

月経困難症・子宮内膜症治療における 患者志向の長期管理

座長 北脇 城 先生 (京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 教授)

演者 「子宮内膜症診療におけるQOLの視点」
吉野 修 先生 (北里大学 産婦人科 准教授)

演者 「子宮内膜症治療手段としてのLEP使用法 Update」
平池 修 先生 (東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 准教授)



共催

第42回 日本エンドメトリオーシス学会学術講演会
バイエル薬品株式会社

子宮内膜症診療におけるQOLの視点

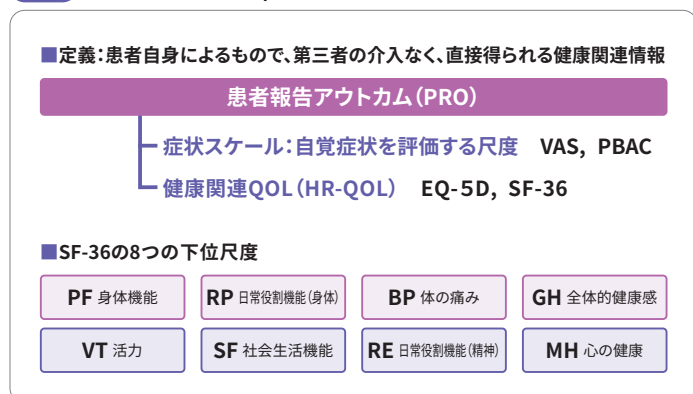
北里大学 産婦人科 准教授 吉野 修 先生

医療は誰のためのものか、治療の目的は何か？近年、Patient-Centered Medicineの概念のもと患者を中心とした医療の実践が求められており、医療現場においては患者自身によるQOL評価の重要性が認識されつつある。本講演では、PRO (Patient-Reported Outcome) について解説した上で、子宮内膜症患者のQOL改善に向けた日常診療のあり方について考察する。

Patient-Centered Medicineの概念に則り、医療現場で使用されているPRO

PRO (Patient-Reported Outcome) とは、“患者自身によるもので、第三者の介入なく直接得られる健康関連情報”です。その評価尺度には自覚症状を評価するVAS (Visual Analogue Scale) やPBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart)、健康関連QOLを評価するEQ-5D (EuroQol 5 Dimension) やSF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) 等が含まれます (図1)^{1) ※)}。

図1 PRO (Patient-Reported Outcome)^{1) ※)}



1) 厚生労働省:中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン(2015)より作成
※) 東北大学 鈴嶋 よしみ 先生ご提供スライドより作成

EQ-5Dはヨーロッパで開発されたもので、5項目(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み)の各質問に患者が3択または5択で回答し、その結果を完全な健康を1、死亡を0として各国で独自に作成した換算表にあてはめてスコア化します。SF-36については、患者が疾患をどのように捉えているかを身体的・社会的・精神的側面から多面的に評価するため、8つの下位尺度および36項目の質問で構成されています (図1)。

PROは自覚症状や健康関連QOLの評価以外でも活用されており、EQ-5Dは英国における病院評価や医療経済評価におけるQALY (Quality-Adjusted Life Year: 質調整生存年) の算出に使用されています (参照: サイドメモ)。

サイドメモ

QALYは、完全な健康を1、死亡を0として標準化した健康関連QOLスコアに生存年数を乗じたものである(例:EQ-5Dによる効用値が最初の10年で1.0、以降10年毎に0.8、0.5、0.2と推移した場合、 $1.0 \times 10 + 0.8 \times 10 + 0.5 \times 10 + 0.2 \times 10 = 25$ と計算し、40年間で25QALYsとなる)。新薬等の費用対効果は、既存薬から1QALY上昇させるのに必要な医療費として算出する増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) により評価され、欧米ではICERは500~600万円程度までが費用対効果的として許容される。

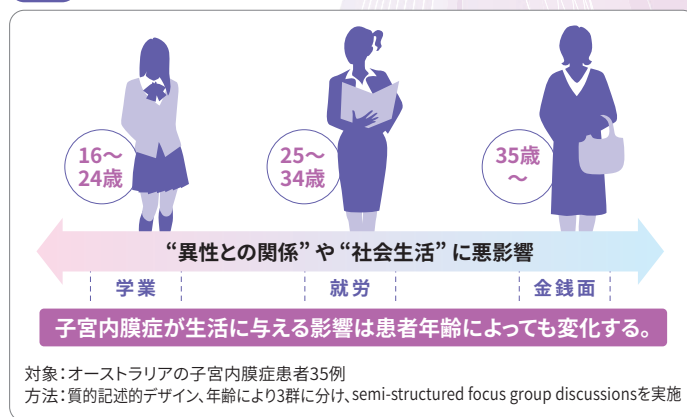
その他、肺癌患者を対象とした海外の試験において、Webを介して患者が病状を自己評価して行う経過観察により生存期間は延長したことから、PROは患者の予後改善にも寄与する可能性が示唆されています²⁾。

