

2021年6月24日 / 19:00~20:00

LEPのさらなる普及のために、 今、考えておきたいポイント

座長 百枝 幹雄 先生 (聖路加国際病院 副院長 女性総合診療部 部長)

**テーマ1
演者** 思春期世代(10代)へのLEP処方
江頭 活子 先生 (浜の町病院 産婦人科 婦人科内視鏡外科部長 不妊症センター部長)

**テーマ2
演者** 患者目線で考える連続投与の推しどころ
奥 久人 先生 (茶屋町レディースクリニック 院長)

**テーマ3
演者** 婦人科領域におけるオンライン診療の課題
深沢 瞳子 先生 (赤羽駅前女性クリニック 院長)



テーマ 1 思春期世代(10代)へのLEP処方

浜の町病院 産婦人科 婦人科内視鏡外科部長 不妊症センター部長 江頭 活子 先生

若年者においてはOC・LEPによる骨への影響が以前から議論されており、「OC・LEPガイドライン2020年版」ではCQ304 骨に対する効果の説明は?の中で、「思春期女性においては、獲得骨量が低下する可能性がある。(C)」がAnswerの1つとされている。本講演では、現時点での思春期女性におけるOC・LEPの骨への影響に関するエビデンスを中心に解説する。

OC・LEPの骨への影響が予想される初経前後の約4年間

OC・LEPの骨への影響としては、成人女性であれば骨密度への悪影響は心配しなくてもよいこと、閉経前であれば骨密度に対してむしろよい効果があることで、ほぼ意見の一致が得られています。一方で、完全に結論は出ていませんが、思春期女性へのOC・LEP投与では骨密度に注意を要するという報告が複数あります。

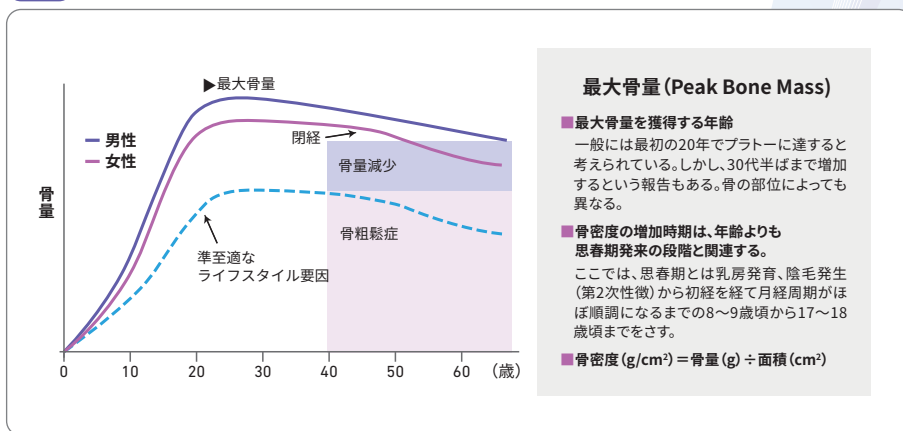
年齢と骨量の関係に示されるとおり、思春期は骨量が増加する時期と考えられており、その後、プラトーに達します(図1)¹⁾。そのため、思春期に最大骨量(Peak Bone Mass)をしっかり獲得することが、将来の骨折リスクを減らすために重要です。身長に関しては、最も身長が伸びる最大成長速度(Peak Height Velocity)を示す年齢が初経の約1年半前であり、その後、身長の伸びは鈍ります(図2・上)²⁾。そして、骨密度(骨塩量)については、初経前後の約4年間で最も増加します。この時期だけで若年成人の骨塩量の46.7%を獲得し(図2・下右)、初経の2年後には86%に達するとされています²⁾。したがって、この時期のOC・LEPの骨への影響が大きいことが予想されます。

OC・LEPが思春期の骨密度に影響を及ぼす可能性

思春期におけるOC・LEPの投与に関しては、月経開始直後の内服が骨密度に悪影響を及ぼす可能性を示唆する論文があります。この論文では、OC使用なし群に比べて、早期の内服開始(初経後3年未満)でかつ長期の使用(2年を超える)群では骨密度が低かったという結果でした³⁾。

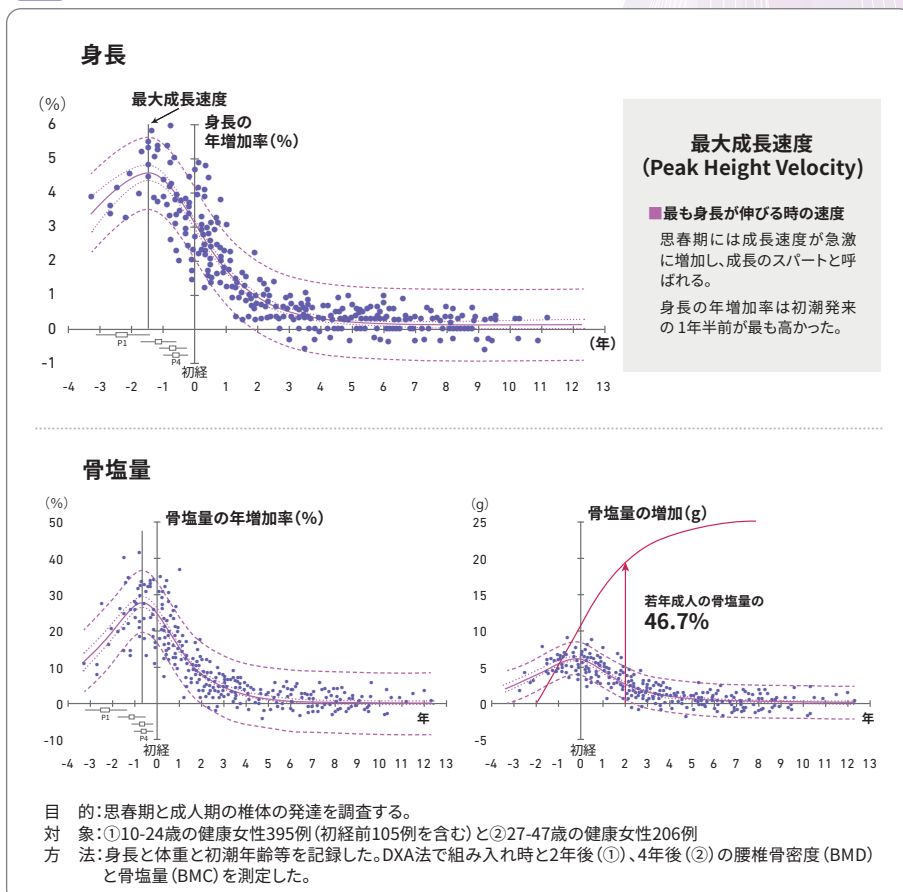
また、エチニルエストラジオール(EE)含有量が骨密度に影響を及ぼす可能性を示唆する論文もあります。OC投与がないコントロール群、EE15 μ gを投与して途中から30 μ gに変更した群、EE30 μ gから開始して15 μ gに変更した群のクロスオーバー試験において、コントロール群に比べてOC投与群では骨密度の増加が低かったことが示されています(図3)⁴⁾。また、腰椎に関してはEE30

