


## 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 2013 に準拠して作成

### 経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合 月経困難症治療剤

**ヤーズ® 配合錠**  
**YAZ®**

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	淡赤色錠（24錠）及び白色錠（4錠）の2種類からなる製剤 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 白色錠（プラセボ錠）：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 ・ 発 売 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 発 売 年 月 日：2010年 11月 16日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元（輸入）：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・くすり相談  TEL：0120-106-398 FAX：06-6344-2249 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 <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 IF は 2016 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 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・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名
  - (1) 和 名 ..... 3
  - (2) 洋 名 ..... 3
  - (3) 名称の由来 ..... 3
2. 一般名
  - (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 ..... 3
5. 化学名 (命名法) ..... 4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 ..... 4
7. CAS 登録番号 ..... 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
  - (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 ..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 6
4. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
  - (1) 剤形の区別, 外観及び性状 ..... 7
  - (2) 製剤の物性 ..... 7
  - (3) 識別コード ..... 7
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 7
2. 製剤の組成
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 7
  - (2) 添加物 ..... 7
  - (3) その他 ..... 7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 ..... 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) ..... 8
7. 溶出性 ..... 8
8. 生物学的試験法 ..... 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 8

10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 8
11. 力 価 ..... 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 8
14. その他 ..... 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 用法及び用量 ..... 9
3. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 10
  - (2) 臨床効果 ..... 10
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 10
  - (4) 探索的試験 ..... 11
  - (5) 検証的試験 ..... 11
  - (6) 治療的使用 ..... 15

## 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 ..... 16
2. 薬理作用
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 16
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 16
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 21

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 22
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 22
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 22
  - (4) 中毒域 ..... 23
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 23
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 ..... 25
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) 解析方法 ..... 26
  - (2) 吸収速度定数 ..... 26
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 26
  - (4) 消失速度定数 ..... 26
  - (5) クリアランス ..... 26
  - (6) 分布容積 ..... 26
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 26
3. 吸 収 ..... 27
4. 分 布
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 27
  - (2) 血液-胎盤関門通過性 ..... 27
  - (3) 乳汁への移行性 ..... 28
  - (4) 髄液への移行性 ..... 28
  - (5) その他の組織への移行性 ..... 28

5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	28
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	30
(2) 排泄率	30
(3) 排泄速度	30
7. トランスポーターに関する情報	31
8. 透析等による除去率	31

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	38
5. 慎重投与と内容とその理由	38
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	47
(2) 併用注意とその理由	47
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	48
(2) 重大な副作用と初期症状	48
(3) その他の副作用	49
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	49
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	52
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	52
9. 高齢者への投与	52
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	53
11. 小児等への投与	53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
13. 過量投与	53
14. 適用上の注意	54
15. その他の注意	54
16. その他	57

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	58
(2) 副次的薬理試験	58
(3) 安全性薬理試験	58

(4) その他の薬理試験	59
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験 (DRSP/EE 配合剤)	59
(2) 反復投与毒性試験 (DRSP/EE 配合剤)	59
(3) 生殖発生毒性試験	59
(4) その他の特殊毒性	60

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	62
2. 有効期間又は使用期限	62
3. 貯法・保存条件	62
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	62
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	62
(3) 調剤時の留意点について	62
5. 承認条件等	62
6. 包装	62
7. 容器の材質	62
8. 同一成分・同効薬	62
9. 国際誕生年月日	62
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	62
11. 薬価基準収載年月日	62
12. 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	63
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	63
14. 再審査期間	63
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	63
16. 各種コード	63
17. 保険給付上の注意	63

## XI. 文献

1. 引用文献	64
2. その他の参考文献	69

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	70
2. 海外における臨床支援情報	70

## XIII. 備考

その他の関連資料	71
----------	----

# 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を含有する実薬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。Bayer AGは天然のプロゲステロンに類似したDRSPの薬理作用プロファイルに着目し、DRSPとEEの配合剤（DRSP 3mg/EE 0.030mg）を経口避妊剤として開発し、2000年にオランダで承認を得た。その後、海外では副作用のリスク軽減を期待してEE含有量を0.020mgまで低減したDRSP 3mg/EE 0.020mg配合剤（販売名YAZ）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。