子宮内膜症は、人間関係や社会生活に悪影響を及ぼす

近年、子宮内膜症患者のQOLについて注目が高まっており、関連論文の発表も2005年頃から増加しています。SF-36を用いて子宮内膜症患者のQOLを一般女性および関節リウマチ女性と比較したノルウェー人のデータでは、子宮内膜症患者は一般女性に比べQOLの低下が顕著であり、8項目中5項目(体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、心の健康)で関節リウマチ女性よりもSF-36値が有意に低いことが示されています³⁾。また、10カ国で実施された調査によると、子宮内膜症患者の半数はパートナー、友人や家族など周囲の人との関係が悪化したと回答し、この中で離縁の原因に子宮内膜症を挙げている人が約2割を占めています⁴⁾。

さらに、子宮内膜症が生活に与える影響を患者の年代別に見ると、16~24歳では学業、25~34歳では就労、35歳以上では金銭面での訴えが多いことが報告されています (図2)⁵⁾。

図2 子宮内膜症が生活に与える影響: 海外データ⁵⁾



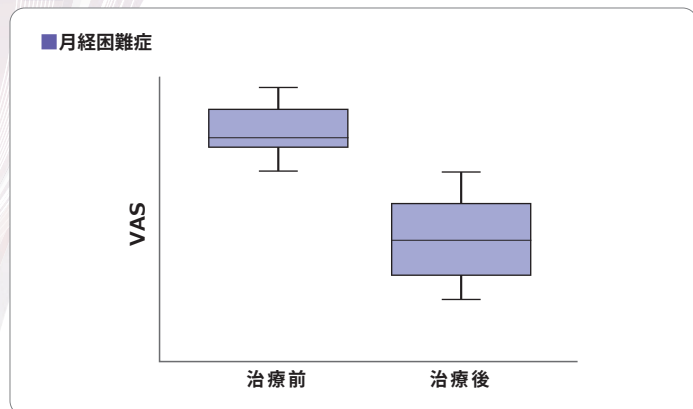
5) Moradi M, et al.: BMC Womens Health. 14: 123, 2014

学業に関しては、2/3の患者が子宮内膜症のため通学や勉強への集中が困難であると訴えており⁵⁾、就労に関しては欠勤や就労時間の短縮、場合によっては離職を余儀なくされる事例もあります。金銭面では、日本において子宮内膜症による生産性損失が1人当たり年間約36万円であり⁶⁾、外来医療費と生産性損失を合わせた経済的負担は全体で年間6,830億円にも上ると報告されています⁷⁾。

PROへの意識、問診時の主訴の明確化と目標設定、婦人科特定疾患治療管理料が重要

Patient-Centered Medicineを実現するため、第一にPROを意識して診療に臨むことが求められています。具体的には、月経痛についてのPROデータとしてVASを治療前の段階から取っておくことが重要です(図3)。

図3 治療前後におけるVASの変化(イメージ図)



“月経困難症・子宮内膜症患者さんのQOLからLEP処方を考える”というテーマで2019年に開催された座談会において、「LEP製剤により月経痛が改善した患者は月経痛の改善そのものよりも日々の生活の制限がなくなったことを喜び、痛みがあったことは忘れてしまうのではないだろうか」とのお話を伺ったことがあります(参照:バイエル薬品株式会社 Gynecology expert 学術情報【記事】<https://pharma-navi.bayer.jp/gynecology/academic/discussion02>)。こうした点からも、治療前後にVASを取り、月経痛の改善度合いを患者に示すことは治療継続において意義があると考えられます。

また、Patient-Centered Medicineにむけた問診と診療のポイントとして、“主訴の明確化と目標設定”が挙げられます。例えば、若い方では「一般的に学業で困っている方が多いというデータがありますが、あなたは如何ですか?」「どのような生活を送れるようになりますか?」といった点を確認し、本人と共に目標を設定した上で、患者のニーズにあった治療法を提示することが重要です(図4)。

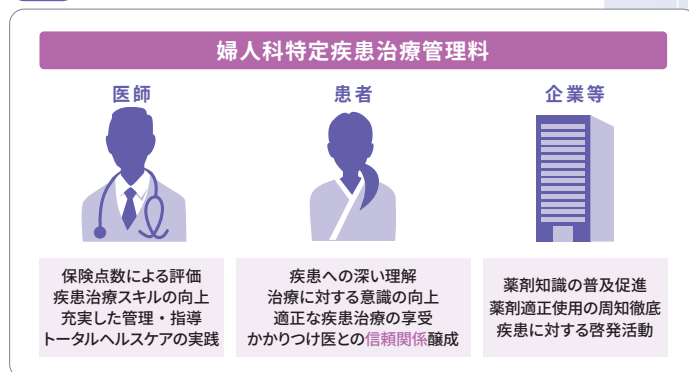
図4 主訴の明確化と目標設定(イメージ図)