図1 年齢と骨量:イメージ図¹⁾



1) Weaver CM, et al.: Osteoporos Int. 2016; 27 (4):1281-1386

図2 身長、骨塩量の増加:海外データ²⁾

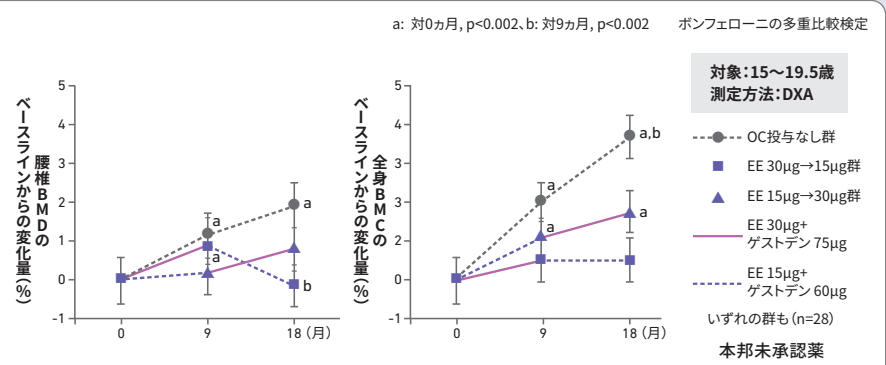


2) Sabatier JP, et al.: Osoteporos Int 1999;9:476-482

目的: 思春期と成人期の椎体の発達を調査する。
対象: ①10-24歳の健康女性395例(初経前105例を含む)と②27-47歳の健康女性206例
方法: 身長と体重と初潮年齢等を記録した。DXA法で組み入れ時と2年後(①)、4年後(②)の腰椎骨密度(BMD)と骨塩量(BMC)を測定した。

μgでは増加したものの15μgでは骨密度の増加が低かったことが示されています(図3・左)⁴⁾。結論としては、EE30μgよりも15μgの方が骨密度への影響が大きかったということです。

図3 骨密度、骨塩量の変化:海外データ⁴⁾



試験デザイン:前向きクロスオーバー試験

目的:健康な思春期女性および異なるエチニルエストラジオール(EE)含量の経口避妊薬(COC)使用思春期女性における骨密度(BMD)と骨代謝マーカーの変化を評価する。

対象:COC使用を希望する15~19.5歳の思春期女性56例と、同じ年齢のCOCを使用していない思春期女性28例
方法:COC使用希望者は、EE15μg/ゲストデン60μgまたはEE30μg/ゲストデン75μg含有のCOC群に無作為に割り付けられ、9か月間投与後、もう一方のCOCに切り替えて更に9か月間服用した。試験開始時、開始9か月後、18か月後のBMD(腰椎、大腿骨、大腿骨頸部、橈骨遠位端、および全身)と血清マーカー(P1NP、ICTP)を測定した。

統計解析:3群間で骨密度の経過に違いがあるかを反復測定2元配置分散分析とボンフェローニの多重比較検定等で評価した。

4) Cibula D, et al.: European Journal of Endocrinology 2012;166:1003-1011

Reuse of figure is permitted by Content Ed Net Ltd. Copyright © 2012 European Society of Endocrinology

OC・LEPのリスク・ベネフィットを 勘案した上での投与が重要

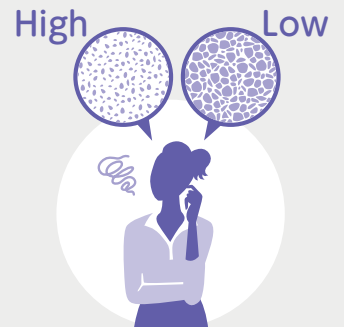
思春期の骨密度増加に対するOC・LEPの悪影響は、あるという報告とないという報告があり、完全な結論は出ていません。悪影響があるとして、骨密度増加の時期などから考えても年齢が早いほど影響が大きい可能性はあると思います。ただし、実際にそれがどの程度問題になるのかは分かっていません。OC・LEPをやめたら、骨密度の増加が本来得られるはずだった骨密度に追いつくのか、あるいは思春期にOC・LEPを内服したら将来の骨折リスクが増大するのかなどの点については明らかになっていません。

思春期の骨密度増加へ悪影響があるとして...

- 年齢が早い(最大成長速度や初経から2,3年くらい?)ほど、影響が大きい可能性
- 将来の骨折が増えるのかは不明

注意!

骨密度の増加が減る=本来増えるはずだった骨密度ほど増えない
⇒OC・LEPの内服で骨密度が減るわけではない



OC・LEPの添付文書では、「骨成長が終了していない可能性がある患者」は禁忌です

図4 月経困難症と学校生活への影響:海外データ⁵⁾

月経困難症	学校の欠席		合計
	あり(%)	なし(%)	
あり	194 (18.0)	886 (82.0)	1080
なし	9 (4.6)	185 (95.4)	194

n (%) .X²=21.79; P < .05.

学校生活のSuccess (成功度合)	n (%)	痛みのグレード, Mean ± SD
高	609 (47.8)	5.65 ± 2.42
中	626 (49.1)	6.04 ± 2.49
低	39 (3.1)	6.52 ± 1.88
合計	1274 (100)	

Kruskal-Wallis test, P=.004.

