

ヤーズ配合錠に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次.....	1
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.1.1	月経困難症の現状.....	2
1.5.1.2	起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2	本邦における開発の経緯.....	5
1.5.2.1	品質に関する試験.....	5
1.5.2.2	非臨床試験.....	5
1.5.2.2.1	薬理試験.....	5
1.5.2.2.2	薬物動態及び薬物代謝試験.....	6
1.5.2.2.3	毒性試験.....	6
1.5.2.3	臨床試験.....	7
1.5.2.3.1	第Ⅰ相臨床試験.....	7
1.5.2.3.2	第Ⅱ相臨床試験.....	8
1.5.2.3.3	後期第Ⅱ相開始前相談.....	8
1.5.2.3.4	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験.....	8
1.5.2.4	海外における DRSP/EE 含有配合剤の大規模市販後調査.....	10
1.5.2.5	医薬品製造販売承認申請.....	11
1.5.3	外国における開発状況.....	11
1.5.4	本剤の特徴及び有用性.....	11
1.5.4.1	本剤の特徴.....	11
1.5.4.2	本剤の有用性（位置付け）.....	12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

本申請製剤 SH T00186DF は、合成黄体ホルモンであるドロスピレノン（drospirenone : DRSP）3mg と合成卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオール（ethinylestradiol : EE）0.02mg を含有する経口用配合剤（SH T00186D、以下本剤）24 錠とそのプラセボ錠（SH T 470PD）4 錠から成る 28 錠を PTP シート包装した製剤である。本剤中の EE は β -シクロデキストリン（ β -cyclodextrine : β -CD）包接化合物であるエチニルエストラジオール ベータデクス（Ethinylestradiol Betadex : EE betadex）として配合されている。DRSP 及び EE betadex の化学構造式を図 1.5- 1 に示す。

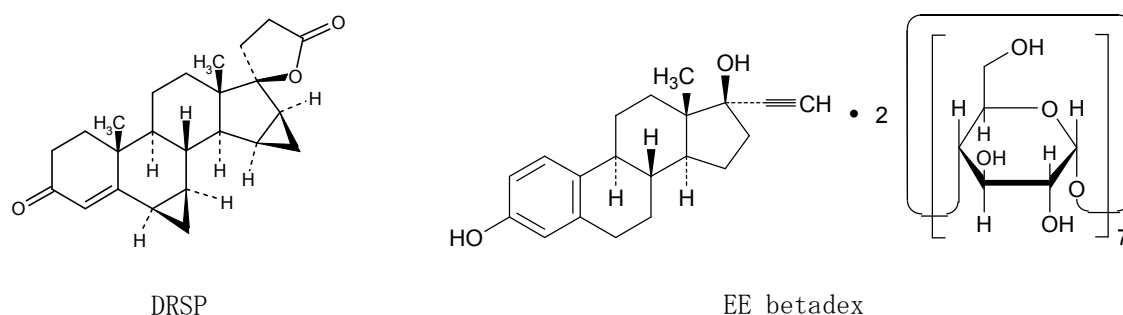


図 1.5- 1 DRSP 及び EE ベータデクスの化学構造式

1.5.1.1 月経困難症の現状

月経困難症は「月経に随伴して起こる病的症状」と定義され、主な症状は、月経の開始に伴う激しい下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛み、いわゆる月経痛を主とする局所症状で、悪心、嘔吐及び乳房痛などの全身症状を伴うこともある。月経困難症は、プロスタグランジン類（PG）等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、神経末端刺激によりもたらされると考えられる。月経困難症は、器質的疾患を伴わない機能性月経困難症と、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫などの器質的病変に基づく器質性月経困難症に大別される¹⁾。機能性月経困難症は、10 代の終わりから 20 代前半の分娩経験のない患者が圧倒的に多く、骨盤内うっ血や子宮發育不全が原因とされている。器質性月経困難症は、機能性月経困難症と比べて比較的高い年齢層にみられ、子宮内膜症などの疾患の悪化にともない、疼痛の増悪が認められ、また、月経時以外の疼痛を訴えることもある。疾患領域の大きさと疼痛の強さは必ずしも関連するものではなく、また、原因となる領域が特定できない場合もある。生殖可能年齢の女性のうち 67.3%が月経痛が社会生活に影響を与えることはないと考える一方、鎮痛剤服用により日常生活が普通に行える程度の月経痛があるものは 26.8%、6%が鎮痛剤を服用しても日常生活に支障を来たし、2%の女性は月経時に寝込まざるを得ない状態であることが報告されている²⁾。すなわち月経時に「何らかの医学的介入が必要な女性」は全体の 3 分の 1 に相当する。

1) 岩佐弘一ら、臨床産婦人科 2005;59(7):990-993

2) 武谷雄二、平成 12 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書 2001:503-550

月経困難症の薬剤治療として、経口避妊薬を含むエストロゲン・プロゲステロン配合剤（estrogen progestogen 配合剤：EP 配合剤）、プロスタグランジン（prostaglandin：PG）合成阻害剤である非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal antiinflammatory drug：NSAID）が使用される。器質性月経困難症に対しては、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）アゴニスト、ダナゾールによる原因疾患の治療が行われる。しかしながら、GnRH アゴニストは低エストロゲン症状、骨密度の低下等の副作用により投与期間が6 ヶ月に限られること、ダナゾールはアンドロゲン作用に基づく副作用があり長期投与可能な薬剤治療の選択肢は限られることから、月経困難症の疼痛を長期的に管理していく場合は機能性月経困難症と同様に NSAID 及び経口避妊薬等の EP 配合剤が選択される。

月経時の痛みの原因のひとつと考えられる子宮内膜からの PG の過剰分泌³⁾に対し PG 産生を阻害する NSAID が使用されるが、NSAID は消化器症状のある患者への投与は困難であることや、前述の厚生科学研究費補助金研究報告に見られるように十分な効果が得られない場合があることなどから月経困難症の治療において医療上のニーズを満たしているとは言い難い。本邦において中用量に分類される EP 配合剤は、機能性子宮出血、月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全などの月経に関連する疾患又は症状の適応症を有するが、一般的にホルモン用量に依存して副作用の発現頻度が高く、処方は限られている。一方、低用量経口避妊薬は、避妊以外のヘルスベネフィットとして月経困難症が米国の添付文書に明確に提示されているように、月経に関連する症状の軽減、治療の目的においても広く使われている。本邦でも月経困難症に対する緩和効果は避妊を目的として服用する場合の副効用として周知である⁴⁾が月経困難症は適応症として承認されていない。2009 年 7 月現在においては、既承認の低用量経口避妊薬と同一成分・同一分量のノルエチステロン/EE 配合剤が「子宮内膜症に伴う月経困難症」に限定した適応を有するのみである。

1.5.1.2 起原又は発見の経緯

DRSP は Schering 社（SAG 社、2007 年 1 月より Bayer Schering Pharma 社：BSP 社）によって 1976 年に発見、合成された 17α -スピロラクトン誘導体で、黄体ホルモンに分類される。本邦では新規の黄体ホルモンで、黄体ホルモン作用に加え、抗アンドロゲン作用及び抗ミネラルコルチコイド作用を示し、生体内の黄体ホルモンであるプロゲステロンに近い薬理学的特徴を有する。

EE は国内外で広く使用されている EP 配合剤の卵胞ホルモン成分で、日本薬局方収載成分である。本剤では 0.02mg に低用量化した EE の製剤中の安定性を確保する目的で β -CD 包接化合物である EE betadex を使用している。 β -CD は本邦においても、安定化剤、あるいは可溶化剤等として用いられている添加物であり、その安全性は既知である。EE betadex は水溶液中で速やかに EE と β -CD に解離し、EE の β -CD 包接化及び β -CD は DRSP と EE の吸収速度及び吸収率に影響しない。

BSP 社は天然型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 の配合剤を経口避妊薬として開発した。DRSP 3mg/EE 0.03mg 配合剤（販売名 Yasmin）は 2000 年にオランダで承認され、現在までに米国、ヨーロッパを含む 86 カ国で発売されている。また、海外では卵胞ホルモン作用による副作用軽減を期待し低用量経口避妊薬の EE 含量 0.015-0.02mg への低減が図られてきた。EE 用量 0.02mg により、許容できる周期調節性を確保できることが確

3) 南佐和子、臨床産婦人科 2005;59(7):994-997

4) 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）平成 17 年 12 月 日本産科婦人科学会編

認されていたことから、BSP 社は EE 含量を 0.02 mg に低減化した DRSP 3mg/EE 0.02mg 配合製剤である Yasminelle 及び YAZ (SH T00186DF) を避妊の適応症で 2011 年に臨床開発を開始した。Yasminelle は従来の「21 日間実薬投与に続いて 7 日休薬する処方」(21 日間処方)であるのに対し、YAZ は「24 日間実薬投与に続いて 4 日間休薬する処方」(24 日間処方)である。休薬期間を 7 日から 4 日に短縮することで、休薬期間中の卵胞成長抑制の維持、休薬によるホルモン変動、ホルモン消退時の症状(下腹部痛、頭痛等)を最小限にすることが期待される^{5),6)}。

海外で YAZ (SH T00186DF) は避妊を目的として服用する女性に対し治療薬としても期待され、月経前不快気分障害(premenstrual dysphoric disorder: PMDD)の適応症や尋常性ざ瘡の適応症も有する。表 1.5- 1 に海外で発売されている DRSP/EE 配合製剤を示す。

表 1.5- 1 海外で発売されている DRSP/EE 配合製剤

販売名	実薬 1 錠中の含有量 (DRSP/EE)	1 シート (1 周期) に 含まれる製剤	最初の発 売年/国	承認国	適応症
Yasmin	3mg/0.03mg	21 日間処方 • 実薬錠 21 錠 • 実薬錠 21 錠 + プラセボ錠 7 錠	2000 年/ ドイツ	米国、ヨー ロッパ他 (111 カ国)	避妊
Yasminelle	3mg/0.02mg	21 日間処方 • 実薬錠 21 錠 • 実薬錠 21 錠 + プラセボ錠 7 錠	2006 年/ スイス	ヨーロッパ (32 カ国)	避妊
YAZ	3mg/0.02mg	24 日間処方 • 実薬錠 24 錠 + プラセボ錠 4 錠	2006 年/ 米国	米国、ヨー ロッパ他 (71 カ国)	避妊、尋常性 ざ瘡、月経前 不快気分障害

海外では、経口避妊薬等の EP 製剤として長い臨床使用経験のあるノルエチステロン、レボノルゲストレル、ゲストーデン、デソゲストレルなどに加え、DRSP、ジェノゲストなどの合成黄体ホルモンが導入され使用されている。一方、本邦ではノルエチステロン、レボノルゲストレルが EP 配合剤の黄体ホルモン成分として長く使用されてきたものの、副作用軽減への期待から薬理活性の異なる新規の黄体ホルモン、天然型プロゲステロンに類似した薬理学的特徴を有する DRSP の導入が期待されている。また、本剤は本邦で最初の EE 配合量 0.02mg の低用量製剤である。本剤では低用量経口避妊薬等既存の EP 配合剤で用いられている 21 日間処方とは異なり、新規の 24 日間処方を採用した。さらに、海外での避妊薬としての開発で得られた排卵抑制作用、子宮内膜増殖抑制、経血量の減少、月経周期調節能等のプロファイル並びに良好な忍容性により、本剤は月経困難症の治療薬として期待できる製剤であると判断し、本邦での開発に着手した。

5) Sulak PJ et al, Obstet Gynecol 2000;95(2):261-266

6) Klipping C et al, Contraception 2008;78:16-25

1.5.2 本邦における開発の経緯

本邦における DRSP/EE 配合剤の開発は当初避妊を目的として開始された。日本シエーリング株式会社（NSKK、2007 年 7 月よりバイエル薬品株式会社：BYL 社）は、非臨床試験及び海外臨床試験成績により本邦での臨床試験実施の妥当性を確認した後、20 年 月 に第Ⅰ相臨床試験を開始し、続いて米国で日本人女性を対象とした第Ⅱ相排卵抑制試験を実施した。20 年 月 に実施した医薬品機構との治験相談後、本邦における EP 配合剤の月経困難症治療薬としての医療上の必要性、低用量経口避妊薬の月経困難症治療への使用実態、2005 年改訂の低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン⁴⁾を踏まえ、本邦においては本剤を月経困難症治療薬として開発すべきと判断した。20 年 月の医薬品機構との第Ⅱ相臨床試験開始前相談を経て 20 年 月から月経困難症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を実施した。

開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。

1.5.2.1 品質に関する試験

DRSP の製造方法、構造、物性、規格試験方法及び安定性に関する検討は BSP 社により検討された。製造方法は、効率及び品質の向上を目的に改良されてきているが、いずれの製法によっても同等以上の品質の原薬が製造されることが確認されている。本剤に配合される EE は β -CD との包接化合物 EE betadex であり、1錠中の EE 含量は 0.02 mg である（1.5.1.2 起原又は発見の経緯 参照）。EE betadex の原材料となる EE は日本薬局方適合の品質のものをを用い、EE betadex の製造方法、規格試験方法及び安定性に関する検討はすべて BSP 社で実施した。原薬の安定性については、長期保存試験により DRSP は 48 ヶ月間（60 ヶ月までの安定性試験を継続中）、EE betadex は 60 ヶ月間安定であることを確認した。

本剤の製剤開発にあたっては、BSP 社の経口用錠剤の標準処方を適用した。本剤の添加物はいずれも公定書収載品であり、新規添加物に該当しない。製剤の規格試験方法及び安定性に関する検討は、製剤設計により確立した処方を用いて BSP 社で行われた。本剤については、実生産スケールで製造されたバッチにおいて 60 ヶ月まで安定であることを確認した。

1.5.2.2 非臨床試験

新規合成黄体ホルモンである DRSP の非臨床試験は BSP 社及び BYL 社で実施した。EE は経口避妊薬等 EP 配合剤に含まれる日本薬局方を始め国内の公定書収載の合成卵胞ホルモンで、国内外で広く使用されている。本剤中の EE は β -CD との包接化合物 EE betadex であるが、臨床薬理試験で EE betadex は当量の EE と生物学的に同等であることが明らかとなっている。したがって、非臨床試験は EE 単体を用いて実施した。また、本邦での臨床試験実施及び製造販売承認申請に際し、DRSP と EE 併用投与での非臨床試験を BSP 社及び BYL 社で実施した。

1.5.2.2.1 薬理試験

ステロイドホルモン受容体に対する結合能を評価した結果、DRSP はプロゲステロン受容体及びミネラルコルチコイド受容体に高い親和性を示す一方、アンドロゲン受容体及びグルココルチコイド受容体に対する親和性は低く、DRSP はエストロゲン受容体に結合しなかった。DRSP は一連の効力を裏付ける試験においてプロゲステロン作用、抗アンドロゲン作用、抗ミネラルコルチコイド作用を示した。アンドロゲン、エストロゲン、ミネラルコルチコイド、グルココルチコイ

ド及び抗グルココルチコイド作用は認められなかった。EE の併用投与は、DRSP のプロゲステロン受容体に対する親和性及び抗ミネラルコルチコイド作用に影響を及ぼさないことが確認された。また、DRSP 及び EE の併用皮下投与により妊娠維持作用が認められた。予定適応症である月経困難症の適切な動物モデルは確立されていないが、マウス及びラットに DRSP 及び EE を経口あるいは皮下に併用投与することにより排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用が示されたことから、月経困難症の疼痛等諸症状の軽減に寄与可能と判断した。

安全性薬理試験は中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎機能、消化器系及び平滑筋に対する DRSP 及び DRSP/EE 配合剤の作用について検討した。その結果、臨床使用において有害作用を発現することは考え難いものと結論された。

1.5.2.2.2 薬物動態及び薬物代謝試験

DRSP をマウス、ラット、ウサギ及びサルに経口（胃内）投与後の吸収は速やかで、ほぼ完全であった。経口バイオアベイラビリティ（BA）は動物種によって異なり、マウス、ラット、サルでは用量によって変化した。ウサギでは変化しなかった。マウス、ラット及びウサギでは、血漿中 DRSP 濃度は速やかに減少した。妊娠ラットにおいて DRSP 及びその代謝物は体内に広く分布し、その後速やかに消失した。ヒト血漿から検出された 2 種の主要代謝物である DRSP のカルボン酸体及び 4,5-ジヒドロ-3-硫酸抱合体は、マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿／血清中にも認められ、DRSP の代謝パターンは質的に類似していた。主な排泄経路はマウス、ラット及びサルにおいては糞中であつたが、ウサギでは尿糞中に同程度排泄された。併用投与後の DRSP と EE の薬物動態学的挙動についてトキシコキネティクス試験において検討したところ、EE の併用は DRSP の全身曝露に影響しないことが確認された。

1.5.2.2.3 毒性試験

単回経口投与毒性試験における最大非致死量はマウス、ラットで DRSP 500mg/kg 及び DRSP/EE 1980.2mg/19.8mg/kg であり、急性毒性は低い。ラット、サルに DRSP を反復経口投与した試験では、炭水化物、脂質及びたん白質の代謝並びに肝臓、子宮、卵巣、乳腺などに黄体ホルモン作用に起因すると考えられる所見が観察された。尿検査パラメータの軽度な変動及び高用量での副腎重量の増加は DRSP の抗ミネラルコルチコイド作用によると思われる、毒性と考えられる所見は認められなかった。同様に、ラット、サルにおける DRSP/EE 配合剤の反復経口投与では、黄体ホルモン及び卵胞ホルモンに起因すると考えられる所見が観察されたが、併用による新たな毒性は認められなかった。

In vitro, *in vivo* 変異原性試験では DRSP 及び EE は遺伝毒性を示さなかったことから、DRSP/EE 配合剤のヒトに対する変異原性のリスクは低いものと考えられる。

ラット及びマウスの 2 年間経口投与によるがん原性試験において DRSP に腫瘍誘発性は認められなかった。

ラット、ウサギ及びサルにおける生殖発生毒性試験の結果はエストロゲン又はプロゲステロンの薬理作用から予測されるものであった。

本剤投与による β -CD の 1 日摂取量（約 0.003mg/kg/日）は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会が推奨する最大一日摂取許容量 5mg/kg/日の約 1/1600 であること、文献的に β -

CD には特記すべき毒性は認められなかったことから、本剤の臨床使用において安全性の問題はないと判断した。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 第 I 相臨床試験

単回投与試験（報告書番号 A03773/試験番号 300080）

20 年 月 から 20 年 月 にかけて、健康な日本人女性を対象に DRSP 単剤 1、3、6mg を各 6 例及び DRSP 3mg/EE 0.02mg (SH T00186D) を 18 例に単回経口投与後の薬物動態及び安全性を非盲検下、漸増法により検討した。DRSP は経口投与後速やかに吸収され、投与 1～1.5 時間後に最高値を示し、半減期 24.2～30.1 時間で消失した。血清中 DRSP 濃度は用量に依存して増加し、DRSP 1mg から 6mg の範囲で用量比例性が認められた。DRSP 3mg/EE 0.02mg 配合剤を単回経口投与したとき、DRSP の薬物動態は EE 配合による影響を受けなかった。血清中 EE 濃度は投与後約 1.5 時間で、最高血清中濃度 (C_{max}) (50.3pg/mL) に達した。その後、血清中 EE 濃度は速やかに減少した。本試験において日本人女性における忍容性が確認された。

また、ドイツにおいて同時期に実施した白人健康女性を対象とした単回投与試験（報告書番号 A01222/試験番号 304326）の薬物動態の用量依存性についても検討した結果、両民族群ともに AUC 及び C_{max} は投与量に比例して増加した。

反復投与試験（報告書番号 A03328/試験番号 305103）

20 年 月 から 20 年 月 に健康な日本人及び白人女性を対象に、DRSP 3mg/EE 0.02mg (SH T00186D) を 21 日間反復経口投与したときの定常状態における DRSP と EE の薬物動態及び薬物動態に及ぼす民族学的要因の影響を評価する目的で、2 施設共同（ドイツ・日本）、非盲検、非無作為化試験を実施した。DRSP 3mg/EE 0.02mg を日本人女性 24 例及び白人女性 24 例に反復経口投与したとき、日本人白人共に DRSP の平均トラフ濃度は投与開始後 8 日目に定常状態に達した。日本人の 21 日目における DRSP 及び EE の C_{max} はそれぞれ 78.9ng/mL 及び 51.1pg/mL であった。投与第 21 日目の DRSP 及び EE の AUC(0-24h)の幾何平均の比（日本人/白人）はそれぞれ 1.05（90%信頼区間は 0.95～1.17）、1.02（90%信頼区間は 0.76～1.38）であったことから、DRSP 及び EE の薬物動態に民族差はないことを確認した。本試験において日本人女性及び白人女性における忍容性は良好であった。

BA を検討した試験（報告書番号 B862/試験番号 301780）

健康な閉経後外国人女性 18 例を対象に、DRSP 3mg/EE 0.02mg を含有する 2 種類の配合剤（SH T00186D : DRSP/EE betadex、SH T00186A : DRSP/EE）及び微結晶性懸濁液（SH M00186A : DRSP 6mg/EE 0.04mg）を投与したときの、EE 及び DRSP の相対的 BA を検討した。SH T00186D 及び SH T00186A を比較した際には EE 及び DRSP の相対的 BA はそれぞれ 107%及び 101%と算出され、DRSP 及び EE の吸収速度及び吸収量は本剤中に含まれる β -CD の影響を受けないことが確認された。

食事の影響を検討した試験（報告書番号 A733/試験番号 ■053）

健康な成人外国人女性 15 例を対象に、DRSP 3mg/EE 0.03mg 錠 2 錠を空腹時及び高脂肪食後に単回投与した時の食事の影響を調べる試験では、食事により DRSP 及び EE 共に C_{max} の低下及び t_{max} の遅延が認められ、吸収は食事摂取により遅延すると考えられた。一方、AUC に関しては、DRSP は食事摂取により変化せず、EE も約 20% の減少であったことから、DRSP 及び EE の BA に対する食事の影響は比較的小さいものと考えられ、本剤は食事摂取の有無にかかわらず服用可能であると考えられた。

1.5.2.3.2 第Ⅱ相臨床試験**排卵抑制試験（報告書番号 A11401/試験番号 305466）**

20■年■月から 20■年■月に米国で日本人女性 30 例を対象に、排卵抑制効果を評価する目的で多施設、非盲検、非対照試験を実施した。DRSP 3mg/EE 0.02mg (SH T00186D) を 1 周期中 21 日間投与した後プラセボ錠 (SH T00186PA) を 7 日間投与する方法で 2 周期投与（1 周期 28 日とする）した。有効性の主要評価変数は、SH T00186D の投与 2 周期目における排卵抑制が認められた被験者の割合（Hoogland スコアが 6 未満の排卵抑制例の比率）とした。その結果、本剤投与により卵胞の成熟が抑制され、排卵が抑制されていることが確認された。

同時期（20■年■月から 20■年■月）にドイツで実施された外国人における排卵抑制試験（報告書番号 A09372/試験番号 ■133）においても、排卵抑制効果が確認され、民族間で差は認められなかった。

月経困難症に対する本剤の作用機序として、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により子宮収縮が抑制され、疼痛などの症状が軽減すると考えられている。本試験において良好な排卵抑制効果が確認されたことから、本剤を月経困難症治療薬として開発する根拠となった。

1.5.2.3.3 後期第Ⅱ相開始前相談

月経困難症の効能・効果取得を目的とする第Ⅱ/Ⅲ相 DRSP 用量設定及び比較試験、第Ⅱ/Ⅲ相 EE 用量確認及び長期安全性試験の 2 試験について、20■年■月■日に治験相談（受付番号 ■■■）を実施した。治験相談の助言を踏まえ、第Ⅱ/Ⅲ相 DRSP 用量設定及び比較試験において当初計画していた 3 群（プラセボ、DRSP 1mg 及び DRSP 3mg 投与群）に加え DRSP 2mg 投与群を加えた 4 群とし、各群の必要症例数を再検討した。また、提案した効能・効果を支持するために、有効性及び安全性の評価に際しては、機能性月経困難症及び器質性月経困難症患者の層別解析を計画した。

1.5.2.3.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験**第Ⅱ/Ⅲ相 DRSP 至適用量設定及びプラセボ対照比較試験（報告書番号 A41540 改訂 1 /試験番号 310283）**

20■年■月から 20■年■月にかけて、月経困難症患者 242 例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相 DRSP 至適用量設定及びプラセボ対照比較試験を実施した。本試験はプラセボ対照多施設共同無作為割付二重盲検比較試験で、DRSP 1mg/EE 0.02mg (SH T04740A)、DRSP 2mg/EE 0.02mg (SH T04740E)、DRSP 3mg/EE 0.02mg (SH T00186D) を 1 周期中 24 日間投与した後プラセボ錠 (SH T0470PD) を

4 日間投与する方法で 4 周期（16 週間）経口投与したときの月経困難症に対する DRSP の至適用量を検討し、且つ、月経困難症に対する DRSP 3mg/EE 0.02mg（SH T00186D）の有効性を検証することを目的とした。

主要評価項目であるベースラインから最終評価までの月経困難症スコア合計の変化量（平均±標準偏差）は、DRSP 1mg/EE 0.02mg 投与群で -2.5 ± 1.52 、DRSP 2mg/EE 0.02mg 投与群で -2.1 ± 1.51 、DRSP 3mg/EE 0.02mg 投与群で -1.9 ± 1.63 であり、プラセボ投与群の -1.0 ± 1.53 と比較して有意（いずれも $p < 0.001$ ）であったことから、すべての実薬投与群で月経困難症に対する有効性が確認された。月経時の下腹部痛及び腰痛は、ベースラインと比較して最終評価時には実薬投与群で軽快する傾向を示した。いずれの実薬投与群でも子宮内膜の菲薄化、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の低下が認められ、本剤の月経困難症に対する作用機序が裏付けられた。用量間の比較に関しては、月経困難症スコア合計の変化量に有意な用量依存性は認められず、本試験での DRSP の最小有効用量は 1mg であることが示された。しかしながら、以下の理由により DRSP 用量として 3mg を選択することは妥当と判断した。

- DRSP 3mg/EE 0.02mg 投与群は DRSP 1mg/EE 0.02mg 投与群および DRSP 2mg/EE 0.02mg 投与群に比し、DRSP/EE 配合剤投与後増加した出血日数を早期に回復する。また、有害事象および副作用として報告された不正子宮出血の発現率は、DRSP 1mg/EE 0.02mg 投与群及び DRSP 2mg/EE 0.02mg 投与群で約 30%であったのに対し、DRSP 3mg/EE 0.02mg 投与群では 13.1%であった。このことから、服薬コンプライアンス及び QOL に重要な月経中間期出血のコントロールの観点から、3mg が最も好ましい DRSP の用量であると考えられた。
- 卵胞期の血清エストラジオール濃度は DRSP の用量依存的に減少し、DRSP 3mg/EE 0.02mg 投与群で卵胞成熟が最も強く抑制されることが示唆されたこと、黄体期の血清プロゲステロン濃度の推移から、排卵が起こったことを示す閾値（1.5ng/mL）を上回る症例が DRSP 1mg/EE 0.02mg 投与群及び DRSP 2mg/EE 0.02mg 投与群では数例認められたのに対し、DRSP 3mg/EE 0.02mg 投与群では適切に服薬していなかった可能性が疑われた 1 例を除き認められなかったことから、DRSP 3mg はより確実に妊娠のリスクを下げることで期待できる用量であることが確認された。
- 安全性についても用量間に差は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相 EE 用量確認及び長期投与安全性試験（報告書番号 A41541 改訂 2 /試験番号 310284）

20■年■月から20■年■月にかけて、月経困難症患者 414 例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相 EE 用量確認及び長期投与安全性試験を実施した。本試験は多施設共同無作為割付単盲検試験で、DRSP 3mg/EE 0.02mg（SH T00186D）及び DRSP 3mg/EE 0.03mg（SH T 470FA）を 1 周期中 24 日間投与した後プラセボ錠（SH T 470PD）を 4 日間投与する方法で 6 周期（24 週間）経口投与した場合の月経中間期出血に対する EE の有効性を検討し、且つ SH T00186D を 13 周期（52 週間）経口投与した場合の長期安全性を検討する目的で実施した。

6 周期目の月経中間期出血の発現率は DRSP 3mg/EE 0.02mg 投与群及び DRSP 3mg/EE 0.03mg 投与群でそれぞれ 12.6%（95%信頼区間 8.57～17.53%）及び 7.1%（95%信頼区間 1.98～17.29%）であった。これは既存の経口避妊薬と同等の月経周期調節を示すものであり、両群の出血発現率は臨床上許容できる範囲にあると考えられた。また、DRSP 3mg/EE 0.02mg 投与群及び DRSP 3mg/EE 0.03mg 投与群の性器出血の程度に差がないこと、EE 配合量は月経困難症に対す

る有効性に影響を与えないことから DRSP 3mg に対し EE 用量 0.02mg は最適な用量として推奨された。

本試験においても DRSP 3mg/EE 0.02mg 投与群及び DRSP 3mg/EE 0.03mg 投与群共にベースラインに比較して月経困難症スコアの合計の有意な減少が認められた。月経困難症スコアの減少は本剤の 13 周期の投与期間中維持され、本剤の長期投与時の有効性が確認された。

本剤の安全性は、本邦で実施した 2 つの第Ⅱ/Ⅲ相試験結果を統合した成績により評価した。最終評価時点の副作用発現率は本剤投与群で 90.5% (371/410 例)、プラセボ投与群で 84.5% (49/58 例) であった。主な副作用は、頭痛、悪心、不正子宮出血、凝固検査異常、性器出血、月経困難症、下腹部痛であった。副作用の程度はほとんどが軽度～中等度であり、いずれの副作用も投与 2 周期までに観察され、投与継続と共に発現率が減少した。本試験で得られた月経困難症患者の本剤投与時の安全性プロファイルは国内外で報告されている本剤及び EP 配合剤と類似していた。

薬審第 592 号「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（通知）」を参考にし、長期投与試験（試験場番号 310284）の全症例の 6 周期投与が終了した時点で申請した。20 年 月に全例の本剤最終投与が完了し、20 年 月に全症例を含む試験成績を追加提出した。

上述の 2 試験において、本剤の月経困難症に対する効果は機能性月経困難症及び器質性月経困難症患者間で差がなく、また両患者集団における安全性にも差は認められないことから、本申請製剤の適応症を「月経困難症」とすることが妥当であると判断した。

1.5.2.4 海外における DRSP/EE 含有配合剤の大規模市販後調査

BSP 社はヨーロッパ及び米国での Yasmin 上市後、DRSP 含有製剤を含む経口避妊薬使用者を対象とした 2 つの大規模市販後調査（European Active Surveillance Study:EURAS 及び Dispensing Practices, Health Outcomes, and Pregnancy Outcomes in Women Taking Yasmin and Other Oral Contraceptives:INGENIX）を行った。これらの調査により DRSP 含有製剤使用者での静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症及び不整脈の発現リスクは、レボノルゲストレル（levonorgestrel : LNG）含有製剤を含む既存の経口避妊薬使用者と差がないことが確認された。これらの調査は Yasmin についての調査であったが、米国で実施した同様の調査（International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives : INAS）中間報告においても YAZ を含む DRSP 含有製剤使用者での静脈血栓塞栓症の発現率は、既存の経口避妊薬使用者と差がないことが確認されている。静脈血栓塞栓症はいずれのコホートでも低い発現頻度（8 件/10000 婦人・年以下）であった。

調査	EURAS: Prospective, controlled, non-interventional, active surveillance cohort study	INGENIX: Prospective, observational study	INAS: Multinational, prospective, controlled, non-interventional, long- term cohort study
実施期間	2000-2005	2001-2004	2005-実施中
症例数	59,510	67,287	52,222 (2008 年 月 日現在)

1.5.2.5 医薬品製造販売承認申請

本申請資料として提出する臨床データパッケージは、国内及び海外で実施された第Ⅰ相臨床試験（試験番号 300080、305103、301780、93053）並びに国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験番号 310283、310284）を評価資料とした。その他の海外臨床試験は参考資料とした。

