動物種（例数/群）	投与経路	DRSP/EE*投与量	試験成績
中枢神経系[154]	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[155]		雌ウサギ（8）	i.v.	60/0.6、600μg/6μg/kg	DRSP/EE 60μg/0.6μg/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 600μg/0.6μg/kgでは心臓パラメータに影響なし
					呼吸機能に影響なし
自律神経系[156]		雌ウサギ（8）	i.v.	60/0.6、600μg/6μg/kg	DRSP/EE 600μg/6μg/kgで子宮内圧及び子宮運動の亢進
胃腸管輸送能[157]		雌マウス（8）	p.o.	10/0.1、100mg/1mg/kg	影響なし
腎機能[158]		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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

①DRSPの抗アンドロゲン作用（*in vitro*）[159]〔参考情報〕

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

②精巣摘出ラットにおける精嚢及び前立腺重量に及ぼすDRSPの影響（抗アンドロゲン作用）[160]〔参考情報〕

雄ラット（6～12匹/群）の精巣摘出8日目から、各用量のDRSP又はCPAを1日1回7日間反復経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン0.1mg/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。

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

治療群 （mg/動物/日）		精嚢重量 （mg/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
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
精巣非摘出群		46.1±7.6（ 6）	－	－	－
溶媒投与群		6.6±1.0（12）	－	－	－
プロピオン酸 テストステロン群		36.1±9.6（12）	－	－	－

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
DRSP	0.1	31.1±4.6（ 6）	-17.0	-33.5	1.0
	0.3	29.5±6.2（ 6）	-22.2*	-38.6	-4.5
	1	25.5±7.5（ 6）	-35.7*	-52.0	-18.7
	3	18.5±5.3（ 6）	-59.6*	-76.3	-43.2
	10	14.1±2.2（ 6）	-74.5*	-92.0	-58.1
CPA	0.1	23.2±3.8（ 6）	-43.7*	-60.1	-27.0
	0.3	21.1±3.4（ 6）	-50.9*	-67.5	-34.4
	1	14.8±3.4（ 6）	-72.1*	-89.4	-55.7
	3	12.1±2.3（ 6）	-81.3*	-99.2	-64.8
	10	10.5±2.6（ 6）	-87.0*	-105.2	-70.4

平均値±SD　（ ）：n数
＊有意な抑制（vsプロピオン酸テストステロン群、Fieller's theorem）
プロピオン酸テストステロン群は0.1mg/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

③ラット結腸遠位部におけるNa輸送に及ぼすDRSPの影響（抗ミネラルコルチコイド作用）（*in vitro*）[161]〔参考情報〕

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

表Ⅸ-3　ラット結腸遠位部におけるNa輸送に及ぼすDRSPの影響

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

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

④副腎摘出ラットにおけるDRSPの経口投与によるNa^+排泄に及ぼす影響（抗ミネラルコルチコイド作用）[162]〔参考情報〕

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

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

⑤その他の薬理作用〔**参考情報**〕[163)]

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

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[164)]

1群5例の雌ラットに、DRSP/EE配合剤247.5/2.5、495.0/5.0、990.1/9.9及び1,980.2mg/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。

(2) 反復投与毒性試験[165)]

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、プロゲストーゲン及びエストロゲンの内分泌標的器官の変化であるか、DRSPの炭水化物代謝作用や抗ミネラルコルチコイド作用により説明できるものであり、併用投与による新たな毒性を示唆するものではなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験（マウス、*in vitro*）

復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験あるいは小核試験の結果、DRSPに変異原性は認められなかった[166]。また、EEについて同様の試験を行ったところ、染色体異常試験においてEEは倍数性細胞を誘発したが、復帰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[167]。

(4) がん原性試験

がん原性試験（マウス、ラット）[168]

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、全ての用量で下垂体腺腫、低及び中用量で乳腺腫瘍、中用量で子宮腺癌の発現頻度が増加し、DRSP/EE配合剤の腫瘍誘発作用がみられた。EE単剤投与群にも質的に同様の腫瘍発現パターンが認められ、DRSP単剤投与では腫瘍誘発性はみられなかったことから、マウスにおけるDRSP/EE配合剤の腫瘍誘発性はエストロゲン成分であるEEによるものと考えられた。

1群55例の雌ラットにDRSP/EE配合剤（0.3/0.003、3/0.03、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。

(5) 生殖発生毒性試験[169]