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、器質的疾患の有無を問わない月経困難症に対する本剤の有効性・安全性が確認され、2010年7月、「月経困難症治療剤」として承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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.10-15参照）
- (2) DRSPは本邦初の合成黄体ホルモンで、抗ミネラルコルチコイド作用及び抗アンドロゲン作用を示し、生体内の黄体ホルモンに近い薬理学的作用プロファイルを有している。（P.19-21参照）
- (3) EE含有量を0.020mgに低用量化した、本邦で最低用量のEE含有製剤である。
- (4) 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24錠とプラセボ4錠を含む製剤である。
- (5) 総症例410例中371例（90.49%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主なものは頭痛168例（40.98%）、悪心122例（29.76%）、不正子宮出血104例（25.37%）、凝固検査異常83例（20.24%）、性器出血80例（19.51%）、月経痛77例（18.78%）、下腹部痛46例（11.22%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇35例（8.54%）、トリグリセリド上昇22例（5.37%）、プラスミノーゲン上昇21例（5.12%）

であった。(承認時) (P. 48-52 参照)

なお, 重大な副作用として血栓症(頻度不明)があらわれることがある。

## 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)

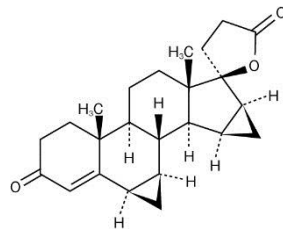
Drospirenone (JAN)  
Ethinylestradiol Betadex (JAN)

(3) ステム

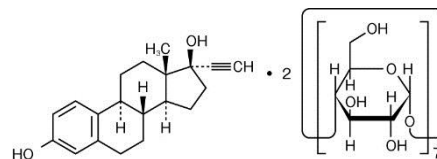
ドロスピレノン (DRSP)  
アルドステロン拮抗薬, スピロノラクトン誘導体: -renone  
エチニルエストラジオール (EE) ベータデクス  
エストロゲン: -estr-

### 3. 構造式又は示性式

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



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

分子量: 2566.37



5. 化学名 (命名法)

DRSP

3-Oxo-6 $\beta$ , 7 $\beta$  : 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -dimethano-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone (IUPAC)

EE ベータデクス

19-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1, 3, 5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol—  
di- $\beta$ -cyclodextrin (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験記号 : SH T00186DF

7. CAS 登録番号

DRSP : 67392-87-4

EE ベータデクス : 256463-26-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ドロスピレノン (DRSP) : 本品は白色の粉末である.

エチニルエストラジオール (EE) ベータデクス : 本品は白色の粉末である.

(2) 溶解性

DRSP : 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.

EE ベータデクス : 本品は水に溶けにくい (溶解性 : 270mL, 条件 20°C)

(3) 吸湿性

DRSP : 吸湿性なし

EE ベータデクス : 本品は吸湿性である.

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点

DRSP : 該当しない

EE ベータデクス : 該当しない

(5) 酸塩基解離定数

DRSP : PKa 12 以上 (推定)

EE ベータデクス : PKa 10.51

(6) 分配係数

DRSP

3.08 (1-オクタノール/水, 25°C)

EE ベータデクス

pH 5 log P=3.38 (1-オクタノール/水, 25°C)

pH 6 log P=3.53 (1-オクタノール/水, 25°C)

pH 7 log P=3.20 (1-オクタノール/水, 25°C)

(7) その他の主な示性値

・旋光度 ( $[\alpha]_D^{20}$ )

DRSP : -187~-193°

EE ベータデクス : 該当しない

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°C 60%RH	ポリエチレン袋	60 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C 75%RH	ポリエチレン袋	6 ヶ月	変化なし
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, 200W・h/m <sup>2</sup>	変化なし

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 ヶ月	変化なし
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 ヶ月	変化なし
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 <sup>2</sup>	変化なし

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

DRSP：

赤外吸収スペクトル測定法

EE ベータデクス：

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）

4. 有効成分の定量法

DRSP：

液体クロマトグラフィー







EE ベータデクス：

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, 外観及び性状

販売名	ヤーズ配合錠	
色・剤形	淡赤色フィルムコーティング錠	白色フィルムコーティング錠 [プラセボ錠]
錠数	24錠	4錠
成分・含量	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
添加物	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
外形 (識別コード)	  	  
直径 (mm)	6	6
厚さ (mm)	2.90	2.85
重さ (mg)	83.0	80.0