その他、婦人科特定疾患治療管理料(参照:「資料1 中央社会保険医療協議会総会(第451回)資料 中医協 総-1 2.2.7 個別改訂項目について p.381-382」(厚生労働省)(<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000593368.pdf>))がもたらす効果を考慮して診療を行うことも求められます(図5)[※]。婦人科特定疾患治療管理料は器質的な月経困難症患者に対して継続的で質の高い医療を提供する目的で開始されたものであり、患者のQOLにも好ましい影響を与えられま

す。医師側や企業側だけでなく、患者に対しては疾患に対する理解の促進や治療に対する意識の向上から適切な治療の享受につながるなどのメリットをもたらし、診療計画書等を介して医師-患者間の信頼関係を醸成することも期待されます。

図5 婦人科特定疾患治療管理料がもたらす効果[※]



※) スライド供与: 東京大学 甲賀 かをり先生

QOL改善を目指した治療において、LEP製剤とプロゲスチン製剤の費用対効果を考える

LEP製剤、プロゲスチン製剤を中心とした月経困難症治療を行った場合の費用対効果の検討によれば、1QALY上昇させるのに必要な医療費として算出する増分費用効果比(ICER)は11.5万円であることが報告されており⁶⁾、LEP製剤は費用対効果が高い治療選択肢であると考えられます。

2015年にイタリアのVercellini先生は、子宮内膜症の分野においてこれまでの家父長主義的な医療(Paternalistic medicine)は終わり、これからは患者を中心とした問題志向型のアプローチにシフトしていくことを提唱しています⁸⁾。どのような生活を送れるようになりたいのか患者の希望を引き出し、それに対応していくことは、まさしく患者を中心とした問題志向型のアプローチです。我々医療者は月経痛の改善を重視しがちですが、患者にとっては月経痛の改善の先にあるQOLの改善が何よりも重要です。

子宮内膜症・月経困難症治療は、月経痛の改善のみならずQOL改善に大きく寄与するものであり、女性のQOLを高めることは家庭、そして社会全体のQOL向上に直結すると思います。医療は誰のためのものか、治療の目的とは何か?を考え、常にPatient-Centered Medicineを念頭において個々の患者でQOL改善を目指した診療に取り組んでいくことが求められています。

- 子宮内膜症患者では、QOLの低下が認められている。
- 月経痛に対して、LEP製剤、プロゲスチン製剤は患者QOLに配慮した治療方法である。
- 子宮内膜症治療では、問題志向型、患者中心の医療が求められつつある。

参考文献

- 1) 厚生労働省: 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン(2015)
- 2) Denis F, et al.: J Natl Cancer Inst. 109(9): djx029, 2017
- 3) Verket NJ, et al.: Acta Obstet Gynecol Scand. 97:1339-1348, 2018
- 4) De Graaff AA, et al.: Hum Reprod. 28(10): 2677-2685, 2013
- 5) Moradi M, et al.: BMC Womens Health. 14: 123, 2014
- 6) Arakawa I, et al.: Cost Eff Resour Alloc. 16: 12, 2018
- 7) Tanaka E, et al.: J Med Econ. 16(11): 1255-1266, 2013
- 8) Vercellini P: Fertil Steril. 104(4): 761-763, 2015

月経困難症・子宮内膜症 治療手段としてのLEP使用方法 Update

／ 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 准教授 平池 修 先生 ／

子宮内膜症のケアについては“病気を治すことだけではない”対応が求められており、そのためには薬物療法に習熟する必要がある。本講演では、子宮内膜症に対する早期介入のメリット、子宮内膜症に伴う疼痛に対するLEPの意義や使用方法に関する新たな知見を紹介するとともに、LEPの適正使用推進に向けて、ヤーズフレックス配合錠の使用成績調査結果(中間報告)についても解説する。

若年期の月経困難症の段階から 対策を講じることが重要

子宮内膜症は月経困難症をはじめ多彩な症状を呈するため、症状のみで診断することは困難な疾患です。子宮内膜症による様々な影響に関しては、近年、子宮内膜症カスケードという考え方が注目されています(図1)。

カスケードの上流にある生涯月経回数の増加や少産化などの背景から月経困難症、子宮内膜症へと進展し、産科合併症、卵巣癌、不妊症の原因になると考えられます。少子・少産や授乳期間の短縮によって、月経の回数が増えると月経困難症が多くなります。また、月経困難症が若年期に多いと、後年において子宮内膜症に発展するリスクが高まるという報告が相次いでいます。なお、最近では子宮内膜症が骨粗鬆症や心血管系疾患などのリスクになることも指摘されています。

米国ではACOG(米国産科婦人科学会)による「思春期女性における月経困難症・子宮内膜症診断および管理の指針」¹⁾が2018年に発表されました。この中で、思春期女性には特に医療へのアクセスが遅れやすく成人期に発症した場合と比較して、骨盤