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。

＜毒性に関する情報＞

ベータデクス（β-シクロデキストリン；β-CD）

β-CDはα1,4結合した七炭糖からなる環状オリゴ糖で、薬剤の安定性、溶解性、バイオアベイラビリティなどを改善する為に製剤学分野で広く使われている[170]。β-CDは小腸ではほとんど加水分解されず[171]、そのまま消化管吸収されることはほとんどないが[170]、結腸で微生物叢によってグルコース及びマルトオリゴ糖に加水分解され、さらに結腸の嫌気性微生物によって発酵され短鎖脂肪酸及び腸内ガスになる[172,173]。本剤投与を介してのβ-CDの1日摂取量（約0.003mg/kg/日）は、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）が推奨する最大1日摂取許容量（5mg/kg/日）[174]の約1/1,600である。文献に基づく安全性評価より、β-CDに特記すべき毒性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間　36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目　14. 適用上の注意」（P.69）参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり（日本語版・英語版）：有り

その他の患者向け資材

ヤーズ配合錠患者携帯カード

ヤーズ配合錠を処方された方へ

（バイエル薬品医療関係者向けポータル「バイエルファーマナビ」

https://pharma-navi.bayer.jpの「婦人科領域」の画面下に「バイエル資材センター」へのリンクがありますので、ご参照ください。）

6. 同一成分・同効薬

ヤーズフレックス配合錠*（月経困難症）

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

7. 国際誕生年月日

2006年3月16日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日：2010年7月23日

承認番号：22200AMX00869000

薬価収載年月日：2010年9月17日

販売開始年月日：2010年11月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2020年1月10日

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

11. 再審査期間

8年（2010年7月23日～2018年7月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

ヤーズ配合錠の各種コード

包　装	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算コード
28錠×3	2482011F1020	2482011F1020	1198225010101	621982201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID
1）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：比較試験〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.29）	－
2）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験：長期試験〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.30）	－
3）	承認時評価資料：百枝幹雄ほか:産科と婦人科 77(8),977-988(2010)（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.29、2.7.6.30）	－
4）	Klipping C et al.:Contraception 78(1),16-25(2008)	18555813
5）	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〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.4）	－
6）	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〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.6）	－
7）	ノーベルファーマ株式会社:Prog Med 25(3),739-758(2005)	－
8）	Lumsden MA et al.:Br J Obstet Gynaecol 90(12),1135-1140(1983)	6580910
9）	南佐和子:臨床婦人科産科 59(7),994-997(2005)	－
10）	Creatsas G et al.:Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 36(3),292-298(1990)	2116333
11）	Chan WY et al.:Prostaglandins 15(2),365-375(1978)	635225
12）	Chan WY et al.:Adv Prostaglandin Thromboxane Res 8,1443-1447(1980)	7376995
13）	Chan WY et al.:Am J Med 70(3),535-541(1981)	7011011
14）	Bieglmayer C et al.:Gynecol Endocrinol 9(4),307-312(1995)	8629459
15）	Ekström P et al.:Contraception 40(1),39-47(1989)	2505970
16）	Ekström P et al.:Br J Obstet Gynaecol 99(8),680-684(1992)	1390475
17）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔薬効薬理：ドロスピレノン(DRSP)のプロゲステロン受容体への結合(*in vitro*)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.2.1.1）	－
18）	承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔薬効薬理：エチニルエストラジオール(EE)のエストロゲン受容体への結合(*in vitro*)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.2.2.1）	－
19）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：食事の影響〕（2010年7月23日承認、CTD2.5.2.2）	－
20）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：併用薬の影響(DRSPとEEの相互作用)〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.6.1）	－
21）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：他剤相互作用(オメプラゾール)〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.6.2）	－
22）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：他剤相互作用(シンバスタチン)〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.6.3）	－
23）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：他剤相互作用(ミダゾラム)〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.6.4）	－
24）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：他剤相互作用(マレイン酸エナラプリル)〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.6.5）	－
25）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：他剤相互作用(インドメタシン)〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.6.6）	－
26）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：他剤相互作用(ヒドロクロロチアジド)〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.6.7）	－
27）	Wiesinger H et al.:Br J Clin Pharmacol 80(6),1399-1410(2015)	26271371
28）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：血中濃度・共変量・コンパートメントモデル〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.3）	－
29）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態：バイオアベイラビリティ(DRSP)〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4）	－