対象:9歳から18歳の思春期女性2000例
方法:記述式、横断的研究
評価項目:初潮年齢、月経間隔、平均出血日数、および月経障害および頻度、月経の疫学的特徴など

しかしながら、月経困難症が学校生活に及ぼす影響に関しては、月経困難症のお子さんの方が学校の欠席割合が高く、学校生活がうまくいってのお子さんでは月経困難症の痛みの程度が軽いことを示すデータがあります(図4)⁵⁾。そのため、OC・LEPのリスクとして骨への影響を考慮する一方で、月経困難症などの症状に対するベネフィットを勘案して投与していく必要があると考えます。

- 思春期女性への低用量OC・LEP投与により、最大量の獲得に悪影響を及ぼす可能性がある(EEの含有量も影響するかもしれない)。
- 初経後2,3年ほどが特に骨への影響が強いとする論文がある。
- リスクとベネフィットを勘案してOC・LEPを投与する。

OC・LEPの添付文書では、「骨成長が終了していない可能性がある患者」は禁忌です

参考文献

- 1) Weaver CM, et al.: Osteoporos Int. 2016; 27 (4) :1281-1386
- 2) Sabatier JP, et al.: Osteoporos Int 1999;9:476-482
- 3) Hartard M, et al.: Bone 2007;40:444-450
- 4) Cibula D, et al.: European Journal of Endocrinology 2012;166:1003-1011
Reuse of figure is permitted by Content Ed Net Ltd. Copyright © 2012 European Society of Endocrinology
- 5) Yucel G, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2018;31 (4) :350-355

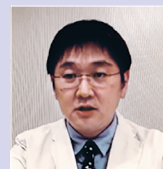
OC・LEPの添付文書では、「骨成長が終了していない可能性がある患者」は禁忌です
5) Yucel G, et al.: J Pediatr Adolesc Gynecol 2018; 31 (4) :350-355 より改変



座長: 百枝 幹雄 先生



江頭 活子 先生



奥 久人 先生



深沢 瞳子 先生

実臨床での思春期に対するLEP処方について

百枝先生 思春期に対して骨への影響が言われているわけですが、実際のLEPの使い方に関してはいかがですか。

深沢先生 LEPを投与しているお子さんのお母様は骨密度よりも、身長を心配される方が圧倒的に多いです。実際に初経を迎えて数年間で身長が伸びる子が多いですし、LEPの開始によって身長が止まったと誤解されることがあります。他科の先生がそのように発信されていることもあり、ガイドラインではLEPの投与が身長の伸びを止めることはないとされていますが、実際の説明には苦慮することがあります。しかし、やはりリスク&ベネフィットが重要であり、月経のために学校生活に支障をきたすようであれば、十分に話し合った上でLEPの投与を開始するという形をとっています。そのため、LEPの投与が身長の伸びに影響しないことがもう少し周知されると導入しやすくなるように思っています。

奥先生 最近の若い患者さんは体格のよい方が多いので、研究データ等から骨への影響が示されてはいても、現実的にはどうだろうということもあります。基本的に普通にある程度の体格で、月経周期があれば中高生を含めてLEPを処方しています。

ジエノゲスト0.5mg錠との使い分けについて

百枝先生 骨成長は骨伸長と骨密度の獲得という二つに分かれ、LEPは骨伸長への影響はないとされる一方で、骨密度に対しては物議をかますような研究がいくつかあるということですね。この辺りに関して質問が多いのは最近登場したジエノゲスト0.5mg錠との使い分けですが、どのようにお考えでしょうか。

江頭先生 LEPの骨への影響は、実際に使用されてデータが蓄積された上で言われるようになってきました。一方、ジエノゲスト0.5mg錠は新しい薬であり、エストロゲンが下がらないということから骨密度に影響はないというのはまだ予想の段階です。そのため、現時点でジエノゲスト0.5mg錠の方がよいとは言いきれないと考えています。

奥先生 当院では、基本的にLEPが禁忌あるいは慎重投与の方にジエノゲスト0.5mg錠を投与することが多くなっています。月経困難症の治療薬ではありますが、様々な対処を含めるとやはりLEPで排卵をコントロールしているというメリットも生かされているという現状かと思えます。

百枝先生 LEPは骨への影響のエビデンスがある程度はあり、同じ思春期であっても骨の成長という観点では年齢による使い分けもありうると思いますが、ジエノゲスト0.5mg錠との使い分けについて江頭先生のご意見はいかがでしょう。

江頭先生 LEPは思春期の後半に関してはそれほど心配せずに使ってよいだろうと思っています。思春期前半に関しては、もしかするとジエノゲスト0.5mg錠の方が骨への影響が少ない可能

性がありますが、不正出血などの副作用もあるため、患者さんが使ってみてどうかという話をしながら選択するという考えです。

思春期におけるLEPの開始年齢について

百枝先生 LEPを開始するのに、受験など思春期における社会的な要因を考慮したうえで適切と思われる年齢はございますか？

江頭先生 年齢というより初経からの期間で考えると、初経が12歳として14、5歳くらいから開始してよいと思います。

百枝先生 深沢先生はいかがですか？

深沢先生 やはり受験に向けて親御さんが連れて来られる方は非常に多いですね。中高生に関しては学校生活を送る中で不正出血のコントロールが重要と考えているので、私は周期投与製剤を処方することが多くなっています。

まとめ

百枝先生 思春期においてLEPの骨伸長への影響はあまり考えなくてもよいけれども、初経後2、3年までの間の骨密度の獲得に関しては確実なデータがないので、LEPの投与は慎重に考えることになろうかと思えます。ただし、思春期でも受験が始まる15歳以上の年齢に関しては骨への影響が少ないと考えられるため、LEPを積極的に使ってもよいのではないかと思います。

OC・LEPの添付文書では、「骨成長が終了していない可能性がある患者」は禁忌です



茶屋町レディースクリニック 院長 奥久人 先生

わが国では2017年に初めて連続投与がLEPに導入されて以来、患者さんの希望に合わせた投与方法の選択が可能となっている。本講演では連続投与の処方経験とエビデンスを振り返り、自身が連続投与を勧める理由や処方に際しての患者説明のポイントなどを中心に解説する。

私が新患に最初から連続投与を勧める理由

私が連続投与を勧める理由は、患者さんと医師のいずれの視点からみても疼痛の改善効果は高く、思っていたよりも服薬アドヒアランスが良好で患者満足度が高いからです。当院では患者さんへの連続投与の内服方法の説明をシステム化することで容易にしており、最初からヤーズフレックス配合錠を勧めることが増えています。周期投与と連続投与の違いについては、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相臨床試験データがヒートマップで示されています。ヒートマップでは、周期投与群に比べて連続投与群の方が月経痛の強さを示すオレンジ色が明らかに薄くなり、その回数も減っていることが示されています(図1)¹⁾。患者さんにこのヒートマップを見せようわけではありませんが、疼痛改善を視覚的に捉えることができるため、非常に納得しやすいデータであると考えています。

また、OC・LEP製剤を使用されている先生方は、(図2)²⁾に示すように、ホルモン休業期間には痛みだけでなく頭痛や腹部膨満感などの様々な症状が強く出現している症例のご経験があるかと思います。連続投与と周期投与を比較した報告によると、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、過多月経は有意に少ないことが示されています(図3)³⁾。当院においても連続投与による治療の満足度は非常に高く、連続投与を開始した患者さんの約95%以上の方は連続投与を継続されています。