痛の診断までに長い時間を要することが指摘されています(5.4年vs1.9年)²⁾。そのため、原発性月経困難症が示唆される場合には経験的治療としてホルモン剤などを積極的に使うこと、治療開始後3～6ヵ月で改善がみられない場合には器質性疾患の評価や治療アドヒアランスなどを確認することとされています。また、子宮内膜症が思春期における続発性月経困難症の主たる要因である点も言及しています。

LEPの連続投与により 子宮内膜症性疼痛の改善が期待できる

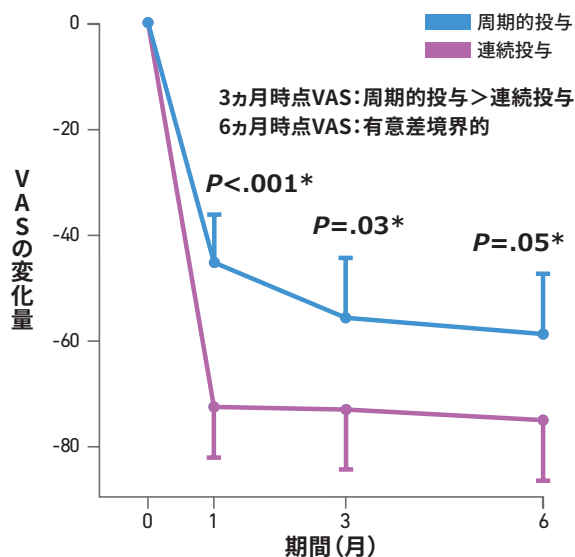
月経困難症・子宮内膜症性疼痛に対する重要な治療薬であるLEPの投与方法として、私自身は服薬アドヒアランスを確認しながら周期的投与と連続投与を使い分けていますが、連続投与に関して「OC・LEPガイドライン(2020年度版)」³⁾には、CQ207「子宮内膜症性疼痛に対する効果の説明は？」のAnswer1に補足する形で、“周期的投与で無効な場合には長期間連続投与で改善できる可能性がある”と記載されています。一方、欧米ではESHRE(欧州ヒト生殖医学会)の「子宮内膜症の管理のガイドライン2013」⁴⁾において、推奨レベルCで“子宮内膜症に関連した月経困難症に苦しむ女性にOCP(Oral Contraceptive Pill)配合剤の連続使用を考慮してよい”とされています。

18～35歳の原発性月経困難症患者を対象にしたRCTにおいて周期的投与と連続投与を比較した結果、3ヵ月時点のVASは周期的投与群に比べ連続投与群で低下がみられ、連続投与の方が効果的であることが示唆されました⁵⁾。しかし、それ以降は服用を中断する患者があらわれたために6ヵ月時点のVASでは有意差が境界的($p=0.05$)であったことから、長期においてはやはり服薬アドヒアランスも考慮する必要があります(図2)⁵⁾。

図1 子宮内膜症カスケード



図2 周期的投与と連続投与の比較(原発性月経困難症):海外データ⁵⁾



	投与前	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
周期的投与	19例	17例	16例	14例
連続投与	19例	18例	17例	15例

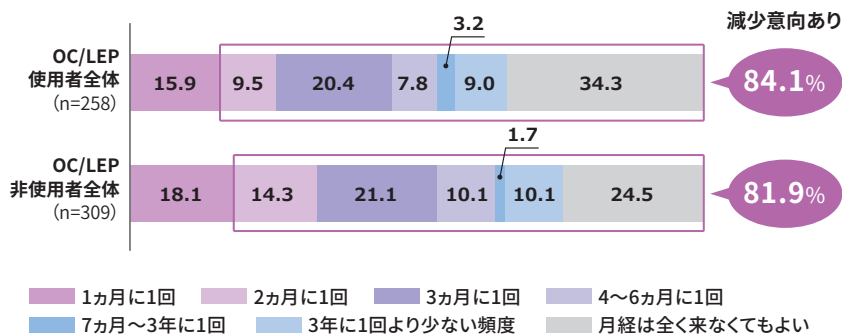
対象: 18-35歳の原発性月経困難症の女性38例
 方法: EE20 μ g/ゲストロデン0.075mgの連続投与群(28日実薬投与)と周期的投与群(21日実薬と7日プラセボ投与)に無作為に割り付け6ヵ月追跡した。
 主要評価項目: 6ヵ月後の疼痛(Visual Analogue Scale:VAS)の差
 副次評価項目: 月経随伴症状(Moos Menstrual Distress Questionnaire)、子宮内膜厚、卵巣容積、子宮動脈拍動指数の差
 試験薬(EE20 μ g/ゲストロデン0.075mg)は本邦未承認