以上の非臨床試験成績及び臨床試験成績を踏まえ、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請製剤】

ヤーズ配合錠

【効能・効果】

月経困難症

【用法・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。

1.5.3 外国における開発状況

BSP社はDRSP 3mg/EE 0.02mg 配合剤(24/4処方)であるSH T00186DFを避妊の適応症で開発し、2006年3月に米国で承認され、2006年4月よりYAZの商標で販売した。続いて、PMDD及び尋常性ざ瘡（避妊を目的とする場合）の適応でそれぞれ、2006年10月及び2007年1月に承認を得た。

ヨーロッパにおいても2006年にSH T00186DFを申請し、EU相互認証による承認手続きを経て、2008年5月に避妊の効能で承認され、2008年9月より販売している。PMDD及びざ瘡の適応症についても、現在申請中である。

SH T00186DFの月経困難症の適応症での開発は本邦のみで、海外では開発されていない。

1.5.4 本剤の特徴及び有用性

1.5.4.1 本剤の特徴

- DRSPは黄体ホルモン作用に加え、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す、天然のプロゲステロンに近い薬理作用をもつ合成黄体ホルモンである。
- DRSPは既存の合成黄体ホルモンとは異なり、アンドロゲン作用やミネラルコルチコイド作用を示さない。

- EE 含量を 0.02mg に低用量化した、本邦で最初の EE 低用量製剤である。
- 本邦で初めての 24 日間処方を採用した EP 配合剤である。
- 本剤は月経困難症スコア（月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用頻度）を改善し、月経困難症を改善する

プラセボを対象とした二重盲検比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験）において、本剤投与 1 周期目以降、プラセボに比較し月経困難症スコアは有意に低下した。月経困難症スコア合計のベースラインからの変化量は最終評価時（16 週後又は中止時）でプラセボ投与群 -1.0 ± 1.53 対し、本剤投与群では -1.9 ± 1.63 であり、プラセボ群に比し有意に低下した。

- 本剤は月経時の下腹部痛、腰痛を軽減する

プラセボを対象とした二重盲検比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験）において、本剤投与後の下腹部痛及び腰痛の重症度は軽快する傾向を示した。

- 本剤は機能性及び器質性に関わらず月経困難症の症状を軽減する

本邦で実施した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、機能性及び器質性月経困難症患者ではほぼ同等の月経困難症に対する効果が示された。

- 本剤は消退出血の程度を低減する

本邦で実施した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、本剤投与後の消退出血の程度は投与前周期に比し軽減する傾向が見られた。

- 本剤の月経中間期出血の発現頻度は既存の低用量避妊薬と同程度である。

本邦で実施した第Ⅱ/Ⅲ相 EE 用量確認及び長期投与安全性試験において、本剤投与後 6 周期目の中間期出血は 12.6%（95%信頼区間 8.57～17.53%）であり、既存の低用量避妊薬と同程度であることから臨床使用において許容できる範囲内である。

- 安全性の高い薬剤である。

本邦臨床試験により、本剤投与後の副作用は 90.5%（371/410 例）に認められた。第 2 周期までに最も多く発現し、投与継続と共に発現率が減少した。主な副作用は、頭痛（41.0%）、悪心（29.8%）、不正子宮出血（25.4%）、凝固検査異常（20.2%）、性器出血（19.5%）、月経困難症（18.8%）、下腹部痛（11.2%）であり、投与継続と共に減少した。

1.5.4.2 本剤の有用性（位置付け）

本剤の有用性は以下のように考察された。

- 日常生活に支障をきたす月経困難症の諸症状を緩和（月経時の疼痛及び、月経困難症の諸症状が軽減される。鎮痛剤を必要としても、その服用量をへらすことができる。）することにより、QOL の改善が期待できる治療薬である。

- 機能性及び器質性に関わらず月経困難症の症状を軽減し、原疾患の治療が優先される場合を除いたすべての月経困難症患者に対して使用が可能である
- 本剤の効果は、投与を継続する限り維持され、長期投与が可能であることから、月経困難症の長期にわたる疼痛管理の選択肢となりうる。
- EP 配合剤における黄体ホルモン成分の種類及び EE の用量は、月経困難症患者個々人の背景、症状等により選択されるべきものとする。既存の合成黄体ホルモンと異なる薬理作用をもつ DRSP 及び EE 含量が既存 EP 製剤のうち最も低用量である本剤は、月経困難症治療用 EP 配合剤の新たな選択肢となりうる。
- 本剤投与により消退出血の程度は軽減する傾向にあり、且つ、月経中間期出血の頻度は既存の低用量経口避妊薬と同様であることから、本剤による月経周期調節が可能である。

図 1.5- 2 本剤 SHT 00186 の開発の経緯図

年		-1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
試験項目																					
品質に関する試験	原薬 製剤																				
薬理試験	効力を裏付ける試験 副次的薬理試験 安全性薬理試験																				
吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験																					
毒 性	単回投与 反復投与																				
	遺伝毒性																				
	がん原性																				
臨床	生殖発生毒性																				
	第I相試験																				
	臨床薬理試験																				
	単回投与 反復投与																				
	BA/BE試験 排卵抑制試験																				
	第II/III相試験																				
	後期第II/III相																				

海外試験: ===== 国内試験: _____ 参考資料:

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

本申請製剤（SH T00186DF）は、ドロスピレノン（drospirenone：DRSP）3mg とエチニルエストラジオール ベータデクス（ethinylestradiol betadex：EE betadex）を EE として 0.02mg を含む経口配合剤であり、実薬錠（以下、本剤）24 錠及びプラセボ錠 4 錠からなる製剤である。

本申請製剤は、2006 年 3 月に米国において避妊の効能で承認され、2006 年 4 月より YAZ の商標で販売を開始した。2006 年 10 月には月経前不快気分障害（Premenstrual dysphoric disorder：PMDD）、続いて、2007 年 1 月には尋常性ざ瘡の効能が承認され、現在、この 3 つの効能で販売されている。

ヨーロッパにおいても、2006 年に YAZ を申請し、2007 年 6 月にオランダにおいて避妊の効能で承認され、EU 相互認証による承認手続きを経て、2008 年 9 月より 13 カ国で販売されている。また、PMDD 及び尋常性ざ瘡については、現在申請中である。

2009 年 5 月 31 日現在、本申請製剤は、海外 71 カ国で承認され、YAZ 及び Yasminiq の商標で 40 カ国で販売されている。外国における承認・販売状況を表 1.6.1-1 に示す。

なお、本剤と同一成分を含有し、EE 用量の異なる Yasmin（DRSP 3mg/EE 0.03mg 配合剤、実薬錠 21 錠）は、避妊の効能で 2000 年 3 月にオランダで承認を取得後、EU においては相互認証され、2000 年 11 月よりドイツで販売が開始された。現在（2009 年 5 月 31 日）までに Yasmin（実薬錠 21 錠、実薬錠 21 錠＋プラセボ錠 7 錠）は海外 111 カ国で承認され、86 カ国で販売されている。また、本申請製剤と同じ実薬錠を 21 日間投与する Yasminelle〔DRSP 3mg/EE 0.02mg 配合剤、実薬錠 21 錠〕が、2005 年 8 月に避妊の効能でオランダで承認され、2006 年 3 月に EU 相互認証を経て、現在までに Yasminelle（実薬錠 21 錠、実薬錠＋プラセボ錠 7 錠）は海外 32 カ国で承認され、22 カ国で販売されている。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 2 of 4

表 1.6.1- 1 本剤の外国における承認状況 (2009 年 5 月 31 日調査)

国名	販売名	承認日	販売開始年
アイスランド	Yaz	2008/8/19	2008
アイルランド	Yaz	2008/10/17	
アルゼンチン	Yaz	2007/7/3	2008
アルバ	Yaz	2007/8/8	
アルバニア	Yaz	2009/4/8	
アンゴラ	Yaz	2009/1/27	
イタリア	Yaz	2008/10/7	
インドネシア	Yaz	2008/7/18	2009
ウクライナ	Yaz	2006/11/28	2008
ウルグアイ	Yaz	2007/6/6	2007
英国	Yaz	2008/6/26	
エクアドル	Yaz	2007/8/31	2007
エストニア	Yaz	2008/6/20	
エルサルバドル	Yaz	2008/3/6	2008
オーストラリア	Yaz	2008/2/8	2008
オーストリア	Yaz	2008/6/12	2008
オランダ	Yaz	2007/6/29	2008
オランダ領アンティル	Yaz	2008/3/18	
カザフスタン	Yaz	2008/5/6	
カナダ	Yaz	2008/12/23	2009
ギリシャ	Yaz	2008/11/11	
グアテマラ	Yaz	2007/12/27	2008
コスタリカ	Yaz	2008/4/22	2008
シンガポール	Yaz	2008/12/15	
スイス	Yaz	2008/6/13	2008
スウェーデン	Yaz	2008/7/3	
スペイン	Yaz	2008/9/26	
スリナム	Yaz	2008/3/6	
スロバキア	Yaz	2008/5/28	
スロベニア	Yaz	2008/5/23	
セルビア	Yaz	2008/5/6	2008
タイ	Yaz	2007/8/31	2008
大韓民国	Yaz	2008/7/3	2009
台湾	Yaz	2008/10/17	2009
チェコ	Yaz	2008/6/11	2008
チリ	Yaz	2007/8/8	2007
デンマーク	Yaz	2008/6/19	2008
ドイツ	Yaz	2008/7/16	2008
ドミニカ	Yaz	2008/1/16	2008

表 1.6.1-1 本剤の外国における承認状況（2009 年 5 月 31 日調査）（続き）

国名	販売名	承認日	販売開始年
ニカラグア	Yaz	2008/3/4	2008
ニュージーランド	Yaz	2008/8/15	
ノルウェー	Yaz	2009/4/22	
ハイチ	Yaz	2008/6/23	2008
パナマ	Yaz	2008/12/12	
パラグアイ	Yaz	2007/9/19	2007
フィリピン	Yaz	2008/9/29	
フィンランド	Yaz	2008/5/30	2008
ブラジル	Yaz	2007/1/2	
	Yaz (24 active pills only)	2007/1/2	2007
フランス	Yaz	2008/11/24	
ブルガリア	Yaz	2009/4/9	
米国	Yaz	2006/3/16	2006
ベネズエラ	Yaz	2007/10/29	2008
ポーランド	Yaz	2008/7/30	
ボスニア・ヘルツェゴビナ	Yaz	2008/12/4	
ボリビア	Yaz	2007/11/19	
ポルトガル	Yaz	2008/5/30	2008
香港	Yaz	2008/5/15	2008
ホンジュラス	Yaz	2008/3/6	2008
マケドニア	Yaz	2009/4/27	
マルタ	Yaz	2008/9/22	2008
モルドバ	Yaz	2009/2/6	
ラトビア	Yaz	2008/6/20	2008
リトアニア	Yaz	2008/7/31	2008
ルーマニア	Yaz	2008/7/14	
ロシア	Yaz	2008/11/10	
ルクセンブルグ	Yaz 0,02mg/3mg, comprimés pelliculés	2008/9/29	2009
ベルギー	Yaz 0,02mg/3mg, filmomhulde tabletten	2008/8/11	2009
マレーシア	Yaz Tablets	2009/3/26	
トルコ	YAZZ 24+4	2009/3/2	
コロンビア	Yasminiq	2006/9/6	2007
ペルー	Yasminiq	2007/11/7	2008

1.6.2 海外における添付文書

米国添付文書、ドイツ及び英国における製品概要の原文及び翻訳並びに企業中核データシートを添付する。

YAZ

Bayer Yakuhin, Ltd.

米国添付文書 原文及び翻訳

YAZ[®]

67004

(drospirenone and ethinyl estradiol) Tablets

PHYSICIAN LABELING

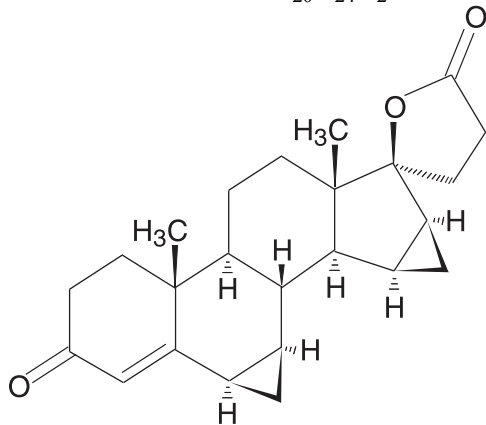
Rx only

PATIENTS SHOULD BE COUNSELED THAT THIS PRODUCT DOES NOT PROTECT AGAINST HIV INFECTION (AIDS) AND OTHER SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

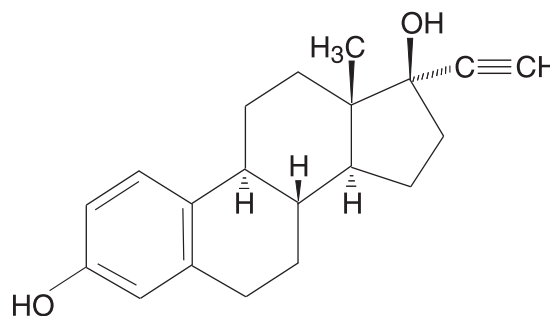
DESCRIPTION

YAZ[®] provides an oral contraceptive regimen consisting of 24 active film coated tablets each containing 3 mg of drospirenone and 0.02 mg of ethinyl estradiol stabilized by betadex as a clathrate (molecular inclusion complex) and 4 inert film coated tablets. Other ingredients are lactose monohydrate NF, corn starch NF, magnesium stearate NF, hypromellose USP, talc USP, titanium dioxide USP, ferric oxide pigment, red NF. The inert film coated tablets contain lactose monohydrate NF, corn starch NF, povidone 25000 USP, magnesium stearate NF, hypromellose USP, talc USP, titanium dioxide USP.

Drospirenone (6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13, 14,15,15a,16-hexadecahydro-10,13-dimethylspiro-[17H-dicyclopropa-[6,7:15,16] cyclopenta[a]phenanthrene-17,2' (5H)-furan]-3,5'(2H)-dione) is a synthetic progestational compound and has a molecular weight of 366.5 and a molecular formula of C₂₄H₃₀O₃. Ethinyl estradiol (19-nor-17a-pregna 1,3,5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol) is a synthetic estrogenic compound and has a molecular weight of 296.4 and a molecular formula of C₂₀H₂₄O₂. The structural formulas are as follows:



Drospirenone



Ethinyl estradiol

CLINICAL PHARMACOLOGY

PHARMACODYNAMICS

Oral Contraception

Combination oral contraceptives (COCs) act by suppression of gonadotropins. Although the primary mechanism of this action is inhibition of ovulation, other alterations include changes in

the cervical mucus (which increases the difficulty of sperm entry into the uterus) and the endometrium (which reduces the likelihood of implantation).

Drospirenone is a spironolactone analogue with antimineralocorticoid activity. Preclinical studies in animals and *in vitro* have shown that drospirenone has no androgenic, estrogenic, glucocorticoid, or antiglucocorticoid activity. Preclinical studies in animals have also shown that drospirenone has antiandrogenic activity.

Acne

Acne vulgaris is a skin condition with a multifactorial etiology including androgen stimulation of sebum production. While the combination of ethinyl estradiol and drospirenone increases sex hormone binding globulin (SHBG) and decreases free testosterone, the relationship between these changes and a decrease in the severity of facial acne in otherwise healthy women with this skin condition has not been established. The impact of the antiandrogenic activity of drospirenone on acne is not known.

PHARMACOKINETICS

Absorption

The absolute bioavailability of drospirenone (DRSP) from a single entity tablet is about 76%. The absolute bioavailability of ethinyl estradiol (EE) is approximately 40% as a result of presystemic conjugation and first-pass metabolism. The absolute bioavailability of YAZ, which is a combination tablet of drospirenone and ethinyl estradiol stabilized by betadex as a clathrate (molecular inclusion complex), has not been evaluated. The bioavailability of EE is similar when dosed via a betadex clathrate formulation compared to when it is dosed as a free steroid. Serum concentrations of DRSP and EE reached peak levels within 1-2 hours after administration of YAZ.

The pharmacokinetics of DRSP are dose proportional following single doses ranging from 1-10 mg. Following daily dosing of YAZ, steady state DRSP concentrations were observed after 8 days. There was about 2 to 3 fold accumulation in serum C_{max} and AUC (0-24h) values of DRSP following multiple dose administration of YAZ (see Table I).

For EE, steady-state conditions are reported during the second half of a treatment cycle. Following daily administration of YAZ serum C_{max} and AUC (0-24h) values of EE accumulate by a factor of about 1.5 to 2 (see Table I).

**TABLE I : TABLE OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF YAZ
(Drospirenone 3 mg and Ethinyl Estradiol 0.02 mg)**

Drospirenone					
Cycle / Day	No. of Subjects	C_{max}¹ (ng/mL)	T_{max}² (h)	AUC(0-24h)¹ (ng•h/mL)	t_{1/2}¹ (h)
1/1	23	38.4 (25)	1.5 (1 - 2)	268 (19)	NA
1/21	23	70.3 (15)	1.5 (1 - 2)	763 (17)	30.8 (22)
Ethinyl Estradiol					
Cycle / Day	No. of Subjects	C_{max}¹ (pg/mL)	T_{max}² (h)	AUC(0-24h)¹ (pg•h/mL)	t_{1/2}¹ (h)
1/1	23	32.8 (45)	1.5 (1 - 2)	108 (52)	NA
1/21	23	45.1 (35)	1.5 (1 - 2)	220 (57)	NA

NA = Not available ¹: geometric mean (geometric coefficient of variation) ²: median (range)

Effect of Food

The rate of absorption of DRSP and EE following single administration of a formulation similar to YAZ was slower under fed (high fat meal) conditions with the serum C_{max} being reduced about 40% for both components. The extent of absorption of DRSP, however, remained unchanged. In contrast, the extent of absorption of EE was reduced by about 20% under fed conditions.

Distribution

DRSP and EE serum levels decline in two phases. The apparent volume of distribution of DRSP is approximately 4 L/kg and that of EE is reported to be approximately 4 - 5 L/kg.

DRSP does not bind to sex hormone binding globulin (SHBG) or corticosteroid binding globulin (CBG) but binds about 97% to other serum proteins. Multiple dosing over 3 cycles resulted in no change in the free fraction (as measured at trough levels). EE is reported to be highly but non-specifically bound to serum albumin (approximately 98.5 %) and induces an increase in the serum concentrations of both SHBG and CBG. EE induced effects on SHBG and CBG were not affected by variation of the DRSP dosage in the range of 2 to 3 mg.

Metabolism

The two main metabolites of DRSP found in human plasma were identified to be the acid form of DRSP generated by opening of the lactone ring and the 4,5-dihydrodrospirenone-3-sulfate. These metabolites were shown not to be pharmacologically active. In *in vitro* studies with human liver microsomes, DRSP was metabolized only to a minor extent mainly by Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).

EE has been reported to be subject to presystemic conjugation in both small bowel mucosa and the liver. Metabolism occurs primarily by aromatic hydroxylation but a wide variety of hydroxylated and methylated metabolites are formed. These are present as free metabolites and as conjugates with glucuronide and sulfate. CYP3A4 in the liver is responsible for the 2-hydroxylation which is the major oxidative reaction. The 2-hydroxy metabolite is further transformed by methylation and glucuronidation prior to urinary and fecal excretion.

Excretion

DRSP serum levels are characterized by a terminal disposition phase half-life of approximately 30 hours after both single and multiple dose regimens. Excretion of DRSP was nearly complete after ten days and amounts excreted were slightly higher in feces compared to urine. DRSP was extensively metabolized and only trace amounts of unchanged DRSP were excreted in urine and feces. At least 20 different metabolites were observed in urine and feces. About 38-47% of the metabolites in urine were glucuronide and sulfate conjugates. In feces, about 17-20% of the metabolites were excreted as glucuronides and sulfates.

For EE the terminal disposition phase half-life has been reported to be approximately 24 hours. EE is not excreted unchanged. EE is excreted in the urine and feces as glucuronide and sulfate conjugates and undergoes enterohepatic circulation.

Special Populations

Ethnic groups

No clinically significant difference was observed between the pharmacokinetics of DRSP or EE in Japanese versus Caucasian women (age 20-35) when YAZ was administered daily for 21 days. Other ethnic groups have not been studied.

Hepatic Dysfunction

YAZ is contraindicated in patients with hepatic dysfunction (**see CONTRAINDICATIONS and BOLDDED WARNING**). The mean exposure to DRSP in women with moderate liver impairment is approximately three times higher than the exposure in women with normal liver function. YAZ has not been studied in women with severe hepatic impairment.

Renal Insufficiency

YAZ is contraindicated in patients with renal insufficiency (**see CONTRAINDICATIONS and BOLDDED WARNING**).

The effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of DRSP (3 mg daily for 14 days) and the effect of DRSP on serum potassium levels were investigated in female subjects (n = 28, age 30 - 65) with normal renal function and mild and moderate renal impairment. All subjects were on a low potassium diet. During the study 7 subjects continued the use of potassium sparing drugs for the treatment of the underlying illness. On the 14th day (steady-state) of DRSP treatment, serum DRSP levels in the group with mild renal impairment (creatinine clearance CLcr, 50-80 mL/min) were comparable to those in the group with normal renal function (CLcr, >80 mL/min). The serum DRSP levels were on average 37 % higher in the group with moderate renal impairment (CLcr, 30 - 50 mL/min) compared to those in the group with normal renal function. DRSP treatment was well tolerated by all groups. DRSP treatment did not show any clinically significant effect on serum potassium concentration. Although hyperkalemia was not observed in the study, in five of the seven subjects who continued use of potassium sparing drugs during the study, mean serum potassium levels increased by up to 0.33 mEq/L. Therefore, potential exists for hyperkalemia to occur in subjects with renal impairment whose serum potassium is in the upper reference range, and who are concomitantly using potassium sparing drugs.

INDICATIONS AND USAGE

YAZ is indicated for the prevention of pregnancy in women who elect to use an oral contraceptive.

Oral contraceptives are highly effective. Table II lists the typical unintended pregnancy rates for users of combination oral contraceptives and other methods of contraception. The efficacy of these contraceptive methods, except sterilization and contraceptive implants and IUDs, depends upon the reliability with which they are used. Correct and consistent use of methods can result in lower failure rates.

YAZ is also indicated for the treatment of symptoms of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in women who choose to use an oral contraceptive as their method of contraception. The effectiveness of YAZ for PMDD when used for more than three menstrual cycles has not been evaluated.

The essential features of PMDD according to the Diagnostic and Statistical Manual-4th edition (DSM-IV) include markedly depressed mood, anxiety or tension, affective lability, and persistent anger or irritability. Other features include decreased interest in usual activities, difficulty concentrating, lack of energy, change in appetite or sleep, and feeling out of control. Physical symptoms associated with PMDD include breast tenderness, headache, joint and muscle pain, bloating and weight gain. In this disorder, these symptoms occur regularly during the luteal phase and remit within a few days following onset of menses; the disturbance markedly interferes with work or school, or with usual social activities and relationships with others. Diagnosis is made by healthcare providers according to DSM-IV criteria, with symptomatology assessed prospectively over at least two menstrual cycles. In making the diagnosis, care should be taken to rule out other cyclical mood disorders.

YAZ has not been evaluated for the treatment of premenstrual syndrome (PMS).

YAZ is indicated for the treatment of moderate acne vulgaris in women at least 14 years of age, who have no known contraindications to oral contraceptive therapy and have achieved menarche. YAZ should be used for the treatment of acne only if the patient desires an oral contraceptive for birth control.

TABLE II: Percentage of women experiencing an unintended pregnancy during the first year of typical use and first year of perfect use of contraception and the percentage continuing use at the end of the first year: United States.

Method (1)	% of Women Experiencing an Unintended Pregnancy Within the First Year of Use		% of Women Continuing Use at One Year ³ (4)
	Typical Use ¹ (2)	Perfect Use ² (3)	
Chance ⁴	85	85	40
Spermicides ⁵	26	6	63
Periodic abstinence	25		
Calendar		9	
Ovulation method		3	
Sympto-thermal ⁶		2	
Post-ovulation		1	
Withdrawal	19	4	
Cap ⁷			
Parous women	40	26	42
Nulliparous women	20	9	56
Sponge			
Parous women	40	20	42
Nulliparous women	20	9	56
Diaphragm ⁷	20	6	56
Condom ⁸			
Female (Reality)	21	5	56
Male	14	3	61
Pill	5		71
progestin only		0.5	
combined		0.1	
IUD:			
Progesterone T	2	1.5	81
Copper T 380A	0.8	0.6	78
Lng 20	0.1	0.1	81
Depo Provera	0.3	0.3	70
Norplant and Norplant-2	0.05	0.05	88
Female sterilization	0.5	0.5	100
Male sterilization	0.15	0.1	100

Emergency Contraceptive Pills: Treatment initiated within 72 hours after unprotected intercourse reduces the risk of pregnancy by at least 75%.⁹

Lactational Amenorrhea Method: LAM is a highly effective, *temporary* method of contraception.¹⁰

Source: Trussell J, Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Guest F, Kowal D, *Contraceptive Technology: Seventeenth Revised Edition*. New York NY: Irvington Publishers, 1998.

- 1 Among typical couples who initiate use of a method (not necessarily for the first time), the percentage who experience an accidental pregnancy during the first year if they do not stop use for any other reason.
- 2 Among couples who initiate use of a method (not necessarily for the first time) and who use it perfectly (both consistently and correctly). The percentage who experience an accidental pregnancy during the first year if they do not stop use for any reason.
- 3 Among couples attempting to avoid pregnancy, the percentage who continue to use a method for one year.
- 4 The percents becoming pregnant in columns (2) and (3) are based on data from populations where contraception is not used and from women who cease using contraception in order to become pregnant. Among such populations, about 89% become pregnant within one year. This estimate was lowered slightly (to 85%) to represent the percentage who would become pregnant within one year among women now relying on reversible methods of contraception if they abandoned contraception altogether.
- 5 Foams, creams, gels vaginal suppositories, and vaginal film.
- 6 Cervical mucus (ovulation) method supplemented by calendar in the pre-ovulatory and basal body temperature in the post-ovulatory phases.
- 7 With spermicidal cream or jelly.
- 8 Without spermicides.
- 9 The treatment schedule is one dose within 72 hours after unprotected intercourse, and a second dose 12 hours after the first dose. The Food and Drug Administration has declared the following brands of oral contraceptives to be safe and effective for emergency contraception: Ovral (1 dose is 2 white pills), Alesse (1 dose is 5 pink pills), Nordette or Levlen (1 dose is 2 light-orange pills), Lo/Ovral (1 dose is 4 white pills), Triphasil or Tri-Levlen (1 dose is 4 yellow pills).
- 10 However, to maintain effective protection against pregnancy, another method of contraception must be used as soon as menstruation resumes, the frequency or duration of breastfeeds is reduced, bottle feeds are introduced, or the baby reaches six months of age.

Oral Contraceptive Clinical Trial

In the primary contraceptive efficacy study of YAZ (3 mg DRSP/0.02 mg EE) of up to 1 year duration, 1,027 subjects were enrolled and completed 11,480 28-day cycles of use. The age range was 17 to 36 years. The racial demographic was: 87.8% Caucasian, 4.6% Hispanic, 4.3% Black, 1.2% Asian, and 2.1% other. Women with a BMI greater than 35 were excluded from the trial. The pregnancy rate (Pearl Index) was 1.41 per 100 woman-years of use based on 12 pregnancies that occurred after the onset of treatment and within 14 days after the last dose of YAZ in women 35 years of age or younger during cycles in which no other form of contraception was used.

Premenstrual Dysphoric Disorder Clinical Trials

Two multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled studies were conducted to evaluate the effectiveness of YAZ in treating the symptoms of PMDD. Women aged 18-42 who met DSM-IV criteria for PMDD, confirmed by prospective daily ratings of their symptoms, were enrolled. Both studies measured the treatment effect of YAZ using the Daily Record of Severity of Problems scale, a patient-rated instrument that assesses the symptoms that constitute the DSM-IV diagnostic criteria. The primary study was a parallel group design that included

384 evaluable reproductive-aged women with PMDD who were randomly assigned to receive YAZ or placebo treatment for 3 menstrual cycles. The supportive study, a crossover design, was terminated prematurely prior to achieving recruitment goals due to enrollment difficulties. A total of 64 women of reproductive age with PMDD were treated initially with YAZ or placebo for up to 3 cycles followed by a washout cycle and then crossed over to the alternate medication for 3 cycles.

Efficacy was assessed in both studies by the change from baseline during treatment using a scoring system based on the first 21 items of the Daily Record of Severity of Problems. Each of the 21 items was rated on a scale from 1 (not at all) to 6 (extreme); thus a maximum score of 126 was possible. In both trials, women who received YAZ had statistically significantly greater improvement in their Daily Record of Severity of Problems scores. In the primary study, the average decrease (improvement) from baseline was 37.5 points in women taking YAZ, compared to 30 points in women taking placebo.

Acne Clinical Trials

In two multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled studies, 889 subjects, ages 14 to 45 years, with moderate acne received YAZ or placebo for six 28 day cycles. The primary efficacy endpoints were the percent change in inflammatory lesions, non-inflammatory lesions, total lesions, and the percentage of subjects with a “clear” or “almost clear” rating on the Investigator’s Static Global Assessment (ISGA) scale on day 15 of cycle 6, as presented in Table III:

Table III: Efficacy Results for Acne Trials*

	Study 1		Study 2	
	YAZ N=228	Placebo N=230	YAZ N=218	Placebo N=213
ISGA Success Rate	35 (15%)	10 (4%)	46 (21%)	19 (9%)
Inflammatory Lesions				
Mean Baseline Count	33	33	32	32
Mean Absolute (%) Reduction	15 (48%)	11 (32%)	16 (51%)	11 (34%)
Non-inflammatory Lesions				
Mean Baseline Count	47	47	44	44
Mean Absolute (%) Reduction	18 (39%)	10 (18%)	17 (42%)	11 (26%)
Total lesions				
Mean Baseline Count	80	80	76	76
Mean Absolute (%) reduction	33 (42%)	21 (25%)	33 (46%)	22 (31%)

* Evaluated at day 15 of cycle 6, last observation carried forward for the Intent to treat population

CONTRAINDICATIONS

YAZ should not be used in women who have the following:

- Renal insufficiency
- Hepatic dysfunction
- Adrenal Insufficiency
- Thrombophlebitis or thromboembolic disorders
- A past history of deep-vein thrombophlebitis or thromboembolic disorders
- Cerebral-vascular or coronary-artery disease (current or history)
- Valvular heart disease with thrombogenic complications
- Severe hypertension
- Diabetes with vascular involvement
- Headaches with focal neurological symptoms
- Major surgery with prolonged immobilization
- Known or suspected carcinoma of the breast
- Carcinoma of the endometrium or other known or suspected estrogen-dependent neoplasia
- Undiagnosed abnormal genital bleeding
- Cholestatic jaundice of pregnancy or jaundice with prior Pill use
- Known or suspected pregnancy
- Liver tumor (benign or malignant) or active liver disease
- Heavy smoking (≥ 15 cigarettes per day) and over age 35
- Hypersensitivity to any component of this product

WARNINGS

Cigarette smoking increases the risk of serious cardiovascular side effects from oral contraceptive use. This risk increases with age and with heavy smoking (15 or more cigarettes per day) and is quite marked in women over 35 years of age. Women who use oral contraceptives should be strongly advised not to smoke.

YAZ contains 3 mg of the progestin drospirenone that has antimineralocorticoid activity, including the potential for hyperkalemia in high-risk patients, comparable to a 25 mg dose of spironolactone. YAZ should not be used in patients with conditions that predispose to hyperkalemia (i.e. renal insufficiency, hepatic dysfunction and adrenal insufficiency). Women receiving daily, long-term treatment for chronic conditions or diseases with medications that may increase serum potassium should have their serum potassium level checked during the first treatment cycle. Medications that may increase serum potassium include ACE inhibitors, angiotensin – II receptor antagonists, potassium-sparing diuretics, potassium supplementation, heparin, aldosterone antagonists, and NSAIDs.