患者の視点

- 疼痛改善効果が高い
- 月経回数の減少
- 服用の方法が難しくない
- 不正出血に煩わされない

医師の視点

- 疼痛改善効果が高い
- 服薬アドヒアランスが高い
- 患者満足度が高い
- 患者QOLの向上
- 処方の手間は変わらない

当院ではヤーズフレックス配合錠をファーストラインで処方しています



LEP製剤が処方できない患者さんもおられます。また、LEP製剤の服用により、血栓症を含め、有害事象が発現する場合があります。製剤の適応及び安全性については添付文書をご確認ください。

図1 国内第III相試験：月経困難症のヒートマップ¹⁾

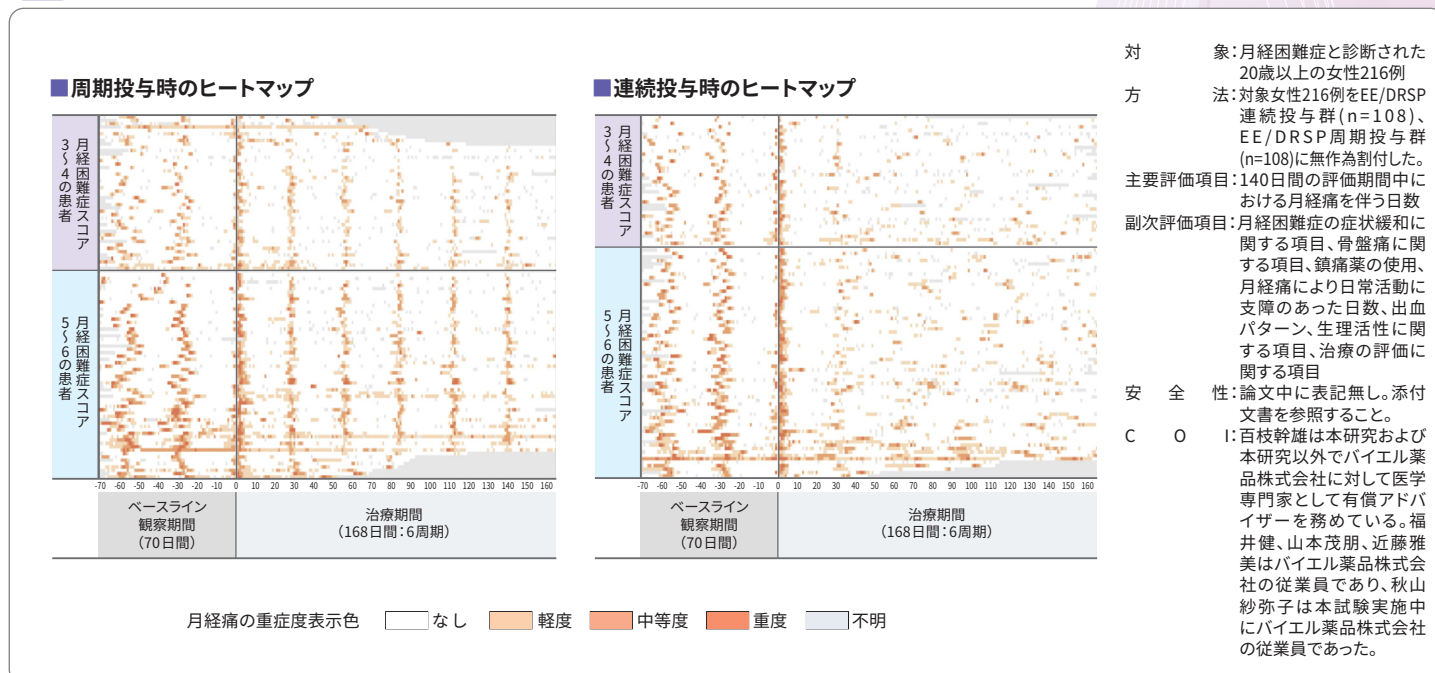
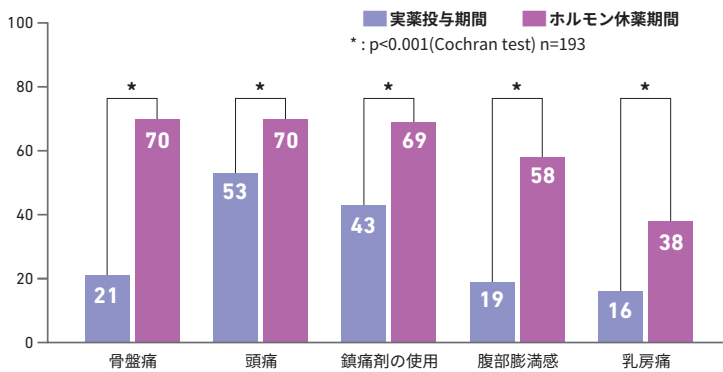


図2 期間別のホルモン関連症状発現頻度：海外データ²⁾



目的：経口避妊薬の実薬投与期およびホルモン休業期間におけるホルモン関連症状の発現するタイミング、頻度、重症度を測定する
 対象：1996年～1997年のScott and White産婦人科クリニックの通院患者で経口避妊薬*を1年以上服用している女性193例 *プロゲステロンとしてノルエチンドロン、デソゲストレル、ノルゲスチメート、レボノルゲストレルのいずれか、エチニルエストラジオールの配合剤（本邦未承認薬が含まれる可能性がある）
 方法：対象患者全員に日記をつけるよう指導し、実薬投与期（21日間）およびホルモン休業期間（7日間）におけるホルモン関連症状の有無を記録した。

2) Sulak PJ, et al.: Obstet Gynecol 2000;95 (2):261-266 より作図

図3 連続投与と周期投与の比較：海外データ³⁾

	連続投与 調整済み平均値 (95%CI)	周期投与 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 (%)	39.5 (29.1-50.9)	47.3 (44.2-50.5)
	連続投与 平均値 ± SD	周期投与 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

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

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

図4 オーディオブックを活用した患者説明

■ ヤーズフレックス配合錠のオーディオブック



■ 周期投与の患者への問診

痛みや出血は落ち着いていますか？
頭痛などはありませんでしたか？

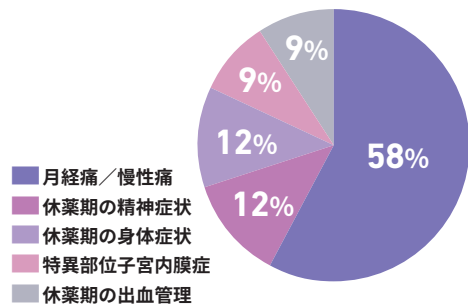
動画を見ていただいて、その後でまた話をしましょう。

痛くて、休業期がつかってです。

生理の回数を減らしてみますか？

動画の活用を！

図5 連続投与への変更理由



奥久人先生作成

当院では連続投与の方が望ましい患者さんは7～8割程度存在する

当院における2015年以降の処方人数の推移では、周期投与はあまり変動がないのに対し、連続投与製剤は飛躍的に伸びてきています。当院の状況から見て、月経困難症の方では、連続投与製剤が望ましい患者さんは7～8割程度いらっしゃいます。そのため、患者さんだけでなく医師、コメディカルを含めてさらなる啓発が必要であろうと考えます。