5) Dmitrovic R, et al., Obstet Gynecol.;119:1143-1150, 2012

図3 月経困難症に関する意識調査—理想的な月経頻度—⁷⁾

Q あなたが快適に生活や仕事をするには、
どのくらいの頻度で月経がくるのが理想ですか。

※月経の頻度はご自身の望み通りに減らし、いつでも元の頻度に戻せるとします。



対象: 全国の15~49歳の女性 計40,000名(スクリーニング調査)、月経痛により生活に支障があると感じている15~49歳の女性 計567名(本調査)

方法: 本調査の対象抽出のためのスクリーニング調査は、マクロミルモニターを対象に平成22年国勢調査の構成比に合わせて実施した。スクリーニング調査を実施した後、本調査の対象者をランダムに抽出してアンケートの依頼を配信、回答者順に集めて希望数に達した時点で終了とした(2015年12月2日~7日)。

COI: 全ての著者は、バイエル薬品の社員である

7) 山本 茂朋、他、新薬と臨床: 66(4): 388-408, 2017

月経困難症に支障を感じている 日本人女性の約8割は、月1回未満の月経を希望

月経頻度に関するアンケート調査の結果をご紹介します。欧州6カ国の女性を対象とした調査によると、CHC(配合ホルモン避妊薬)使用の有無に関わらず約4割が毎月の月経を希望していました⁶⁾。しかし、日本人女性を対象に実施した調査においては、約8割が“月1回未満”を理想的な月経回数と回答していました(図3)⁷⁾。本調査は月経痛により生活に支障があると感じている日本人女性を対象としたため、一般女性を対象とした先の欧州での調査とは結果が少し異なりますが、私達が普段診療している患者像と一致すると考えられます。よって、月経頻度に対する個々の患者さんの意向を勘案して、最適な治療を提案することが重要と思われます。

私は昨年、女子大学生を対象にヘルスリテラシーに関する意識調査を実施し、月経について尋ねたところ「自分の必要に応じてコントロールしたい」と希望する人は多いことが示されました。一方、「生理に関連した症状の対策として、ピルを使ってみたいと思っていますか?」の問いに対しては、約8割が「思っているが何もしていない」あるいは「思っていないし使っていない」と回答しました。このことから、私達の役割として、OC・LEPの正しい理解を促すような啓発活動がさらに求められます。

実臨床において連続投与は高い治療満足度と アドヒアランス等につながっていた

米国において、COC*(配合ホルモン避妊薬)の周期的投与と連続投与(3ヵ月の延長周期投与法)を比較したリアルワールドデータをご紹介します。連続投与群に比べて周期的投与群では倦怠感や頭痛の割合は有意に少ないことが示されたのに対して、連続投与群では治療満足度とアドヒアランスが有意に高く、月経量(過多月経)は有意に少ないことが示されました(図4)⁸⁾。一方、QOLやうつなどのスコアではいずれも差がみられませんでした(図4)⁸⁾。ただし、この調査では周期的投与群(3616例)と連続投与群(260例)で症例数が大きく異なることや、患者背景から健康問題を抱える女性に対してより積極的に連続投与が処方されていた可能性が示唆されていることから、データの解釈には注意が必要です。

*COC: 米国で行われた調査のため、エストロゲンとプロゲステンを含有した経口避妊薬の使用者を調査対象としています。注釈は図4の最下部に記載の通りです。

また、月経困難症患者を対象としたヤーズフレックス配合錠の国内第III相臨床試験のヒートマップデータにおいて、周期的投与群では月経痛の重症度は低下したものの周期的な痛みのパターンがみられたのに対し、連続投与では月経痛の重症度が低下するとともに周期的な痛みもみられませんでした⁹⁾。このことは患者さんに対して、連続投与を選択することの大きなアピールになるのではないかと考えられます。

なお、海外における連続投与の処方実態として、ドイツの産婦人科医へのインタビュー調査によると連続投与の患者割合は月経困難症で約85%、子宮内膜症で75%であると報告されています¹⁰⁾。

その他、アメリカでは2004年の調査で8割を超える医療従事者が延長周期処方による製剤を日常的に用いていることが報告されています¹¹⁾。

図4 周期的投与と連続投与の比較:海外データ⁸⁾

	連続投与 調整済み平均値 (95%CI)	周期的投与 調整済み平均値 (95%CI)
治療の満足度*	6.1 (5.9-6.2)	5.8 (5.8-5.9)
アドヒアランス (MMAS-8)*	6.9 (6.7-7.1)	6.7 (6.7-6.8)
過多月経 (%) *	8.6 (5.8-12.4)	13.0 (11.9-14.2)
前月の月経痛 (%)	39.5 (29.1-50.9)	47.3 (44.2-50.5)
	連続投与 平均値 ± SD	周期的投与 平均値 ± SD
HRQOL (SF-36v2): 身体面	54.4 ± 7.3	54.4 ± 7.0
HRQOL (SF-36v2): 精神面	46.0 ± 11.1	46.7 ± 10.2
うつ (PHQ-9)	5.2 ± 5.5	4.8 ± 5.3
救急受診 (直近6ヵ月)	0.2 ± 0.5	0.2 ± 1.2
入院 (直近6ヵ月)	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.4