XI．文　献

30）バイエル薬品社内資料〔薬物動態試験：エチニルエストラジオール(EE)の分布容積・吸収（マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ヒヒ，サル）〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.4.3.2） －
31）バイエル薬品社内資料〔薬物動態試験：ドロスピレノン(DRSP)の吸収（雌マウス，雌ラット，雌ウサギ，雌サル）〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.4.3.1） －
32）Humpel M et al.:Contraception 19(4),421-432(1979) 455989
33）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）〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.4.4） －
34）Täuber U et al.:Arzneimittelforschung 34(4),440-446(1984) 6540102
35）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）〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.8） －
36）Nilsson S et al.:Contraception 17(2),131-139(1978) 630883
37）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔薬物動態：たん白結合率（外国人データ）〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.1.2） －
38）Akpoviroro J et al.:J Steroid Biochem 13(7),773-779 (1980) 6251312
39）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〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.4.5.1） －
40）Bolt HM:Pharmacol Ther 4(1),155-181(1979) 379882
41）バイエル薬品社内資料〔薬物動態：ドロスピレノン(DRSP)の代謝に関与する酵素の分子種〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.4.5.1.1） －
42）バイエル薬品社内資料〔薬物動態：エチニルエストラジオール(EE)の代謝に関与する酵素の分子種〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.4.5.2.1） －
43）バイエル薬品社内資料〔薬物動態：ドロスピレノン(DRSP)の代謝物の活性の有無及び比率〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.1.8） －
44）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）〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4） －
45）Speck U et al.:Contraception 14(2),151-163(1976) 949892
46）WHO:Lancet 346(8990),1575-1582(1995) 7500748
47）Spitzer WO et al.:BMJ 312(7023),83-88(1996) 8555935
48）WHO:Lancet 348(9026),498-505(1996) 8757151
49）Petitti DB et al.:N Engl J Med 335(1),8-15(1996) 8637557
50）WHO:Lancet 348(9026),505-510(1996) 8757152
51）Lewis MA et al.:Contraception 56(3),129-140(1997) 9347202
52）WHO:Lancet 349(9060),1202-1209(1997) 9130941
53）WHO:Br J Obstet Gynaecol 98(11),1117-1128(1991) 1760424
54）Jespersen J et al.:Am J Obstet Gynecol 163(1pt2),396-403(1990) 2196812
55）Layde PM et al.:Lancet 317(8219),541-546(1981) 6111642
56）Stadel BV:N Engl J Med 305(12),672-677(1981) 7022211
57）MacGregor EA et al.:Br J Fam Plann 24(2),55-60(1998) 9719712
58）Becker WJ:Neurology 53(4S1),S19-S25(1999) －
59）Elam MB et al.:Arch Intern Med 146(1),73-77(1986) 2935107
60）風間睦美:Biomed Perspect 6(1),85-89(1997) －
61）Bloemenkamp KW et al.:Lancet 346(8990),1593-1596(1995) 7500751
62）丸山征郎:血栓と循環 4(1),21-23(1996) －
63）野島順三ほか:臨床病理 46(12),1181-1187(1998) －
64）Robinson GE et al.:BMJ 302(6771),269-271(1991) 1998792
65）Vessey MP et al.:Br Med J 3(5715),123-126(1970) 5431081
66）篠木信敏ほか:Medicina 33(7),1308-1310(1996) －
67）Gibbs NM:Br J Surg 45(191),209-236(1957) 13510687
68）厚生省:医薬品副作用情報(28),33-35(1977) －