The use of oral contraceptives is associated with increased risks of several serious conditions including venous and arterial thrombotic and thromboembolic events (such as myocardial infarction, thromboembolism, stroke), hepatic neoplasia, gallbladder disease, and hypertension. The risk of serious morbidity or mortality is very small in healthy women without underlying risk factors. The risk of morbidity and mortality increases significantly in the presence of other underlying risk factors such as hypertension, hyperlipidemias, obesity and diabetes.

Practitioners prescribing oral contraceptives should be familiar with the following information relating to these risks.

The information contained in this package insert is based principally on studies carried out in patients who used oral contraceptives with higher formulations of estrogens and progestogens than those in common use today. The effect of long-term use of the oral contraceptives with lower formulations of both estrogens and progestogens remains to be determined.

Throughout this labeling, epidemiologic studies reported are of two types: retrospective or case control studies and prospective or cohort studies. Case control studies provide a measure of the relative risk of a disease, namely, a ratio of the incidence of a disease among oral contraceptive users to that among nonusers. The relative risk does not provide information on the actual clinical occurrence of a disease. Cohort studies provide a measure of attributable risk, which is the difference in the incidence of disease between oral contraceptive users and nonusers. The attributable risk does provide information about the actual occurrence of a disease in the population. For further information, the reader is referred to a text on epidemiologic methods.

1. THROMBOEMBOLIC DISORDERS AND OTHER VASCULAR PROBLEMS

a. Myocardial infarction

An increased risk of myocardial infarction has been attributed to oral contraceptive use. This risk is primarily in smokers or women with other underlying risk factors for coronary-artery disease such as hypertension, hypercholesterolemia, morbid obesity, and diabetes. The relative risk of heart attack for current oral contraceptive users has been estimated to be two to six. The risk is very low under the age of 30.

Smoking in combination with oral contraceptive use has been shown to contribute substantially to the incidence of myocardial infarctions in women in their mid-thirties or older with smoking accounting for the majority of excess cases. Mortality rates associated with circulatory disease have been shown to increase substantially in smokers over the age of 35 and nonsmokers over the age of 40 (Table IV) among women who use oral contraceptives.

TABLE IV: CIRCULATORY DISEASE MORTALITY RATES PER 100,000 WOMAN-YEARS BY AGE, SMOKING STATUS AND ORAL CONTRACEPTIVE USE

AGE	EVER-USERS NON-SMOKERS	EVER-USERS SMOKERS	CONTROLS NON-SMOKERS	CONTROL SMOKERS
15-24	0	10.5	0	0
25-34	4.4	14.2	2.7	4.2
35-44	21.5	63.4	6.4	15.2
45+	52.4	206.7	11.4	27.9

(Adapted from P.M. Layde and V. Beral)

Oral contraceptives may compound the effects of well-known risk factors, such as hypertension, diabetes, hyperlipidemias, age and obesity. In particular, some progestogens are known to decrease HDL cholesterol and cause glucose intolerance, while estrogens may create a state of hyperinsulinism. Oral contraceptives have been shown to increase blood pressure among users (see section 9 in **WARNINGS**). Similar effects on risk factors have been associated with an increased risk of heart disease. Oral contraceptives must be used with caution in women with cardiovascular disease risk factors.

b. Thromboembolism

An increased risk of thromboembolic and thrombotic disease associated with the use of oral contraceptives is well established. Case control studies have found the relative risk of users compared to nonusers to be 3 for the first episode of superficial venous thrombosis, 4 to 11 for deep vein thrombosis or pulmonary embolism, and 1.5 to 6 for women with predisposing conditions for venous thromboembolic disease. Cohort studies have shown the relative risk to be somewhat lower, about 3 for new cases and about 4.5 for new cases requiring hospitalization. The risk of thromboembolic disease due to oral contraceptives is not related to length of use and disappears after Pill use is stopped.

A two- to four-fold increase in the relative risk of post-operative thromboembolic complications has been reported with the use of oral contraceptives. The relative risk of venous thrombosis in women who have predisposing conditions is twice that of women without such medical conditions. If feasible, oral contraceptives should be discontinued from at least four weeks prior to and for two weeks after elective surgery of a type associated with an increase in risk of thromboembolism and during and following prolonged immobilization. Since the immediate postpartum period is also associated with an increased risk of thromboembolism, combined oral contraceptives should be started no earlier than four to six weeks after delivery and at that time only in women who elect not to breast feed.

Several studies have investigated the relative risks of thromboembolism in women using a different drospirenone-containing COC (Yasmin, which contains 0.030 mg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone) compared to those in women using COCs containing other progestins. Two prospective cohort studies, both evaluating the risk of venous and arterial thromboembolism and death, were initiated at the time of Yasmin approval.^{1, 2} The first (EURAS) showed the risk of thromboembolism (particularly venous thromboembolism) and death in Yasmin users to be comparable to that of other oral contraceptive preparations, including those containing levonorgestrel (a so-called second generation COC). The second prospective cohort study (Ingenix) also showed a comparable risk of thromboembolism in Yasmin users compared to users of other COCs, including those containing levonorgestrel. In the second study, COC comparator groups were selected based on their having similar characteristics to those being prescribed Yasmin.

Two additional epidemiological studies, one case-control study (van Hylckama Vlieg et al.³) and one retrospective cohort study (Lidegaard et al.⁴) suggested that the risk of venous thromboembolism occurring in Yasmin users was higher than that for users of levonorgestrel-containing COCs and lower than that for users of desogestrel/gestodene-containing COCs (so-called third generation COCs). In the case-control study, however, the number of Yasmin cases was very small (1.2% of all cases) making the risk estimates unreliable. The relative risk for Yasmin users in the retrospective cohort study was greater than that for users of other COC products when considering women who used the products for less than one year. However, these one-year estimates may not be reliable because the analysis may include women of varying risk levels. Among women who used the product for 1 to 4 years, the relative risk was similar for users of Yasmin to that for users of other COC products.

c. Cerebrovascular diseases

Oral contraceptives have been shown to increase both the relative and attributable risks of cerebrovascular events (thrombotic and hemorrhagic strokes), although, in general, the risk is

greatest among older (>35 years), hypertensive women who also smoke. Hypertension was found to be a risk factor, for both users and nonusers, for both types of strokes, while smoking interacted to increase the risk for hemorrhagic strokes.

In a large study, the relative risk of thrombotic strokes has been shown to range from 3 for normotensive users to 14 for users with severe hypertension. The relative risk of hemorrhagic stroke is reported to be 1.2 for nonsmokers who used oral contraceptives, 2.6 for smokers who did not use oral contraceptives, 7.6 for smokers who used oral contraceptives, 1.8 for normotensive users and 25.7 for users with severe hypertension. The attributable risk is also greater in older women. Oral contraceptives also increase the risk for stroke in women with other underlying risk factors such as certain inherited or acquired thrombophilias, hyperlipidemias, and obesity. Women with migraine (particularly migraine with aura) who take combination oral contraceptives may be at an increased risk of stroke.

d. Dose-related risk of vascular disease from oral contraceptives

A positive association has been observed between the amount of estrogen and progestogen in oral contraceptives and the risk of vascular disease. A decline in serum high-density lipoproteins (HDL) has been reported with many progestational agents. A decline in serum high-density lipoproteins has been associated with an increased incidence of ischemic heart disease. Because estrogens increase HDL cholesterol, the net effect of an oral contraceptive depends on a balance achieved between doses of estrogen and progestogen and the nature and absolute amount of progestogen used in the contraceptive. The amount of both hormones should be considered in the choice of an oral contraceptive.

Minimizing exposure to estrogen and progestogen is in keeping with good principles of therapeutics. For any particular estrogen/progestogen combination, the dosage regimen prescribed should be one which contains the least amount of estrogen and progestogen that is compatible with a low failure rate and the needs of the individual patient. New acceptors of oral contraceptive agents should be started on preparations containing the lowest estrogen content that is judged appropriate for the individual patient.

e. Persistence of risk of vascular disease

There are two studies which have shown persistence of risk of vascular disease for ever-users of oral contraceptives. In a study in the United States, the risk of developing myocardial infarction after discontinuing oral contraceptives persists for at least 9 years for women aged 40 to 49 years who had used oral contraceptives for five or more years, but this increased risk was not demonstrated in other age groups. In another study in Great Britain, the risk of developing cerebrovascular disease persisted for at least 6 years after discontinuation of oral contraceptives, although excess risk was very small. However, both studies were performed with oral contraceptive formulations containing 50 micrograms or higher of estrogens.

2. ESTIMATES OF MORTALITY FROM CONTRACEPTIVE USE

One study gathered data from a variety of sources which have estimated the mortality rate associated with different methods of contraception at different ages (Table V). These estimates include the combined risk of death associated with contraceptive methods plus the risk attributable to pregnancy in the event of method failure. Each method of contraception has its specific benefits and risks. The study concluded that with the exception of oral contraceptive

users 35 and older who smoke and 40 and older who do not smoke, mortality associated with all methods of birth control is below that associated with childbirth.

The observation of a possible increase in risk of mortality with age for oral contraceptive users is based on data gathered in the 1970's— but not reported until 1983. However, current clinical practice involves the use of lower estrogen dose formulations combined with careful restriction of oral contraceptive use to women who do not have the various risk factors listed in this labeling.

Because of these changes in practice and, also, because of some limited new data which suggest that the risk of cardiovascular disease with the use of oral contraceptives may now be less than previously observed, the Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee was asked to review the topic in 1989. The Committee concluded that although cardiovascular disease risks may be increased with oral contraceptive use after age 40 in healthy nonsmoking women (even with the newer low-dose formulations), there are greater potential health risks associated with pregnancy in older women and with the alternative surgical and medical procedures which may be necessary if such women do not have access to effective and acceptable means of contraception.

Therefore, the Committee recommended that the benefits of oral contraceptive use by healthy nonsmoking women over 40 may outweigh the possible risks. Of course, women of all ages who take oral contraceptives, should take the lowest possible dose formulation that is effective.

**TABLE V: ANNUAL NUMBER OF BIRTH-RELATED OR METHOD-RELATED
DEATHS ASSOCIATED WITH CONTROL OF FERTILITY PER 100,000
NONSTERILE WOMEN,
BY FERTILITY-CONTROL METHOD ACCORDING TO AGE**

Method of Control and Outcome	15-19 years	20-24 years	25-29 years	30-34 years	35-39 years	40-44 years
No fertility control methods \1\	7	7.4	9.1	14.8	25.7	28.2
Oral contraceptives non-smoker \2\	0.3	0.5	0.9	1.9	13.8	31.6
Oral contraceptives smoker \2\	2.2	3.4	6.6	13.5	51.1	117.2
IUD \2\	0.8	0.8	1	1	1.4	1.4
Condom \1\	1.1	1.6	0.7	0.2	0.3	0.4
Diaphragm/ spermicide \1\	1.9	1.2	1.2	1.3	2.2	2.8
Periodic abstinence \1\	2.5	1.6	1.6	1.7	2.9	3.6

\1\ Deaths are birth-related

\2\ Deaths are method-related

Adapted from H.W. Ory, Family Planning Perspectives, 15:57-63, 1983.

3. CARCINOMA OF THE REPRODUCTIVE ORGANS AND BREASTS

Numerous epidemiological studies have been performed on the incidence of breast, endometrial, ovarian and cervical cancer in women using oral contraceptives.

Although the risk of having breast cancer diagnosed may be slightly increased among current and recent users of combined oral contraceptives (RR=1.24), this excess risk decreases over time after combination oral contraceptive discontinuation and by 10 years after cessation the increased risk disappears. The risk does not increase with duration of use and no consistent relationships have been found with dose or type of steroid. The patterns of risk are also similar regardless of a woman's reproductive history or her family breast cancer history. The subgroup for whom risk has been found to be significantly elevated is women who first used oral contraceptives before age 20, but because breast cancer is so rare at these young ages, the number of cases attributable to this early oral contraceptive use is extremely small.

Breast cancers diagnosed in current or previous OC users tend to be less clinically advanced than in never users.

Women who currently have or have had breast cancer should not use oral contraceptives because breast cancer is a hormonally-sensitive tumor.

Some studies suggest that oral contraceptive use has been associated with an increase in the risk of cervical intraepithelial neoplasia in some populations of women. However, there continues to be controversy about the extent to which such findings may be due to differences in sexual behavior and other factors.

In spite of many studies of the relationship between oral contraceptive use and breast and cervical cancers, a cause-and-effect relationship has not been established.

4. HEPATIC NEOPLASIA

Benign hepatic adenomas are associated with oral contraceptive use, although the incidence of benign tumors is rare in the United States. Indirect calculations have estimated the attributable risk to be in the range of 3.3 cases/100,000 for users, a risk that increases after four or more years of use. Rupture of rare, benign, hepatic adenomas may cause death through intra-abdominal hemorrhage.

Studies from Britain have shown an increased risk of developing hepatocellular carcinoma in long-term (>8 years) oral contraceptive users. However, these cancers are extremely rare in the U.S. and the attributable risk (the excess incidence) of liver cancers in oral contraceptive users approaches less than one per million users.

5. OCULAR LESIONS

There have been clinical case reports of retinal thrombosis associated with the use of oral contraceptives, which may lead to partial or complete loss of vision. Oral contraceptives should be discontinued if there is unexplained partial or complete loss of vision; onset of proptosis or diplopia; papilledema; or retinal vascular lesions. Appropriate diagnostic and therapeutic measures should be undertaken immediately.

6. ORAL CONTRACEPTIVE USE BEFORE OR DURING EARLY PREGNANCY

Extensive epidemiological studies have revealed no increased risk of birth defects in women who have used oral contraceptives prior to pregnancy. Studies also do not suggest a teratogenic

effect, particularly in so far as cardiac anomalies and limb-reduction defects are concerned, when taken inadvertently during early pregnancy.

The administration of oral contraceptives to induce withdrawal bleeding should not be used as a test for pregnancy. Oral contraceptives should not be used during pregnancy to treat threatened or habitual abortion. (see **CONTRAINDICATIONS**)

It is recommended that for any patient who has missed two consecutive periods, pregnancy should be ruled out. If the patient has not adhered to the prescribed dosing schedule, the possibility of pregnancy should be considered at the time of the first missed period. Oral contraceptive use should be discontinued if pregnancy is confirmed.

7. GALLBLADDER DISEASE

Earlier studies have reported an increased lifetime relative risk of gallbladder surgery in users of oral contraceptives and estrogens. More recent studies, however, have shown that the relative risk of developing gallbladder disease among oral contraceptive users may be minimal. The recent findings of minimal risk may be related to the use of oral contraceptive formulations containing lower hormonal doses of estrogens and progestogens.

8. CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLIC EFFECTS

Oral contraceptives have been shown to cause glucose intolerance in a significant percentage of users. Oral contraceptives containing greater than 75 micrograms of estrogens cause hyperinsulinism, while lower doses of estrogen cause less glucose intolerance. Progestogens increase insulin secretion and create insulin resistance, this effect varying with different progestational agents. However, in the nondiabetic woman, oral contraceptives appear to have no effect on fasting blood glucose. Because of these demonstrated effects, prediabetic and diabetic women should be carefully observed while taking oral contraceptives.

A small proportion of women will have persistent hypertriglyceridemia while on the Pill. As discussed earlier (see **WARNINGS** 1a. and 1d.), changes in serum triglycerides and lipoprotein levels have been reported in oral contraceptive users.

9. ELEVATED BLOOD PRESSURE

Women with severe hypertension should not be started on hormonal contraceptives (see **CONTRAINDICATIONS**).

An increase in blood pressure has been reported in women taking oral contraceptives and this increase is more likely in older oral contraceptive users and with continued use. Data from the Royal College of General Practitioners and subsequent randomized trials have shown that the incidence of hypertension increases with increasing concentrations of progestogens.

Women with a history of hypertension or hypertension-related diseases, or renal disease should be encouraged to use another method of contraception. If women with hypertension elect to use oral contraceptives, they should be monitored closely, and if significant elevation of blood pressure occurs, oral contraceptives should be discontinued. For most women, elevated blood pressure will return to normal after stopping oral contraceptives and there is no difference in the occurrence of hypertension among ever- and never-users.

10. HEADACHE

The onset or exacerbation of migraine or development of headache with a new pattern which is recurrent, persistent or severe requires discontinuation of oral contraceptives and evaluation of the cause.

11. BLEEDING IRREGULARITIES

Breakthrough bleeding and spotting are sometimes encountered in patients on oral contraceptives, especially during the first three months of use. Nonhormonal causes should be considered and adequate diagnostic measures taken to rule out malignancy or pregnancy in the event of breakthrough bleeding, as in the case of any abnormal vaginal bleeding. If pathology has been excluded, time or a change to another formulation may solve the problem. In the event of amenorrhea, pregnancy should be ruled out.

Some women may encounter post-pill amenorrhea or oligomenorrhea, especially when such a condition was pre-existent.

PRECAUTIONS

1. GENERAL

Patients should be counseled that this product does not protect against HIV infection (AIDS) and other sexually transmitted diseases.

2. PHYSICAL EXAMINATION AND FOLLOW-UP

A periodic personal and family medical history and complete physical examination are appropriate for all women, including women using oral contraceptives. The physical examination, however, may be deferred until after initiation of oral contraceptives if requested by the woman and judged appropriate by the clinician. The physical examination should include special reference to blood pressure, breasts, abdomen and pelvic organs, including cervical cytology and relevant laboratory tests. In case of undiagnosed, persistent or recurrent abnormal vaginal bleeding, appropriate measures should be conducted to rule out malignancy. Women with a strong family history of breast cancer or who have breast nodules should be monitored with particular care.

3. LIPID DISORDERS

Women who are being treated for hyperlipidemias should be followed closely if they elect to use oral contraceptives. Some progestogens may elevate LDL levels and may render the control of hyperlipidemias more difficult. (See **WARNINGS** 1.d.)

In patients with familial defects of lipoprotein metabolism receiving estrogen-containing preparations, there have been case reports of significant elevations of plasma triglycerides leading to pancreatitis.

4. LIVER FUNCTION

If jaundice develops in any woman receiving oral contraceptives, the medication should be discontinued. Steroid hormones may be poorly metabolized in patients with impaired liver function.

5. FLUID RETENTION

Oral contraceptives may cause some degree of fluid retention. They should be prescribed with caution, and only with careful monitoring, in patients with conditions which might be aggravated by fluid retention.

6. EMOTIONAL DISORDERS

Women with a history of depression should be carefully observed and the drug discontinued if depression recurs to a serious degree.

Patients becoming significantly depressed while taking oral contraceptives should stop the medication and use an alternate method of contraception in an attempt to determine whether the symptom is drug related.

7. CONTACT LENSES

Contact-lens wearers who develop visual changes or changes in lens tolerance should be assessed by an ophthalmologist.

8. DRUG INTERACTIONS

Effects of Other Drugs on Combined Hormonal Contraceptives

Rifampin: Metabolism of ethinyl estradiol and some progestins (e.g., norethindrone) is increased by rifampin. A reduction in contraceptive effectiveness and an increase in menstrual irregularities have been associated with concomitant use of rifampin.

Minocycline: Minocycline-related changes in estradiol, progesterone, FSH and LH plasma levels, breakthrough bleeding, or contraceptive failure cannot be ruled out.

Anticonvulsants: Anticonvulsants such as phenobarbital, phenytoin, and carbamazepine have been shown to increase the metabolism of ethinyl estradiol and/or some progestins, which could result in a reduction of contraceptive effectiveness.

Antibiotics: Pregnancy while taking combined hormonal contraceptives has been reported when the combined hormonal contraceptives were administered with antimicrobials such as ampicillin, tetracycline, and griseofulvin. However, clinical pharmacokinetic studies have not demonstrated any consistent effects of antibiotics (other than rifampin—see above) on plasma concentrations of synthetic steroids. See also separate discussion on minocycline (above).

Atorvastatin: Coadministration of atorvastatin and an oral contraceptive increased AUC values for norethindrone and ethinyl estradiol by approximately 30% and 20%, respectively.

St. John's Wort: Herbal products containing St. John's Wort (*hypericum perforatum*) may induce hepatic enzymes (cytochrome P450) and p-glycoprotein transporter and may reduce the effectiveness of oral contraceptives and emergency contraceptive pills. This may also result in breakthrough bleeding.

Other: Ascorbic acid and acetaminophen may increase plasma concentrations of some synthetic estrogens, possibly by inhibition of conjugation.

Effects of Drospirenone on Other Drugs

Metabolic Interactions

Metabolism of DRSP and potential effects of DRSP on hepatic cytochrome P450 (CYP) enzymes have been investigated in *in vitro* and *in vivo* studies (see Metabolism). In *in vitro* studies DRSP did not affect turnover of model substrates of CYP1A2 and CYP2D6, but had an inhibitory influence on the turnover of model substrates of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 with CYP2C19 being the most sensitive enzyme. The potential effect of DRSP on CYP2C19 activity was investigated in a clinical pharmacokinetic study using omeprazole as a marker substrate. In the study with 24 postmenopausal women [including 12 women with homozygous (wild type) CYP2C19 genotype and 12 women with heterozygous CYP2C19 genotype] the daily oral administration of 3 mg DRSP for 14 days did not affect the oral clearance of omeprazole (40 mg, single oral dose) and the CYP2C19 product 5-hydroxy omeprazole. Furthermore, no significant effect of DRSP on the systemic clearance of the CYP3A4 product omeprazole sulfone was found. These results demonstrate that DRSP did not inhibit CYP2C19 and CYP3A4 *in vivo*.

Two additional clinical drug-drug interaction studies using simvastatin and midazolam as marker substrates for CYP3A4 were each performed in 24 healthy postmenopausal women. The results of these studies demonstrated that pharmacokinetics of the CYP3A4 substrates were not influenced by steady state DRSP concentrations achieved after administration of 3 mg DRSP/day.

Interactions with Drugs that Have the Potential to Increase Serum Potassium

There is a potential for an increase in serum potassium in women taking YAZ with other drugs (see **BOLDED WARNING**). Of note, occasional or chronic use of NSAID medication was not restricted in any of the clinical trials with YAZ.

A drug-drug interaction study of DRSP 3 mg/estradiol (E2) 1 mg versus placebo was performed in 24 mildly hypertensive postmenopausal women taking enalapril maleate 10 mg twice daily. Potassium levels were obtained every other day for a total of 2 weeks in all subjects. Mean serum potassium levels in the DRSP/E2 treatment group relative to baseline were 0.22 mEq/L higher than those in the placebo group. Serum potassium concentrations also were measured at multiple timepoints over 24 hours at baseline and on Day 14. On Day 14, the ratios for serum potassium C_{max} and AUC in the DRSP/E2 group to those in the placebo group were 0.955 (90% CI: 0.914, 0.999) and 1.01 (90% CI: 0.944, 1.08), respectively. No patient in either treatment group developed hyperkalemia (serum potassium concentrations >5.5 mEq/L).

Effects of Combined Hormonal Contraceptives on Other Drugs

Combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol may inhibit the metabolism of other compounds. Increased plasma concentrations of cyclosporine, prednisolone, and theophylline have been reported with concomitant administration of oral contraceptives. In addition, oral contraceptives may induce the conjugation of other compounds. Decreased plasma concentrations of acetaminophen and increased clearance on temazepam, salicylic acid, morphine, and clofibric acid have been noted when these drugs were administered with oral contraceptives.

9. INTERACTIONS WITH LABORATORY TESTS

Certain endocrine- and liver-function tests and blood components may be affected by oral contraceptives:

- a. Increased prothrombin and factors VII, VIII, IX and X; decreased antithrombin 3; increased norepinephrine-induced platelet aggregability.
- b. Increased thyroid-binding globulin (TBG) leading to increased circulating total thyroid hormone, as measured by protein-bound iodine (PBI), T₄ by column or by radioimmunoassay. Free T₃ resin uptake is decreased, reflecting the elevated TBG, free T₄ concentration is unaltered.
- c. Other binding proteins may be elevated in serum.
- d. Sex-hormone-binding globulins are increased and result in elevated levels of total circulating sex steroids and corticoids; however, free or biologically active levels remain unchanged.
- e. Triglycerides may be increased.
- f. Glucose tolerance may be decreased.
- g. Serum folate levels may be depressed by oral contraceptive therapy. This may be of clinical significance if a woman becomes pregnant shortly after discontinuing oral contraceptives.

10. CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, IMPAIRMENT OF FERTILITY

In a 24 month oral carcinogenicity study in mice dosed with 10 mg/kg/day drospirenone alone or 1 + 0.01, 3 + 0.03 and 10 + 0.1 mg/kg/day of drospirenone and ethinyl estradiol, 0.1 to 2 times the exposure (AUC of drospirenone) of women taking a contraceptive dose, there was an increase in carcinomas of the hardyian gland in the group that received the high dose of drospirenone alone. In a similar study in rats given 10 mg/kg/day drospirenone alone or 0.3 + 0.003, 3 + 0.03 and 10 + 0.1 mg/kg/day drospirenone and ethinyl estradiol, 0.8 to 10 times the exposure of women taking a contraceptive dose, there was an increased incidence of benign and total (benign and malignant) adrenal gland pheochromocytomas in the group receiving the high dose of drospirenone. Drospirenone was not mutagenic in a number of *in vitro* (Ames, Chinese Hamster Lung gene mutation and chromosomal damage in human lymphocytes) and *in vivo* (mouse micronucleus) genotoxicity tests. Drospirenone increased unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes and formed adducts with rodent liver DNA but not with human liver DNA. (See **WARNINGS**.)

11. PREGNANCY

Pregnancy category X. (See **CONTRAINDICATIONS** and **WARNINGS**)

Estrogens and progestins should not be used during pregnancy. Fourteen pregnancies that occurred during exposure with 3 mg DRSP/0.03 mg EE tablets *in utero* (none with more than a single cycle of exposure) have been identified. One infant was born with esophageal atresia. A causal association with the 3 mg DRSP/0.03 mg EE tablet is unknown.

Twelve pregnancies that occurred with YAZ exposure *in utero* (none with more than a single cycle of exposure) have been identified. There were no known cases of congenital anomalies.

A teratology study in pregnant rats given drospirenone orally at doses of 5, 15 and 45 mg/kg/day, 6 to 50 times the human exposure based on AUC of drospirenone, resulted in an increased number of fetuses with delayed ossification of bones of the feet in the two higher doses. A similar study in rabbits dosed orally with 1, 30 and 100 mg/kg/day drospirenone, 2 to 27 times the human exposure, resulted in an increase in fetal loss and retardation of fetal

development (delayed ossification of small bones, multiple fusions of ribs) at the high dose only. When drospirenone was administered with ethinyl estradiol (100:1) during late pregnancy (the period of genital development) at doses of 5, 15 and 45 mg/kg, there was a dose dependent increase in feminization of male rat fetuses. In a study in 36 cynomolgous monkeys, no teratogenic or feminization effects were observed with orally administered drospirenone and ethinyl estradiol (100:1) at doses up to 10 mg/kg/day drospirenone, 30 times the human exposure.

12. NURSING MOTHERS

Small amounts of oral contraceptive steroids have been identified in the milk of nursing mothers, and a few adverse effects on the child have been reported, including jaundice and breast enlargement. In addition, oral contraceptives given in the postpartum period may interfere with lactation by decreasing the quantity and quality of breast milk. If possible, the nursing mother should be advised not to use oral contraceptives but to use other forms of contraception until she has completely weaned her child.

After oral administration of 3 mg DRSP/0.03 mg EE tablets about 0.02% of the drospirenone dose was excreted into the breast milk of postpartum women within 24 hours. This results in a maximal daily dose of about 3 mcg drospirenone in an infant.

13. PEDIATRIC USAGE

Safety and efficacy of YAZ has been established in women of reproductive age. Safety and efficacy are expected to be the same for postpubertal adolescents under the age of 16 and for users 16 years and older. Use of this product before menarche is not indicated.

INFORMATION FOR THE PATIENT

See "Patient Labeling" printed below.

ADVERSE REACTIONS

An increased risk of the following serious adverse reactions has been associated with the use of oral contraceptives (see **WARNINGS**).

- Thrombophlebitis
- Arterial thromboembolism
- Pulmonary embolism
- Myocardial infarction
- Cerebral hemorrhage
- Cerebral thrombosis
- Hypertension
- Gallbladder disease
- Hepatic adenomas or benign liver tumors

There is evidence of an association between the following conditions and the use of oral contraceptives:

- Mesenteric thrombosis
- Retinal thrombosis

The following adverse reactions have been reported in patients receiving oral contraceptives and are believed to be drug-related:

- Nausea
- Vomiting
- Gastrointestinal symptoms (such as abdominal cramps and bloating)
- Breakthrough bleeding
- Spotting
- Change in menstrual flow
- Amenorrhea
- Temporary infertility after discontinuation of treatment
- Edema
- Melasma which may persist
- Breast changes: tenderness, enlargement, secretion
- Change in weight or appetite (increase or decrease)
- Change in cervical ectropion and secretion
- Possible diminution in lactation when given immediately postpartum
- Cholestatic jaundice
- Migraine
- Rash (allergic)
- Mood changes, including depression
- Reduced tolerance to carbohydrates
- Vaginitis, including candidiasis
- Change in corneal curvature (steepening)
- Intolerance to contact lenses
- Decrease in serum folate levels
- Exacerbation of systemic lupus erythematosus
- Exacerbation of porphyria
- Exacerbation of chorea
- Aggravation of varicose veins
- Anaphylactic/anaphylactoid reactions, including urticaria, angioedema, and severe reactions with respiratory and circulatory symptoms

The following adverse reactions have been reported in users of oral contraceptives and a causal association has been neither confirmed nor refuted:

- Acne
- Budd-Chiari syndrome
- Cataracts
- Changes in libido
- Colitis
- Cystitis-like syndrome
- Dizziness
- Dysmenorrhea
- Erythema multiforme
- Erythema nodosum

- Headache
- Hemolytic uremic syndrome
- Hemorrhagic eruption
- Hirsutism
- Impaired renal function
- Loss of scalp hair
- Nervousness
- Optic neuritis, which may lead to partial or complete loss of vision
- Pancreatitis
- Premenstrual syndrome

The most frequent (> 1%) treatment-emergent adverse events, listed in descending order, reported with the use of YAZ in the contraception clinical trials, which may or not be drug related, included: upper respiratory infection, headache, breast pain, vaginal moniliasis, leukorrhea, diarrhea, nausea, vomiting, vaginitis, abdominal pain, flu syndrome, dysmenorrhea, moniliasis, allergic reaction, urinary tract infection, accidental injury, cystitis, tooth disorder, sore throat, infection, fever, surgery, sinusitis, back pain, emotional lability, migraine, suspicious Papanicolaou smear, dyspepsia, rhinitis, acne, gastroenteritis, bronchitis, pharyngitis, skin disorder, intermenstrual bleeding, decreased libido, weight gain, pain, depression, increased cough, dizziness, menstrual disorder, pain in extremity, pelvic pain, and asthenia.

The most frequent (> 1%) treatment-emergent adverse events, listed in descending order, reported with the use of YAZ in the PMDD clinical trials, which may or not be drug related, included: intermenstrual bleeding, headache, nausea, breast pain, upper respiratory infection, asthenia, abdominal pain, decreased libido, emotional lability, suspicious Papanicolaou smear, nervousness, menorrhagia, pain in extremity, depression, menstrual disorder, migraine, sinusitis, weight gain, vaginal moniliasis, vaginitis, hyperlipidemia, back pain, diarrhea, increased appetite, enlarged abdomen, accidental injury, acne, dysmenorrhea, and urinary tract infection.

The most frequent (> 1%) treatment-emergent adverse events, listed in descending order, reported with the use of YAZ in the acne clinical trials, which may or not be drug related, included: upper respiratory infection, metrorrhagia, headache, suspicious Papanicolaou smear, nausea, sinusitis, vaginal moniliasis, flu syndrome, menorrhagia, depression, emotional lability, abdominal pain, gastroenteritis, urinary tract infection, tooth disorder, infection, vomiting, pharyngitis, breast pain, dysmenorrhea, menstrual disorder, accidental injury, asthenia, sore throat, weight gain, arthralgia, bronchitis, rhinitis, amenorrhea, and urine abnormality.