#### (2) 製剤の物性

該当しない

#### (3) 識別コード

実薬錠 (淡赤色フィルムコーティング錠) : DS  
プラセボ錠 (白色フィルムコーティング錠) : DP

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

「1. 剤形(1) 剤形の区別, 外観及び性状」の表参照

#### (2) 添加物

「1. 剤形(1) 剤形の区別, 外観及び性状」の表参照

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 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 ヶ月	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 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	水銀ランプ 20000 lx	ガラス容器 (フィルムでカバー)	64 時間 128 万 lx・hr	変化なし

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	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装	6ヵ月	変化なし
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 <sup>2</sup>	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

日局溶出試験法のパドル法

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー  
液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 治療上注意が必要な  
容器に関する情報

PTP包装 表：ポリ塩化ビニル  
裏：アルミニウム箔

14. 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. 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。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

1. 毎日一定の時刻に服用させること。
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。
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。
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る。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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

表V-1 臨床試験一覧（有効性及び安全性）

相	試験番号	実施国	対象者	有効性	安全性	概要
I	300080	日本	健康な日本人女性	—	◎	単回投与試験
I	305103	ドイツ, 日本	健康な日本人及び白人女性	—	◎	反復投与試験
II/III	310283	日本	月経困難症患者	◎	◎	比較試験, DRSP 至適用量設定試験
II/III	310284	日本	月経困難症患者	◎	◎	長期投与試験, EE 用量確認試験

◎：評価資料

#### (2) 臨床効果

##### 比較試験<sup>1,3)</sup>

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。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<sup>1)</sup>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。

\*1：月経困難症スコア<sup>4)</sup>

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

ノーベルファーマ株式会社 Progress in Medicine 2005 ; 25 : 739-758

##### 長期投与試験<sup>2,3)</sup>

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。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。

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

##### 1. 単回投与試験（試験番号 300080）<sup>5)</sup>

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治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。これらすべ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, たん白, フェリチン及び糖代謝, 脂質)並びに尿検査において, すべ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) 本剤の承認用量は DRSP 3mg/EE 0.020mg である。

## 2. 反復投与試験 (試験番号 305103) <sup>6)</sup>

日本人女性 24 例及び白人 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 例のすべてで少なくとも 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。治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。これら治験薬の投与と関連する有害事象の重症度はすべて軽度あるいは中等度であったが, 治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, たん白及びフェリチン), 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, この増加は治験薬投与終了時までには正常値に回復した。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

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<sup>1,3)</sup>

目的	同意取得時に 20 歳以上の月経困難症患者を対象としたプラセボ対照多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験により DRSP 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。
治験デザイン	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)
症例数	計画時: 232 例 (各投与群 58 例) 解析時: FAS (full analysis set: FAS) 242 例, PPS (per protocol set: PPS) 220 例



有効性の評価項目	主要変数は月経困難症スコア*1 (P. 10 参照) 合計のベースラインから最終評価時までの変化とした。副次変数は、月経困難症スコア合計の経時的変化、月経時の下腹部痛、腰痛、頭痛並びに嘔気又は嘔吐の重症度の推移、月経時以外の骨盤痛スコアの変化、月経困難症及び月経時以外の骨盤痛に対する Visual Analogue Scale (VAS) の変化、子宮内膜厚のベースラインからの変化、性器出血、血清 CA125 濃度及び血清 CRP 濃度、血清エストラジオール濃度及び血清プロゲステロン濃度とした。
安全性の評価項目	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、経膈超音波検査、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

## 結果

用法・用量は、28日を1周期とし、月経開始1～5日目から各投与群の治験薬を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。無作為化した249例のうち、治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例が治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。

有効性の主要評価項目である、本剤 (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。

表 V-2 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 <sup>a)</sup>	プラセボとの差 <sup>b)</sup>	95%信頼区間 <sup>c)</sup>	検 定 <sup>d)</sup>
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) 本剤とプラセボ群の平均値の差について等分散を仮定した片側 t 検定

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

表 V-3 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
機能的月経困難症	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

安全性について、本試験で認められた主な有害事象は下表のとおりであった。

表 V-4 主な有害事象

	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%)