XI．文　献

69） Edmondson HA et al.:N Engl J Med 294(9),470-472(1976) 173996
70） Neuberger J et al.:Br Med J 292(6532),1355-1357(1986) 3011185
71） Crook D et al.:Am J Obstet Gynecol 158(6 Pt 2),1612-1620(1988) 3287933
72） Kawasaki T et al.:Thromb Res 79(2),147-151(1995) 9336875
73） 高木繁夫ほか:綜合臨牀 34(6),1115-1119(1985) －
74） Schwartzman JA et al.:Rev Bras Otorrinolaringol 41,46-50(1975) －
75） Drill VA:Am J Obstet Gynecol 119(2),165-174(1974) 4595936
76） Orellana-Alcalde JM et al.:Lancet 288(7476),1278-1280(1966) －
77） Koide SS et al.:J Reprod Med 15(6),214-224(1975) 1104827
78） Wong YK et al.:Br Med J 4(5784),403-404(1971) 5166361
79） Madhavapeddi R et al.:Contraception 32(5),437-443(1985) 4085247
80） 吉本雅昭ほか:ホルモンと臨床 44(6),597-605(1996) －
81） 櫻川信男ほか:臨床血栓止血学,231-236(1994) －
82） 脇坂行一ほか:病態血液学,477-482(1978) －
83） 日本産科婦人科学会編：低用量経口避妊薬，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン2020年度版，CQ704，108(2021) －
84） 子宮内膜症取扱い規約　第2部　治療編・診療編，日本産科婦人科学会編，金原出版，第2版，91-93(2010) －
85） Zondervan KT et al.:Br J Cancer 73(10),1291-1297(1996) 8630295
86） Sparrow MJ:N Z Med J 100(818),102-105(1987) 3470667
87） Jain AK:Stud Fam Plann 8(3),50-54(1977) 850926
88） Lidegaard Ø et al.: BMJ 343, d6423(2011) 22027398
89） 坂元正一ほか:プリンシプル産科婦人科学　婦人科編(メジカルビュー社),618-623(1987) －
90） Godsland IF et al.:J Clin Endocrinol Metab 74(1),64-70(1992) 1530790
91） 二宮涼子ほか:臨床皮膚科 48(3),281-283(1994) －
92） 降旗謙一ほか:最新医学 35(12),2522-2527(1980) －
93） Harrison's Principles of internal medicine(8th ed.)(McGraw-Hill),176-180,1450-1456(1977) －
94） 岡田弘二:ステロイド療法のあり方:産婦人科領域,(1982) －
95） Zimmerman AW:Neurol Clin 4(4),853-861(1986) 3540587
96） Burckhardt P et al.:Horm Res 6(5-6),321-328(1975) 820624
97） 安田佳子ほか:医学のあゆみ 98(8),537-538(1976) －
98） 安田佳子ほか:医学のあゆみ 99(8),611-612(1976) －
99） Takasugi N et al.:J Natl Cancer Inst 33(5),855-865(1964) 14231158
100） 守隆夫:医学のあゆみ 95(11),599-602(1975) －
101） Frey BM et al.:Eur J Clin Pharmacol 26(4),505-511(1984) 6734709
102） Abernethy DR et al.:Clin Pharmacol Ther 35(6),792-797(1984) 6734030
103） Deray G et al.:Lancet 1(8525),158-159(1987) 2879990
104） Palovaara S et al.:Br J Clin Pharmacol 56(2), 232-237(2003) 12895199
105） Roberts RK et al.:J Lab Clin Med 101(6),821-825(1983) 6854122
106） Granfors MT et al.:Clin Pharmacol Ther 78(4),400-411(2005) 16198659
107） Reimers D et al.:Prax Pneumol 25(5),255-262(1971) 5556355
108） Back DJ et al.:Contraception 21(2),135-143(1980) 7189454
109） Back DJ et al.:Br J Pharmacol 69(3),441-452(1980) 7397454
110） Back DJ et al.:Br J Clin Pharmacol 25(5),527-532(1988) 5408633
111） Crawford P et al.:Br J Clin Pharmacol 30(6),892-896(1990) 2126946
112） van Giersbergen PL et al.:Int J Clin Pharmacol Ther 44(3),113-118(2006) 16550733
113） Robertson P Jr et al.:Clin Pharmacol Ther 71(1),46-56(2002) 11823757
114） Rosenfeld WE et al.:Epilepsia 38(3),317-323(1997) 9070594
115） Back DJ et al.:J Steroid Biochem 16(3),407-413(1982) 7087468