OVERDOSAGE

Serious ill effects have not been reported following acute ingestion of large doses of other oral contraceptives by young children. Overdosage may cause nausea, and withdrawal bleeding may occur in females. Drospirenone, however, is a spironolactone analogue which has antimineralocorticoid properties. Serum concentration of potassium and sodium, and evidence of metabolic acidosis, should be monitored in cases of overdose.

NON-CONTRACEPTIVE HEALTH BENEFITS

The following non-contraceptive health benefits related to the use of oral contraceptives are supported by epidemiological studies which largely utilized oral contraceptive formulations containing doses exceeding 0.035 mg of ethinyl estradiol or 0.05 mg mestranol.

Effects on menses:

- increased menstrual cycle regularity
- decreased blood loss and decreased incidence of iron-deficiency anemia
- decreased incidence of dysmenorrhea

Effects related to inhibition of ovulation:

- decreased incidence of functional ovarian cysts
- decreased incidence of ectopic pregnancies

Effects from long-term use:

- decreased incidence of fibroadenomas and fibrocystic disease of the breast
- decreased incidence of acute pelvic inflammatory disease
- decreased incidence of endometrial cancer
- decreased incidence of ovarian cancer

DOSAGE AND ADMINISTRATION

ORAL CONTRACEPTION and PMDD

To achieve maximum contraceptive and PMDD effectiveness, YAZ (drospirenone and ethinyl estradiol) must be taken exactly as directed at intervals not exceeding 24 hours.

YAZ consists of 24 light pink active tablets of a monophasic combined hormonal preparation plus 4 inert white tablets. The dosage of YAZ is one light pink tablet daily for 24 consecutive days followed by 4 white inert tablets per menstrual cycle. A patient should begin to take YAZ either on the first day of her menstrual period (Day 1 Start) or on the first Sunday after the onset of her menstrual period (Sunday Start).

Day 1 Start. During the first cycle of YAZ use, the patient should be instructed to take one light pink YAZ daily, beginning on Day one (1) of her menstrual cycle. (The first day of menstruation is Day one.) She should take one light pink YAZ daily for 24 consecutive days, followed by one white inert tablet daily on menstrual cycle days 25 through 28. It is recommended that YAZ be taken at the same time each day, preferably after the evening meal or at bedtime. YAZ can be taken without regard to meals. If YAZ is first taken later than the first day of the menstrual cycle, YAZ should not be considered effective as a contraceptive until after the first 7 consecutive days of product administration. The possibility of ovulation and conception prior to initiation of medication should be considered.

Sunday Start. During the first cycle of YAZ use, the patient should be instructed to take one light pink YAZ daily, beginning on the first Sunday after the onset of her menstrual period. She should take one light pink YAZ daily for 24 consecutive days, followed by one white inert tablet daily on menstrual cycle days 25 through 28. It is recommended that YAZ be taken at the same time each day, preferably after the evening meal or at bedtime. YAZ can be taken without regard to meals. YAZ should not be considered effective as a contraceptive until after the first 7

consecutive days of product administration. The possibility of ovulation and conception prior to initiation of medication should be considered.

The patient should begin her next and all subsequent 28-day regimens of YAZ on the same day of the week that she began her first regimen, following the same schedule. She should begin taking her light pink tablets on the next day after ingestion of the last white tablet, regardless of whether or not a menstrual period has occurred or is still in progress. Anytime a subsequent cycle of YAZ is started later than the day following administration of the last white tablet, the patient should use another method of contraception until she has taken a light pink YAZ daily for seven consecutive days.

When switching from another oral contraceptive, YAZ should be started on the same day that a new pack of the previous oral contraceptive would have been started.

Withdrawal bleeding usually occurs within 3 days following the last light pink tablet. If spotting or breakthrough bleeding occurs while taking YAZ, the patient should be instructed to continue taking her YAZ as instructed and by the regimen described above. She should be instructed that this type of bleeding is usually transient and without significance; however, if the bleeding is persistent or prolonged, the patient should be advised to consult her physician.

Although the occurrence of pregnancy is low if YAZ is taken according to directions, if withdrawal bleeding does not occur, the possibility of pregnancy must be considered. If the patient has not adhered to the prescribed dosing schedule (missed one or more active tablets or started taking them on a day later than she should have), the possibility of pregnancy should be considered at the time of the first missed period and appropriate diagnostic measures taken. If the patient has adhered to the prescribed regimen and misses two consecutive periods, pregnancy should be ruled out. Hormonal contraceptives should be discontinued if pregnancy is confirmed.

The risk of pregnancy increases with each active light pink tablet missed. For additional patient instructions regarding missed pills, see the "**WHAT TO DO IF YOU MISS PILLS**" section in the **DETAILED PATIENT LABELING** which follows. If breakthrough bleeding occurs following missed tablets, it will usually be transient and of no consequence. If the patient misses one or more white tablets, she should still be protected against pregnancy provided she begins taking light pink tablets again on the proper day.

In the nonlactating mother, YAZ may be initiated 4-6 weeks postpartum, for contraception. When the tablets are administered in the postpartum period, the increased risk of thromboembolic disease associated with the postpartum period must be considered. (See **CONTRAINDICATIONS**, **WARNINGS**, and **PRECAUTIONS** concerning thromboembolic disease.)

ACNE

The timing and initiation of dosing with YAZ in women with acne should follow the guideline for use of YAZ as an oral contraceptive. The 28-day dosage regimen for YAZ for treating facial acne consists of one active tablet daily for 24 consecutive days followed by one inert tablet daily for 4 days. After 28 tablets are taken, a new course is started the next day.

HOW SUPPLIED

YAZ (drospirenone and ethinyl estradiol) Tablets are available in packages of 3 BLISTER packs (NDC 50419-405-03).

Each pack contains 24 active light pink round, unscored, film-coated tablets debossed with a “DS” in a regular hexagon on one side, each containing 3 mg drospirenone and 0.02 mg ethinyl estradiol, and 4 inert white round, unscored, film-coated tablets debossed with a “DP” in a regular hexagon on one side.

Store at 25° C (77° F); excursions permitted to 15–30° C (59–86° F) [See USP Controlled Room Temperature].

REFERENCES

1. Dinger JC, Heinemann LAJ, et al: The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European active surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-354.
2. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al: Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstetrics & Gynecology* 2007;110(3):587-593.
3. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
4. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, et al: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.

Manufactured for: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Manufactured in: Germany



Manufactured by:

**Bayer HealthCare
Pharmaceuticals**

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Wayne, NJ 07470

Manufactured in Germany

© 2010, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. All Rights Reserved.
67004 US

April 2010

(ドロスピレノン及びエチニルエストラジオール) 錠

医師向け

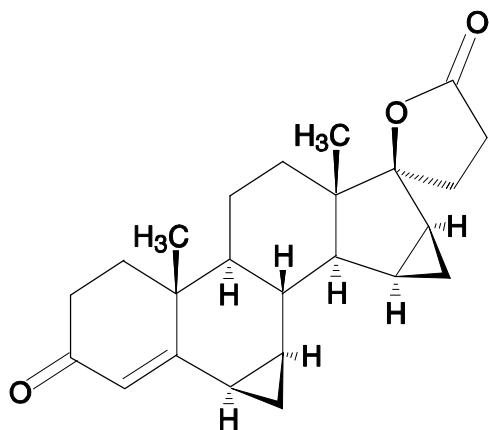
処方せん医薬品

本品には HIV 感染（AIDS）及びその他の性感染症を予防する効果がないことを患者に忠告すること。

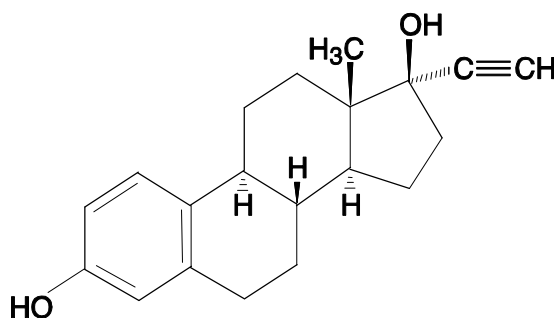
組成・性状

YAZ[®]は、1 錠あたりドロスピレノン 3mg とベータデクス包接化合物（分子包接体）として安定化させたエチニルエストラジオール 0.02mg を含有する実薬フィルムコーティング錠 24 錠と不活性のフィルムコーティング錠 4 錠からなる経口避妊薬である。その他の成分は、乳糖水和物 NF、トウモロコシデンプン NF、ステアリン酸マグネシウム NF、ヒプロメロース USP、タルク USP、酸化チタン USP、三二酸化鉄 NF である。不活性のフィルムコーティング錠の成分は、乳糖水和物 NF、トウモロコシデンプン NF、ポビドン 25000 USP、ステアリン酸マグネシウム NF、ヒプロメロース USP、タルク USP、酸化チタン USP である。〔USP：米国薬局方、NF：National Formulary、国民医薬品集（米国）〕

ドロスピレノン（6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 15S, 16S, 17S）-1, 3', 4', 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 15a, 16-hexadecahydro-10, 13-dimethylspiro-[17H-dicyclopropa-[6, 7:15, 16]cyclopenta[a]phenanthrene-17, 2' (5H)-furan]-3, 5' (2H)-dione）は、分子量 366.5、分子式 $C_{24}H_{30}O_3$ の合成黄体ホルモンである。エチニルエストラジオール（19-nor-17 α -pregna 1, 3, 5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol）は、分子量 296.4、分子式 $C_{20}H_{24}O_2$ の合成卵胞ホルモンである。構造式は以下のとおりである。



ドロスピレノン



エチニルエストラジオール

臨床薬理作用

薬力学的作用

経口避妊

配合経口避妊薬（COC）はゴナドトロピンを抑制することによって作用する。その主な作用機序は排卵抑制であるが、他に頸管粘液の変化（精子が子宮に進入しにくくする）や子宮内膜の変化（着床しにくくする）などもある。

ドロスピレノンは抗ミネラルコルチコイド作用を有するスピロノラクトン類似化合物である。動物及び *in vitro* での前臨床試験において、ドロスピレノンにはアンドロゲン作用、エストロゲン作用、グルココルチコイド作用、抗グルココルチコイド作用がないことが確認されている。また、動物での前臨床試験では、ドロスピレノンには抗アンドロゲン作用があることも確認されている。

ざ瘡

尋常性ざ瘡は、アンドロゲンによる皮脂産生促進などの様々な病因を有する皮膚疾患である。エチニルエストラジオールとドロスピレノンの併用により性ホルモン結合グロブリン（SHBG）が増加し遊離テストステロンが減少するが、こうした変化が健康な女性の顔面ざ瘡の軽減とどのような関係があるのかは明らかにされていない。ドロスピレノンの抗アンドロゲン作用がざ瘡に及ぼす影響は不明である。

薬物動態

吸収

錠剤1錠からのドロスピレノン（DRSP）の絶対バイオアベイラビリティは約76%である。エチニルエストラジオール（EE）の絶対バイオアベイラビリティは、体循環到達前に抱合及び初回通過代謝を受けるため約40%である。ドロスピレノンとβ-シクロデキストリンとの包接化合物（分子包接体）として安定化させたエチニルエストラジオールの配合錠であるYAZの絶対バイオアベイラビリティは検討していない。EEのバイオアベイラビリティは、β-シクロデキストリン包接化合物として投与しても、遊離ステロイドとして投与しても同等である。DRSP及びEEの血清中濃度はYAZ投与後1～2時間以内に最高濃度に達した。

単回投与したDRSPの薬物動態は、1～10mgの用量範囲で用量に比例した。YAZの連日投与により、DRSP濃度は投与開始8日目に定常状態に達した。YAZの反復投与により、DRSPの血清中C_{max}及びAUC（0-24h）に、約2～3倍の蓄積が認められた（表I 参照）。

EEについては、投与周期の後半に定常状態が認められた。YAZの連日投与により、EEの血清中C_{max}及びAUC（0-24h）に約1.5～2倍の蓄積が認められた（表I 参照）。

表 I : YAZ の薬物動態パラメータの表

(ドロスピレノン 3mg 及びエチニルエストラジオール 0.02mg)

ドロスピレノン					
周期／日	被験者数	C _{max} ¹ (ng/mL)	T _{max} ² (h)	AUC (0-24h) ¹ (ng・h/mL)	t _{1/2} ¹ (h)
1/1	23	38.4 (25)	1.5 (1 - 2)	268 (19)	NA
1/21	23	70.3 (15)	1.5 (1 - 2)	763 (17)	30.8 (22)
エチニルエストラジオール					
周期／日	被験者数	C _{max} ¹ (ng/mL)	T _{max} ² (h)	AUC (0-24h) ¹ (ng・h/mL)	t _{1/2} ¹ (h)
1/1	23	32.8 (45)	1.5 (1 - 2)	108 (52)	NA
1/21	23	45.1 (35)	1.5 (1 - 2)	220 (57)	NA

NA=データなし¹: 幾何平均 (幾何変動係数)²: 中央値 (範囲)

食事の影響

YAZ と同等の処方製剤を単回投与した結果、食事摂取（高脂肪食）により DRSP 及び EE の吸収速度が低下し、両成分とも血清中 C_{max} が約 40%減少した。しかし、DRSP の吸収量に変化はなかった。一方、EE の吸収量は食事摂取により約 20%低下した。

分布

DRSP 及び EE の血清中濃度は二相性の減少を示す。DRSP の見かけの分布容積は約 4L/kg、EE の見かけの分布容積は約 4～5L/kg であると報告されている。

DRSP は性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 及びコルチコステロイド結合グロブリン (CBG) には結合しないが、その他の血清たん白には約 97%の結合率で結合する。3 周期の反復投与によって非たん白結合率（トラフ濃度で測定）に変化はなかった。EE は血清アルブミン（約 98.5%）との結合率が高いが非特異的であることが報告されており、SHBG 及び CBG の血清中濃度を増加させる。EE が SHBG 及び CBG に及ぼす影響は、DRSP 2～3mg の投与によって変化しなかった。

代謝

ヒト血漿中に認められる DRSP の 2 種類の主な代謝物は、ラクトン環の開裂によって生成される酸性型の DRSP 及び 4,5-dihydrodrospirenone-3-sulfate と同定された。これらの代謝物に薬理活性は認められなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、DRSP のうち代謝されたのはわずかで、主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) によるものであった。

EE は小腸粘膜及び肝臓において体循環到達前に抱合を受けることが報告されている。代謝は主に芳香族水酸化によるが、様々な水酸化代謝物及びメチル化代謝物が生成される。こうした代謝物は、遊離体やグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体として存在する。主な酸化反応である 2-水酸化は肝臓の CYP3A4 によるものである。2-ヒドロキシ代謝物は更にメチル化及びグルクロン酸抱合を受けてから尿中及び糞中に排泄される。

排泄

DRSP の単回投与及び反復投与後の血清中濃度の終末相半減期は、約 30 時間である。DRSP の排泄は 10 日後にはほぼ完了し、排泄量は尿中より糞中の方がわずかに多かった。DRSP は大規模な代謝を受け、未変化体として尿中及び糞中に排泄される DRSP はごくわずかであった。尿中及び糞中には少なくとも 20 種類の代謝物が認められた。尿中代謝物の約 38～47%はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった。糞中代謝物の約 17～20%はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった。

EE の最終消失相半減期は約 24 時間であると報告されている。EE は未変化体としては排泄されない。EE は尿中及び糞中にグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄され、腸肝循環を受ける。

特別な集団

民族

YAZ を日本人女性及び白人女性（20～35 歳）に 21 日間連日投与した結果、DRSP 及び EE の薬物動態に臨床的有意差は認められなかった。他の民族集団での試験は実施されていない。

肝機能障害

YAZ は肝機能障害のある患者には禁忌である（**禁忌及び太字の警告を参照**）。中等度肝機能障害の女性における DRSP の平均曝露量は肝機能が正常な女性の約 3 倍高い。重度肝機能障害の女性を対象とした YAZ の試験は実施されていない。

腎機能不全

YAZ は腎機能不全のある患者には禁忌である（**禁忌及び太字の警告を参照**）。

腎機能が正常な女性及び軽度又は中等度腎機能障害を有する女性（n=28、30～65 歳）を対象として、腎機能不全が DRSP の薬物動態に及ぼす影響（3mg/日を 14 日間）及び DRSP が血清中カリウム濃度に及ぼす影響を検討した。全被験者は低カリウム食とした。試験中、7 例は基礎疾患の治療のためカリウム保持性利尿薬の使用を継続した。DRSP 投与 14 日目（定常状態）、軽度腎機能障害群〔クレアチニンクリアランス（CLcr）、50～80mL/min〕の血清中 DRSP 濃度は、正常腎機能群（CLcr、>80mL/min）と同等であった。中等度腎機能障害群（CLcr、30～50mL/min）の血清中 DRSP 濃度は、正常腎機能群に比べ平均で 37%高かった。全群で DRSP 投与の忍容性は良好であった。DRSP 投与による血清中カリウム濃度への臨床的に有意な影響は認められなかった。本試験では高カリウム血症は認められなかったが、カリウム保持性利尿薬の使用を継続した 7 例中 5 例で平均血清中カリウム濃度が最大 0.33mEq/L 増加した。したがって、腎機能障害を有し、血清中カリウムが基準範囲の上限に近く、カリウム保持性利尿薬を併用している被験者は高カリウム血症を発症する可能性がある。

効能・効果及び用法

YAZ は経口避妊薬の使用を選択した女性の避妊に使用される。

経口避妊薬は効果が非常に高い。表Ⅱに配合経口避妊薬及びその他の避妊法を使用した女性の一般的な失敗率（妊娠率）を示す。これらの避妊法の有効性は、避妊手術、避妊インプラント及び IUD を除き、いずれも使用の確実性に依存する。適正に継続して使用することにより失敗率を低くすることができる。

また、YAZ は避妊法として経口避妊薬の使用を選択した女性における月経前不快気分障害（PMDD）の症状の治療にも使用される。月経 3 周期を超える YAZ の PMDD に対する有効性は評価されていない。

「精神障害の診断と統計の手引き」第 4 版（DSM-IV）によれば、PMDD の基本的特徴は、著しい抑うつ気分、不安又は緊張、情緒不安定、持続性の怒り又は易刺激性である。その他の特徴として、日常活動への興味の減退、集中力低下、活力喪失、食欲又は睡眠の変化、制御不能感などがある。PMDD に関連した身体症状は、乳房圧痛、頭痛、関節痛及び筋痛、腹部膨満、体重増加などである。PMDD ではこうした症状が黄体期に定期的に出現し、月経開始後数日以内に軽減する。その障害により仕事や学業、日常の社会活動、他人との関係に著しく支障を来す。診断は、医

療提供者が DSM-IV 基準に基づき、月経 2 周期以上にわたる症状の前向きの評価を行う。診断の際は注意して他の周期的な気分障害を除外しなければならない。

YAZ は月経前症候群（PMS）の治療薬としては評価されていない。

YAZ は、経口避妊薬に対する既知の禁忌がなく、初経を迎えた 14 歳以上の女性における中等度尋常性ざ瘡の治療に使用される。避妊のため経口避妊薬の使用を望んだ患者に限り、ざ瘡の治療に YAZ を使用すること。

表 II：避妊法の一般的及び理想的な使用開始後 1 年間の失敗率（妊娠率）、及び使用開始 1 年後に使用を継続していた女性の割合：米国

方法 (1)	使用開始後 1 年間の失敗率（妊娠率） （%）		1 年後に使用を継続していた女性の割合（%） ³
	一般的な使用 ¹ (2)	理想的な使用 ² (3)	
避妊せず ⁴	85	85	40
殺精子剤 ⁵	26	6	63
周期的禁欲	25		
カレンダー		9	
排卵方式		3	
症候体温法 ⁶		2	
排卵後		1	
膣外射精	19	4	
キャップ ⁷			
経産婦	40	26	42
未経産婦	20	9	56
スポンジ			
経産婦	40	20	42
未経産婦	20	9	56
ペッサリー ⁷	20	6	56
コンドーム ⁸			
女性用 (Reality)	21	5	56
男性用	14	3	61
ピル	5		71
プロゲスチン単独		0.5	
配合剤		0.1	
IUD：			
Progesterone T	2	1.5	81
Copper T 380A	0.8	0.6	78
LNG20	0.1	0.1	81
Depo Provera (プロベラ注射)	0.3	0.3	70
Norplant、Norplant-2 (黄体ホルモンカプセル皮下への埋め込み)	0.05	0.05	88
女性避妊手術	0.5	0.5	100
男性避妊手術	0.15	0.1	100

緊急避妊ピル：避妊法を使用せずに行った性交渉後 72 時間以内に投与を開始すると、妊娠のリスクが 75%以上低下する。⁹

授乳性無月経避妊法（LAM）：LAM は極めて効果の高い一時的避妊法である。¹⁰

出典：Trussell J, Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Guest F, Kowal D, *Contraceptive Technology: Seventeenth Revised Edition*. New York NY: Irvington Publishers, 1998

- 1 避妊法の使用を開始した（必ずしも初めてではない）一般的なカップルにおいて、使用開始後 1 年間に使用を中止していないのに偶発的に妊娠した女性の割合。
- 2 避妊法の使用を開始し（必ずしも初めてではない）、理想的に（継続的かつ適正に）使用したカップルにおいて、使用開始後 1 年間に使用を中止していないのに偶発的に妊娠した女性の割合。
- 3 避妊しているカップルにおいて、1 年間避妊法の使用を継続した女性の割合。
- 4 (2) 欄及び (3) 欄で妊娠した女性の割合は、避妊法を使用しない集団及び妊娠するために避妊法の使用を中止した女性のデータに基づいている。こうした女性のうち約 89%は 1 年以内に妊娠する。現在は可逆的な信頼できる避妊法を使用しているがその避妊をやめた場合に 1 年以内に妊娠する女性ではこの推定値はわずかに（85%に）下がる。
- 5 発泡剤、クリーム、ゲル、膣坐薬、膣フィルム。
- 6 排卵前期はカレンダー法、排卵後期は基礎体温法によって補う頸管粘液（排卵）法。
- 7 殺精子クリーム又はゼリーと併用。
- 8 殺精子剤は使用せず。
- 9 投与スケジュールは、避妊法を使用せずに行った性交渉後 72 時間以内に初回投与、初回投与後 12 時間に 2 回目の投与とする。FDA は以下の経口避妊薬を安全かつ有効な緊急避妊薬に指定している：Ovral（1 回白色ピル 2 錠）、Alesse（1 回桃色ピル 5 錠）、Nordette 又は Levlen（1 回淡橙色ピル 2 錠）、Lo/Ovral（1 回白色ピル 4 錠）、Triphasil 又は Tri-Levlen（1 回黄色ピル 4 錠）
- 10 しかし、避妊効果を維持するため、月経が再開した場合、授乳の頻度又は時間が減少した場合、人工ミルクを開始した場合、生後 6 ヶ月経過した場合は、直ちに別の避妊法も使用しなければならない。

経口避妊薬の治験

YAZ（DRSP 3mg/EE 0.02mg）の最長 1 年間の避妊有効性試験では、1,027 例が登録され、計 11,480 周期（28 日周期）の投与を終了した。年齢は 17～36 歳であった。人種は、白人 87.8%、ヒスパニック系 4.6%、黒人 4.3%、アジア系 1.2%、その他 2.1%であった。BMI が 35 を超える女性は試験から除外した。35 歳以下の女性において YAZ 投与開始後から最終投与後 14 日までの他の避妊法を使用しなかった周期に計 12 件の妊娠が発生したことから、妊娠率（パール指数）は 100 人年あたり 1.41 であった。

月経前不快気分障害の治験

多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化試験 2 試験を実施し、YAZ による PMDD 症状の治療効果を評価した。毎日の症状の前向的な自己評価により PMDD の DSM-IV 基準を満たすことを確認した 18～42 歳の女性を登録した。両試験とも、DSM-IV 診断基準を構成する症状を患者が判定する

Daily Record of Severity of Problems scale（問題の重症度を毎日記録）を用いて、YAZ の治療効果を測定した。主要試験は並行群間比較試験で、評価可能で妊娠可能年齢の PMDD 女性 384 例を組み入れ、月経 3 周期にわたり YAZ 又はプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。クロスオーバーデザインの補足試験は、登録が困難なため目標の登録症例数到達前に早期に終了した。妊娠可能年齢の PMDD 女性 64 例に最初に最大 3 周期にわたり YAZ 又はプラセボを投与し、続く休薬周期の後、3 周期にわたり他方の薬剤にクロスオーバーした。

両試験とも、Daily Record of Severity of Problems の冒頭の 21 項目に基づく評価システムを用いて、投与中のベースラインからの変化量により有効性を評価した。21 項目をそれぞれ 1（全くなし）～6（極めてあり）の段階で評定した；最高スコアは 126 となりうる。両試験とも YAZ を投与した女性の Daily Record of Severity of Problems スコアにおける改善は統計学的に有意に大きかった。主要試験では、ベースラインからの平均減少（改善）が YAZ を投与した女性で 37.5 ポイント、プラセボを投与した女性で 30 ポイントであった。

ざ瘡の治験

多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化試験 2 試験で、14～45 歳の中等度ざ瘡女性 889 例に、6 周期（28 日周期）にわたり YAZ 又はプラセボを投与した。表Ⅲに示すように、主要有効性評価項目は炎症性病変、非炎症性病変、すべての病変の変化率及び第 6 周期の 15 日目に Investigator's Static Global Assessment (ISGA：医師による総合評価) スケールによって「消失」又は「ほぼ消失」と判定された被験者の割合であった。

表Ⅲ：ざ瘡の治験の有効性結果*

	試験 1		試験 2	
	YAZ N=228	プラセボ N=230	YAZ N=218	プラセボ N=213
ISGA 成功率	35 (15%)	10 (4%)	46 (21%)	19 (9%)
炎症性病変 ベースラインの平均病変数 平均絶対減少率 (%)	33 15 (48%)	33 11 (32%)	32 16 (51%)	32 11 (34%)
非炎症性病変 ベースラインの平均病変数 平均絶対減少率 (%)	47 18 (39%)	47 10 (18%)	44 17 (42%)	44 11 (26%)
すべての病変 ベースラインの平均病変数 平均絶対減少率 (%)	80 33 (42%)	80 21 (25%)	76 33 (46%)	76 22 (31%)

*第 6 周期の 15 日目に評価し、ITT (intent to treat) 集団については最直前評価を補完した。

禁忌

YAZ は以下の症状を有する女性には投与しないこと。

- ・ 腎機能不全
- ・ 肝機能障害
- ・ 副腎機能不全
- ・ 血栓性静脈炎又は血栓塞栓性障害
- ・ 深部静脈血栓性又は血栓塞栓性障害の既往歴
- ・ 脳血管又は冠動脈疾患（現在又は既往）

- ・ 血栓形成性合併症を伴う心臓弁膜症
- ・ 重度の高血圧
- ・ 血管障害を伴う糖尿病
- ・ 限局性神経症候を伴う頭痛
- ・ 長期の固定を伴う大手術
- ・ 乳癌又はその疑い
- ・ 子宮内膜癌又は他のエストロゲン依存性新生物又はその疑い
- ・ 診断の確定していない異常性器出血
- ・ 妊娠に伴う胆汁うっ滞性黄疸又は過去のピル使用に伴う黄疸
- ・ 妊娠又は妊娠の疑い
- ・ 肝腫瘍（良性又は悪性）又は活動性肝疾患
- ・ 35 歳以上で過度の喫煙者（1 日 > 15 本）
- ・ 本品の成分に対する過敏症

警告

喫煙によって経口避妊薬の使用に伴う重篤な心血管系副作用のリスクが高くなる。このリスクは年齢及び過度の喫煙（1 日 15 本以上）とともに増加し、35 歳以上の女性において非常に顕著である。経口避妊薬を使用する女性には喫煙しないよう強く指導すること。

YAZ は、合成黄体ホルモンであるドロスピレノン 3mg を含有する。ドロスピレノンは、ハイリスク患者に高カリウム血症を誘発する可能性がある抗ミネラルコルチコイド作用を有し、その作用はスピロノラクトン 25mg の用量に相当する。高カリウム血症を発症しやすい疾患（すなわち腎機能不全、肝機能障害、副腎機能不全）を有する患者に YAZ を使用しないこと。慢性の症状あるいは疾患の治療のため血清中カリウムが増加する可能性のある薬剤を連日、長期間投与している女性は、最初の投与周期中、血清中カリウム濃度をチェックすること。血清中カリウムが増加する可能性のある薬剤は、ACE 阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、カリウム保持性利尿薬、カリウム補給剤、ヘパリン、アルドステロン拮抗薬、NSAIDs などである。

経口避妊薬の使用により動静脈の血栓症及び血栓塞栓症（心筋梗塞、血栓塞栓症、卒中発作など）、肝の新生物、胆嚢疾患、高血圧など重篤な疾患のリスクが高くなる。危険因子を持っていない健康な女性は重篤な合併症又は死亡のリスクは極めて低い。高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病などの危険因子の存在下で、罹病率及び死亡率のリスクは有意に高くなる。

経口避妊薬を処方する医師はこれらのリスクに関する以下の情報を熟知していなければならない。

本添付文書に記載された情報は、主に現在一般的に使用されているものより卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの含量が高い経口避妊薬を使用した患者において実施した試験に基づいている。卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの含量がより低い経口避妊薬の長期使用による影響はまだ評価されていない。

本添付文書に報告されている疫学研究は、後向き又はケースコントロール研究と前向き又はコホート研究の 2 種類である。ケースコントロール研究では、疾患の相対危険度、すなわち非使用者における発症率に対する経口避妊薬使用者における発症率の比率が得られる。相対危険度では臨床での実際の発症に関する情報は得られない。コホート研究では、寄与危険度、すなわち経口

避妊薬使用者と非使用者の発症率の差が得られる。寄与危険度ではその集団での実際の発症に関する情報が得られる。詳細は疫学的方法に関するテキストを参照のこと。

1. 血栓塞栓性障害及びその他の血管障害

a. 心筋梗塞

経口避妊薬の使用によって心筋梗塞のリスクが高くなる。このリスクは主に、喫煙者又は高血圧、高コレステロール血症、病的肥満、糖尿病など冠動脈疾患の原因となる他の危険因子を有する女性で高い。現在、経口避妊薬を使用中の女性における心臓発作の相対危険度は2～6倍と推定されている。このリスクは30歳未満では極めて低い。

35歳以上の女性において、経口避妊薬の使用中的喫煙が心筋梗塞の発症率に大きく寄与し、大部分は過度の喫煙が原因であることが示された。経口避妊薬を使用する女性のうち35歳以上の喫煙者及び40歳以上の非喫煙者において、循環器疾患に関連する死亡率が大幅に増加する（表IV）。

表IV：年齢・喫煙状況・経口避妊薬使用の有無別、100,000人年あたりの循環器疾患による死亡率

年齢	使用経験あり 非喫煙者	使用経験あり 喫煙者	対照 非喫煙者	対照 喫煙者
15～24	0	10.5	0	0
25～34	4.4	14.2	2.7	4.2
35～44	21.5	63.4	6.4	15.2
45+	52.4	206.7	11.4	27.9

(P. M. Layde 及び V. Beral より改変)

経口避妊薬は、高血圧、糖尿病、高脂血症、年齢、肥満など既知の危険因子の影響を増強する可能性がある。特に、一部の黄体ホルモンはHDLコレステロールを低下させグルコース不耐性を引き起こすことが知られており、一方、卵胞ホルモンは高インスリン症状を引き起こす可能性がある。経口避妊薬は使用者の血圧を上昇させることが確認されている（警告の第9項を参照）。危険因子への同様の影響により心疾患のリスクが高くなる。心血管疾患の危険因子を有する女性への経口避妊薬の使用は慎重に行わなければならない。

b. 血栓塞栓症

経口避妊薬の使用により血栓塞栓性疾患及び血栓性疾患のリスクが高くなることが十分確認されている。ケースコントロール研究の結果、使用者の相対危険度は非使用者と比較して、表在性静脈血栓症の初回発症で3倍、深部静脈血栓症又は肺塞栓症で4～11倍、素因となる条件を有する女性における静脈血栓塞栓性疾患で1.5～6倍であった。コホート研究では相対危険度が若干低く、新患が約3倍、入院を要する新患が約4.5倍であった。経口避妊薬による血栓塞栓性疾患のリスクと使用期間との関連はなく、ピルの使用を中止すると消失する。