ヤーズフレックスのオーディオブックを活用した患者説明の実際

連続投与について、当院ではスタッフの負担軽減や外来のスリム化を目指し、オーディオブックを活用するようになってからは飛躍的に説明がしやすくなりました(図4)。連続投与が増えても、周期投与と比べて電話問い合わせの件数が増えたり、実際の外来以外での実務が増えたりという印象は持っていません。周期投与の患者さんに対しても痛みや出血、そして休業期の症状の聞き取りをした上でオーディオブックを見てもらい、納得されたら連続投与に切り替えることが多くなっています(図4)。

なお、当院で連続投与に切り替えた患者さんの多くは、月経痛・慢性痛の他に休業期の諸症状などを理由としていました(図5)。

- 疼痛改善効果や服薬アドヒアランスが高いことなどが、連続投与を勧める理由として挙げられ、治療満足度も高い。
- オーディオブックは連続投与の説明において有用である。
- 連続投与製剤が望ましい患者に届くよう、患者・医師・コメディカルに対し、さらなる啓発が必要である。

参考文献

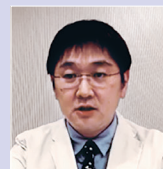
1) Momoeda M, et al.: International Journal of Women's Health 2020;12 175-185 Originally published by and used with permission from Dove Medical Press Ltd
 2) Sulak PJ, et al.: Obstet Gynecol 2000;95 (2):261-266
 3) Nappi RE, et al.: BMC Women's Health 2018;18 (1):22 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



座長: 百枝 幹雄 先生



江頭 活子 先生



奥 久人 先生



深沢 瞳子 先生

連続投与と周期投与の使い分けについて

百枝先生 「周期投与から連続投与に変更を勧める場合にどのような説明が患者さんは最も納得しやすいでしょうか」という質問に対して、奥先生はいかがですか。

奥先生 休薬期のホルモン変動が様々な症状の原因になっていますので、患者さんには「そもそもホルモン変動をなくしてしまっただけが楽だね」という話と、「生理がくるから痛いわけだから、無いほうが楽でしょう」という話をして、まず動画を見てもらうようにしています。動画など使えるものを使って患者さん自身に見てもらった後に疑問点を質問してもらう方が早いですし、納得してもらいやすいのではと考えています。

百枝先生 連続投与と周期投与の使い分けに関して、江頭先生と深沢先生はいかがですか。

江頭先生 生理が毎月あった方がいいと言う方もいれば、無い方がいいと言う方もいますので、患者さんの希望を聞いた上で選択してもらうようにしています。ただし、子宮内膜症の痛みに対しては連続投与の方が有効だと思いますので、痛みの症状が強い方には連続投与を勧めています。

深沢先生 周期投与で落ち着いていれば無理に連続投与へ変更することはありません。ただ、問診で生理痛が残っていたり休薬中や休薬明けになんらかの症状があったりする場合には、連続投与への変更を促しています。一方、新規にLEP投与を開始する方には、「生理の回数を減らすことができますが、減らしたいですか?」と最初に聞いています。当院では、85%以上の方は生理の回数を減らすことを希望されていますが、そもそも生理を減らして良いということを知らない方が非常に多く、減らして良いなら減らしたいとおっしゃいます。その場合は、最初の頃は不正出血のコントロールが難しいことを伝えると周期投与を選択する方もいらっしゃるのですが、最終的に連続投与が約65%を占めている状況です。

百枝先生 私の施設では子宮内膜症のような器質的疾患の患者さんが多いので、周期投与から積極的に連続投与に切り替える方が多く、子宮内膜症の疼痛改善において連続投与は有用性があると考えています。

出血の患者対応について

百枝先生 「フレキシブル投与だと休薬タイミングや出血の状況が把握しにくいのですが、その辺の工夫は何かありますか」というご質問について、奥先生はいかがですか。

奥先生 実際に120日間連続服用している方はそこまで多くはないと思われます。患者さん自身で痛み、出血の管理ができているのであれば、基本的には患者さんに任せて服用していただいている状況です。

百枝先生 文字通りフレキシブルにということですね。連続投与をしていく上で不正出血を含めていろいろなトラブルがあった時に、ヤーズフレックスの場合は24時間365日対応の電話相談窓

口があるので、そちらを利用しているといったコメントもいただいています。深沢先生は連続投与に関する患者さんからの相談などに関していかがですか。

深沢先生 院内で定期的に勉強会を行い、患者さんへの対応にはスタッフの協力を得ています。看護師で対応が困難な電話相談は私が代わるのですが、奥先生もおっしゃっていましたとおり、連続投与だから電話相談が増えたという印象はありません。当院ではむしろ連続投与の方が継続率も良く、その方々の問診のデータをみると不正出血のコントロールを患者さんなりに上手にされていることがわかります。自分で出血をコントロールできるようになると、痛みや休薬期の体調不良の改善が連続投与の大きなメリットになっているようです。

患者さんへの対応について

百枝先生 8割の方が120日前に点状出血を認めるということですが、出血に対して奥先生はどのように対応されていますか。

奥先生 基本的には添付文書にそった対応をしています。出血が続いてどうしようという方にはきちんとその都度の説明を行っています。3ヵ月処方すれば、その間は患者さん自身でコントロールされており出血に関して患者さんから質問してくることがありませんので、おそらく患者さん自身で対応されていると思います。

百枝先生 事前に説明しておけばという事ですね。

まとめ

百枝先生 連続投与、特にフレキシブル投与に関しては患者さんへの説明が難しいとか、出血があって懸念されるといった声もありますが、奥先生のように連続投与をファーストラインで使っておられる先生のご経験からすると、不正出血の管理は患者さんにとって大きな障害になっていないということです。また、患者さんにとって連続投与のメリットは大きいのではないかと思います。やはり患者さんへの事前の説明が非常に重要であり、奥先生は動画を積極的に利用されているということでした。また、連続投与の処方にあたってはスタッフの方による患者さんへの説明も含めて、きちんと準備や対応を考慮しておくべきだと思います。

赤羽駅前女性クリニック 院長 深沢 瞳子 先生

COVID-19の感染拡大に伴ってオンライン診療に関する規制が緩和され、外出や通院による感染リスクを減らせることから、世の中においてオンライン診療への注目が集まっている。本講演では婦人科領域でも増えつつあるオンライン診療について、実際にオンライン診療を実施した立場から、現状から見る患者サイドと医療サイドのメリット・デメリット、経験を通して見えてきた課題などを解説する。