XI．文　献

116） Steel JM et al.:J Fam Plan Doctors 3,77-78(1978) －
117） Ouellet D et al.:Br J Clin Pharmacol 46(2),111-116(1998) 9723818
118） Sekar VJ et al.:Antivir Ther 13(4),563-569(2008) 18672535
119） Vogler, M.A. et al. : J. Acquir. Immune. Defic. Syndr., 55, 473-482, 2010 20842042
120） Mildvan D et al.:J Acquir Immune Defic Syndr 29(5),471-477(2002) 11981363
121） Bon S et al.:Schweiz Apoth Ztg 16,535-536(1999) －
122） Hilbert J et al.:Obstet Gynecol 98(2),218-223(2001) 11506836
123） Andrews E et al.:Br J Clin Pharmacol 65(4),531-539(2008) 18294327
124） Rogers SM et al.:Br J Clin Pharmacol 23(6),721-725(1987) 3111513
125） Mitchell MC et al.:Clin Pharmacol Ther 34(1),48-53(1983) 6861437
126） Sidhu J et al.:Br J Clin Pharmacol 61(2),191-199(2006) 16433873
127） Watson KJR et al.:Gastroenterology 90,1779(1986) －
128） Miners JO et al.:Br J Clin Pharmacol 22(2),135-142(1986) 3756063
129） 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔国内臨床試験:副作用〕（2010年7月23日承認、CTD2.7.4.2.1.1） －
130） van der Vange N et al.:Contraception 41(4),345-352(1990) 2139843
131） 野口實:日本産科婦人科学会雑誌 40(1),14-20(1988) －
132） Schatz DL et al.:Can Med Assoc J 99(18),882-886(1968) 4177069
133） Position Statement:EMEA(28-Sep),(2001) －
134） Dinger J et al.:Contraception 93(5),378-385(2016) 26825258
135） Dinger J et al.:Contraception 89(4),253-263(2014) 24576793
136） van Hylckama Vlieg A et al.:BMJ 339,b2921(2009) 19679614
137） Lidegaard Ø et al.:BMJ 339,b2890(2009) 19679613
138） Dinger JC et al.:Contraception 75(5),344-354(2007) 17434015
139） Seeger JD et al.:Obstet Gynecol 110(3),587-593(2007) 17766604
140） Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:Lancet 347(9017),1713-1727(1996) 8656904
141） WHO:Int J Cancer 55(2),228-236(1993) 8370621
142） Ursin G et al.:Lancet 344(8934),1390-1394(1994) 7968074
143） Ye Z et al.:Int J Epidemiol 24(1),19-26(1995) 7797343
144） Thomas DB et al.:Am J Epidemiol 144(3),281-289(1996) 8686697
145） Becker TM et al.:Int J Epidemiol 23(5),913-922(1994) 7860171
146） 永井宜隆:臨床婦人科産科 51(4),429-436(1997) －
147） Corfman PA:Contraception 37(5),433-455(1988) 3044694
148） Rooks JB et al.:JAMA 242(7),644-648(1979) 221698
149） Mays ET et al.:Semin Liver Dis 4(2),147-157(1984) 6087460
150） Forman D et al.:Br Med J 292(6532),1357-1361(1986) 3011186
151） Jungers P et al.:Arthritis Rheum 25(6),618-623(1982) 7092961
152） Hoorntje SJ et al.:Ann Intern Med 94(3),355-357(1981) 7013594
153） 今釜秀一ほか:臨床眼科 41(7),751-753(1987) －
154） 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験：中枢神経系に及ぼす影響(雌マウス)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.4.2.1） －
155） 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験：心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響(雌ウサギ)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.4.2.2） －
156） 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験：自律神経系に及ぼす影響(雌ウサギ)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.4.2.3） －
157） 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験：胃腸管輸送能に及ぼす影響(雌マウス)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.4.2.4） －

XI．文　献

158）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験：腎機能に及ぼす影響(雌ラット)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.4.2.5） －
159）バイエル薬品社内資料〔薬効薬理：アンドロゲン受容体を介した遺伝子転写活性(*in vitro*)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.2.1.3） －
160）バイエル薬品社内資料〔薬効薬理：アンドロゲンによる副生殖器重量増加に及ぼす影響(精巣摘出ラット)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.2.1.3） －
161）バイエル薬品社内資料〔薬効薬理：アルドステロンによるNa輸送に及ぼす影響(*in vitro*)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.2.1.4） －
162）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)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.2.1.4） －
163）バイエル薬品社内資料〔副次的薬理試験(ラット)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.2.3） －
164）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)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.6.2.3.1） －
165）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)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.6.3.3） －
166）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔毒性試験：ドロスピレノン(DRSP)の遺伝毒性試験(マウス，*in vitro*)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.6.4.1） －
167）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料〔毒性試験：エチニルエストラジオール(EE)の遺伝毒性試験(マウス，*in vitro*)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.6.4.2） －
168）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)〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.6.5.3） －
169）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）〕（2010年7月23日承認、CTD2.6.6.6.3） －
170）Irie T et al.:J Pharm Sci 86(2),147-162(1997) 9040088
171）Walker R:Joint Expert Committee on Food Additives(JECFA)-Monographs and Evaluations 795,Food Addigtives Series 32(1993) －
172）Acerbi D et al.:J Drug Dev 4(Suppl 1),17-19(1991) －
173）Szejtli J:J Drug Dev 4(Suppl 1),3-11(1991) －
174）Pollitt FD:Joint Expert Committee on Food Additives(JECFA)-Monographs and Evaluations 843,Food Addigtives Series 35(1995) －