経口避妊薬の使用により、術後血栓塞栓性合併症の相対危険度が2～4倍に増加することが報告されている。素因となる条件を有する女性における静脈血栓症の相対危険度は、それ以外の女性の2倍である。血栓塞栓症のリスクが高くなる待機的手術の場合は少なくとも術前4週間前から術後2週間まで、長期の固定中及びその後は、可能であれば経口避妊薬の使用を中止すること。分娩直後も血栓塞栓症のリスクが高くなるので、配合経口避妊薬の使用開始は分娩後4～6週間以降とし、母乳による授乳をしないことを選択した女性のみとすること。

いくつかの試験において、本剤と EE の含量が異なる Yasmin (DRSP 3mg/EE 0.030mg) と DRSP 以外のプロゲステンを含有する他の COC 使用者について、血栓塞栓症の発症リスクを比較検討した。静脈／動脈血栓塞栓症及び死亡のリスクを評価する 2 つの前向きコホート研究が Yasmin 承認後に開始された^{1,2)}。EURAS 試験では、血栓塞栓症の発症リスク（特に静脈血栓塞栓症）及び死亡のリスクについて、Yasmin 使用者と levonorgestrel を含有する COC を含む他の経口避妊薬（第二世代 COC）使用者で同等であることが示された。Ingenix 試験においても、血栓塞栓症のリスクは、Yasmin 使用者と levonorgestrel を含有する COC を含む他の COC 使用者で同等であることが示された。同 Ingenix 試験においては、Yasmin 使用者群と同様の特性を持つように、COC 比較群を選択した。

他の疫学研究〔ケース・コントロール研究 (van Hylckama Vlieg et al.³⁾) 及び後ろ向きコホート研究 (Lidegaard et al.⁴⁾)〕の結果、Yasmin 使用者の静脈血栓塞栓症の発症リスクは、levonorgestrel を含有する COC 使用者よりも高く、desogestrel 又は gestodene を含有する COC（第三世代 COC）使用者よりも低いことが示された。しかし、ケース・コントロール研究における Yasmin の使用者数は非常に少なく（全使用者数の 1.2%）、そのリスク評価は信頼できるものではない。後ろ向きコホート研究において、1 年未満の使用者では、Yasmin 使用者の相対危険度は、他の COC 使用者よりも高かった。しかし、これらの 1 年間の評価は、さまざまなリスクレベルの女性を解析対象に含んでいる可能性があることから、必ずしも信頼性があるものではない。1~4 年間の COC 使用者では、相対危険度は Yasmin 使用者と他の COC 使用者で同等であった。

c. 脳血管疾患

一般に脳血管発作（脳血栓及び出血性卒中）のリスクが最も高いのは高年齢（>35 歳）で喫煙者の高血圧女性であるが、経口避妊薬により相対危険度及び寄与危険度が増加することが示されている。高血圧が使用者においても非使用者においてもいずれの卒中発作でも危険因子であったのに対し、喫煙は出血性卒中のリスクを高めた。

大規模試験において、血栓性脳卒中の相対危険度は、血圧が正常な使用者で 3 倍、重度の高血圧の使用者で 14 倍であることが示されている。出血性卒中の相対危険度は、経口避妊薬を使用した非喫煙者で 1.2 倍、経口避妊薬を使用しなかった喫煙者で 2.6 倍、経口避妊薬を使用した喫煙者で 7.6 倍、血圧が正常な使用者で 1.8 倍、重度の高血圧の使用者で 25.7 倍と報告されている。寄与危険度も、年齢の高い女性で高い。また、経口避妊薬は、特定の遺伝的又は後天性栓友病、高脂血症、肥満など危険因子を有する女性における卒中発作のリスクも高める。配合経口避妊薬を服用する片頭痛（特に前兆を伴う片頭痛）を有する女性は卒中発作のリスクが高い可能性がある。

d. 経口避妊薬による血管疾患の用量依存性のリスク

経口避妊薬中の卵胞ホルモン量及び黄体ホルモン量と血管疾患のリスクには明らかな関連性が認められている。多数の黄体ホルモン剤で血清中高比重リポ蛋白（HDL）の減少が報告されている。血清中高比重リポ蛋白の減少により虚血性心疾患の発症率が増加する。卵胞ホルモンが HDL コレステロールを増加させるため、経口避妊薬による影響は、卵胞・黄体ホルモン用量と避妊薬に使用されている黄体ホルモンの性質・絶対量との間で保たれるバランスに依存する。経口避妊薬を選択する際は、両ホルモンの量を考慮しなければならない。

卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの曝露量を最小限に抑えることが適正な治療方針に即する。特定の黄体・卵胞ホルモン配合剤に関して、処方される用量に含まれる卵胞ホルモン及び黄体ホルモンは、失敗率が低く個々の患者のニーズに適合している最小量でなければならない。経口避妊薬の使用を新たに開始する場合は、その患者に適していると判断された卵胞ホルモンを最小量で含有する製剤で開始すること。

e. 血管疾患のリスクの持続性

2 試験で経口避妊薬使用経験者における血管疾患リスクの持続性が認められた。米国の試験で、経口避妊薬を 5 年以上使用した 40～49 歳の女性における心筋梗塞の発症リスクは経口避妊薬中止後 9 年間以上持続したが、このリスク増加は他の年齢群では認められなかった。英国の別の試験では、リスクの増加は極めて小さかったが、経口避妊薬中止後 6 年間以上、脳血管疾患の発症リスクが持続した。ただし、両試験とも卵胞ホルモンを 50 μ g 以上含有する経口避妊薬を用いて実施された。

2. 避妊法の使用による推定死亡率

試験で様々な情報源からデータを収集し、年齢別に各種避妊法による死亡率を推定した（表 V）。推定には避妊法に関連した死亡のリスクと避妊法の失敗時の妊娠に起因する死亡のリスクを合わせて推定したものも含まれる。避妊法にはそれぞれ特有のベネフィットとリスクがある。経口避妊薬を使用する 35 歳以上の喫煙者及び 40 歳以上の非喫煙者を除けば、すべての避妊法に伴う死亡率は出産に伴う死亡率より低いという結論に達した。

経口避妊薬使用者は加齢に伴い死亡のリスクが増加する可能性があるとする所見は 1970 年代に収集されたデータに基づいているが、1983 年まで報告されなかった。しかし、現在の医療現場ではより低用量の卵胞ホルモン製剤が使用され、経口避妊薬は本添付文書に記載された様々な危険因子を有していない女性に対して慎重な規制の下に使用されている。

こうした診療の変化に加え、現在経口避妊薬の使用による心血管疾患リスクは以前ほどではないことを示唆する限定的な新たなデータがあることから、1989 年に諮問委員会（Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee）はこの問題を再検討するよう要請された。諮問委員会は、健康な非喫煙女性では経口避妊薬の使用により（新たな低用量製剤でも）40 歳以降、心血管疾患のリスクが増加する可能性はあるが、高齢女性における妊娠、有効かつ受け入れ可能な避妊法を使用できない場合に必要となるであろう代替的外科・内科処置による潜在的健康リスクの方が高いと結論付けた。

したがって、諮問委員会は 40 歳以上の健康な非喫煙女性における経口避妊薬使用のベネフィットは、潜在的リスクを上回ると推奨した。もちろん、経口避妊薬を服用する女性はいずれの年齢でも、有効で、最小用量の製剤を使用しなければならない。

表 V：不妊手術を受けていない女性 100,000 人年あたりの避妊法使用に伴う出産又は避妊法に関連した避妊法別・年齢別死亡者数

避妊法及び結果	15～19 歳	20～24 歳	25～29 歳	30～34 歳	35～39 歳	40～44 歳
避妊法なし\1\	7	7.4	9.1	14.8	25.7	28.2
経口避妊薬 非喫煙者\2\	0.3	0.5	0.9	1.9	13.8	31.6
経口避妊薬 喫煙者\2\	2.2	3.4	6.6	13.5	51.1	117.2
IUD\2\	0.8	0.8	1	1	1.4	1.4
コンドーム\1\	1.1	1.6	0.7	0.2	0.3	0.4
ペッサリー/ 殺精子剤\1\	1.9	1.2	1.2	1.3	2.2	2.8
周期的禁欲\1\	2.5	1.6	1.6	1.7	2.9	3.6

\1\ 出産による死亡 \2\ 避妊法による死亡

H. W. Ory の Family Planning Perspectives (15 : 57～63, 1983 年) より出典。

3. 生殖器官及び乳腺の癌

経口避妊薬を使用する女性における乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸部癌の発症率に関する数々の疫学研究が実施されている。

現在及び最近、配合経口避妊薬を使用している女性は乳癌のリスクがわずかに増加する可能性があるが (RR=1.24)、このリスク増加は配合経口避妊薬中止後に経時的に低下し、中止後 10 年目までには消失する。そのリスクは使用期間とともに増加せず、ステロイドの用量や種類との一定の関係は認められていない。リスクのパターンも女性の出産歴や乳癌の家族歴に関係なく同様である。リスクが有意に高い部分群は 20 歳未満で初めて経口避妊薬を使用した女性だが、この若年層での乳癌発症は極めて稀であるため、経口避妊薬の早期使用に起因する症例数は極めて少ない。

現在又は過去に経口避妊薬を使用した女性の乳癌は、使用経験のない女性ほど臨床的に進行していない傾向がある。

乳癌はホルモン感受性の腫瘍であるので、現在乳癌の女性あるいは乳癌の既往のある女性は経口避妊薬を使用しないこと。

いくつかの試験で、経口避妊薬の使用により一部の女性集団において子宮頸部上皮新形成のリスクが増加することが示唆されている。しかし、その結果がどの程度の性行動や他の要因の差によるものであるかについては依然として議論されている。

経口避妊薬の使用と乳癌・子宮頸部癌との関係を検討した試験は多数実施されているが、因果関係は立証されていない。

4. 肝新生物

米国での良性腫瘍の発症率は低いですが、良性肝細胞腺腫は経口避妊薬の使用と関連している。間接的な計算により寄与危険度は使用者 100,000 人あたり 3.3 人と推定され、リスクは 4 年以上使用すると増加する。稀な良性肝細胞腺腫の破裂による腹腔内出血で死亡することがある。

英国の試験で、長期 (>8 年間) 経口避妊薬使用者は肝細胞癌発症のリスクが高くなることが示されている。しかし、肝細胞癌は米国では極めて稀であり、経口避妊薬使用者における肝癌の寄与危険度 (発症率増加) は使用者 1,000,000 人あたり 1 人未満である。

5. 眼病変

経口避妊薬の使用に関連した網膜血栓症の臨床症例報告があり、その結果、部分的又は完全な視力喪失に至ることがある。原因不明の部分的又は完全な視力喪失、眼球突出又は複視の発現、視神経乳頭浮腫、網膜血管病変が認められた場合は、経口避妊薬を中止し、直ちに適切な診断と治療を行わなければならない。

6. 妊娠前又は妊娠初期の経口避妊薬の使用

大規模な疫学研究で、妊娠前に経口避妊薬を使用していた女性における先天性異常のリスク増加は認められなかった。また、妊娠初期に誤って気づかずに服用しても、催奇形作用、特に心臓異常及び四肢欠損症はないことも示唆された。

妊娠検査として消退出血を誘発するために経口避妊薬を投与してはならない。切迫流産及び習慣流産の治療のため妊娠中に経口避妊薬を使用してはならない (禁忌を参照)。

2回連続して無月経の患者は、妊娠ではないことを確認することを推奨する。処方された投与スケジュールを順守していない患者は、最初の無月経時に妊娠の可能性を考えなければならない。妊娠が確認された場合、経口避妊薬の使用は中止すること。

7. 胆嚢疾患

過去の試験で、経口避妊薬及び卵胞ホルモンの使用者は胆嚢手術の生涯相対リスクが高くなることが報告されている。しかし、その後の試験では、経口避妊薬使用者が胆嚢疾患を発症する相対リスクはわずかである可能性が示されている。リスクがわずかであるとする最近のこの試験結果は、低用量の卵胞・黄体ホルモンを含有する経口避妊薬を使用していることと関連しているかもしれない。

8. 糖質・脂質代謝への影響

経口避妊薬は有意な割合で使用者に耐糖能異常を引き起こすことが示されている。75 μ g を超える卵胞ホルモンを含有する経口避妊薬は高インスリン症を引き起こすが、低用量の卵胞ホルモンは耐糖能異常を引き起こしにくい。黄体ホルモンはインスリン分泌を促進しインスリン抵抗性を誘発するが、この作用は黄体ホルモン製剤によって異なる。しかし、糖尿病でない女性では経口避妊薬が空腹時血糖に影響を及ぼすことはないと考えられる。こうした作用が認められていることから、前糖尿病女性及び糖尿病女性は経口避妊薬を服用中、注意深く観察しなければならない。

一部の女性でピルの服薬中に高トリグリセリド血症が持続することがある。前述のように（警告1a. 及び1d. を参照）、経口避妊薬使用者において血清中トリグリセリド濃度及び血清中リポ蛋白濃度の変化が報告されている。

9. 血圧上昇

重度の高血圧女性にはホルモン避妊薬を投与しないこと（禁忌を参照）。

経口避妊薬を服用する女性における血圧上昇が報告されているが、この血圧上昇は年齢が高く、継続使用している女性において起こる可能性が高い。Royal College of General Practitioners 及びその後の無作為化試験のデータで、黄体ホルモン濃度が高いほど高血圧の発症率が増加することが示されている。

高血圧又は高血圧関連疾患の既往歴がある女性や腎疾患のある女性には別の避妊法の使用を勧めること。高血圧の女性が経口避妊薬の使用を選択した場合は注意深く観察し、著しい血圧上昇が発現した場合は経口避妊薬を中止しなければならない。ほとんどの女性で経口避妊薬中止後、血圧上昇は正常に復し、経口避妊薬の使用経験の有無による高血圧発症率の差はない。

10. 頭痛

片頭痛の発現又は増悪、又は頭痛が再発性、持続性、重度のパターンで発現した場合は、経口避妊薬を中止し、原因を究明しなければならない。

11. 不正出血

経口避妊薬を使用している患者に、特に使用開始後3ヵ月間に破綻出血及び点状出血がみられることがある。異常腔出血と同様に破綻出血の場合は、ホルモン以外の原因を考慮し、適切な診断手段により悪性腫瘍及び妊娠がないことを確認すること。病変がない場合、時間の経過、あるいは別の製剤への切り替えにより問題が解決することもある。無月経の場合は、妊娠していないことを確認すること。

経口避妊薬服用後、特に以前からそれらの疾患がある場合、無月経又は希発月経を発症することがある。

使用上の注意

1. 一般的な注意

本品には HIV 感染（AIDS）及びその他の性行為感染症を予防する効果がないことを患者に忠告しなければならない。

2. 健康診断及び追跡検査

経口避妊薬を使用している女性も含めてすべての女性に対し、定期的に本人及び家族の病歴を聴取し、詳細な健康診断を実施するべきである。ただし、本人が希望し、医師が問題ないと判断する場合は、経口避妊薬を開始するまで健康診断を延期してもよい。健康診断では、頸部細胞診及び関連の臨床検査などを含む、血圧、乳房、腹部、骨盤内器官に特に関連した検査を加えること。診断未確定の持続性又は再発性異常陰出血の場合は、適切な手段により悪性腫瘍でないことを確認すること。近親者に乳癌患者がいる女性又は乳房小結節が認められる女性には特に慎重に観察しなければならない。

3. 脂質障害

高脂血症の治療を受けている女性が経口避妊薬の使用を選択した場合は注意深く観察しなければならない。一部の黄体ホルモンは LDL 値を上昇させ、高脂血症のコントロールを困難にすることがある（警告 1. d. を参照）。

卵胞ホルモン含有製剤投与中の家族性リポ蛋白代謝欠損症患者において、著しい血漿中トリグリセリド上昇により膵炎に至った症例が報告されている。

4. 肝機能

経口避妊薬投与中の女性に黄疸が発現した場合、経口避妊薬を中止しなければならない。肝機能障害患者ではステロイドホルモンが代謝されにくいことがある。

5. 体液貯留

経口避妊薬によりある程度の体液貯留がみられることがある。体液貯留により増悪する可能性のある疾患を有する患者には慎重に処方し、必ず注意深く観察すること。

6. 情動障害

うつ病の既往歴がある女性には注意深く観察し、うつ病が再発して重篤な場合は経口避妊薬を中止しなければならない。

経口避妊薬の服用中に深刻なうつ状態になった患者は経口避妊薬を中止し、別の避妊法を使用してその症状が薬剤によるものかどうか見究めなければならない。

7. コンタクトレンズ

コンタクトレンズを使用している女性に視覚変化又はレンズに対する耐性の変化が生じた場合は、眼科医の診察を受けなければならない。

8. 薬剤相互作用

他剤が配合ホルモン避妊薬に及ぼす影響

リファンピシン：リファンピシンはエチニルエストラジオール及び一部のプロゲスチン（例、ノルエチンドロン）の代謝を亢進させる。リファンピシンの併用により避妊効果が低下し、月経不順が増加する。

ミノサイクリン：ミノサイクリンによるエストラジオール、黄体ホルモン、FSH、LH の血漿中濃度の変化、破綻出血、避妊失敗の可能性は除外できない。

抗痙攣薬：フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなどの抗痙攣薬は、エチニルエストラジオール及び／又は一部のプロゲスチンの代謝を亢進させ、避妊効果を低下させる可能性が示されている。

抗生物質：アンピシリン、テトラサイクリン、グリセオフルビンなどの抗菌薬を配合ホルモン避妊薬と併用した場合に配合ホルモン避妊薬服薬中の妊娠が報告されている。しかし、臨床薬物動態試験では、抗生物質（リファンピシン以外- 上記参照）による合成ステロイドの血漿中濃度への一貫した影響は認められなかった。ミノサイクリンについて上記の項も参照。

アトルバスタチン：アトルバスタチンと経口避妊薬の併用により、ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの AUC 値がそれぞれ約 30%、20%増加した。

セント・ジョーンズ・ワート：セント・ジョーンズ・ワート（*hypericum perforatum*）を含有するハーブ製品によって肝酵素（チトクローム P450）及び p-糖蛋白輸送体が誘導され、経口避妊薬及び緊急避妊ピルの効果が低下することがある。そのため破綻出血がみられることもある。

その他：アスコルビン酸及びアセトアミノフェンによって一部の合成卵胞ホルモンの血漿中濃度が増加することがあるが、これは抱合の阻害による可能性がある。

ドロスピレノンが他剤に及ぼす影響

代謝的相互作用

In vitro 試験及び *in vivo* 試験において、DRSP の代謝及び DRSP が肝チトクローム P450 (CYP) 酵素に及ぼす影響を検討した（代謝を参照）。*In vitro* 試験で、DRSP は CYP1A2 及び CYP2D6 のモデル基質の代謝回転に影響を及ぼさなかったが、CYP1A1、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 のモデル基質の代謝回転に阻害的影響を与え、CYP2C19 が最も影響を受けた。オメプラゾールを標識基質とする臨床薬物動態試験において、DRSP が CYP2C19 活性に及ぼす潜在的影響を検討した。閉経後女性 24 例（CYP2C19 の遺伝子型が、ホモ接合体（野生型）の女性 12 例及びヘテロ接合体の女性 12 例）を対象とする試験では、DRSP 3mg を 14 日間連日経口投与したが、オメプラゾール（40mg、単回経口投与）及び CYP2C19 による代謝物 5-ヒドロキシオメプラゾールの経口クリアランスに影響はなかった。また、CYP3A4 による代謝物オメプラゾールスルホンの全身クリアランスに対する DRSP の有意な影響は認められなかった。これらの結果により DRSP は *in vivo* で CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害しないことが示された。

さらに、健常閉経後女性 24 例をそれぞれ対象として、シンバスタチン及びミダゾラムを CYP3A4 の標識基質とする臨床薬物-薬物相互作用試験 2 試験を実施した。その結果、DRSP 3mg/日投与後に達した定常状態の DRSP 濃度による CYP3A4 基質の薬物動態への影響は認められなかった。

血清中カリウムを増加させる可能性のある薬剤との相互作用

YAZ と他剤を併用する女性において血清中カリウムが増加する可能性がある（**太字の警告**を参照）。ただし、YAZ のいずれの治験においても NSAID の随時及び長期使用は制限されなかった。

マレイン酸エナラプリル 10mg を 1 日 2 回服用する軽度高血圧の閉経後女性 24 例を対象として、DRSP 3mg/エストラジオール (E2) 1mg とプラセボを比較検討する薬物相互作用試験を実施した。計 2 週間にわたり隔日に全例のカリウム濃度を測定した。DRSP/E2 投与群はプラセボ群に比べ、平均血清中カリウム濃度のベースラインとの差が 0.22mEq/L 高かった。さらに、ベースライン時及び 14 日目に 24 時間にわたり複数の時点での血清中カリウム濃度を測定した。14 日目のプラセボ群に対する DRSP/E2 群の血清中カリウムの C_{max} 及び AUC の比率は、それぞれ 0.955 (90% CI : 0.914, 0.999)、1.01 (90% CI : 0.944, 1.08) であった。両群とも高カリウム血症（血清中カリウム濃度 > 5.5mEq/L）を発症した例はなかった。

配合ホルモン避妊薬が他剤に及ぼす影響

エチニルエストラジオールを含有する配合経口避妊薬は、他の化合物の代謝を阻害する可能性がある。経口避妊薬との併用により、シクロスポリン、プレドニゾロン、テオフィリンの血漿中濃度が増加することが報告されている。また、経口避妊薬は他の化合物の抱合を誘発する可能性がある。経口避妊薬との併用により、アセトアミノフェンの血漿中濃度の減少、テマゼパム、サリチル酸、モルヒネ、クロフィブリン酸のクリアランスの増加が認められている。

9. 臨床検査との相互作用

経口避妊薬は一部の内分泌検査項目、肝機能検査項目、血液成分に影響を及ぼすことがある。

- a プロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子の増加；アンチトロンビン 3 の減少；ノルエピネフリン誘発血小板凝集性の増加。
- b サイロキシン結合グロブリン (TBG) の増加による総甲状腺ホルモン濃度の増加（カラム又はラジオイムノアッセイによりたん白結合ヨウ素 (PBI)、T₄ を測定した）。TBG の増加を反映して遊離 T₃ レジン摂取率が減少するが、遊離 T₄ 濃度は変化しない。
- c 血清中の他の結合タンパクが増加することがある。
- d 性ホルモン結合グロブリンが増加することにより総性ステロイド濃度及びコルチコイド濃度が増加するが、遊離濃度又は生物活性は変化しない。
- e トリグリセリドが増加することがある。
- f 耐糖能が低下することがある。
- g 経口避妊薬により血清中葉酸濃度が減少することがあり、経口避妊薬中止直後に妊娠した場合、臨床的上問題となる可能性がある。

10. がん原性、変異原性、受胎能低下

マウスを用いた 24 ヶ月間経口投与によるがん原性試験において、避妊用量を服用している女性の曝露量（ドロスピレノンの AUC）の 0.1~2 倍に相当する、ドロスピレノン（単独）10mg/kg/日又はドロスピレノン+エチニルエストラジオール 1 + 0.01、3 + 0.03、10 + 0.1mg/kg/日を投与した結果、高用量のドロスピレノン単独投与群ではハーダー腺腫の増加がみられた。ラットを用いた同様の試験において、避妊用量を服用している女性の曝露量の 0.8~10 倍に相当するドロスピレノン（単独）10mg/kg/日又はドロスピレノン+エチニルエストラジオール 0.3 + 0.003、3 + 0.03、10 + 0.1mg/kg/日を投与した結果、高用量のドロスピレノン投与群では良性並びに良性

及び悪性併せた副腎褐色細胞腫の発現頻度の増加がみられた。様々な *in vitro* 試験（エームス、チャイニーズハムスター肺遺伝子突然変異、ヒトリンパ球の染色体損傷）及び *in vivo* 遺伝毒性試験（マウス小核）において、ドロスピレノンに変異原性は認められなかった。ドロスピレノンはラット肝細胞において不定期 DNA 合成を増加させ、げっ歯類の肝 DNA と付加体を形成したが、ヒトの肝 DNA とは付加体を形成しなかった（警告を参照）。

11. 妊娠

薬剤胎児危険度分類基準 X（禁忌及び警告を参照）。

卵胞ホルモン及び黄体ホルモンを妊娠中に使用しないこと。DRSP 3mg /EE 0.03mg 錠投与中（*in utero*、いずれも 1 周期以内）の妊娠が 14 例確認されている。そのうち新生児 1 例に食道閉鎖が認められたが、DRSP 3mg/EE 0.03mg 錠との因果関係は不明である。

YAZ 投与中（*in utero*、いずれも 1 周期以内）の妊娠が 12 例確認されているが、先天異常は認められなかった。

妊娠ラットを用いた催奇形性試験において、ヒト曝露量（ドロスピレノンの AUC）の 6～50 倍に相当するドロスピレノン 5、15、45mg/kg/日を経口投与した結果、15 及び 45mg/kg/日で趾骨骨化遅延の胎児数に増加がみられた。ウサギを用いた同様の試験において、ヒト曝露量の 2～27 倍に相当するドロスピレノン 1、30、100mg/kg/日を経口投与した結果、100mg/kg/日のみで胎児死亡及び胎児発育遅延（小骨の骨化遅延、肋骨癒合）の増加が認められた。妊娠後期（性器の発達期）にドロスピレノン 5、15、45mg/kg をエチニルエストラジオール（100:1）と併用した結果、雄性胎児ラットの雌性化に用量依存的増加がみられた。カニクイザル 36 匹にドロスピレノンとエチニルエストラジオール（100:1）を経口投与した試験では、ドロスピレノン最大用量はヒト曝露量の 30 倍に相当する 10 mg/kg/日であったが、催奇形性及び雌性化作用は認められなかった。

12. 授乳婦

母乳から少量の経口避妊ステロイドが検出されており、黄疸や乳房腫大など、乳児への副作用がいくつか報告されている。また、産後期の経口避妊薬投与により母乳の量・質が低下し、授乳に支障を来すことがある。可能な限り、授乳婦には乳児が完全に離乳するまで経口避妊薬は使用せず、他の避妊法を使用するよう指導すること。

分娩後女性に DRSP 3mg/EE 0.03mg 錠を経口投与後 24 時間以内に、ドロスピレノン投与量の約 0.02%が母乳に分泌された。この結果、乳児におけるドロスピレノンの 1 日最大摂取量は約 3 μ g であった。

13. 小児への使用

YAZ は妊娠可能な年齢の女性における安全性及び有効性が確立されている。16 歳未満の思春期後女性及び 16 歳以上の使用者における安全性及び有効性は同様であると推定される。本品の初経前の使用は望ましくない。

患者への情報

以下に記載した「患者向け添付文書」を参照のこと。

副作用

経口避妊薬の使用により以下の重篤な副作用のリスクが高くなる（警告を参照）。

- ・ 血栓性静脈炎
- ・ 動脈血栓塞栓症
- ・ 肺塞栓症
- ・ 心筋梗塞
- ・ 脳出血
- ・ 脳血栓症
- ・ 高血圧
- ・ 胆嚢疾患
- ・ 肝腺腫又は良性肝腫瘍

以下の疾患と経口避妊薬の使用との関連性を示すエビデンスがある。

- ・ 腸間膜血栓症
- ・ 網膜血栓症

経口避妊薬の使用に以下の副作用が報告されており、経口避妊薬によるものと考えられる。

- ・ 悪心
- ・ 嘔吐
- ・ 消化管症状（腹部仙痛及び腹部膨満など）
- ・ 破綻出血
- ・ 点状出血
- ・ 経血量変化
- ・ 無月経
- ・ 投与中止後の一過性の不妊症
- ・ 浮腫
- ・ メラニン沈着
- ・ 乳房の変化：圧痛、腫大、分泌
- ・ 体重又は食欲の変化（増加又は減少）
- ・ 子宮頸外反及び分泌の変化
- ・ 分娩直後の投与により起こり得る乳汁分泌低下
- ・ 胆汁うっ滞性黄疸
- ・ 片頭痛
- ・ 発疹（アレルギー性）
- ・ うつ病を含む情緒変化
- ・ 耐糖能低下
- ・ カンジダ症を含む膺炎

- ・ 角膜湾曲の変化（急峻化）
- ・ コンタクトレンズ不耐性
- ・ 血清中葉酸濃度の減少
- ・ 全身性エリテマトーデスの増悪
- ・ ポルフィリン症の増悪
- ・ 舞踏病の増悪
- ・ 静脈瘤の増悪
- ・ 蕁麻疹、血管浮腫、呼吸・循環器症状を伴う重度の反応等のアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応

他の経口避妊薬の使用者に以下の副作用が報告されており、因果関係は肯定も否定もされていない。

- ・ ざ瘡
- ・ バッド - キアリ症候群
- ・ 白内障
- ・ リビドーの変化
- ・ 大腸炎
- ・ 膀胱炎様症候群
- ・ 浮動性めまい
- ・ 月経困難症
- ・ 多形紅斑
- ・ 結節性紅斑
- ・ 頭痛
- ・ 溶血性尿毒症症候群
- ・ 出血性皮疹
- ・ 男性型多毛症
- ・ 腎機能障害
- ・ 頭髮脱落
- ・ 神経過敏
- ・ 部分的又は完全な視力喪失に至ることがある視神経炎
- ・ 睪炎
- ・ 月経前症候群

避妊治験において因果関係の有無に関係なく YAZ の使用に伴って報告された治療を要した有害事象のうち発現率が高かったのは（＞1%、降順）、上気道感染症、頭痛、乳房痛、膣モニリア症、白帯下、下痢、悪心、嘔吐、膣炎、腹痛、インフルエンザ症候群、月経困難症、モニリア症、アレルギー反応、尿路感染症、事故による外傷、膀胱炎、歯の障害、咽喉痛、感染、発熱、外科手術、副鼻腔炎、背部痛、情動不安定、片頭痛、パニコロースメア疑陽性、消化不良、鼻炎、ざ

瘡、胃腸炎、気管支炎、咽頭炎、皮膚障害、月経中間期出血、リビドー減退、体重増加、疼痛、うつ病、咳嗽増加、浮動性めまい、月経障害、四肢痛、骨盤痛、無力症であった。

PMDD 治験において因果関係の有無に関係なく YAZ の使用に伴って報告された治療を要した有害事象のうち発現率が高かったのは (>1%、降順)、月経中間期出血、頭痛、悪心、乳房痛、上気道感染、無力症、腹痛、リビドー減退、情動不安定、パパニコロースメア疑陽性、神経過敏、月経過多、四肢痛、うつ病、月経障害、片頭痛、副鼻腔炎、体重増加、膣モニリア症、膣炎、高脂血症、背部痛、下痢、食欲亢進、腹部腫脹、事故による外傷、ざ瘡、月経困難症、尿路感染であった。

ざ瘡治験において因果関係の有無に関係なく YAZ の使用に伴って報告された試験治療下で発現した有害事象のうち発現率が高かったのは (>1%、降順)、上気道感染、不正子宮出血、頭痛、パパニコロースメア疑陽性、悪心、副鼻腔炎、膣モニリア症、インフルエンザ症候群、月経過多、うつ病、情動不安定、腹痛、胃腸炎、尿路感染、歯の障害、感染、嘔吐、咽頭炎、乳房痛、月経困難症、月経障害、事故による外傷、無力症、咽喉痛、体重増加、関節痛、気管支炎、鼻炎、無月経、尿異常であった。

過量投与

幼児が大量の他の経口避妊薬を摂取した場合においても、重篤な悪影響は報告されていない。過量投与により悪心を起こすことがあり、女性では消退出血を起こすことがある。しかし、ドロスピレノンは抗ミネラルコルチコイド作用を有するスピロノラクトン類似化合物である。過量投与の場合は、カリウム及びナトリウムの血清中濃度、代謝性アシドーシスの兆候を観察すること。