*p<0.05、共変量で調整された一般線形モデル

対 象: 2013年の米国National Health and Wellness Surveyの75,000名のうち18～50歳の閉経前でかつ配合経口避妊薬を現在使用している女性のうち3ヵ月連続投与と製剤使用者260名と3-4周期の周期的投与と製剤使用者3616名

方 法: 横断的オンラインアンケート調査

評価項目: 患者背景、疾患の診断を含む健康状態、独自の治療満足度、8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)、過多月経、月経痛、月経困難症、PMS/PMDD関連の15症状、Medical Outcomes Study 36-item Short Form Survey version 2 (SF-36v2)、9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9)、Work Productivity and Activity Impairment-General Health (WPAI-GH)、睡眠関連症状12項目

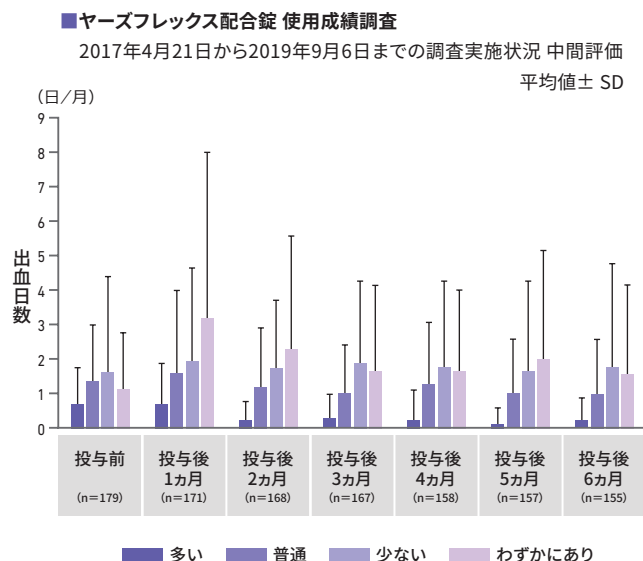
統計解析: 一般化線形モデルを用いて年齢、避妊の保険適用、BMI、合併症スコア、頭痛、うつ、不安症、睡眠障害を調整した。

C O I: 著者にBayer Pharmaより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

LEPの効能は月経困難症、子宮内膜症に伴う疼痛の改善です。製剤により効能が異なるため、添付文書をご確認ください

8) Nappi RE, et al.: BMC Women's Health.18 (1): 22, 2018 より改変
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

図5 ヤーズフレックス配合錠の使用成績調査 (出血量別出血日数)¹²⁾



対 象: ヤーズフレックス配合錠を投与された子宮内膜症もしくは月経困難症患者 (中央登録方式)

方 法: 調査期間は2017年4月から2020年3月と設定され、2019年3月まで症例登録が行われた (715例)。標準観察期間は、本剤投与開始後6ヵ月間とし、このうち本剤を継続投与する場合は可能な限り最長2年間とした。本中間評価は、医薬品医療機器総合機構への第5回安全性定期報告のための調査単位期間満了日2019年9月6日までにデータ固定された症例に基づき実施した (データ固定症例 181例 (うち2例は解析除外症例))。

調査項目: 患者背景、安全性評価項目 (有害事象、出血した日数・出血の程度)、有効性評価項目 (月経困難症スコア、月経痛の日数、骨盤痛および子宮内膜症に伴う疼痛、鎮痛剤の服用日数、Menstrual Distress Questionnaire (MDQ))

統計解析: 本調査は使用成績調査の中間報告のため記述統計とし、得られたデータは平均値 ± 標準偏差もしくは中央値 (第一四分位 - 第三四分位) で表記した。

C O I: 全ての著者は、バイエル薬品の社員である

12) 山本 茂朋、他、Ther Res. 41 (5): 381-396, 2020

ヤーズフレックス連続投与の継続によって出血量が多い日数は減少傾向にあった

ヤーズフレックス配合錠の使用成績調査 (2017年4月から2019年9月までの中間集計)¹²⁾ についてご紹介します。副作用は9.5%にみられ、うち約半分が不正出血でした。出血量別の出血日数については、投与6ヵ月時点で投与前 (一部に他のホルモン製剤投与あり) と比べて出血量が“多い”は減少傾向が示されました (図5)。また、月経困難症スコアの推移については、前治療薬の有無に関わらず投与期間が長くなるにつれてスコアの低減が示されました。そして、月経痛の日数や子宮内膜症患者において最も強く感じた骨盤痛を示すNRSスコアについても、前治療薬の有無に関わらず投与期間が長くなるにつれて低減が示されており、性交痛と排便痛は投与6ヵ月時点でほぼ消失していることや月経随伴症状を示すMDQスコアが低減していることは、連続投与によるメリットと考えられます。