2．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、欧州各国、カナダ、オーストラリア等89ヵ国で販売されている（2025年9月時点）。

米国における添付文書（2023年5月版）の概要（2026年7月時点）

国名	米国
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
販売名	YAZ® tablets
剤形・規格	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0.02mg含有
承認年月日	2006年3月16日
効能又は効果	・避妊 ・月経前不快気分障害（PMDD） ・中等度のざ瘡（14歳以上の女性、避妊希望の場合）
用法及び用量	1日1錠を毎日同じ時間に経口服用する。 服用は実薬24錠、プラセボ錠4錠の順（1シート28錠）

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

4. 効能又は効果

月経困難症

6. 用法及び用量

1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28日間連続経口投与する。

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリア分類、米国添付文書）

注）FDAのPregnancy Categoryは2015年6月に廃止されている。

オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、カテゴリーB3と評価されている（2026年7月現在）。

オーストラリア分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

米国添付文書（2023年5月版）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There is no use for contraception in pregnancy; therefore, Yaz should be discontinued during pregnancy. Epidemiologic studies and meta-analyses have not found an increased risk of genital or non-genital birth defects (including cardiac anomalies and limb-reduction defects) following exposure to CHCs before conception or during early pregnancy. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4 percent and 15 to 20 percent, respectively.

Data

Human Data

A retrospective database study of women in Norway, that included 44,734 pregnancies of which 368 were women who inadvertently took DRSP/EE during the first trimester of a pregnancy, found there were no adverse effects on pre-term birth, small for gestational age, or birth weight Z-scores.

Post-marketing adverse event data on the use of Yaz in pregnant women suggest that frequencies of miscarriage and congenital anomalies were not higher than the estimated background risk in the general population.

8.2 Lactation

Risk Summary

DRSP is present in human milk. After a single oral administration of 3 mg DRSP/0.03 mg EE tablets, DRSP concentration in breast milk over the 24-h period ranged from 1.4 to 7.0 ng/mL, with a mean ± standard deviation value of 3.7 ± 1.9 ng/mL. The estimated mean infant dose was 0.003 mg/day, which is about 0.1% of maternal dose (see Data). There is limited information on the effects of Yaz on the breast-fed infant. CHCs can reduce milk production in breastfeeding females. This reduction can occur at any time but is less likely to occur once breast-feeding is well-established. When possible, advise the nursing female to use other methods of contraception until she discontinues breast-feeding *[See also Dosage and Administration (2.2)].*

The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for Yaz and any potential adverse effects on the breast-fed child from Yaz or from the underlying maternal condition.

Data

Human Data

An open-label study evaluated the degree of DRSP transfer into milk within 72 hours following a single oral administration of 3 mg DRSP/0.03 mg EE tablets to 6 healthy lactating women who were 1 week to 3 months postpartum. DRSP was present in breast milk with a mean Cmax of 13.5 ng/mL, while the mean Cmax in serum of lactating women was 30.8 ng/mL. The DRSP concentration in breast milk over the 24-hour period following dosing ranged from 1.4 to 7.0 ng/mL, with a mean ± standard deviation value of 3.7 ± 1.9 ng/mL. Based on single dose data, the maximal daily infant dose of DRSP was calculated to be 0.003 mg/day, which represented a mean of 0.1% of the maternal dose.

XII. 参考資料

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

本邦における注意事項等情報

9.4 生殖能を有する者

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 服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。［2.18、9.5.1参照］

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

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が確認された場合には投与を中止すること。［2.18、9.4.1、9.4.2参照］

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

9.6 授乳婦

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

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書（2023年5月版）

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of Yaz has been established in women of reproductive age. Efficacy is expected to be the same for postpubertal adolescents under the age of 18 and for users 18 years and older. Use of this product before menarche is not indicated.

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国での添付文書の記載とは異なる。

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。

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

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。

ヤーズ配合錠　電子添文

(01)14987341109049

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

---

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

(202608)　PP-YAZ-JP-0099-23-07