避妊以外の健康上の効果

主としてエチニルエストラジオール又はメストラノールをそれぞれ 0.035mg、0.05mg を上回る用量で含有する経口避妊薬を用いた疫学研究において、経口避妊薬の使用に関連する以下の避妊以外の健康上の効果が裏付けられている。

月経への効果：

- ・ 月経周期の規則性の改善
- ・ 出血量の減少及び鉄欠乏性貧血の発現率低下
- ・ 月経困難症の発現率低下

排卵抑制に関連する効果：

- ・ 機能性卵巣嚢胞の発現率低下
- ・ 子宮外妊娠の発現率低下

長期使用による効果：

- ・ 乳腺線維腺腫及び線維嚢胞性乳腺疾患の発現率低下
- ・ 急性骨盤内炎症性疾患の発現率低下
- ・ 子宮内膜癌の発現率低下
- ・ 卵巣癌の発現率低下

用法・用量

経口避妊及び PMDD

最大の避妊効果及び PMDD 効果を得るには、YAZ（ドロスピレノン及びエチニルエストラジオール）を 24 時間以内の間隔で指示どおりに正確に服用しなければならない。

YAZ は、1 相性配合ホルモン製剤の淡赤色の実薬錠 24 錠と不活性の白色錠 4 錠よりなる。YAZ は、1 回の月経周期につき淡赤色錠を 1 日 1 錠 24 日間連続で服用後、プラセボ錠 4 錠を服用する。YAZ の服用は、月経期間の初日（1 日目開始）又は月経期間開始後最初の日曜日（日曜日開始）に開始することとする。

1 日目開始 YAZ 使用の最初の周期は、月経周期の 1 日目（月経の初日を 1 日目とする）から淡赤色の YAZ を 1 日 1 錠服用するよう患者に指導する。淡赤色の YAZ を 1 日 1 錠 24 日間連続で服用した後、月経周期 25～28 日目まで白色のプラセボ錠 1 日 1 錠を服用する。YAZ は毎日一定の時刻に、できれば夕食後又は就寝時に服用することを推奨する。YAZ は食事に関係なく服用してよい。YAZ の服用開始が月経周期の初日より遅れた場合は、7 日間連続して服用するまでは避妊効果がないと考えなければならない。投薬開始前に排卵及び受胎の可能性を考慮すること。

日曜日開始 YAZ 使用の最初の周期中は、月経開始後最初の日曜日から淡赤色の YAZ を 1 日 1 錠服用するよう患者に指導する。淡赤色の YAZ を 1 日 1 錠 24 日間連続で服用した後、月経周期の 25～28 日目まで白色のプラセボ錠 1 日 1 錠を服用する。YAZ は毎日一定の時刻に、できれば夕食後又は就寝時に服用することを推奨する。YAZ は食事に関係なく服用してよい。YAZ は 7 日間連続して服用するまでは避妊効果がないと考えなければならない。投薬開始前に排卵及び受胎の可能性を考慮すること。

次回以降の YAZ の 28 日間投与は、最初の投与を開始した曜日に開始し、同じスケジュールで行う。月経が開始したかどうか又はまだ続いているかどうかに関係なく、最後の白色錠を服用した翌日に淡赤色錠の服用を開始する。YAZ の次の周期の服用開始が最後の白色錠を服用した翌日より遅れた場合は、淡赤色の YAZ を 7 日間連続して服用し終わるまで別の避妊法を使用しなければならない。

別の経口避妊薬から切り替える場合は、前の経口避妊薬の新しいシートを開始する予定であった日から YAZ の服用を開始すること。

通常、最後の淡赤色錠服用後 3 日以内に消退出血がみられる。YAZ 服用中に点状出血又は破綻出血がみられても、YAZ の服用を指示どおりに上記のレジメンで継続するよう患者に指導する。通常、この種の出血は一過性であり重大ではないことを患者に説明する。しかし、出血が持続する又は長引く場合は、医師に相談するよう患者に指導すること。

指示どおり YAZ を服用すれば妊娠の発生率は低いですが、消退出血がみられない場合は妊娠の可能性を考慮すること。規定の投与スケジュールを順守していない（実薬錠の飲み忘れが 1 錠以上又は服用開始が遅れた）患者は、最初に月経が来なかった時点で妊娠の可能性を考慮し、適切な診断を行わなければならない。規定のレジメンを順守しているが月経が 2 周期連続して来ない患者は、妊娠していないことを確認しなければならない。妊娠が確認された場合、ホルモン避妊薬は中止する。

淡赤色の実薬の飲み忘れに伴い妊娠のリスクが高くなる。飲み忘れに関する患者への指示事項は、以下の患者向け添付文書の「ピルを飲み忘れた場合」の項を参照のこと。飲み忘れた後に破綻出血がみられても、通常、一過性であり重大ではない。白色錠を 1 錠以上飲み忘れても、淡赤色錠の服用を予定どおりの日に再開すれば避妊効果は維持される。

授乳しない場合は、避妊のために分娩後 4～6 週間で YAZ の服用を開始してもよい。産後期に服用する場合は、分娩後の血栓塞栓性疾患のリスクが高くなることを考慮しなければならない（**禁忌、警告、血栓塞栓性疾患に関する注意**を参照）。

ざ瘡

ざ瘡女性における YAZ 服用の時期及び開始は、経口避妊薬としての YAZ の使用ガイドラインに従うこととする。顔面ざ瘡治療薬としての YAZ の 28 日間服用は、実薬 1 日 1 錠を 24 日間連続で服用した後、プラセボ錠 1 日 1 錠を 4 日間服用する。28 錠服用後、翌日から新たなコースを開始する。

包装

YAZ（ドロスピレノン及びエチニルエストラジオール）錠は、ブリスター包装 3 シートで販売されている（NDC 50419-405-03）。

各シートには、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 0.02mg を含有し、片面に正六角形内に「DS」と刻印した淡赤色の円形で割線のない実薬フィルムコーティング錠 24 錠と、片面に正六角形内に「DP」と刻印した白色の円形で割線のない不活性フィルムコーティング錠 4 錠が封入されている。

25° C (77° F) で保管；許容範囲：15～30° C (59～86° F)。（USP 管理室温を参照）

文献

1. Dinger JC, Heinemann LAJ, et al: The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European active surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-354.
2. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al: Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstetrics & Gynecology* 2007;110(3):587-593.
3. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
4. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, et al: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.

製造販売元：Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

製造国：ドイツ



Manufactured by:

**Bayer HealthCare
Pharmaceuticals**

**Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Wayne, NJ 07470**

Manufactured in Germany

© 2010, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. All Rights Reserved.
67004 US

2010 年 4 月

YAZ

Bayer Yakuhin, Ltd.

ドイツ製品概要 原文及び翻訳

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

YAZ 0,02 mg / 3 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Ethinylestradiol, Drospirenon

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

24 hellrosa Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 0,020 mg Ethinylestradiol (als Betadex-Clathrat) und 3 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil: 46 mg Lactose

4 weiße (unwirksame) Placebo-Filmtabletten:

Die Tabletten enthalten keine Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil: 50 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die wirkstoffhaltige Tablette ist hellrosa, rund mit gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DS“ in einem regelmäßigen Sechseck.

Die Placebotablette ist weiß, rund mit gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DP“ in einem regelmäßigen Sechseck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung: zum Einnehmen.

Einnahme von YAZ

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Die Tabletteneinnahme erfolgt durchgehend. Täglich muss 1 Tablette über 28 aufeinander folgende Tage eingenommen werden. Mit der jeweils nächsten Packung wird am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen. Eine Abbruchblutung setzt üblicherweise 2-3 Tage nach Einnahmebeginn der

Placebotabletten (letzte Reihe) ein und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von YAZ

- Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am ersten Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen.

- Wechsel von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von YAZ sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) des zuvor eingenommenen KOKs begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien oder Placebotabletten-Intervall des zuvor eingenommenen KOKs. Für den Fall, dass ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurde, sollte die Einnahme von YAZ vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens aber, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat („Minipille“, Injektionspräparat, Implantat) oder einem gestagenfreisetzenden Intrauterinpessar (IUP)

Bei vorheriger Einnahme der „Minipille“ kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder IUP muss am Tag der Entfernung erfolgen, die Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer nicht hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von YAZ begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Den Anwenderinnen sollte empfohlen werden, an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die vergessene Einnahme von Placebotabletten aus der letzten (4.) Reihe der Blisterpackung kann vernachlässigt werden. Die vergessenen Placebotabletten sollten jedoch verworfen werden, um eine versehentliche Verlängerung der Placebotablettenphase zu vermeiden. Die folgenden Hinweise beziehen sich nur auf **vergessene wirkstoffhaltige Tabletten**:

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, muss die Tablette sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist nicht eingeschränkt.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 4 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Tag 1-7

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Während der nächsten 7 Tage sollte jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich an der Placebotablettenphase liegt.

- Tag 8-14

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

- Tag 15-24

Aufgrund der bevorstehenden Placebotablettenphase kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

1. Die Anwenderin sollte die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebotabletten der letzten Reihe müssen verworfen werden. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung muss sofort begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden. In diesem Fall sollten bis zu 4 Tage lang Placebotabletten aus der letzten Reihe des Blisters eingenommen werden, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Packung begonnen.

Bei vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der Placebotablettenphase sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen in den ersten 3 – 4 Stunden nach der Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette sollte so schnell wie möglich eine weitere (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die Einnahme der neuen Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit erfolgen. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 unter „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll direkt mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung YAZ begonnen werden, ohne die Placebotabletten aus der aktuellen Packung einzunehmen. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis die wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung aufgebraucht sind. Während der Einnahme aus der zweiten Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebotablettenphase kann die Einnahme von YAZ wie üblich fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann die bevorstehende Placebotablettenphase um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und während der Einnahme aus der folgenden Packung einsetzender Durchbruch- bzw. Schmierblutungen (wie beim Verschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KOK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt) oder deren Prodromalstadien (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Fettstoffwechselstörung
- Erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomozysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen

- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von YAZ Filmtabletten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Bei Vorliegen einer der unten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren sollten die Vorteile der Anwendung des KOKs gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Frau abgewogen und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich für die Einnahme entscheidet. Bei Verschlechterung oder erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren muss die Anwenderin unbedingt ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob das KOK abgesetzt werden soll.

- Kreislauferkrankungen

Die Anwendung jedes kombinierten oralen Kontrazeptivums birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums am höchsten.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE für Anwenderinnen, bei denen keine Risikofaktoren für VTE bekannt sind, und die kombinierte orale Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt ($< 0,05$ mg Ethinylestradiol) anwenden, bei etwa 20 Fällen pro 100.000 Frauenjahre (für Levonorgestrel-haltige KOK) bis zu 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre (für Desogestrel/Gestoden-haltige KOK) liegt. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre und 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften. In 1 – 2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Daten aus einer großen, prospektiven 3-armigen Kohortenstudie haben gezeigt, dass die Inzidenz für VTE bei Frauen, die Ethinylestradiol/Drospirenon 0,03 mg/3 mg anwendeten, unabhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren für VTE, im gleichen Bereich liegt wie die Inzidenz für Anwenderinnen anderer kombinierter oraler Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt, einschließlich Levonorgestrel-haltiger OK (so genannte OK der „zweiten“ Generation). Das VTE-Risiko für YAZ ist derzeit unbekannt.

Epidemiologische Studien haben auch einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) gezeigt.

Bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva wurde extrem selten von Thrombosen in anderen Blutgefäßabschnitten, z. B. in den Leber-, Mesenterial-, Nieren-, Hirn- oder Netzhautvenen und -arterien berichtet. Es besteht kein Konsens darüber, ob das Auftreten solcher Ereignisse in Zusammenhang mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva steht.

Symptome venöser oder arterieller thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse oder eines zerebrovaskulären Insults können sein:

- ungewöhnliche einseitige Schmerzen im Bein und/oder Schwellungen eines Beines
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend

- plötzlich auftretende Atemnot
- plötzlich auftretender Husten
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen
- plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust
- Diplopie
- undeutliche Sprache oder Aphasie
- Vertigo
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils
- Störungen der Motorik
- ‚akutes‘ Abdomen.

Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwenderinnen von KOK steigt mit:

- zunehmendem Alter
- einer positiven Familienanamnese (Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines KOKs entschieden wird.
- längerfristiger Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, operativen Eingriffen an den Beinen oder ausgedehnten Traumen. In diesen Situationen ist es ratsam, das orale Kontrazeptivum abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Es sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden, falls das orale Kontrazeptivum nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist.
- Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m²)
- über die mögliche Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Das Risiko arterieller thromboembolischer Komplikationen oder eines zerebrovaskulären Infarkts bei Anwenderinnen von KOK steigt mit:

- zunehmendem Alter
- Rauchen (Frauen über 35 Jahre sollte dringend angeraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie ein KOK anwenden möchten.)
- Fettstoffwechselstörungen
- Hypertonie
- Migräne
- Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m²)
- einer positiven Familienanamnese (Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines KOKs entschieden wird.
- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern

Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer antikoagulatorischen Therapie sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden. Anwenderinnen von KOK sind besonders darauf hinzuweisen, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KOK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) ist auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett (Angaben zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Weitere Erkrankungen, bei denen Gefäßkomplikationen auftreten können, sind Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.

Eine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen unter der Anwendung von KOK (die ein Prodromalzeichen für ein zerebrovaskuläres Ereignis sein können) kann Grund zum sofortigen Absetzen des KOKs sein.

- Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko ($RR = 1,24$) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei KOK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von KOK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Mit der Anwendung höher dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko eines Endometrium- und Ovarialkarzinoms. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch nachgewiesen werden.

- Sonstige Erkrankungen

Die Gestagenkomponente in YAZ ist ein Aldosteronantagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen wird kein Anstieg des Kaliumspiegels erwartet. In einer klinischen Studie wurde von manchen Patientinnen mit leichter bis mittlerer Einschränkung der Nierenfunktion bei der gleichzeitigen Einnahme von Drospirenon und einem kaliumsparenden Arzneimittel ein leichter, jedoch nicht signifikanter Anstieg des Kaliumspiegels beobachtet. Aus diesem Grund ist es ratsam, bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz und Serumkaliumwerten im oberen Referenzbereich vor der Behandlung und insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln die Serumkaliumwerte im ersten Behandlungszyklus zu kontrollieren. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie KOK einnehmen.

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist eine sofortige

Unterbrechung der Einnahme des KOKs gerechtfertigt. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines KOKs zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt, und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOKs wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOKs auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOKs erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen des KOKs erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK anwenden (mit $< 0,05$ mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOKs.

Bei Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Jede hellrosa Tablette dieses Arzneimittels enthält 46 mg Lactose pro Tablette, jede weiße Tablette enthält 50 mg. Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät einhalten, sollten diese Menge beachten.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten oder neuerlichen Einnahme von YAZ muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) durchgeführt werden und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die Anwenderin sollte auch darauf hingewiesen werden, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen und die gegebenen Anwendungshinweise zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den geltenden Untersuchungsrichtlinien entsprechen und individuell auf die Anwenderin abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass orale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. wirkstoffhaltige Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme

wirkstoffhaltiger Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Bei anhaltenden, unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen in der Placebotablettenphase zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das KOK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KOKs jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOKs fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen gleichzeitig verordneter Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

- Einfluss anderer Arzneimittel auf YAZ

Wechselwirkungen von oralen Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen des oralen Kontrazeptivums führen. Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die Leberenzyme induzieren; dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten). Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel nach ungefähr 10 Tagen erreicht, kann aber nach Absetzen des Arzneimittels noch 4 Wochen oder länger anhalten.

Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf

Ein Versagen oraler Kontrazeptiva wurde auch unter der Gabe von Antibiotika wie Penicillinen und Tetrazyklinen berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist bislang nicht geklärt.

Vorgehensweise

Frauen, die kurzzeitig mit Arzneimitteln irgendeiner der genannten Substanzklassen oder mit einzelnen Wirkstoffen (Leberenzym-induzierende Arzneimittel) mit Ausnahme von Rifampicin behandelt werden, sollten während dieser Zeit neben dem KOK zusätzlich eine Barrieremethode anwenden, d. h. während der Einnahme der Begleitmedikation und noch 7 Tage darüber hinaus.

Mit Rifampicin behandelte Frauen sollten zusätzlich zu dem KOK eine Barrieremethode für die Dauer der Rifampicinbehandlung und weitere 28 Tage darüber hinaus anwenden.

Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (mit Ausnahme von Rifampicin, siehe oben), sollten bis einschließlich 7 Tage nach Behandlungsende eine Barrieremethode anwenden.

Falls die Begleitmedikation auch nach Einnahmeende der wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung des KOKs fortgeführt werden muss, müssen die Placebotabletten verworfen werden, und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOKs begonnen werden.

Die Hauptmetaboliten von Drospirenon im menschlichen Plasma entstehen ohne Beteiligung des Zytochrom-P450-Systems. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Inhibitoren dieses Enzymsystems den Metabolismus von Drospirenon beeinflussen.

- Einfluss von YAZ auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

In-vitro-Hemmstudien und In-vivo-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass eine Wechselwirkung von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

- Sonstige Wechselwirkungen

Bei nierengesunden Patientinnen zeigte die gleichzeitige Einnahme von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSARs keinen signifikanten Effekt auf den Kaliumspiegel im Serum. Die gleichzeitige Einnahme von YAZ und Aldosteronantagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch nicht untersucht. In diesem Fall sollte im ersten Behandlungszyklus das Serumkalium kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Drospirenon führt aufgrund seiner leichten antimineralokortikoiden Wirkung zu einem Anstieg der Reninaktivität im Plasma und zu einem Anstieg des Plasmaaldosterons.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

YAZ ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von YAZ eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Ergebnisse bei Tieren können hormonelle Nebenwirkungen der Wirkstoffe nicht

ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von YAZ während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von YAZ auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fetus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können während der KOK-Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KOK beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von YAZ wurde über folgende Nebenwirkungen des Arzneimittels berichtet:

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen kategorisiert (MedDRA SOCs). Die Häufigkeiten basieren auf Daten klinischer Studien. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion, ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von YAZ als orales Kontrazeptivum oder zur Behandlung von mittelschwerer Akne vulgaris in Verbindung gebracht wurden, gemäß MedDRA-Systemorganklassen und MedDRA-Begriffen:

Systemorganklasse (MedDRA Version 9.1)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion
Endokrine Erkrankungen			Endokrine Erkrankungen
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Zunahme des Appetits Anorexie Hyperkaliämie Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Depression Abnahme der Libido Nervosität Somnolenz	Anorgasmie Insomnie

Systemorganklasse (MedDRA Version 9.1)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Benommenheit Parästhesie	Schwindel Tremor
Augenerkrankungen			Konjunktivitis Augentrockenheit Augenerkrankungen
Herzerkrankungen			Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Migräne Varizen Hypertonie	Phlebitis Gefäßerkrankung Epistaxis Synkope
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Bauchschmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz Gastritis Diarrhoe	Abdomenvergrößerung Gastrointestinale Erkrankung Gastrointestinales Völlegefühl Hiatushernie Orale Candidose Obstipation Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen			Gallenschmerzen Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Pruritus Hautausschlag	Chloasma Ekzem Alopezie Akneiforme Dermatitis Trockene Haut Erythema nodosum Hypertrichosis Erkrankung der Haut Striae der Haut Kontaktdermatitis Photosensible Dermatitis Hautknötchen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe	

Systemorganklasse (MedDRA Version 9.1)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Metrorrhagie* Amenorrhoe	Vaginale Candidose Beckenschmerzen Vergrößerung der Brust Fibrozystische Brust Uterus-/Vaginal- blutungen* Genitalfluor Hitzewallungen Vaginitis Zyklusstörungen Dysmenorrhoe Hypomenorrhoe Menorrhagie Vaginale Trockenheit Auffälliger Papanicolaou-Abstrich	Dyspareunie Vulvovaginitis Postkoitale Blutung Entzugsblutung Brustzysten Brusthyperplasie Neoplasie der Brust Zervixpolyp Endometriumatrophie Ovarialzysten Vergrößerung des Uterus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Vermehrtes Schwitzen Ödeme (Ödemkrankheit, peripheres Ödem, Gesichtsödem)	Unwohlsein
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme

* Unregelmäßige Blutungen lassen während fortgesetzter Behandlung üblicherweise nach

Bei Anwenderinnen von KOK wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

- Venöse Thromboembolien;
- Arterielle Thromboembolien;
- Hypertonie;
- Lebertumoren;
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma;
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von OK ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

4.9 Überdosierung

Für YAZ liegen bislang keine Erfahrungen zur Überdosierung vor. Ausgehend von den mit kombinierten oralen Kontrazeptiva gesammelten allgemeinen Erfahrungen können möglicherweise

folgende Symptome auftreten, wenn eine Überdosis an wirkstoffhaltigen Tabletten eingenommen wurde: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (ATC): Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA12

Pearl-Index für Methodenversagen: 0,41 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzlimit: 0,85)
Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,80 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzlimit: 1,30)

Die kontrazeptive Wirkung von YAZ beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumveränderungen als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind.

YAZ ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung hat Drospirenon auch antiandrogene und milde antimineralokortikoide Eigenschaften. Es zeigt keinerlei estrogene, glukokortikoide und antiglukokortikoide Wirkungen. Dies verleiht Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürlichen Hormons Progesteron sehr ähnlich ist.

Aus klinischen Studien geht hervor, dass die leichten antimineralokortikoiden Eigenschaften von YAZ zu einem leichten antimineralokortikoiden Effekt führen.

Zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von YAZ bei Frauen mit moderater Akne vulgaris zu beurteilen.

Nach sechs Monaten Behandlung zeigte YAZ im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Verminderung von entzündlichen Läsionen um 15,6 % (49,3 % versus 33,7 %), von nichtentzündlichen Läsionen um 18,5 % (40,6 % versus 22,1 %) sowie der Anzahl der Läsionen insgesamt um 16,5 % (44,6 % versus 28,1 %). Darüber hinaus erreichte ein um 11,8 % höherer prozentualer Anteil von Probandinnen (18,6 % versus 6,8 %) die Einstufung „rein“ oder „nahezu rein“ auf der Skala Investigator's Static Global Assessment (ISGA).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Drospirenon

Resorption

Oral angewendetes Drospirenon wird rasch und fast vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme werden nach ca. 1-2 Stunden maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von etwa 38 ng/ml erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 % und 85 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach oraler Gabe sinken die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 Stunden. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Nur 3 – 5 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Serum liegen als freies Steroid vor. Der Ethinylestradiol-induzierte Anstieg des

SHBG beeinflusst die Serumproteinbindung von Drospirenon nicht. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismus

Drospirenon wird nach oraler Gabe weitgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die Säureform von Drospirenon, die durch eine Öffnung des Lactonrings entsteht, und das 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-sulfat. Beide Metaboliten werden ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet. Drospirenon wird in geringem Ausmaß durch Zytochrom-P450 3A4 metabolisiert. In vitro konnte gezeigt werden, dass Drospirenon Zytochrom-P450 3A4, Zytochrom-P450 1A1, Zytochrom-P450 2C9 und Zytochrom-P450 2C19 hemmt.

Ausscheidung

Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Serum beträgt $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon wird unverändert nur in Spuren ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit dem Stuhl und Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über Urin und Stuhl beträgt ungefähr 40 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Im Verlauf eines Behandlungszyklus werden die maximalen Steady-State-Konzentrationen von Drospirenon im Serum von ungefähr 70 ng/ml nach etwa 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serumdrosiprenonspiegel akkumulierten um einen Faktor von ungefähr 3 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosisintervall.

Bestimmte Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz

Die Serumspiegel von Drospirenon im Fließgleichgewicht bei Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance CL_{Cr}, 50 – 80 ml/min) waren vergleichbar mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz (CL_{Cr}, 30 – 50 ml/min) waren die Serumspiegel von Drospirenon im Mittel um 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde auch von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz gut vertragen. Die Drospirenon-Behandlung hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Kaliumkonzentration im Serum.

Auswirkungen einer Leberinsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie nahm bei Probandinnen mit mäßiger Leberinsuffizienz die orale Clearance (CL/f) um ca. 50 % ab im Vergleich zu denen mit normaler Leberfunktion. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probandinnen mit mäßiger Leberinsuffizienz führte nicht zu erkennbaren Änderungen der Kaliumkonzentrationen im Serum. Selbst bei Diabetes und begleitender Behandlung mit Spironolacton (zwei prädisponierenden Faktoren für eine Hyperkaliämie) war kein Anstieg der Kaliumkonzentrationen im Serum über die obere Grenze des Normalbereichs zu beobachten. Es kann daher festgestellt werden, dass Drospirenon von Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) gut vertragen wird.

Ethnische Gruppen

Zwischen japanischen und kaukasischen Frauen wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon und Ethinylestradiol beobachtet.

- Ethinylestradiol

Resorption

Oral angewendetes Ethinylestradiol wird schnell und vollständig resorbiert. Das Konzentrationsmaximum im Serum von ca. 33 pg/ml wird innerhalb von 1 - 2 Stunden nach oraler Einzelgabe erreicht. Infolge der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Metabolismus liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei ca. 60 %. Bei ca. 25 % der untersuchten Probandinnen verringerte die gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol, während bei den übrigen Probandinnen keine Änderung zu beobachten war.

Verteilung

Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen. Die terminale Dispositionsphase ist von einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden gekennzeichnet. Ethinylestradiol wird stark (zu ca. 98,5 %) aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden. Ethinylestradiol induziert einen Anstieg der Konzentrationen von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG) im Serum. Das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit ca. 5 l/kg bestimmt.

Metabolismus

Ethinylestradiol unterliegt der präsystemischen Konjugation sowohl in der Mukosa des Dünndarms als auch in der Leber. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol besteht in einer aromatischen Hydroxylierung. Jedoch werden zahlreiche hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die in freier Form und in Form von Glukuronid- und Sulfatkonjugaten vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate von Ethinylestradiol beträgt ca. 5 ml/min/kg.

Ausscheidung

Ethinylestradiol wird geringfügig in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über den Urin und die Galle im Verhältnis 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung liegt bei ungefähr 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht und die Serumspiegel von Ethinylestradiol akkumulieren um einen Faktor von ungefähr 2,0 bis 2,3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen beschränkten sich die Effekte von Drospirenon und Ethinylestradiol auf diejenigen, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Verbindung gebracht werden. Insbesondere zeigten reproduktionstoxikologische Studien embryotoxische und fetotoxische Wirkungen bei den Versuchstieren, die als speziesspezifische Effekte bewertet wurden. Unter Exposition in Dosen, die über denen liegen, wie sie mit YAZ eingenommen werden, wurden Veränderungen in der Differenzierung der Sexualorgane von Rattenfeten, nicht aber bei Feten von Affen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten (hellrosa):

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke

Placebo-Filmtabletten (weiß):

Lactose-Monohydrat
Povidon K25

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
(E470b)

Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
[pflanzlich] (E470b)

Tablettenfilmüberzug:

Hypromellose (E464)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid, rot (E172)

Hypromellose (E464)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackung in einer Klappschachtel ("Wallet") aus Karton.

Packungsgrößen:

28 Tabletten
3 x 28 Tabletten
6 x 28 Tabletten

Jede Blisterpackung enthält 24 hellrosa wirkstoffhaltige Filmtabletten und 4 weiße Placebo-Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
D – 51368 Leverkusen
Telefon: (0214) 30-5 13 48
Telefax: (0214) 30-5 16 03
E-Mail-Adresse: bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

71898.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.07.2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

添付文書（製品概要）

1. 医薬品販売名

Yaz 0.02mg / 3mg フィルムコーティング錠

有効成分：エチニルエストラジオール、ドロスピレノン

2. 定性的・定量的組成

淡赤色のフィルムコーティング錠 24 錠：

フィルムコーティング錠 1 錠あたりエチニルエストラジオール 0.020 mg（ベータデクス包接化合物として）及びドロスピレノン 3mg を含有する。

添加物：乳糖 46mg

白色のプラセボ（不活性）フィルムコーティング錠 4 錠：

有効成分は含有しない。

添加物：乳糖 50mg

添加物の全リストは 6.1 項を参照。

3. 剤形

フィルムコーティング錠

実薬は淡赤色、両凸面の円形で、片面の正六角形内に「DS」の文字が刻印されている。

プラセボ錠は白色、両凸面の円形で、片面の正六角形内に「DP」の文字が刻印されている。

4. 臨床項目

4.1 効能・効果

経口避妊

4.2 用法・用量

投与経路：経口

Yaz の服用方法

錠剤は、ブリスター包装のシートに記載された順序で、毎日ほぼ一定の時刻に必要であれば少量の水分とともに服用すること。服用は連続して行う。1 日 1 錠を 28 日間連続で服用する。シートの最後の錠剤を服用した翌日に次のシートの服用を開始する。通常、プラセボ錠（最終列）の服用を開始後 2～3 日で消退出血がみられ、次のシートの服用を開始するまで消失しないこともある。

Yaz の開始方法

- 過去 1 ヶ月間にホルモン避妊薬を使用していない場合

服用開始は月経周期の 1 日目（すなわち月経出血の初日）とする。

- ホルモン配合避妊薬（配合経口避妊薬（COC）、膣リング又は経皮パッチ）からの変更

できれば先行の配合経口避妊薬の実薬（有効成分を含有する錠剤）の服用最終日の翌日、遅くとも先行の配合経口避妊薬の休薬期間あるいはプラセボ錠の服用期間終了日の翌日に本剤の服用を開始する。膣リング又は経皮パッチを使用している場合、本剤の服用は、できれば除去した当日、遅くとも次の適用が予定されていた日までに開始すること。

- 黄体ホルモン単独投与（「黄体ホルモン単剤ピル」、注射、インプラント）又は黄体ホルモン放出型子宮内避妊システム（IUS）からの変更

「黄体ホルモン単剤ピル」からの切り替えはいつでも可能だが（インプラント又は IUS は除去当日から、注射剤は次の注射が予定されていた日から）、いずれの場合も錠剤服用開始後 7 日間はバリア法の併用を勧めること。

- 妊娠初期の流産後

直ちに服用を開始してもよい。その場合、他の避妊法を併用する必要はない。

- 分娩後又は妊娠中期の流産後

分娩後又は妊娠中期の流産後 21～28 日目の服用開始を勧めること。開始が遅れた場合は、服用開始後 7 日間はバリア法の併用を勧めること。ただし、既に性交があった場合は、配合経口避妊薬の服用を開始する前に妊娠していないことを確認するか、あるいは最初の月経を待たなければならない。

授乳婦については 4.6 項を参照のこと。

飲み忘れの対処

シートの最終（第 4）列のプラセボ錠は服用しなくてもよい。ただし、気がつかないままにプラセボ錠服用期間が長引くことのないよう、服用しなかったプラセボ錠は廃棄しなければならない。**実薬錠の飲み忘れの場合は以下のように対処する。**

服用時間の遅れが **12 時間以内の場合**は、避妊効果の低下はない。飲み忘れに気付いた時点で直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、残りの錠剤は通常の時刻に服用する。

服用時間の遅れが **12 時間を超えた場合**は、避妊効果が低下している可能性がある。以下の 2 つの原則に従って飲み忘れに対処する。

1. 服用の中断が 4 日を超えてはならない。
2. 視床下部・下垂体・卵巣軸の十分な抑制を得るには、7 日間連続の服用が必要である。

したがって診療時には以下の指示を行う。

- 1～7 日目

飲み忘れに気付いた時点で直ちに飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に2錠服用することになる。残りの錠剤は通常の時刻に服用する。また、その後7日間はコンドームなどのバリア法も併用することとする。それまでの7日間に性交が行われた場合は、妊娠の可能性を考えなければならない。飲み忘れが多いほど、またその飲み忘れがプラセボ錠服用期間に近いほど、妊娠のリスクが高くなる。

- 8～14 日目

飲み忘れに気付いた時点で直ちに飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に2錠服用することになる。残りの錠剤は通常の時刻に服用する。最初の飲み忘れまでの7日間、正しく服用していれば、他の避妊法を併用する必要はない。ただし、2錠以上飲み忘れた場合は、7日間他の避妊法を併用することとする。