オンライン診療の メリット・デメリットに対するイメージ

オンライン診療は元々、特定の疾患に対して認められていたものですが、コロナ禍の時的措置※においては、それらの疾患に該当しないものでも認められることになっています。

※令和2年4月10日事務連絡「新型コロナウイルス感染症の拡大に際しての電話や情報通信機器を用いた診療等の時的・特例的な取扱いについて」

オンライン診療は患者さんにとってメリットが大きく、LEPの継続率向上にも寄与し得ると考え、当院で2020年7月からオンライン診療を開始しました。ただし、初診の場合にはオンラインでの医療の質を担保できるかという点が懸念されたため、再診に限って実施しています。

しかしながら、当院でオンライン診療を始めて約1年経過し様々な課題が見えてきた中で、現状のオンライン診療は医療サイドのメ

リットが少なく、このままでは健全な普及にはつながらないのではと感じています。

オンライン診療を 実施した医師としての示唆

月経困難症の治療においてはコロナ禍以前から、多忙で定期通院が困難な患者さんでは、LEPの3ヵ月までの処方制限が治療継続の障害となっていました。そのため、このような患者さんでは、オンライン診療を導入することでLEPの継続率向上につながり、診療の幅の拡大や治療効果の改善が期待できると考えられます。

一方で、実際に当院でオンライン診療を開始してみると、運用面で対面診療以上の労力が必要となるにもかかわらず、算定できない診療報酬の問題や人的コストの発生、医療の質への影響など、様々な限界に直面しました。

■ オンライン診療に対するイメージ

患者サイドの メリット

- 受診スケジュールを組みやすい・待ち時間が無い
- 受診しやすい環境(新患/再診)・医師とのコミュニケーションのしやすさ(プライベート空間となり話しやすい)
- 院内感染や二次感染のリスクがない
- 自宅近くの薬局で薬を受け取れる・薬が郵送で自宅に届く

医療サイドの メリット

- 通院や治療の継続率を高められる
- 新たな患者の発掘・獲得の可能性
- 新たな診療の窓口として設置できる
- 対面診療の合間でもオンライン診療予約を受けられるため時間を有効活用できる



患者サイドの デメリット

- 検査ができない
- IT操作が必要
- 院外処方の場合、処方箋を後日受け取ってから調剤薬局に行く必要がある*



※コロナ禍の時的措置では、医療機関からファクシミリ等で薬局に送付された処方箋による調剤も可能(2021年6月時点)

医療サイドの デメリット

- 特定疾患治療管理料・外来管理加算・薬剤情報提供料等が算定不可
- オンライン診療研修の受講
- オンライン独自の経費負担(PC購入・システム利用・梱包・配送・クレジット決済)
- 新たなスタッフ教育・会計業務が必要
- 検査が即時にできない・全身を診ることができない
- 対面診療との両立の工夫が必要

■対面診療とオンライン診療の報酬面(再診時3割負担の場合)

■対面診療時

再診料 73点
明細書発行体制等加算 1点
処方箋料 68点
外来管理加算 52点
薬剤情報提供料 10点
医科外来等感染症対策実施加算 5点

医療機関収益合計 **2,090円**
患者負担 **630円**

プラス 対面では算定できるがオンラインでは算定できない
婦人科特定疾患治療管理料 250点

オンラインではさらに-250点

■オンライン診療時(コロナ禍の時的措置※)

電話等再診料 73点
明細書発行体制加算 1点
処方箋料 68点
外来管理加算 52点
薬剤情報提供料 10点
医科外来等感染症対策実施加算 5点

医療機関収益合計 **1,420円**
患者負担 **430円 +670円 = 1,100円?**

その他必要な経費
薬剤の梱包料、郵送料、クラウド利用料、クレジットカード手数料
(+システム導入の初期費用、オンライン診療用のPC購入費用)

対面診療と比べ
-670円

※令和2年4月10日事務連絡「新型コロナウイルス感染症の拡大に際しての電話や情報通信機器を用いた診療等の時的・特例的な取扱いについて」
2021年6月発表時点

診療報酬に関しては、対面診療と比べオンライン診療では、外来管理加算などの算定されない診療報酬として合計670円が医療機関の収益不足となります。この差額670円の負担を患者さんに強いるのかという問題が浮上します。これに加え、電話再診やオンライン再診をした場合に婦人科特定疾患治療管理料250点は算定できません。さらに、その他に経費として薬剤の梱包料や郵送料、クラウド利用料、クレジットカード払いの手数料等も必要になります。

しかし、このような医療機関の収益上の理由でオンライン診療が不可となった場合には、LEP等による長期かつ定期的な管理が必要な月経困難症患者さんの

治療環境が改善されないことが懸念されます。

その他にも、オンライン診療では新たに診療の幅を広げることに伴い、スタッフの教育や煩雑な会計業務への対応が必要になり、また対面診療への切り替えが必要な患者さんへの連絡などを含めて、オンライン診療実施前の準備に労力を要します。また、最近はオンライン診療とピルのネット販売を混同している方が多く、婦人科ではない医療機関から自費のピルが購入でき、これが医師の適切な診断を受けて処方された安全な薬だと勘違いする患者さんが多いです。そのことによるトラブルも散見されるため、医療の質への影響を考慮すると何らかの規制が必要ではないかと感じています。そしてLEP処方に関しては、初診では例えば器質性月経困難症か否かの判断も含めて詳細な問診や検査・診断が必要となるため、初診のオンライン診療の実施は現実的でないと考えます。

当院でオンライン診療を行った経験から現時点では以上に医療サイドのメリットはそれほど多くはないですが、一方で患者サイドでは確実にこのオンライン診療で恩恵を受けられる方々がおられるということもわかりました。今後普及に向けて医療サイドから国へどのような発信をしていくかという点も重要になると考えます。

■その他オンライン診療の課題

人的コストの発生

- スタッフ教育や新たな会計業務への対応
- オンライン診療開始前の準備業務
(対面診療へ切り替えるべき患者への連絡・確認など)

医療の質への影響

- オンライン診療の指針の遵守状況への懸念
- 自費の低用量ピルのオンラインでの処方実態
- ピルの不適切使用の蔓延による、ピル本来の有効性への理解促進に対する悪影響
⇒医療機関やシステム業者に対するオンライン診療の資格の規定や、オンラインでの薬剤流通に対する法整備が必要?

