＊2026年8月改訂（第2版）
2020年6月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
872482

承認番号	販売開始
22200AMX00869000	2010年11月

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
処方箋医薬品注）

ヤーズ®配合錠

YAZ combination tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

D7

1．警告

本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。

[2.4-2.11、2.14、2.15、8.2-8.6、9.1.2、9.1.5-9.1.10、11.1.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者

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

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

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

2.5 35歳以上で1日15本以上の喫煙者［心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、8.6、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照］

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

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

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

2.9 血栓性素因のある患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、11.1.1参照］

2.10 抗リン脂質抗体症候群の患者［血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。］［1.、11.1.1参照］

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

2.12 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］

2.13 肝腫瘍のある患者［症状が増悪することがある。］

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

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

2.16 耳硬化症の患者［症状が増悪することがある。］

2.17 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者［症状が再発するおそれがある。］

2.18 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4.1、9.4.2、9.5.1参照］

2.19 授乳婦［9.6参照］

2.20 骨成長が終了していない可能性がある患者［骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。］

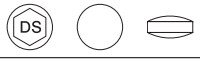
2.21 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者［9.2.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ヤーズ配合錠	
	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

3.2 製剤の性状

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

販売名	ヤーズ配合錠	
	実薬錠	プラセボ錠
識別コード	DS	DP

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。

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。

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。
8.2 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[1.、11.1.1参照]
血栓症が疑われる症状
下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等
8.3 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かせない状態、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]
8.4 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。[1.、11.1.1参照]
・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。
8.5 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[1.、2.11、11.1.1参照]
8.6 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。[1.、2.5、9.1.2、9.1.5、11.1.1参照]
8.7 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は6ヵ月ごとの検診を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。[2.2、2.3、9.1.1参照]
8.8 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]
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。
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]
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]
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。
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。
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 子宮筋腫のある患者
定期的に内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。筋腫の腫大を促すことがある。[8.7参照]
9.1.2 40歳以上の患者(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)
一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。[1.、2.5、8.6、11.1.1参照]
9.1.3 乳癌の既往歴のある患者
乳癌が再発するおそれがある。[8.10参照]
9.1.4 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者
定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もある。[8.10参照]
9.1.5 喫煙者(ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しないこと)
心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、2.5、8.6、11.1.1参照]
9.1.6 肥満の患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]

9.1.7 血栓症の家族歴を持つ患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]
9.1.8 前兆を伴わない片頭痛の患者
脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、11.1.1参照]
9.1.9 心臓弁膜症の患者(ただし、肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者には投与しないこと)
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。[1.、2.7、11.1.1参照]
9.1.10 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者
血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。[1.、2.15、11.1.1参照]
9.1.11 耐糖能の低下している患者(糖尿病患者及び耐糖能異常の患者)
十分コントロールを行いながら投与すること。耐糖能が低下することがある。
9.1.12 ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。
9.1.13 心疾患又はその既往歴のある患者
ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。
9.1.14 てんかん患者
症状が増悪することがある。
9.1.15 テタニーのある患者
症状が増悪することがある。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者
投与しないこと。ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。[2.21参照]
9.2.2 腎障害のある患者(重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く)
ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.12参照]
9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)
代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。
9.4 生殖能を有する者
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]
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＊10. 相互作用
10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素(CYP1A2)を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が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。
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。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。

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。
＊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。
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。
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。
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。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシンII受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)(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]

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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
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。

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤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。

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

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

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康女性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。血清中ドロスピレノン(DRSP)濃度は投与1.5時間後に最高血清中濃度(Cmax)に達し、その後二相性の消失を示した。血清中エチニルエストラジオール(EE)濃度は投与1.5時間後にCmax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[1)]。

	Cmax (ng/mL)	tmax (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±標準偏差、tmaxのみ中央値(範囲)、n=18

a)DRSPはAUC(0-∞)、EEはAUC(0-t_{last})を示す。

16.1.2 反復投与

健康女性に本剤を計21日間反復投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与8日後に定常状態に到達し、投与21日目の蓄積率は3.0であった。血清中EE濃度の投与21日目の蓄積率は2.5であった[2)]。