- 15～24 日目

プラセボ錠服用期間が近いいため避妊効果が低下するリスクが高いが、服用スケジュールの調整により避妊効果の低下は回避可能である。したがって、以下の2つの選択肢のうちいずれかを順守すれば他の避妊法を併用する必要はない。ただし、最初の飲み忘れまでの7日間、正しく服用していること。そうでない場合は、2つの選択肢のうち1.の選択肢に従った上で、7日間他の避妊法を併用することとする。

1. 飲み忘れに気付いた時点で直ちに飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に2錠服用することになる。残りの錠剤は実薬錠がなくなるまで通常の時刻に服用する。最終列のプラセボ錠4錠は廃棄する。次のシートの服用を直ちに開始すること。2シート目の実薬期間が終わるまで消退出血がみられる可能性は低いが、服用中に点状出血又は破綻出血がみられることがある。
2. 服用中のシートの実薬錠の服用を中止するよう指示してもよい。中止後は最終列のプラセボ錠を最大4日間（飲み忘れた日を含む）服用し、その後次のシートの服用を開始する。

飲み忘れ後のプラセボ錠服用期間に消退出血がみられない場合は、妊娠の可能性を考えなければならない。

胃腸障害の場合

重度の胃腸障害（嘔吐、下痢など）の場合、完全に吸収されない可能性があるため、他の避妊法を併用することとする。実薬錠服用後3～4時間以内に嘔吐が発現した場合、可及的速やかに新しい（代替）錠剤を服用すること。可能であれば通常の時刻の12時間以内に新しい錠剤を服用する。12時間を超えた場合は、4.2項「飲み忘れの対処」に記載する飲み忘れに関する指示に従う。通常の服用スケジュールの変更を望まない場合、別のシートから追加の錠剤を服用しなければならない。

消退出血を遅らせる方法

月経を遅らせるには、服用中のシートのプラセボ錠を服用せずに次のシートを開始する。次のシートの実薬錠服用が終わるまで、希望するだけ長く遅らせることができる。この間破綻出血又は点状出血がみられることがある。プラセボ錠の服用期間終了後、通常の服用を再開する。

通常のスケジュールの月経開始日を別の曜日に変更するには、次のプラセボ錠服用期間を必要に応じて短縮すればよい。休薬期間が短いほど、次のシート服用中に消退出血がなくなり破綻出血及び点状出血がみられるリスクが高くなる（月経を遅らせた場合と同様）。

4.3 禁忌

以下に記載する疾患のいずれかを有する場合は配合経口避妊薬（COC）を投与しないこと。COCの使用中にいずれかの疾患が新たに発現した場合は、直ちにCOCの使用を中止すること。

- 静脈血栓症又はその既往歴（深部静脈血栓症、肺塞栓症）
- 動脈血栓症又はその既往歴（心筋梗塞など）、又はその前駆疾患（狭心症、一過性脳虚血発作など）
- 脳血管発作又はその既往歴
- 動脈血栓症の重度又は複数の危険因子がある
 - 血管症状を伴う糖尿病
 - 重度の高血圧症
 - 重度の異常リポ蛋白血症
- 活性化プロテインC抵抗性、アンチトロンビンⅢ欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、高ホモシステイン血症、抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子）など、静脈又は動脈血栓症の遺伝的又は後天的素因
- 膵炎又は重度の高トリグリセリド血症を伴う膵炎の既往歴
- 肝機能検査値に異常がある重度の肝疾患又はその既往歴
- 重度の腎機能不全又は急性腎不全
- 肝腫瘍（良性又は悪性）又はその既往歴
- 性ステロイド依存性腫瘍（生殖器、乳房などの）又はその疑い
- 診断の確定していない膣からの出血
- 局所神経症状を伴う片頭痛の既往歴
- 本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

警告

以下の疾患／危険因子を有する場合、個々人におけるCOC使用のベネフィットと起こり得るリスクを比較検討し、本人が使用開始を決定する前によく話し合うこととする。これらの疾患又は危険因子が悪化、増悪、又は新たに発現した場合には医師に連絡すること。医師はそのときCOCの使用を中止すべきかどうか判断すること。

- 循環障害

COCの非使用者と比較して、使用者は静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが高くなる。COCの使用開始後最初の1年間でVTEのリスク増加が最も大きい。

疫学調査で、低用量卵胞ホルモン配合経口避妊薬（エチニルエストラジオール＜0.05mg）を使用する、VTE危険因子のない女性におけるVTEの発症率は、100,000婦人・年あたり約20（レボノ

ルゲストレル含有COC) ~40 症例 (デソゲストレル/ゲストデン含有COC) であった。これに対し、非使用者の 100,000 婦人・年あたりの発症率は 5~10 症例、妊娠 100,000 件あたり 60 症例である。VTE による死亡率は症例の 1~2% である。

大規模な前向き 3 群コホート研究のデータによれば、Yasmin (エチニルエストラジオール 0.03 mg/ドロスピレノン 3mg) 使用者で、他の VTE 危険因子を有する女性又は危険因子のない女性における VTE の発症率は、レボノルゲストレル含有 OC 等の他の低用量卵胞ホルモン COC (いわゆる第二世代 OC) と同程度の範囲であった。現時点では本剤 (YAZ) による VTE リスクは不明である。

また、疫学調査で、配合 COC の使用により動脈 (心筋梗塞、一過性脳虚血発作) 血栓塞栓症のリスクが高くなることも示された。

極めて稀ではあるが、避妊薬使用者で、肝臓、腸間膜、腎臓、脳、網膜の動静脈などの血管に血栓症が発現することが報告されている。これらの事象発現とホルモン性避妊薬使用との関連性についてのコンセンサスは得られていない。

動脈又は静脈血栓症/血栓塞栓症又は脳血管発作には以下の症状がある。

- 異常な下肢片側痛及び/又は腫脹
- 左腕放散性又は左腕放散性ではない突然の重度胸痛
- 突然の息切れ
- 突発的咳嗽
- 異常な重度の持続性頭痛
- 突然の部分的又は完全な視力喪失
- 複視
- 不明瞭発語又は失語症
- 回転性めまい
- 焦点性発作を伴う又は伴わない虚脱
- 体の片側又は一部を突然襲う脱力又は顕著なしびれ感
- 運動障害
- ‘急性’ 腹症

以下の場合、COC 使用者では静脈血栓塞栓性合併症のリスクが高くなる。

- 加齢
- 家族歴陽性 (兄弟姉妹又は親に比較的若年齢での静脈血栓塞栓症)。遺伝的素因が疑われる場合は、COC の使用を決定する前に医師の診察を受けること。
- 長期臥床、大手術、下肢の外科手術、大きな外傷。この場合、ピルを中止し (待機的手術の場合は 4 週間以上前から)、完全に動けるようになってから 2 週間経過するまでは再開しないことが望ましい。予めピルを中止していない場合は、抗血栓治療を考慮すること。
- 肥満 (平均体容量指数 $>30\text{kg/m}^2$)
- 静脈血栓症の発症又は進行における静脈瘤及び表在性血栓性静脈炎の関与についてコンセンサスは得られていない。

以下の場合、COC 使用者では動脈血栓塞栓性合併症又は脳血管発作のリスクが高くなる。

- 加齢
- 喫煙（35 歳以上の女性が COC の使用を望む場合は、喫煙しないよう指導する）
- 異常リポ蛋白血症
- 高血圧
- 片頭痛
- 肥満（平均体容量指数 $>30\text{kg/m}^2$ ）
- 家族歴陽性（兄弟姉妹又は親に比較的若年齢での動脈血栓塞栓症）。遺伝的素因が疑われる場合は、COC を使用する前に医師の診察を受けること。
- 心臓弁膜症
- 心房細動

静脈疾患の重篤な危険因子又は動脈疾患の複数の危険因子がある場合も禁忌である。抗凝固治療の可能性も考慮しなければならない。COC 使用者に血栓症の症状が疑われる場合には医師に連絡するよう明確に指示すること。血栓症が疑われる場合又は確認された場合、COC の使用を中止すること。なお、抗凝固治療（クマリン）には催奇形性があるので、適切な代替避妊法を開始すること。

産褥期間では血栓塞栓症のリスクが高くなることを考慮しなければならない（「妊娠及び授乳」に関する情報は 4.6 項を参照）。

血管系有害事象と関連するその他の医学的条件には、糖尿病、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群及び慢性炎症性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）、鎌状赤血球症が含まれる。

COC 使用中に片頭痛の頻度又は重症度が悪化した場合（脳血管発作の前駆症状の可能性があるので）、直ちに COC を中止すること。

- 腫瘍

COC の長期使用者（ >5 年）は子宮頸部癌のリスクが高くなるということがいくつかの疫学調査で報告されているが、その結果がどの程度性行動やヒトパピローマウイルス（HPV）などの他因子の交絡作用に起因しているかについてはまだ議論がある。

54 に及ぶ疫学調査のメタ分析で、COC を使用している女性は乳癌と診断される相対危険度（RR = 1.24）がわずかに増加することが報告されている。リスク増加は COC 使用中後 10 年間で徐々に消失する。40 歳未満の女性の乳癌は稀であるので、乳癌の全般的リスクとの関連で、現在及び最近までの COC 使用者において乳癌と診断される症例数の増加は少ない。これらの調査で因果関係を示すエビデンスは得られていない。認められたリスク増加パターンの原因として、COC 使用者における乳癌の早期診断、COC の生物学的作用、又はその両者が考えられる。COC 使用経験者の乳癌は、未使用者の癌と比較して臨床的に早期診断される傾向がある。

COC 使用者において、稀に良性肝腫瘍が、更に稀に悪性肝腫瘍が報告されている。特殊な症例では、これらの腫瘍が生命を脅かす腹腔内出血を引き起こした。COC を服用している女性に重度の上腹部痛、肝腫大、腹腔内出血の徴候が認められた場合の鑑別診断では肝腫瘍を考慮すること。

高用量 COC（エチニルエストラジオール $50\mu\text{g}$ ）の使用により子宮内膜癌及び卵巣癌のリスクが低下する。このことが低用量 COC にも該当するかどうかはまだ確認されていない。

- その他の状態

本剤の黄体ホルモン成分は、カリウム保持作用を有するアルドステロン拮抗薬である。ほとんどの症例でカリウム濃度の増加はないと予測されるが、ある臨床試験において、軽度又は中等度腎機能障害を有しカリウム保持性利尿薬を併用する数例で、ドロスピレノン服用中に有意ではないがわずかに血清中カリウム濃度の増加が認められた。したがって、腎機能不全を有する患者で投与開始前の血清中カリウム濃度が基準範囲の上限にある患者は、最初の投与周期中、特にカリウム保持性利尿薬の併用中は、血清中カリウム濃度の検査を推奨する。4.5 項を参照。

高トリグリセリド血症の女性又はその家族歴がある女性は、COC 使用中に膵炎のリスクが高くなることがある。

多数の女性で COC 服用中のわずかな血圧上昇が報告されているが、臨床的に意味のある上昇は稀である。このような稀な臨床的に意味のある上昇の場合のみ COC を直ちに中止すべきである。高血圧の既往があり、COC 使用中に持続的な血圧値上昇又は著しい血圧上昇がみられ、降圧治療が十分に奏効しない場合は、COC を中止すること。降圧治療によって正常血圧が得られ適切と判断される場合は、COC の使用を再開してもよい。

妊娠及び COC の使用により以下の疾患が発現又は悪化することが報告されているが、COC 使用との関連性を裏づける決定的なエビデンスはない。胆汁うっ滞による黄疸及び／又は痒痒症、胆石、ポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群、シデナム舞踏病、妊娠ヘルペス、耳硬化症による難聴。

遺伝性血管浮腫の女性は、外因性卵胞ホルモンが血管浮腫の症状を誘発又は悪化させることがある。

急性又は慢性肝機能障害の場合、肝機能マーカーが正常に復するまで COC の使用を中止しなければならないことがある。妊娠中又は過去の性ステロイド使用中に発現した胆汁うっ滞性黄疸及び／又は胆汁うっ滞による痒痒症が再発した場合は、COC の使用を中止しなければならない。

COC は末梢インスリン抵抗性及び耐糖能に影響を及ぼす可能性があるが、低用量 COC（エチニルエストラジオール含量<0.05mg）を使用する糖尿病患者の治療法の変更が必要であることを示すエビデンスはない。しかし、糖尿病の女性は、特に COC の投与初期は注意深く観察しなければならない。

COC 使用中の内因性うつ病、てんかん、クローン病、潰瘍性大腸炎の悪化が報告されている。

ときに肝斑が、特に妊娠性肝斑の既往歴を有する女性において発現することがある。肝斑が発現しやすい女性は、COC 服用中は日光又は紫外線の照射を避けなければならない。

本品の淡赤色錠は1錠あたり乳糖 46 mg を、白色錠は1錠あたり乳糖 50mg を含有する。ガラクトース不耐症、ラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症の稀な遺伝的問題を有し乳糖フリーの食事をしている患者は、この量を考慮しなければならない。

検査／診察

本剤の投与開始又は再開前に病歴（家族歴を含む）を聴取し、妊娠していないことを確認しなければならない。禁忌（4.3 項を参照）及び警告（4.4 項を参照）を参考にして血圧を測定し、診察を行うこと。また、患者向け説明書をよく読み、記載された指示に従うよう患者に指導すること。定められた診療ガイドラインに基づき、個々の女性に適した頻度及び種類の検査を実施すること。

経口避妊薬には HIV 感染（AIDS）及びその他の性行為感染症を予防する効果がないことを女性に忠告しなければならない。

効果の減弱

実薬の飲み忘れ（4.2 項を参照）、実薬服用中の胃腸障害（4.2 項を参照）、併用薬剤（4.5 項を参照）などにより COC の効果が減弱することがある。

不正出血

COC の使用により、特に使用開始後数ヵ月間に不正出血（点状出血又は破綻出血）が起こることがある。したがって、不正出血の評価は投与開始後およそ 3 周期までは意味がない。

不正出血が持続するか、又は規則的であった周期の後に発現した場合、ホルモン以外の原因を考慮し、適切な診断手段により悪性腫瘍及び妊娠ではないことを確認すること。これらには掻爬も含む。

プラセボ錠服用期間に消退出血が発来しない女性もいる。4.2 項の指示どおり COC を服用している場合、妊娠の可能性は低い。しかし、最初の消退出血欠如の前に指示どおり COC を服用していない、又は消退出血が 2 周期連続して発来しない場合、必ず妊娠していないことを確認した上で COC の使用を継続すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

注意：併用薬剤の処方情報を調べ、潜在的相互作用を確認すること。

- 他の医薬品が本剤に及ぼす影響

経口避妊薬と他の医薬品の相互作用により破綻出血及び／又は避妊失敗に至ることがある。以下の相互作用が文献報告されている。

肝代謝

相互作用は、肝酵素を誘導し、性ホルモンのクリアランスを上昇させる薬剤との併用で生じる可能性がある（例、フェニトイン、バルビツレート、プリミドン、カルバマゼピン、リファンピシン、ボセンタン及び HIV 治療薬（例、リトナビル、ネビラピン）、また、オキシカルバゼピン、トピラマート、フェルバメート、グリセオフルビン、ハーブ療法のセイヨウオトギリソウ（*hypericum perforatum*）を含有する製品も可能性がある）。一般に酵素誘導が最大に達するのは併用開始約 10 日後であり、その後併用を中止しても 4 週間以上持続する可能性がある。

腸肝循環の阻害

ペニシリンやテトラサイクリンなどの抗生物質との併用でも避妊失敗が報告されている。この作用機序はまだ明らかにされていない。

管理

上記の分類に属するリファンピシン以外の医薬品又は活性物質（肝酵素誘導剤）を短期間投与する場合、一時的すなわち併用中及び中止後 7 日間は、COC に加えてバリア法を使用しなければならない。

リファンピシンを投与中の患者は、リファンピシン投与中及び中止後 28 日間は、COC に加えてバリア法を使用しなければならない。

肝酵素を誘導する活性物質を長期投与する場合は、信頼性の高いホルモン以外の避妊法を使用することを推奨する。

抗生物質（リファンピシン以外、上記参照）を投与中の患者は、中止後 7 日間はバリア法を使用しなければならない。

服用中の COC シートの実薬服用終了後も併用薬剤の投与が続く場合、プラセボ錠を廃棄し、直ちに次の COC パックを開始する。

ヒト血漿中のドロスピレノンの主要代謝物の生成にはチトクローム P450 系は関与しない。したがって、この酵素系の阻害薬がドロスピレノンの代謝に影響を及ぼす可能性は低い。

- 本剤が他の医薬品に及ぼす影響

経口避妊薬は一部の活性物質の代謝に影響を及ぼすことがある。したがって、血漿中及び組織中濃度を増加（例、シクロスポリン）又は減少（例、ラモトリギン）させることがある。

オメプラゾール、シンバスタチン、ミダゾラムをマーカー基質とする *in vitro* 代謝阻害試験及び女性被験者を対象とする *in vivo* 相互作用試験より、ドロスピレノン 3mg と他の活性物質の代謝との相互作用の可能性は低い。

- その他の相互作用

腎機能不全ではない患者において、ドロスピレノンと ACE 阻害薬又は NSAIDs の併用による血清中カリウムへの有意な影響は認められなかった。しかし、本剤とアルドステロン拮抗薬又はカリウム保持性利尿薬の併用については検討されていない。この場合、最初の投与周期中、血清中カリウム濃度を検査すること。4.4 項も参照。

- 臨床検査

避妊ステロイドの使用は、肝機能、甲状腺機能、副腎機能、腎機能の生化学的パラメータや、血漿中（担体）蛋白濃度（例、コルチコステロイド結合グロブリン及び脂質／リポ蛋白分画）、炭水化物代謝パラメータ、凝固及び線維素溶解パラメータなど、一部の臨床検査結果に影響を及ぼすことがある。一般に変動は正常範囲内にとどまる。ドロスピレノンはその軽度な抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿レニン活性及び血漿中アルドステロンを増加させる。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

本剤は妊娠中に使用しないこと。

本剤使用中に妊娠した場合は、直ちに使用を中止すること。大規模な疫学調査で、妊娠前に COC を使用した女性が出産した新生児の先天性欠損のリスクが高くなることはなく、また、妊娠中に誤って COC を服用した場合にも催奇形作用はないことが示されている。

妊娠中及び授乳中の動物試験において、望ましくない影響が認められている（5.3 項を参照）。これらの動物データより、活性物質のホルモン作用による望ましくない影響の可能性は否定できない。しかし、妊娠中に COC を使用した時の一般的な経験より、ヒトでの実際の有害作用を裏づけるエビデンスはない。

妊娠中の本剤の使用についてはデータが限られているので、妊娠及び胎児／新生児の健康への悪影響について結論は下せない。現時点では関連する疫学データはない。

COC により母乳の量が減少し組成が変化することがあるので、授乳に影響を及ぼす可能性がある。したがって、一般に授乳婦には完全に離乳するまで COC を使用しないよう推奨すること。COC 使用中に母乳に少量の避妊ステロイド及び／又はその代謝物が分泌されることがあり、その量は乳児に影響を及ぼす可能性がある。

4.7 自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響

自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響を検討する試験は実施されていない。COC 使用者の自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響は認められていない。

4.8 副作用

本剤使用中に以下の副作用が報告されている。

下記の表に MedDRA 器官別大分類（MedDRA SOCs）別に副作用を示す。発現頻度は治験データに基づいている。特定の反応及びその同義語並びに関連状態を表すのに最も適した MedDRA 用語を使用する。

経口避妊薬又は中等度尋常性ざ瘡の治療薬としての本剤使用と関連性のある副作用－MedDRA 器官別大分類・MedDRA 用語別－：

器官別大分類 (MedDRA version 9.1)	かなり 1%～10%未満	ときに 0.1%～1%未満	まれに 0.01%～0.1%未満
感染症及び寄生虫症			カンジダ症
血液及びリンパ系障害			貧血 血小板血症
免疫系障害			アレルギー反応
内分泌障害			内分泌障害
代謝及び栄養障害			食欲亢進 食欲不振 高カリウム血症 低ナトリウム血症
精神障害	情動不安定	うつ病 リビドー減退 神経過敏 傾眠	無オルガズム症 不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい 錯感覚	回転性めまい 振戦
眼障害			結膜炎 眼乾燥 眼の障害
心臓障害			頻脈
血管障害		片頭痛 静脈瘤 高血圧	静脈炎 血管障害 鼻出血 失神
胃腸障害	悪心	腹痛 嘔吐 消化不良 鼓腸 胃炎 下痢	腹部腫脹 胃腸障害 胃腸膨満 裂孔ヘルニア 口腔カンジダ症 便秘 口内乾燥

器官別大分類 (MedDRA version 9.1)	かなり 1%～10%未満	ときに 0.1%～1%未満	まれに 0.01%～0.1%未満
肝胆道系障害			胆道痛 胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡 痒痒症 発疹	肝斑 湿疹 脱毛症 ざ瘡様皮膚炎 皮膚乾燥 結節性紅斑 多毛症 皮膚障害 皮膚線条 接触性皮膚炎 光線過敏性皮膚炎 皮膚小結節
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛 四肢痛 筋痙攣	
生殖系及び乳房障害	乳房痛 不正子宮出血* 無月経	膣カンジダ症 骨盤痛 乳房腫大 線維嚢胞性乳腺症 子宮／膣出血* 性器分泌物 ほてり 膣炎 月経障害 月経困難症 過少月経 月経過多 膣乾燥 パピニコロースミア疑陽性	性交困難 外陰部膣炎 性交後出血 消退出血 乳房嚢胞 乳房過形成 乳房新生物 子宮頸管ポリープ 子宮内膜萎縮 卵巣嚢胞 子宮肥大
全身障害及び投与局所様態		無力症 多汗 浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫）	けん怠感
臨床検査		体重増加	体重減少

*通常、不正出血は継続して使用すると消退する。

COC を使用する女性に以下の重篤な有害事象が報告されており、これについては 4.4 項「特別な警告及び使用上の注意」に記載する。

- 静脈血栓塞栓症
- 動脈血栓塞栓症

- 高血圧
- 肝腫瘍
- COC 使用との関連性が確定されていない疾患の発現又は悪化：クローン病、潰瘍性大腸炎、てんかん、片頭痛、子宮筋腫、ポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、妊娠ヘルペス、シデナム舞踏病、溶血性尿毒症症候群、胆汁うっ滞性黄疸
- 肝斑
- 急性又は慢性肝機能障害の場合は、肝機能マーカーが正常に復するまで COC の使用を中止しなければならないことがある。
- 遺伝性血管浮腫の女性は、外因性卵胞ホルモンが血管浮腫の症状を誘発又は悪化させることがある。

OC 使用者は乳癌と診断される頻度のごくわずかに増加する。40 歳未満の女性の乳癌は稀であるので、乳癌の全般的リスクとの関連で、乳癌と診断される頻度の増加は少ない。COC 使用との因果関係は不明である。更に詳細な情報は 4.3 項及び 4.4 項を参照。

4.9 過量投与

本剤の過量投与の経験はない。配合経口避妊薬による一般的な経験に基づき、実薬の過量投与によって発現する可能性のある症状は、悪心、嘔吐のほか、若齢女性では軽微な膣出血も考えられる。解毒剤はなく、治療は対症療法となる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類（ATC）：黄体ホルモン及び卵胞ホルモン、固定比率

ATC コード：G03AA12

方法に由来する偶発妊娠のパール指数：0.41（両側 95%信頼区間の上限：0.85）

全パール指数（方法に由来する偶発妊娠＋患者の不注意による偶発妊娠）：0.80（両側 95%信頼区間の上限：1.30）

本剤の避妊効果は様々な要素の相互作用に基づいており、排卵抑制及び子宮内膜の変化が最も重要であると考えられている。

本剤はエチニルエストラジオール及び黄体ホルモンのドロスピレノンを含む配合経口避妊薬である。治療用量のドロスピレノンは、抗アンドロゲン作用及び軽度の抗ミネラルコルチコイド作用も有する。ドロスピレノンには、卵胞ホルモン作用、グルココルチコイド作用、抗グルココルチコイド作用はない。そのため、ドロスピレノンの薬理学的プロファイルは天然の黄体ホルモンの極めて近い。

臨床試験において、本剤の軽度抗ミネラルコルチコイド作用により軽度抗ミネラルコルチコイド作用が認められている。

多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化試験 2 試験を実施し、中等度尋常性ざ瘡女性における本剤の有効性及び安全性を評価した。

6 ヶ月間の投与後、本剤はプラセボに比べ、炎症性病変、炎症以外の病変、すべての病変の減少が統計学的に有意に大きく、その差はそれぞれ 15.6% (49.3% vs 33.7%)、18.5% (40.6% vs 22.1%)、16.5% (44.6% vs 28.1%) であった。また、Investigator's Static Global Assessment (ISGA) スケールにより「消失」又は「ほぼ消失」と判定された被験者の割合が 11.8% (18.6% vs 6.8%) 高かった。

5.2 薬物動態学的特性

- ドロスピレノン

吸収

経口投与したドロスピレノンは速やかにほぼ完全に吸収される。活性物質の血清中濃度は、単回投与後約 1~2 時間で最高濃度の約 38ng/mL に達する。バイオアベイラビリティは 76~85% である。食物と共に服用してもバイオアベイラビリティに影響はない。

分布

経口投与後、血清中ドロスピレノン濃度は最終半減期 31 時間で減少する。ドロスピレノンは血清アルブミンとは結合するが、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) やコルチコイド結合グロブリン (CBG) とは結合しない。活性物質の総血清中濃度のわずか 3~5% が遊離ステロイドとして存在する。エチニルエストラジオールによる SHBG の増加がドロスピレノンの血清蛋白結合に影響を及ぼすことはない。ドロスピレノンの見かけの分布容積 (平均) は 3.7 ± 1.2 L/kg である。

代謝

経口投与後、ドロスピレノンは広範に代謝される。血漿中の主要代謝物は、ラクトン環の開裂によって生成される酸性型のドロスピレノン及び 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate で、いずれもその生成に P450 系は関与しない。In vitro において、ドロスピレノンはわずかにチトクローム P450 3A4 による代謝を受け、また、チトクローム P450 3A4、チトクローム P450 1A1、チトクローム P450 2C9、チトクローム P450 2C19 阻害能を示した。

排泄

血清中のドロスピレノンの代謝クリアランス率は 1.5 ± 0.2 mL/min/kg である。未変化体として排泄されるドロスピレノンはごくわずかである。ドロスピレノン代謝物の糞中排泄率は、尿中排泄率の約 1.2~1.4 倍である。代謝物の尿糞中排泄の半減期は約 40 時間である。

定常状態

投与周期中、ドロスピレノンの定常状態における血清中濃度は、投与開始から約 8 日後に最高濃度の約 70ng/mL に達する。最終半減期及び投与間隔により、血清中ドロスピレノン濃度の蓄積率は約 3 であった。

特殊な集団

腎機能障害の影響

軽度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス CLcr、50~80mL/min) を有する女性の定常状態における血清中ドロスピレノン濃度は、腎機能が正常な女性と同等であった。中等度腎機能障害 (CLcr、30~50mL/min) を有する女性の血清中ドロスピレノン濃度は、腎機能が正常な女性に比べ 37% (平均) 高かった。軽度及び中等度腎機能障害を有する女性におけるドロスピレノン投与の忍容性は良好であった。ドロスピレノン投与は血清中カリウム濃度に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった。

肝機能障害の影響

単回投与試験において、中等度肝機能障害を有する被験者の経口クリアランス (CL/F) は、肝機能が正常な被験者と比較して約 50%低下した。中等度肝機能障害を有する被験者にみられたドロスピレノンのクリアランス低下が血清中カリウム濃度の明白な差につながることはなかった。糖尿病でスピロノラク톤を併用している場合でも（いずれも高カリウム血症発症の可能性を高くする素因）、正常範囲の上限を超える血清中カリウム濃度の増加は認められなかった。軽度又は中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) 患者におけるドロスピレノンの忍容性は良好であるという結論を得た。

人種

日本人女性と白人女性のドロスピレノン及びエチニルエストラジオールの薬物動態に臨床的に関連する差異は認められなかった。

- エチニルエストラジオール

吸収

経口投与したエチニルエストラジオールは速やかに完全に吸収される。血清中濃度は、単回経口投与後約 1~2 時間で最高濃度の約 33pg/mL に達する。絶対バイオアベイラビリティは、体循環到達前に抱合及び初回通過代謝を受けるため約 60%である。エチニルエストラジオールのバイオアベイラビリティは、食物と共に服用することにより約 25%の被験者で低下したが、その他の被験者で変化は認められなかった。

分布

血清中エチニルエストラジオール濃度は二相性で減少し、最終消失相は約 24 時間の半減期を特徴とする。エチニルエストラジオールは血清アルブミン (約 98.5%) との結合率が高いが非特異的で、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 及びコルチコイド結合グロブリン (CBG) の血清中濃度を増加させる。見かけの分布容積は約 5L/kg であった。

代謝

エチニルエストラジオールは小腸粘膜及び肝臓において体循環到達前に抱合を受ける。エチニルエストラジオールの代謝は主に芳香族水酸化によるが、様々な水酸化代謝物及びメチル化代謝物も生成され、これらの代謝物は、遊離体やグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体として存在する。エチニルエストラジオールの代謝クリアランス率は約 5mL/min/kg である。

排泄

エチニルエストラジオールはほとんど未変化体としては排泄されない。エチニルエストラジオールの代謝物は、尿中及び胆汁中に 4:6 の比率で排泄される。代謝物の排泄半減期は約 1 日である。

定常状態

投与周期の後半に定常状態に達し、血清中エチニルエストラジオール濃度の蓄積率は約 2.0~2.3 である。

5.3 非臨床試験の安全性データ

実験動物では、ドロスピレノン及びエチニルエストラジオールの影響は、既知の薬理作用によるもののみであった。特に、生殖毒性試験では胚毒性及び胎児毒性が認められたが、動物種に特有のものと判断された。本剤使用者の曝露量を超える量の曝露により、ラット胎児の性分化に影響が認められたが、サルでは認められなかった。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

実薬フィルムコーティング錠（淡赤色）：

素錠：

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（欧州薬局方）〔植
物性〕（E470b）

ヒプロメロース（E464）

タルク（E553b）

酸化チタン（E171）

三二酸化鉄（E172）

フィルムコーティング：

プラセボフィルムコーティング錠（白色）

乳糖水和物

ポビドン K25

トウモロコシデンプン

ステアリン酸マグネシウム（欧州薬局方）〔植
物性〕（E470b）

ヒプロメロース（E464）

タルク（E553b）

酸化チタン（E171）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

5 年間

6.4 保存上の特別な注意

特別な貯法は必要なし。

6.5 容器の特性及び内容量

折り畳み紙ケース（“ウォレット”）入りの透明 PVC／アルミニウムブリスター包装

包装単位：

28 錠

3 x 28 錠

6 x 28 錠

各ブリスターには、淡赤色の実薬フィルムコーティング錠 24 錠と白色のプラセボフィルムコーティング錠 4 錠が封入されている。

6.6 廃棄時の特別な注意

未使用の製品又は廃棄物の処理は国の要件に従う。

7. 医薬品製造販売承認取得者

Bayer Vital GmbH
D - 51368 Leverkusen
TEL: (0214) 30-5 13 48
FAX: (0214) 30-5 16 03
E-Mail-Adresse: bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. 医薬品製造販売承認番号

71898.00.00

9. 初回承認日／承認更新日

2008年7月16日

10. 添付文書改訂日

2009年5月

11. 規制区分

処方せん医薬品

YAZ

Bayer Yakuhin, Ltd.

英国製品概要 原文及び翻訳

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Yaz 0.02 mg / 3 mg film coated tablets ▼

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

24 light pink film-coated tablets:

Each film-coated tablet contains 0.020 mg ethinylestradiol (as betadex clathrate) and 3 mg drospirenone.

Excipient: lactose 46 mg

4 white placebo (inactive) film-coated tablets:

The tablet does not contain active substances.

Excipient: lactose 50 mg

For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

The active tablet is light pink, round with convex faces; one side embossed with the letters "DS" in a regular hexagon.