いずれかの群で発現率 10%以上、臨床検査値異常を含む

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

（注）本剤の承認用量は DRSP 3mg/EE 0.020mg である

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<sup>2,3)</sup>

目的	同意取得時に 20 歳以上であった月経困難症患者（月経困難症スコア 3 点以上）を対象とした多施設共同無作為割り付単盲検試験により 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。
治験デザイン	多施設共同無作為割り付け単盲検試験（国内 26 施設）
症例数	計画時：390 例（DRSP 3mg/EE 0.020mg 群：330 例， DRSP 3mg/EE 0.030mg 群：60 例） 解析時：完全解析対象例 414 例， 治験実施計画書適合例 371 例
有効性の評価項目	主要変数は第 6 周期の月経中間期出血の発現率とした。副次変数は、月経困難症スコア*1 合計の変化、月経困難症スコア合計の経時的変化、月経時の下腹部痛、腰痛、頭痛並びに嘔気又は嘔吐の重症度の推移、月経時以外の骨盤痛スコアの変化、月経困難症及び月経時以外の骨盤痛に対する Visual Analogue Scale (VAS) の変化、性器出血の状況とした。
安全性の評価項目	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、経腔超音波検査、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診及び妊娠検査

結果

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、これを 1 周期として、DRSP 3mg/EE

0.020mg 群（本剤）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。主要評価項目は治験薬投与開始後第 6 周期の月経中間期出血の発現率とした。本試験に組み入れられた 420 例が無作為化され、このうち治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、本剤 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。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後第 6 周期の月経中間期出血の発現率は、本剤（DRSP 3mg+EE 0.020mg）では 12.6%（29/231 例）（95%信頼区間：8.57%～17.53%）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 群における治験薬投与開始後第 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。

また、本剤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-5 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

安全性について、本試験で認められた本剤の主な有害事象は下表のとおりであった。

表 V-6 主な有害事象

	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)

いずれかの群で発現率 10%以上、臨床検査値異常を含む

試験期間中、死亡例はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤（DRSP 3mg/EE 0.020mg 群）で 27 例に報告された。DRSP 3mg/EE 0.020mg 群の 5 例で、重篤な有害事象（虫垂炎、子宮内膜癌、月経困難

症、感染性腸炎、顔面神経麻痺各 1 例) が報告された。このうち子宮内  
膜癌及び顔面神経麻痺が、治験責任医師によって治験薬との関連性が否  
定できないと判定された。

(注) 本剤の承認用量は DRSP 3mg/EE 0.020mg である。

2) 比較試験

実薬との比較試験は行われなかった。プラセボとの比較については、試  
験番号 310283 「3. 臨床成績(5) 検証的試験」参照

3) 安全性試験

試験番号 310283 及び試験番号 310284

「3. 臨床成績(5) 検証的試験」(P. 11-15) 参照

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市  
販後臨床試験)

再審査期間中につき記載していない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

#### ドロスピレノン (DRSP)

プロゲステロン, レボノルゲストレル, ノルエチステロン, ジエノゲスト, 酢酸クロルマジノン, 酢酸メドロキシプロゲステロン, スピロノラクトン, エブレレノンなど

#### エチニルエストラジオール (EE)

17β-エストラジオール, 吉草酸エストラジオール, プロピオン酸エストラジオール, 結合型エストロゲン, エストリオールなど

### 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<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub> 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<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub> 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<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub> 濃度が有意に上昇することが報告されている<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。月経困難症に対する本剤の作用機序として, 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。

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<sup>9, 10, 11, 12, 13)</sup>, 子宮平滑筋の強い収縮を抑制する<sup>14, 15)</sup>。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。以上の作用機序より, 本剤の直接的な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