今後の子宮内膜症診療において、下腹部痛、性交渉困難、うつ・不安などは健康を顕著に損なう症状として注目すべき課題であると同時に、労働生産性の損失などの側面についても重要視すべきであると思われます。また、医療サポートに満足している子宮内膜症患者は医師とのコミュニケーションを好む傾向があるとの報告がなされていることから¹³⁾、患者さんと面談を重ね懇切丁寧にサポートすることで満足度を高めていく必要があります。それによって、服薬アドヒアランスの向上にもつながるのではないかと考えられます。

- 子宮内膜症カスケードという考え方において、若年女性の月経困難症に対しては、子宮内膜症予防の観点からより積極的な治療を講じることが望ましい。
- OC/LEPを使いこなす上で、連続投与の選択肢を提示することは患者のQOL維持に対して重要である。
- 子宮内膜症の治療は、再発するかどうか、癌化だけでなく、QOLの改善にも目を向けたい。

参考文献

- 1) Obstet Gynecol. 132 (6): e249-e258., 2018
- 2) Greene R, et al.: Fertil Steril. 91:32-39, 2009
- 3) 日本産科婦人科学会 編: OC・LEPガイドライン2020年度版
- 4) Dunselman GA, et al.: Hum Reprod. 29 (3): 400-412, 2014
- 5) Dmitrovic R, et al.: Obstet Gynecol. 119: 1143-1150, 2012
- 6) Nappi RE, et al.: Eur J Contracept Reprod Health Care. 21 (3): 242-250, 2016
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
- 7) 山本 茂朋、他、新薬と臨床 66 (4): 388-408, 2017
- 8) Nappi RE, et al.: BMC Women's Health. 18 (1): 22, 2018
- 9) Momoda M, et al.: International Journal of Women's Health. 12: 175-185, 2020
- 10) Wiegratz I, et al.: Contraception 69: 37-42, 2004
- 11) Sulak PJ, et al.: Contraception 73: 41-45, 2006
- 12) 山本茂朋、他、Ther Res. 41 (5): 381-396, 2020
- 13) Lukas I, et al.: PLoS One 13 (11): e0208023, 2018
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



子宮内膜症に伴う疼痛改善剤・月経困難症治療剤

ヤーズフレックス®配合錠

【処方箋医薬品^{※1}】（ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠）

〔注〕注意－医師等の処方箋により使用すること

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。 〔禁忌〕、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項参照
※禁 忌	(次の患者には投与しないこと) (1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者 (2) エスト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。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (3) 診断の確定していない異常性器出血のある患者〔器器癌の疑いがある。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。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (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。〕〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕 (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。〕〔「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項参照〕 (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。〕〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕 (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、重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。〕〔「警告」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項参照〕 (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。〕〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕 (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。〕〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕 (10) 抗リノ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。〕〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕 (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。〕〔「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 (12) 重篤な肝障害のある患者〔「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照〕 (13) 肝腫瘍のある患者〔症状が増悪することがある。〕 (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。〕〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕 (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。〕〔「警告」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項参照〕 (16) 耳硬化症の患者〔症状が増悪することがある。〕 (17) 妊娠中に黄斑、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。〕 (18) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照〕 (19) 授乳婦〔「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照〕 (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。〕 (21) 重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者〔「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照〕

販 売 名	和名	ヤーズフレックス。配合錠	
	洋名	YazFlex®	
一般的名称	和名	ドロスピレノン／エチニルエストラジオール ペータデクス	
	洋名	Drospirenone / Ethinylestradiol Betadex	
貯 法	室温保存	有効期間(使用期限)	3年(外箱に表示)
日本標準商品分類番号	872482	承 認 番 号	22800AMX00728000
承 認 年 月	2016年12月	薬価基準収載年月	2017年2月
効能又は効果の追加承認年月	2019年5月	国際誕生年月	2012年2月
販売開始年月	2017年4月	製 造 販 売 元	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症		
*用法及び用量	〈子宮内膜症に伴う疼痛の改善〉 1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血(点状出血を含む)が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。 〈月経困難症〉 下記のいずれかを選択する。 ・1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血(点状出血を含む)が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。 ・1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。		
	用法及び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. 休薬期間は4日間を超えないこと。 3. 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。 4. 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。 5. 万が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。		
組 成・性 状	販売名	ヤーズフレックス配合錠	
	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ペータデクスとしてエチニルエストラジオール0.020mg含有	
	添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄	
	色調・剤形	淡赤色・フィルムコーティング錠	
	外形 (識別コード)	  	
	直径(mm)	6	
	厚さ(mm)	2.90	
	質量(mg)	83.0	
2. 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			
(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。〔「重要な基本的注意」(7)の項参照〕			
(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。〔「警告」、「禁忌」(5)、「重要な基本的注意」(6)、「重大な副作用」の項参照〕			
(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。〔「重要な基本的注意」(8)の項参照〕			
(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。〔「重要な基本的注意」(8)の項参照〕			
(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。〔「警告」、「禁忌」(5)、「重要な基本的注意」(6)、「重大な副作用」の項参照〕			
(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。〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕			
(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。〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕			
(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。〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕			
(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、重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。〔「警告」、「禁忌」(7)、「重大な副作用」の項参照〕			
(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。〔「警告」、「禁忌」(15)、「重大な副作用」の項参照〕			
(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っていないながら投与すること。耐糖能が低下することがある。			
(12) ボルフィリン症の患者 症状が増悪することがある。			
(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。			
(14) てんかん患者 症状が増悪することがある。			
(15) テタニンのある患者 症状が増悪することがある。			
2. 腎機能障害患者			
(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。〔「禁忌」(21)の項参照〕			
(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。			