初診からのオンライン診療実施の非現実

- LEP処方に関しては内診やその他検査(採血、エコー等)無しでの診断は困難
ex.器質性月経困難症の診断



■ 医療サイドのメリットはそれほど多くない現状があるが、オンライン診療で確実に恩恵を受けられる患者がいることも事実である。

■ 月経困難症の治療では、多忙で定期通院が困難な女性でオンライン診療が役立つ可能性がある。

■ 医療サイドにおいてはオンライン診療で算定されない診療報酬があるなどの問題点や、その他の様々な課題がある。

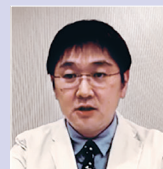
■ オンライン診療の今後の普及に向けては、医療サイドから国へどのような発信をしていくのかが重要であると考えられる。



座長: 百枝 幹雄 先生



江頭 活子 先生



奥 久人 先生



深沢 瞳子 先生

オンライン診療の実際

百枝先生 オンライン診療の実施に関して、奥先生のクリニックではいかがですか。

奥先生 昨年4月にオンライン診療を始めたのですが、煩雑さを考えると日常外来に支障を来しているというのが本音です。OC製剤に関してはオンライン診療の患者さんが増えている一方、1年経った時点でオンライン診療全体は右肩下がりとなっています。保険診療の患者さんに関しては、自分で病院に行った方がいいと思われる方が多い印象です。ですので、オンライン診療は多分どこかで頭打ちになると思いますが、実際にやっている中では不便に感じる人が多いのでオンライン診療のツールが統一されるとよいと思っています。

百枝先生 深沢先生のお話を伺うと、オンライン診療に関して患者さんへのメリットは大きいようですが、オンライン診療に関して課題はかなりあるようですね。費用の670円を患者さん負担にするのかという疑問符がついていましたけど、その辺に関する患者さんの受け止めはいかがでしょうか。

深沢先生 地域差があるのかもしれませんが、費用の負担が増えるとオンライン診療を希望しないという患者さんは意外に多いです。当院のオンライン診療の患者さんは多くても1か月に20人ほどであり、ずっと伸び悩んでいるといった現状です。

百枝先生 都市部と地方におけるオンライン診療の違いに関しても多く質問が寄せられています。例えば都市部ではどのようなメリットがあるのでしょうか。

深沢先生 やはり、待ち時間やコロナ禍で人と接したくないという方にとってメリットがあると思いますので、コロナ禍が終われば都市部に関しては患者さんのメリットが少なくなるかもしれません。

オンライン診療の実際

百枝先生 最近はオンラインでピルが販売されているような動きもあります。深沢先生は、産婦人科医が適切な検査・診断をしてからでないか処方すべきではないというお考えですね。この点に関してはいかがでしょうか。

深沢先生 実際にオンライン診療でピルを処方され、服用開始から2ヶ月で足の痛みを訴えて当院にこられた方がいました。問診でAPS（抗リン脂質抗体症候群）だとわかり、すぐに大きい病院に紹介・入院になったのですが、やはりこうした点は懸念されます。最近はオンライン診療とピルのネット販売を混同している方が多く、オンラインで購入されたピルでも、患者さんはきちんと診察を受けて処方された安全な薬だと思い込まれるケースもあり、何か大きなトラブルが起きてピルの悪いイメージばかりが先行するようになってしまうのは、怖いことだと思います。

百枝先生 そうですね、それは本当に注意しなければいけないと思います。今のお話に関連して、オンライン診療における緊急時の近隣の病院との連携についてはいかがでしょうか。

深沢先生 当院は再診の方のみのオンライン診療ですので、あらかじめ医療圏を把握しており近隣の病院と連携できる体制になっています。また、オンライン診療では診療圏が決まっていたかと思しますので、例えば北海道の方が当院でオンライン診療を希望されてもお断りして、近くの病院を探してくださいとお伝えることとなります。当院では事前に患者さんから問診票を送ってもらい、気になった点は電話をして対面診療に切り替えていただくため、今のところトラブルはありません。

百枝先生 奥先生のクリニックでは緊急避妊薬のオンライン診療をやっておられますか。

奥先生 当院では行っていません。やはりオンライン診療では薬を送るのか処方箋を送るのかという問題がまずありまして、緊急避妊薬の場合すぐに内服してもらえないのであれば、現状オンライン診療とすべきではないと考えています。仮に例えばどこかの薬局で確実に飲んでもらえるということであれば、将来的には緊急避妊薬のオンライン診療もあり得るのかもしれませんが。

今後のオンライン診療について

百枝先生 オンライン診療を希望される患者さんの数は今後増えてくるとお考えでしょうか。

奥先生 私自身は患者さんの数が増えていく余地があると思うのですが、現実的に外来をしている立場からすると増えても困るのかなというのが本音です。今後オンライン診療が本当に増えていけば、外来が細分化されているように、やはりオンライン診療に対応する医師を置けるようなシステムになるのが理想ではないかと考えています。

深沢先生 私も同意見でして、医師一人で外来診療の合間にオンライン診療を行うのは限界があると思います。また、オンライン診療にはスタッフの労力も割かれますので、それに見合った算定をしっかりといただく必要があると思います。クリニック側でオンライン診療の導入ができなければその恩恵を受ける患者さんも増えていかないので、増やしたいけれどなかなか現実的には難しいという感じです。

まとめ

百枝先生 オンライン診療は患者さんにとってのメリットが大きく、それがうまくいけばLEPの普及にも大きく寄与するはずですが、現状はそのための課題が山積しているということではないかと思っています。

本日のWebinar全体をまとめると、LEPは今後さらに普及していく余地があり、そのためには患者さんへの情報提供、そして患者さんが納得する治療を提供することが非常に重要ということになるかと思います。本日の内容を明日からの臨床にお役に立ていただければ幸いです。



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】[※] (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	<p>本剤の服用により、血栓症があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突如の息切れ、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 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</p>
* * 禁 忌	<p>(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。]【「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[性器痛の疑いがある。出血が性器痛による場合は、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、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。【「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】</p>