#### ① DRSP 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<sup>16)</sup> (外国人データ)

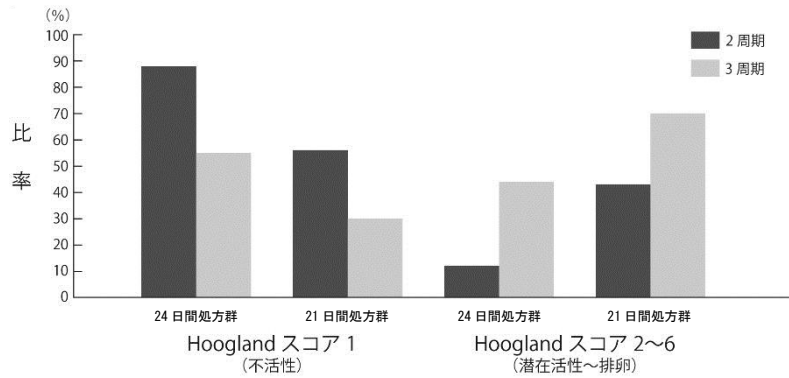
外国人健康成人女性 104 例に DRSP 3mg/EE 0.020mg 配合剤を 3 周期まで, 24 日間<sup>※1</sup>又は 21 日間<sup>※2</sup>処方で 28 日周期投与し, 3 周期目では始めの 1~3 錠を計画的に未服用させた。Hoogland スコア<sup>※3</sup> (表VI-2) を用いて排卵抑制作用を確認した。その結果, 排卵抑制作用が認められ, 24 日間処方群と 21 日間処方群では, 24 日間処方群の方がスコアが低値であった。また, 計画的な未服用を行った 3 周期目において, 24 日間処方群の最大卵胞径は, 21 日間処方群と比べ低値であり, 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) 本剤の承認用量は DRSP 3mg/EE 0.020mg である。



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(%)<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	
	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)

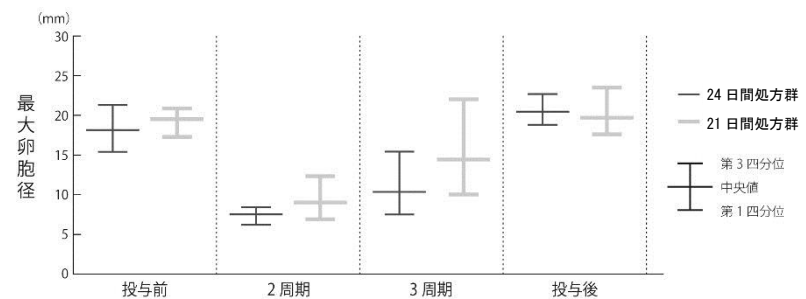
a: PPS 集団

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) があつた。排卵があつた 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

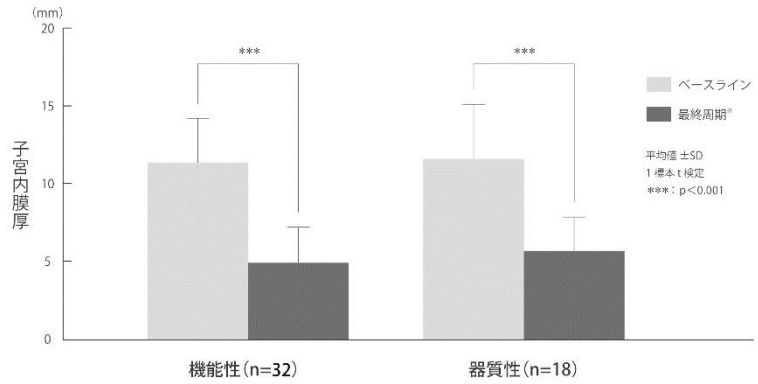
FLS: follicle-like structure



図VI-2 最大卵胞径

② 子宮内膜増殖抑制作用<sup>3)</sup>

国内比較試験において、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

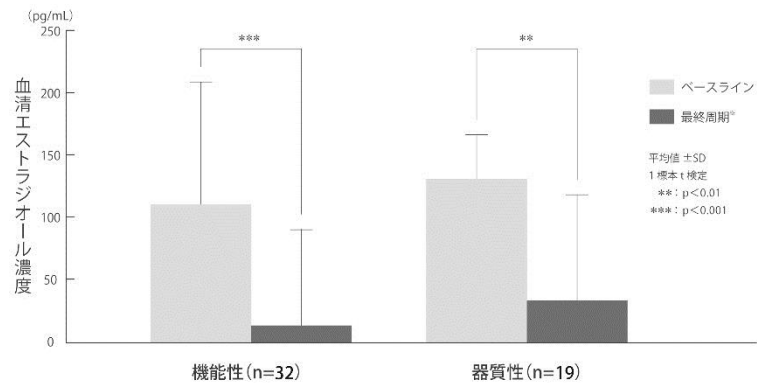
図VI-3 子宮内膜増殖抑制作用

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<sup>3)</sup>

試験 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 (平均値 ± 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。一方、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強く示唆された。

(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 血清エストラジオール濃度の変化































































































