	Cmax (ng/mL)	tmax (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	−
DRSP 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	−
EE 21日目	0.0576 ±0.0286	1.25 (1-2)	0.275 ±0.168	−

平均値±標準偏差、tmaxのみ中央値(範囲)、n=24

16.4 代謝

健康閉経後女性に^{14}C-DRSPを経口投与後のヒト血漿中に、ラクトン環の開環により生じたDRSPの酸性型及び4,5-ジヒドロ-DRSP-3-硫酸が、主要な不活性代謝物として検出された[3)](外国人データ)。DRSPは、*in vitro*で薬物代謝酵素CYP3A4により僅かに代謝された。EEは主にCYP3A4で代謝され、硫酸抱合及びグルクロン酸抱合を受ける[4)]。

16.5 排泄

健康閉経後女性に^{14}C-DRSPを経口投与後、放射活性は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿中より糞便中にやや多く排泄された。糞尿中に排泄された未変化体は僅かであった[3)](外国人データ)。健康女性に^{3}H-EEを経口投与後、放射活性は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿糞便中排泄比は4：6であった[5)](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

月経困難症患者(平均30.8歳、20～48歳)を対象とし、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[6)]。月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用日数を指標とした月経困難症スコア[b)]を用いた。その結果、最終評価時(最大4周期投与後)の投与前からの変化量はプラセボ投与群(58例、投与前：4.0±0.96、変化量：-1.0±1.53)と比較し本剤投与群(61例、投与前：4.0±0.91、変化量：-1.9±1.63)において有意に大きいことが示された。

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

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

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。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験

月経困難症患者(平均29.3歳、20～44歳)を対象とし、本剤の24週間(6周期)投与における月経中間期出血に対する有効性及び52週間(13周期)投与における安全性を評価することを目的とした長期投与試験を実施した[7)]。その結果、月経中間期出血の発現率(12.6%、95%信頼区間：8.57～17.53%)は許容範囲内であり、長期投与における安全性が確認された。また、月経困難症に対する有効性は投与中持続することが示された。

副作用(臨床検査値異常を含む)は349例中314例(90.0%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、頭痛153例(43.8%)、悪心105例(30.1%)、不正子宮出血96例(27.5%)、凝固検査異常70例(20.1%)、月経痛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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用によって、プロスタグランジン類等の過剰産生を抑制することにより子宮収縮運動を抑制し、月経困難症の疼痛などの症状を軽減すると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ドロスピレノン

一般的名称：ドロスピレノン(Drospirenone)

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

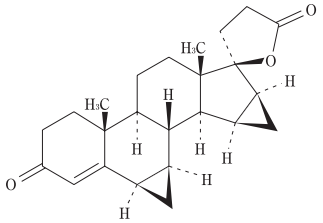
分子式：$C_{24}H_{30}O_3$

分子量：366.49

性状：本品は白色の粉末である。

本品はアセトニトリル又は*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。

化学構造式：



19.2 エチニルエストラジオール　ベータデクス

一般的名称：エチニルエストラジオール　ベータデクス(Ethinylestradiol Betadex)

化学名：19-Nor-17*α*-pregna-1,3,5(10)-triene-20-yne-3,17-diol—di-*β*-cyclodextrin

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

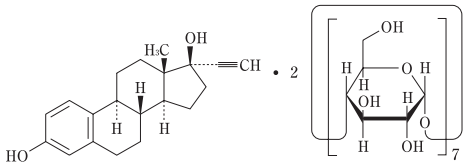
分子量：2,566.37

性状：本品は白色の粉末である。

本品は水に溶けにくい。

本品は吸湿性である。

化学構造式：



22. 包装

84錠[28錠(プラセボ錠4錠含む)(PTP)×3]

23．主要文献

1)社内資料: 薬物動態(単回投与)(2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
2)社内資料: 薬物動態(反復投与)(2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
3)社内資料: 薬物動態(代謝・排泄)(2010年7月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
4)社内資料: 薬物動態(代謝)(2010年7月23日承認、CTD2.7.2.3.1.3)
5)Speck U, et al.: Contraception. 1976; 14: 151-163
6)社内資料: 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.29)
7)社内資料: 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.30)

24．文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号