3. 肝機能障害患者 (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。〔禁忌〕(12)の項参照] (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。		薬剤名等 ラモトリギン モルヒネ サリチル酸 カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン、トリウムレネ、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		臨床症状・措置方法 これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。 高カリウム血症を誘発することがあるのと、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。	機序・危険因子 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。 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				
4. 生殖能を有する者 (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。〔禁忌〕(18)、「特定の背景を有する患者に関する注意」5.(1)の項参照] * (2) 服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。なお、月経困難症に対し28日周期で正しく服用しているにもかかわらず、服用中に消退出血が2周期連続して発生しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。〔禁忌〕(18)、「特定の背景を有する患者に関する注意」5.(1)の項参照] (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。		4. 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 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）（0.3%） 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構音障害、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。〔警告〕、「禁忌」(4)～(11) (14) (15)、「重要な基本的注意」(2)～(6)、「特定の背景を有する患者に関する注意」1.(2)、1.(5)～(9)、1.(10)の項参照] (2) その他の副作用							
5. 妊婦 (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。〔禁忌〕(18)、「特定の背景を有する患者に関する注意」4.(1)、(2)の項参照] (2) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後胎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、児の成長後胎上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。		5%以上 性器出血(23.7%)、 不規則な子宮出血、 月経痛、下腹部痛				1～5%未満 月経過多、機能性子宮出血	1%未満 外陰部腔カンジタ症、無月経、消退出血、子宮平滑筋痛、骨盤痛、月経前症候群、CA125上昇、細胞診異常、子宮頸部上皮異形成、出血性卵巣のう胞、子宮頸管ポリープ、卵巣のう腫、陰感染、外陰部そう痒症、性器分泌物	頻度不明 過少月経、陰炎、陰乾燥	
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。〔禁忌〕(19)の項参照] 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。		乳房 乳房不快感、乳房痛、 乳腺線維腫症				乳房腫大			
**3. 相互作用 ** (1) 併用注意（併用に注意すること）		悪心 (20.8%) 嘔吐、腹部不快感、 便秘、下痢、上腹部痛、 胃炎、口内炎				鼓腸			
薬剤名等 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		臨床症状・措置方法 これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。		機序・危険因子 本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。		頭痛 (25.5%) 傾眠、浮動性めまい、 不眠症、回転性めまい			錯感覚、神経過敏
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。		動悸、高血圧			静脈瘤
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 モダフィニール トピラマート		本剤の効果が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。		鼻咽頭炎、アレルギー性鼻炎、 気管支炎、喘息、 口腔咽頭痛			
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		本剤の効果が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。		肝機能検査異常、ALT低下、 γ-GTP上昇			
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		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
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。		四肢痛、筋骨格硬直、筋痙攣			多形紅斑、そう痒症
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こと。		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。		アレルギー性結膜炎			急性胆のう炎、無力症、多汗、体重減少
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ス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。		発熱、CRP上昇、体重増加、膀胱炎、顔面浮腫、ほてり			
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル		本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。		本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。		浮腫、倦怠感			
非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビル		本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。		エトラビルは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。					
セイヨウトギリソウ （St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート） 含有食品		本剤の効果が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ため、本剤投与時はセイヨウトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。		この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。					
フルコナゾール		本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。		フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。					
ポリコナゾール		本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。		ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。本剤がポリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。					
アセトアミノフェン		本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。		アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。					

PP-YZF-JP-0517-27-04

PP-YZF-JP-0517-27-04

詳細は、製品添付文書をご参照ください。
添付文書の改訂には十分ご留意ください。

** 2020年6月改訂（第2版）

* 2019年5月改訂（第1版、用法及び用量変更）

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://byl.bayer.co.jp/
〔コンタクトセンター〕
0120-106-398
＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-YZF-JP-0695-19-04

資料記号 FLX210501

2021年4月作成