- 1. 重要な基本的注意**
 - 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。
 - 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。【「警告」、「重大な副作用」の項参照】
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
(3) 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。【「警告」、「重大な副作用」の項参照】
(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。【「警告」、「重大な副作用」の項参照】
・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。
(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は、血栓症の予防に十分配慮すること。【「警告」、「禁忌」(11)、「重大な副作用」の項参照】
(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。【「警告」、「禁忌」(5)、「特定の背景を有する患者に関する注意」(2)、「1」(5)、「重大な副作用」の項参照】
(7) 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検査が必要である。この検査には、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ヵ月ごとの検査を行い、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。【「禁忌」(2)、「(3)」、「特定の背景を有する患者に関する注意」(1)、「(1)の項参照】
(8) 乳癌の検査は、患者に自己検査を行うよう指導すること。【「禁忌」(2)、「特定の背景を有する患者に関する注意」(1)、「(3)」、「(4)の項参照】
(9) 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、不正性器出血の発生に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜癌性卵巣のう胞(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。【「禁忌」(2)、「(3)の項参照】
(10) 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。
(11) 用法・用量に従って服用しても、性器出血が長期間持続する場合は、腔鏡検査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。【「禁忌」(2)、「(3)の項参照】
(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。
(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。出血が続く場合には必要に応じて投与検査等を実施し、異常が認められた場合には錠剤の投与又は本剤の投与を中止など適切な処置を行うこと。
(14) 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンを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。
- 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**
 - 子宮筋腫のある患者
定期的な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】
 - 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)
ただし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】
 - 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】
 - 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者
定期的な乳房検査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】
 - 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】
 - 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】
 - 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】
 - 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】
 - 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。【「警告」、「禁忌」(7)、「重大な副作用」の項参照】
 - 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】
 - 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が投与すること。耐糖能が低下することがある。
 - ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。
 - 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。
 - てんかん患者
症状が増悪することがある。
 - テタニーのある患者
症状が増悪することがある。
 - 2. 腎機能障害患者**
 - 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ルア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】
 - 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ルア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。




販売名	和名 洋名	ヤーズフレックス.配合錠 YazFlex.
一般名	和名 洋名	ドロスピレノン/エチニルエストラジオール ベータデクス 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 22800.AMX00728000
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 パ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	

(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。

用法及び用量に関する使用上の注意

- 毎日一定の時刻に服用させること。
- 休薬期間は4日間を超えないこと。
- 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。
- 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。
- 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。

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ベータデクスとしてエチニルエストラジオール0.020mg含有	
添加剤	乳糖水和物、トモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロプロキシセルロース、タルク、酸化チタン、三酸化鉄	
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	

- 組成・性状**
- 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**
 - 子宮筋腫のある患者
定期的な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】
 - 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)
ただし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】
 - 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】
 - 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者
定期的な乳房検査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】
 - 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】
 - 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】
 - 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】
 - 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】
 - 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。【「警告」、「禁忌」(7)、「重大な副作用」の項参照】
 - 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】
 - 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が投与すること。耐糖能が低下することがある。
 - ポルフィリン症の患者
症状が増悪することがある。
 - 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。
 - てんかん患者
症状が増悪することがある。
 - テタニーのある患者
症状が増悪することがある。
 - 2. 腎機能障害患者**
 - 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ルア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】
 - 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ルア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。
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。
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。
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。〔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。

***3. 相互作用

*(1) 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。
リファンピリン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン-卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤、 スルフォアミド系製剤、 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィビルメシル酸塩、 リトナビル、 ダルナビル、 ホスアンブレナビル(リトナビル併用時)、 ロピナビル/リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールのAUCが減少する。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
セイヨウトドリソウ (St. John's Wort、 セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。本剤投与時はセイヨウトド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尿酸抱合を阻害すると考えられる。本剤が肝臓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。

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。
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、カンロン酸カリウム等 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と、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

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%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
* 生殖器	性器出血(23.7%)、 不規則な子宮出血、 月経痛、下腹部痛	月経過多、機能的子宮出血	外陰部腫痛カンジダ症、 月経無月、 消退出血、子宮平滑筋腫、 骨盤痛、 月経前症候群、 CA125上昇、 細胞診異常、 子宮頸部上皮異形成、 出血性卵巣のう胞、 子宮頸管ポリープ、 卵巣のう腫、 陰嚢炎、 外陰部掻痒症、 性器分泌物	過少月経、 陰炎、 陰乾燥
* 乳房		乳房不快感、 乳房痛、 乳腺線維腫	乳房腫、 線維のう胞性乳房炎、 乳房腫痛、 乳汁分泌	乳房腫大
* 消化器	悪心(20.8%)	嘔吐、 腹部不快感、 便秘、 下痢、 上腹部痛、 胃炎、 口内炎	腹痛、 胃腸炎、 腹部膨満、 口渇、 細菌性胃腸炎、 歯齦炎、 消化不良	鼓腸
* 精神神経系	頭痛(25.5%)	傾眠、 浮動性めまい、 不眠症、 回転性めまい	感覚鈍麻、 片頭痛、 耳鳴、 うつ病、 抑うつ気分、 気力低下、 情動不安定、 リビドー減退	錯覚、 神経過敏
* 循環器		動悸、 高血圧	鼻咽喉炎、 アレルギー性鼻炎、 気管支炎、 喘息、 口腔咽頭痛	静脈痛
* 呼吸器				
* 肝臓			肝機能検査異常、 ALT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、 フィブリノーゲン上昇、 トロンビノゲン上昇、 フィブリノーゲンIII複合体上昇	フィブリノーゲン低下、 プロテインS低下、 フィブリノーゲン上昇、 血清鉄低下	プロトロンビン時間短縮、 鉄欠乏性貧血、 白血球増加、 血小板減少、 貧血、 白血球減少、 プロトロンビン上昇、 血清鉄上昇	
* 内分泌・代謝系		トリグリセリド上昇、 コレステロール上昇	脂質異常	
* 筋・骨格系		背部痛	四肢痛、 筋骨格硬直、 筋痙攣	
* 皮膚		ざ瘡	湿疹、 発疹、 じん麻疹、 色素沈着	多形紅斑、 掻痒症
* 眼			アレルギー性結膜炎	
* その他		浮腫、 倦怠感	発熱、 CRP上昇、 体重増加、 膀胱炎、 顔面浮腫、 ほてり	急性胆のう炎、 無力症、 多汗、 体重減少

注) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。

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

6. 適用上の注意
薬剤交付時：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。

7. その他の注意

- 臨床使用に基づく情報
- (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に服用していない女性に比し、3.25~4.0倍高くなることと報告がある。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ことと報告がある。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ヵ月間が特に高いことと報告がある。外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤と同一成分・含量の製剤の静脈血栓症の発現率は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(レボノルゲストレ含有する経口避妊剤)と同程度であることが報告されている。なお、外国での少数例又は後ろ向き疫学調査において、結果の評価は確立していないが、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg製剤の服用者での静脈血栓症のリスクは、類薬(レボノルゲストレ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。
- (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ことと報告がある。
- (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。
- (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、溶血性尿毒症候群(HUS)があらわれたとの報告がある。
- (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。

- 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 包装
錠剤
84錠 [28錠 (PTP) × 3]
336錠 [28錠 (PTP) × 12]

PP-YZF-JP-0721-26-05

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://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)

PP-YZF-JP-0871-04-10

資料記号 FLX210503

2021年10月作成