The placebo tablet is white, round with convex faces, one side embossed with the letters "DP" in a regular hexagon.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Oral contraception.

4.2 Posology and method of administration

Route of administration: oral use

How to take Yaz

The tablets must be taken every day at about the same time, if necessary with a little liquid, in the order shown on the blister pack. Tablet taking is continuous. One tablet is to be taken daily for 28 consecutive days. Each subsequent pack is started the day after the last tablet of the previous pack. Withdrawal bleeding usually starts on day 2-3 after starting the placebo tablets (last row) and may not have finished before the next pack is started.

How to start Yaz

- No preceding hormonal contraceptive use (in the past month)

Tablet-taking has to start on day 1 of the woman's natural cycle (i.e. the first day of her menstrual bleeding).

- Changing from another combined contraceptive method (combined oral contraceptive pill, vaginal ring or transdermal patch)

The woman should start with Yaz on the day following the usual hormone free interval of her previous combined contraceptive method. In case a vaginal ring or transdermal patch has been used the woman should start using Yaz preferably on the day of removal, but at the latest when the next application would have been due.

- Changing from a progestogen-only-method (progestogen-only pill, injection, implant) or from a progestogen-releasing intrauterine system (IUS)

The woman may switch any day from the progestogen-only pill (from an implant or the IUS on the day of its removal, from an injectable when the next injection would be due) but should in all of these cases be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days of tablet-taking.

- Following first-trimester abortion

The woman may start immediately. When doing so, she need not take additional contraceptive measures.

- Following delivery or second-trimester abortion

Women should be advised to start at day 21 to 28 after delivery or second-trimester abortion. When starting later, the woman should be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days. However, if intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded before the actual start of COC use or the woman has to wait for her first menstrual period.

For breastfeeding women see section 4.6.

Management of missed tablets

Placebo tablets from the last (4th) row of the blister can be disregarded. However, they should be discarded to avoid unintentionally prolonging the placebo tablet phase. The following advice only refers to **missed active tablets**:

If the user is **less than 12 hours** late in taking any tablet, contraceptive protection is not reduced. The woman should take the tablet as soon as she remembers and should take further tablets at the usual time.

If she is **more than 12 hours** late in taking any tablet, contraceptive protection may be reduced. The management of missed tablets can be guided by the following two basic rules:

1. tablet-taking must never be discontinued for longer than 4 days
2. 7 days of uninterrupted tablet-taking are required to attain adequate suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian-axis.

Accordingly the following advice can be given in daily practice:

- Day 1-7

The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. In addition, a barrier method such as a condom should be used for the next 7 days. If intercourse took place in the preceding 7 days, the possibility of a pregnancy should be considered. The more tablets are missed and the closer they are to the placebo tablet phase, the higher the risk of a pregnancy.

- Day 8-14

The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. Provided that the woman has taken her tablets correctly in the 7 days preceding the first missed tablet, there is no need to use extra contraceptive precautions. However, if she has missed more than 1 tablet, the woman should be advised to use extra precautions for 7 days.

- Day 15-24

The risk of reduced reliability is imminent because of the forthcoming placebo tablet phase. However, by adjusting the tablet-intake schedule, reduced contraceptive protection can still be prevented. By adhering to either of the following two options, there is therefore no need to use extra contraceptive precautions, provided that in the 7 days preceding the first missed tablet the woman has taken all tablets correctly. If this is not the case, she should follow the first of these two options and use extra precautions for the next 7 days as well.

1. The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time until the active tablets are used up. The 4 placebo tablets from the last row must be discarded. The next blister pack must be started right away. The user is unlikely to have a withdrawal bleed until the end of the active tablets section of the second pack, but she may experience spotting or breakthrough bleeding on tablet-taking days.
2. The woman may also be advised to discontinue active tablet-taking from the current blister pack. She should then take placebo tablets from the last row for up to 4 days, including the days she missed tablets, and subsequently continue with the next blister pack.

If the woman missed tablets and subsequently has no withdrawal bleed in the placebo tablet phase, the possibility of a pregnancy should be considered.

Advice in case of gastro-intestinal disturbances

In case of severe gastro-intestinal disturbances (e.g., vomiting or diarrhoea), absorption may not be complete and additional contraceptive measures should be taken. If vomiting occurs within 3-4 hours after active tablet-taking, a new (replacement) tablet should be taken as soon as possible. The new tablet should be taken within 12 hours of the usual time of tablet-taking if possible. If more than 12 hours elapse, the advice concerning missed tablets, as given in section 4.2 “Management of missed tablets”, is applicable. If the woman does not want to change her normal tablet-taking schedule, she has to take the extra tablet(s) from another blister pack.

How to postpone a withdrawal bleed

To delay a period the woman should continue with another blister pack of Yaz without taking the placebo tablets from her current pack. The extension can be carried on for as long as wished until the end of the active tablets in the second pack. During the extension the woman may experience breakthrough-bleeding or spotting. Regular intake of Yaz is then resumed after the placebo tablet phase.

To shift her periods to another day of the week than the woman is used to with her current scheme, she can be advised to shorten her forthcoming placebo tablet phase by as many days as she likes. The shorter the interval, the higher the risk that she does not have a withdrawal bleed and will experience breakthrough-bleeding and spotting during the subsequent pack (just as when delaying a period).

4.3 Contraindications

Combined oral contraceptives (COCs) should not be used in the presence of any of the conditions listed below. Should any of the conditions appear for the first time during COC use, the product should be stopped immediately.

- Venous thrombosis present or in history (deep venous thrombosis, pulmonary embolism)
- Arterial thrombosis present or in history (e.g. myocardial infarction) or prodromal conditions (e.g. angina pectoris and transient ischaemic attack)
- Cerebrovascular accident present or in history
- The presence of a severe or multiple risk factor(s) for arterial thrombosis:
 - diabetes mellitus with vascular symptoms
 - severe hypertension
 - severe dyslipoproteinemia
- Hereditary or acquired predisposition for venous or arterial thrombosis, such as APC-resistance, antithrombin-III-deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, hyperhomocysteinemia and antiphospholipid-antibodies (anticardiolipin-antibodies, lupus anticoagulant)
- Pancreatitis or a history thereof if associated with severe hypertriglyceridemia.
- Presence or history of severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal
- Severe renal insufficiency or acute renal failure
- Presence or history of liver tumours (benign or malignant)

- Known or suspected sex-steroid influenced malignancies (e.g. of the genital organs or the breasts)
- Undiagnosed vaginal bleeding
- History of migraine with focal neurological symptoms
- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients of Yaz film-coated tablets

4.4 Special warnings and precautions for use

Warnings

If any of the conditions/risk factors mentioned below is present, the benefits of COC use should be weighed against the possible risks for each individual woman and discussed with the woman before she decides to start using it. In the event of aggravation, exacerbation or first appearance of any of these conditions or risk factors, the woman should contact her physician. The physician should then decide on whether COC use should be discontinued.

- Circulatory Disorders

The use of any combined oral contraceptive carries an increased risk of venous thromboembolism (VTE) compared with no use. The excess risk of VTE is highest during the first year a woman ever uses a combined oral contraceptive.

Epidemiological studies have shown that the incidence of VTE in women with no known risk factors for VTE who use low dose oestrogen (<0.05 mg ethinylestradiol) combined oral contraceptives ranges from about 20 cases per 100,000 woman-years (for levonorgestrel-containing “second” generation COCs) to 40 cases per 100,000 women-years (for desogestrel/gestodene-containing “third” generation COCs). This compares with 5 to 10 cases per 100,000 woman-years for non-users and 60 cases per 100,000 pregnancies. VTE is fatal in 1-2% of cases.

Data from a large, prospective 3-armed cohort study has shown that the incidence of VTE in women with or without other risk factors for VTE who used Yasmin ethinylestradiol / drospirenone 0.03 mg/3 mg is in the same range as that for users of levonorgestrel-containing OCs and other combined OCs (various other COC brands). The VTE risk of Yaz is currently unknown.

Epidemiological studies have also associated the use of combined COCs with an increased risk for arterial (myocardial infarction, transient ischaemic attack) thromboembolism.

Extremely rarely, thrombosis has been reported to occur in other blood vessels, e.g. hepatic, mesenteric, renal, cerebral or retinal veins and arteries, in contraceptive pill users. There is no consensus as to whether the occurrence of these events is associated with the use of hormonal contraceptives.

Symptoms of venous or arterial thrombotic/thromboembolic events or of a cerebrovascular accident can include:

- unusual unilateral leg pain and/ or swelling
- sudden severe pain in the chest, whether or not it radiates to the left arm
- sudden breathlessness

- sudden onset of coughing
- any unusual, severe, prolonged headache
- sudden partial or complete loss of vision
- diplopia
- slurred speech or aphasia
- vertigo
- collapse with or without focal seizure
- weakness or very marked numbness suddenly affecting one side or one part of the body
- motor disturbances
- 'acute' abdomen.

The risk for venous thromboembolic complications in COCs users increases with:

- increasing age
- a positive family history (venous thromboembolism ever in a sibling or parent at relatively early age). If a hereditary predisposition is suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any COC use.
- prolonged immobilisation, major surgery, any surgery to the legs, or major trauma. In these situations it is advisable to discontinue the pill (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not resume until two weeks after complete remobilisation. Antithrombotic treatment should be considered if the pills have not been discontinued in advance.
- obesity (body mass index over 30 kg/m²)
- there is no consensus about the possible role of varicose veins and superficial thrombophlebitis in the onset or progression of venous thrombosis.

The risk of arterial thrombo-embolic complications or of a cerebrovascular accident in COC users increases with:

- increasing age
- smoking (women over 35 years should be strongly advised not to smoke if they wish to use an COC)
- dyslipoproteinemia
- hypertension
- migraine
- obesity (body mass index over 30 kg/m²)
- a positive family history (arterial thromboembolism ever in a sibling or parent at relatively early age). If a hereditary predisposition is suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any COC use
- valvular heart disease
- atrial fibrillation

The presence of one serious risk factor or multiple risk factors for venous or arterial disease, respectively, can also constitute a contra-indication. The possibility of anticoagulant therapy should also be taken into account. COC users should be specifically pointed out to contact their physician in case of possible symptoms of thrombosis. In case of suspected or

confirmed thrombosis, COC use should be discontinued. Adequate alternative contraception should be initiated because of the teratogenicity of anticoagulant therapy (coumarins).

The increased risk of thromboembolism in the puerperium must be considered (for information on "Pregnancy and Lactation" see section 4.6).

Other medical conditions which have been associated with adverse vascular events include diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, haemolytic uremic syndrome and chronic inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis) and sickle cell disease.

An increase in frequency or severity of migraine during COC use (which may be prodromal of a cerebrovascular event) may be a reason for immediate discontinuation of the COC.

- Tumours

An increased risk of cervical cancer in long-term users of COCs (> 5 years) has been reported in some epidemiological studies, but there continues to be controversy about the extent to which this finding is attributable to the confounding effects of sexual behaviour and other factors such as human papilloma virus (HPV).

With the use of the higher-dosed COCs (50 µg ethinylestradiol) the risk of endometrial and ovarian cancer is reduced. Whether this also applies to lower-dosed COCs remains to be confirmed.

A meta-analysis from 54 epidemiological studies reported that there is a slightly increased relative risk (RR = 1.24) of having breast cancer diagnosed in women who are currently using COCs. The excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after cessation of COC use. Because breast cancer is rare in women under 40 years of age, the excess number of breast cancer diagnoses in current and recent COC users is small in relation to the overall risk of breast cancer. These studies do not provide evidence for causation. The observed pattern of increased risk may be due to an earlier diagnosis of breast cancer in COC users, the biological effects of COCs or a combination of both. The breast cancers diagnosed in ever-users tend to be less advanced clinically than the cancers diagnosed in never-users.

In rare cases, benign liver tumours, and even more rarely, malignant liver tumours have been reported in users of COCs. In isolated cases, these tumours have led to life-threatening intra-abdominal haemorrhages. A hepatic tumour should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal pain, liver enlargement or signs of intra-abdominal haemorrhage occur in women taking COCs.

- Other conditions

The progestin component in Yaz is an aldosterone antagonist with potassium sparing properties. In most cases, no increase of potassium levels is to be expected. In a clinical study, however in some patients with mild or moderate renal impairment and concomitant use of potassium-sparing medicinal products serum potassium levels slightly, but not significantly, increased during drospirenone intake. Therefore, it is recommended to check serum potassium during the first treatment cycle in patients presenting with renal insufficiency and a pretreatment serum potassium in the upper reference range, and particularly during concomitant use of potassium sparing medicinal products. See also section 4.5.

Women with hypertriglyceridemia, or a family history thereof, may be at an increased risk of pancreatitis when using COCs.

Although small increases in blood pressure have been reported in many women taking COCs, clinically relevant increases are rare. Only in these rare cases an immediate discontinuation of

COC use is justified. If, during the use of a COC in preexisting hypertension, constantly elevated blood pressure values or a significant increase in blood pressure do not respond adequately to antihypertensive treatment, the COC must be withdrawn. Where considered appropriate, COC use may be resumed if normotensive values can be achieved with antihypertensive therapy.

The following conditions have been reported to occur or deteriorate with both pregnancy and COC use, but the evidence of an association with COC use is inconclusive: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstones; porphyria; systemic lupus erythematosus; haemolytic uremic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss.

In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.

Acute or chronic disturbances of liver function may necessitate the discontinuation of COC use until markers of liver function return to normal. Recurrence of cholestatic jaundice and/or cholestasis-related pruritus which previously occurred during pregnancy or during previous use of sex steroids necessitates the discontinuation of COCs.

Although COCs may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is no evidence for a need to alter the therapeutic regimen in diabetics using low-dose COCs (containing < 0.05 mg ethinylestradiol). However, diabetic women should be carefully observed, particularly in the early stage of COC use.

Worsening of endogenous depression, of epilepsy, of Crohn's disease and of ulcerative colitis has been reported during COC use.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking COCs.

Each light pink tablet of this medicinal product contains 46 mg lactose per tablet, each white tablet contains 50 mg. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption who are on a lactose-free diet should take this amount into consideration.

Medical examination/consultation

Prior to the initiation or reinstitution of Yaz a complete medical history (including family history) should be taken and pregnancy must be ruled out. Blood pressure should be measured and a physical examination should be performed, guided by the contra-indications (see section 4.3) and warnings (see section 4.4). The woman should also be instructed to carefully read the user leaflet and to adhere to the advice given. The frequency and nature of examinations should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman.

Women should be advised that oral contraceptives do not protect against HIV infections (AIDS) and other sexually transmitted diseases.

Reduced efficacy

The efficacy of COCs may be reduced in the event of e.g. missed active tablets (see section 4.2), gastro-intestinal disturbances during active tablet taking (see section 4.2) or concomitant medication (see section 4.5).

Reduced cycle control

With all COCs, irregular bleeding (spotting or breakthrough bleeding) may occur, especially during the first months of use. Therefore, the evaluation of any irregular bleeding is only meaningful after an adaptation interval of about three cycles.

If bleeding irregularities persist or occur after previously regular cycles, then non-hormonal causes should be considered and adequate diagnostic measures are indicated to exclude malignancy or pregnancy. These may include curettage.

In some women withdrawal bleeding may not occur during the placebo tablet phase. If the COC has been taken according to the directions described in section 4.2, it is unlikely that the woman is pregnant. However, if the COC has not been taken according to these directions prior to the first missed withdrawal bleed or if two withdrawal bleeds are missed, pregnancy must be ruled out before COC use is continued.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Note: The prescribing information of concomitant medications should be consulted to identify potential interactions.

- Influence of other medicinal products on Yaz

Interactions between oral contraceptives and other medicinal products may lead to breakthrough bleeding and/or contraceptive failure. The following interactions have been reported in the literature.

This has been established with hydantoins, barbiturates, primidone, carbamazepine and rifampicin; oxcarbazepine, topiramate, felbamate, ritonavir, griseofulvin and the herbal remedy St. John's Wort (*hypericum perforatum*) are also suspected. The mechanism of this interaction appears to be based on the hepatic enzyme-inducing properties of these active substances. Maximal enzyme induction is generally not seen for 2-3 weeks but may then be sustained for at least 4 weeks after the cessation of drug therapy.

Contraceptive failures have also been reported with antibiotics, such as ampicillin and tetracyclines. The mechanism of this effect has not been elucidated.

Women on short-term treatment (up to one week) with any of the above-mentioned classes of medicinal products or individual active substances should temporarily use a barrier method in addition to the COC, i.e. during the time of concomitant medicinal product administration and for 7 days after their discontinuation.

For women on rifampicin a barrier method should be used in addition to the COC during the time of rifampicin administration and for 28 days after its discontinuation. If concomitant medicinal product administration runs beyond the end of the active tablets in the current COC blister pack, the placebo tablets must be discarded and the next COC pack should be started right away.

In women on chronic treatment with hepatic enzyme-inducing active substances, another reliable, non-hormonal, method of contraception is recommended.

The main metabolites of drospirenone in human plasma are generated without involvement of the cytochrome P450 system. Inhibitors of this enzyme system are therefore unlikely to influence the metabolism of drospirenone.

- Influence of Yaz on other medicinal products

Oral contraceptives may affect the metabolism of certain other active substances. Accordingly, plasma and tissue concentrations may either increase (e.g. cyclosporin) or decrease (e.g. lamotrigine).

Based on in vitro inhibition studies and in vivo interaction studies in female volunteers using omeprazole, simvastatin and midazolam as marker substrate, an interaction of drospirenone at doses of 3 mg with the metabolism of other active substances is unlikely.

- Other interactions

In patients without renal insufficiency, the concomitant use of drospirenone and ACE-inhibitors or NSAIDs did not show a significant effect on serum potassium. Nevertheless, concomitant use of Yaz with aldosterone antagonists or potassium-sparing diuretics has not been studied. In this case, serum potassium should be tested during the first treatment cycle. See also section 4.4.

- Laboratory tests

The use of contraceptive steroids may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins, e.g. corticosteroid-binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the normal laboratory range. Drospirenone causes an increase in plasma renin activity and plasma aldosterone induced by its mild antimineralocorticoid activity.

4.6 Pregnancy and lactation

Yaz is not indicated during pregnancy.

If pregnancy occurs during use of with Yaz, the preparation should be withdrawn immediately. Extensive epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used COCs prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when COCs were taken inadvertently during pregnancy.

Animal studies have shown undesirable effects during pregnancy and lactation (see section 5.3). Based on these animal data, undesirable effects due to hormonal action of the active compounds cannot be excluded. However, general experience with COCs during pregnancy did not provide evidence for an actual adverse effect in humans.

The available data regarding the use of Yaz during pregnancy are too limited to permit conclusions concerning negative effects of Yaz on pregnancy, health of the foetus or neonate. To date, no relevant epidemiological data are available.

Lactation may be influenced by COCs as they may reduce the quantity and change the composition of breast milk. Therefore, the use of COCs should generally not be recommended until the breast-feeding mother has completely weaned her child. Small amounts of the contraceptive steroids and/or their metabolites may be excreted with the milk during COC use. These amounts may affect the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. No effects on ability to drive and use machines have been observed in users of COCs.

4.8 Undesirable effects

The following adverse drug reactions have been reported during use of Yaz:

The table below reports adverse reactions by MedDRA system organ classes (MedDRA SOCs). The frequencies are based on clinical trial data. The most appropriate MedDRA term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions.

Adverse drug reactions which have been associated with the use of Yaz as oral contraceptive or in the treatment of moderate acne vulgaris according to the MedDRA system organ classes and MedDRA terms

System Organ Class (MedDRA version 9.1)	common (≥1/100 to <1/10)	uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Infections and infestations			Candidiasis
Blood and lymphatic system disorders			Anemia Thrombocythemia
Immune system disorders			Allergic reaction
Endocrine disorders			Endocrine disorder
Metabolism and nutrition disorders			Increased appetite Anorexia Hyperkalemia Hyponatremia
Psychiatric disorders	Emotional lability	Depression Libido decreased Nervousness Somnolence	Anorgasmia Insomnia
Nervous system disorders	Headache	Dizziness Paresthesia	Vertigo Tremor
Eye disorders			Conjunctivitis Dry eye Eye disorder
Cardiac disorders			Tachycardia
Vascular disorders		Migraine Varicose vein Hypertension	Phlebitis Vascular disorder Epistaxis Syncope
Gastrointestinal disorders	Nausea	Abdominal pain Vomiting Dyspepsia Flatulence Gastritis Diarrhea	Abdomen enlarged Gastrointestinal disorder Gastrointestinal fullness Hiatus hernia Oral candidiasis Constipation Dry mouth

System Organ Class (MedDRA version 9.1)	common (≥1/100 to <1/10)	uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Hepatobiliary disorders			Biliary pain Cholecystitis
Skin and subcutaneous tissue disorders		Acne Pruritus Rash	Chloasma Eczema Alopecia Dermatitis acneiform Dry skin Erythema nodosum Hypertrichosis Skin disorder Skin striae Contact dermatitis Photosensitive dermatitis Skin nodule
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Back pain Pain in extremity Muscle cramps	
Reproductive system and breast disorders	Breast pain Metrorrhagia* Amenorrhea	Vaginal candidiasis Pelvic pain Breast enlargement Fibrocystic breast Uterine / Vaginal bleeding* Genital discharge Hot flushes Vaginitis Menstrual disorder Dysmenorrhea Hypomenorrhea Menorrhagia Vaginal dryness Papanicolaou smear suspicious	Dyspareunia Vulvovaginitis Postcoital bleeding Withdrawal bleeding Breast cyst Breast hyperplasia Breast neoplasm Cervical polyp Endometrial atrophy Ovarian cyst Uterine enlargement
General disorders and administration site conditions		Asthenia Sweating increased Oedema (Generalized oedema, Peripheral oedema, Face oedema)	Malaise
Investigations		Weight increase	Weight decrease

* bleeding irregularities usually subside during continued treatment

The following serious adverse events have been reported in women using COCs, which are discussed in section 4.4 Special warning and precautions for use:

- Venous thromboembolic disorders;
- Arterial thromboembolic disorders;
- Hypertension;
- Liver tumours;
- Occurrence or deterioration of conditions for which association with COC use is not conclusive: Crohn's disease, ulcerative colitis, epilepsy, migraine, endometriosis, uterine

myoma, porphyria, systemic lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham's chorea, haemolytic uremic syndrome, cholestatic jaundice;

- Chloasma;
- Acute or chronic disturbances of liver function may necessitate the discontinuation of COC use until markers of liver function return to normal.
- In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema

The frequency of diagnosis of breast cancer is very slightly increased among OC users. As breast cancer is rare in women under 40 years of age the excess number is small in relation to the overall risk of breast cancer. Causation with COC use is unknown. For further information, see sections 4.3 and 4.4.

4.9 Overdose

There has not yet been any experience of overdose with Yaz. On the basis of general experience with combined oral contraceptives, symptoms that may possibly occur in case of taking an overdose of active tablets are: nausea, vomiting and, in young girls, slight vaginal bleeding. There are no antidotes and further treatment should be symptomatic.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group (ATC): Progestogens and estrogens, fixed combinations
ATC Code: G03AA12

Pearl Index for method failure: 0.41 (upper two-sided 95 % confidence limit: 0.85)
Overall Pearl Index (method failure + patient failure): 0.80 (upper two-sided 95% confidence limit: 1.30)

The contraceptive effect of Yaz is based on the interaction of various factors, the most important of which are seen as the inhibition of ovulation and the changes in the endometrium.

Yaz is a combined oral contraceptive with ethinylestradiol and the progestogen drospirenone. In a therapeutic dosage, drospirenone also possesses antiandrogenic and mild antimineralocorticoid properties. It has no estrogenic, glucocorticoid and antiglyucocorticoid activity. This gives drospirenone a pharmacological profile closely resembling the natural hormone progesterone.

There are indications from clinical studies that the mild antimineralocorticoid properties of Yaz result in a mild antimineralocorticoid effect.

Two multicenter, double blind, randomized, placebo controlled studies were performed to evaluate the efficacy and safety of Yaz in women with moderate acne vulgaris.

After six months of treatment, in comparison with placebo, Yaz showed a statistically significantly greater reduction of 15.6% (49.3% versus 33.7%) in inflammatory lesions, 18.5% (40.6% versus 22.1%) in non-inflammatory lesions, and 16.5% (44.6% versus 28.1%) in total lesion counts. In addition a higher percentage of subjects, 11.8% (18.6% versus 6.8%)

showed a 'clear' or 'almost clear' rating on the Investigator's Static Global Assessment (ISGA) scale.

5.2 Pharmacokinetic properties

- Drospirenone

Absorption

Orally administered drospirenone is rapidly and almost completely absorbed. Maximum concentrations of the active substance in serum of about 38 ng/ml are reached at about 1-2 h after single ingestion. Bioavailability is between 76 and 85 %. Concomitant ingestion of food has no influence on the bioavailability of drospirenone.

Distribution

After oral administration, serum drospirenone levels decrease with a terminal half-life of 31 h. Drospirenone is bound to serum albumin and does not bind to sex hormone binding globulin (SHBG) or corticoid binding globulin (CBG). Only 3 - 5 % of the total serum concentrations of the active substance are present as free steroid. The ethinylestradiol-induced increase in SHBG does not influence the serum protein binding of drospirenone. The mean apparent volume of distribution of drospirenone is 3.7 ± 1.2 l/kg.

Metabolism

Drospirenone is extensively metabolized after oral administration. The major metabolites in the plasma are the acid form of drospirenone, generated by opening of the lactone ring, and the 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate, both of which are formed without involvement of the P450 system. Drospirenone is metabolized to a minor extent by cytochrome P450 3A4 and has demonstrated a capacity to inhibit this enzyme and cytochrome P450 1A1, cytochrome P450 2C9 and cytochrome P450 2C19 in vitro.

Elimination

The metabolic clearance rate of drospirenone in serum is 1.5 ± 0.2 ml/min/kg. Drospirenone is excreted only in trace amounts in unchanged form. The metabolites of drospirenone are excreted with the faeces and urine at an excretion ratio of about 1.2 to 1.4. The half-life of metabolite excretion with the urine and faeces is about 40h.

Steady-State Conditions

During a treatment cycle, maximum steady-state concentrations of drospirenone in serum of about 70 ng/ml are reached after about 8 days of treatment. Serum drospirenone levels accumulated by a factor of about 3 as a consequence of the ratio of terminal half-life and dosing interval.

Special Populations

Effect of renal impairment

Steady-state serum drospirenone levels in women with mild renal impairment (creatinine clearance CL_{Cr}, 50-80 mL/min) were comparable to those of women with normal renal function. The serum drospirenone levels were on average 37 % higher in women with moderate renal impairment (CL_{Cr}, 30 - 50 mL/min) compared to those in women with normal renal function. Drospirenone treatment was also well tolerated by women with mild and moderate renal impairment. Drospirenone treatment did not show any clinically significant effect on serum potassium concentration.

Effect of hepatic impairment

In a single dose study, oral clearance (CL/F) was decreased approximately 50 % in volunteers with moderate hepatic impairment as compared to those with normal liver function. The observed decline in drospirenone clearance in volunteers with moderate hepatic impairment did not translate into any apparent difference in terms of serum potassium concentrations. Even in the presence of diabetes and concomitant treatment with spironolactone (two factors that can predispose a patient to hyperkalemia) an increase in serum potassium concentrations above the upper limit of the normal range was not observed. It can be concluded that drospirenone is well tolerated in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B).

Ethnic groups

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of drospirenone or ethinylestradiol between Japanese and Caucasian women have been observed.

- Ethinylestradiol

Absorption

Orally administered ethinylestradiol is absorbed rapidly and completely. Peak serum concentrations of about 33 pg/ml are reached within 1 - 2 hours after single oral administration. Absolute bioavailability as a result of presystemic conjugation and first-pass metabolism is approximately 60 %. Concomitant intake of food reduced the bioavailability of ethinylestradiol in about 25 % of the investigated subjects while no change was observed in the others.

Distribution

Serum ethinylestradiol levels decrease in two phases, the terminal disposition phase is characterized by a half-life of approximately 24 hours. Ethinylestradiol is highly but non-specifically bound to serum albumin (approximately 98.5 %), and induces an increase in the serum concentrations of SHBG. An apparent volume of distribution of about 5 l/kg was determined.

Metabolism

Ethinylestradiol is subject to presystemic conjugation in both small bowel mucosa and the liver. Ethinylestradiol is primarily metabolized by aromatic hydroxylation but a wide variety of hydroxylated and methylated metabolites are formed, and these are present as free metabolites and as conjugates with glucuronides and sulfate. The metabolic clearance rate of ethinylestradiol is about 5 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol is not excreted in unchanged form to any significant extent. The metabolites of ethinylestradiol are excreted at a urinary to biliary ratio of 4:6. The half-life of metabolite excretion is about 1 day.

Steady-state conditions

Steady-state conditions are reached during the second half of a treatment cycle and serum levels of ethinylestradiol accumulate by a factor of about 2.0 to 2.3.

5.3 Preclinical safety data

In laboratory animals, the effects of drospirenone and ethinylestradiol were confined to those associated with the recognised pharmacological action. In particular, reproduction toxicity studies revealed embryotoxic and fetotoxic effects in animals which are considered as species specific. At exposures exceeding those in users of Yaz, effects on sexual differentiation were observed in rat fetuses but not in monkeys.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Active film-coated tablets (light pink):

Tablet core:

Lactose monohydrate
Maize starch
Magnesium stearate (E470b)

Tablet film-coating:

Hypromellose (E464)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

Placebo film-coated tablets (white)

Lactose monohydrate
Povidone K25
Maize starch
Magnesium stearate (E470b)

Hypromellose (E464)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medical product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Transparent PVC/Aluminium blister in a cardboard wallet.

Pack sizes:

28 tablets

3 x 28 tablets

6 x 28 tablets

Each blister contains 24 light pink active film-coated tablets and 4 white placebo film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer plc, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire, RG14 1JA

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00010/0574

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26 June 2008

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

24 September 2008

製品概要

1. 医薬品販売名

Yaz 0.02mg / 3mg フィルムコーティング錠▼

2. 定性的・定量的組成

淡赤色のフィルムコーティング錠 24 錠：

フィルムコーティング錠 1 錠あたりエチニルエストラジオール 0.020mg（ベータデクス包接化合物として）及びドロスピレノン 3mg を含有する。

添加物：乳糖 46mg

白色のプラセボ（不活性）フィルムコーティング錠 4 錠：
有効成分は含有しない。

添加物：乳糖 50mg

添加物の全リストは 6.1 項を参照。

3. 剤形

フィルムコーティング錠

実薬は淡赤色、両凸面の円形で、片面の正六角形内に「DS」の文字が刻印されている。

プラセボ錠は白色、両凸面の円形で、片面の正六角形内に「DP」の文字が刻印されている。

4. 臨床項目

4.1 効能・効果

経口避妊

4.2 用法・用量

投与経路：経口

Yaz の服用方法

錠剤は、ブリスター包装のシートに記載された順序で、毎日ほぼ一定の時刻に必要であれば少量の水分とともに服用すること。服用は連続して行う。1 日 1 錠を 28 日間連続で服用する。シートの最後の錠剤を服用した翌日に次のシートの服用を開始する。通常、プラセボ錠（最終列）の服用を開始後 2～3 日で消退出血がみられ、次のシートの服用を開始するまで消失しないこともある。

Yaz の開始方法

- 過去 1 ヶ月間にホルモン避妊薬を使用していない場合

服用開始は月経周期の 1 日目（すなわち月経出血の初日）とする。

- 他の避妊法（配合経口避妊薬ピル、膣リング又は経皮パッチ）からの変更

先行の配合避妊法でホルモン休薬期間の最終日にあたる日の翌日に本剤の服用を開始する。膣リング又は経皮パッチを使用している場合、本剤の服用は、できれば除去した当日、遅くとも次の適用が予定されていた日までに開始すること。

- 黄体ホルモン単独投与（黄体ホルモン単剤ピル、注射、インプラント）又は黄体ホルモン放出型子宮内避妊システム（IUS）からの変更

黄体ホルモン単剤からの切り替えはいつでも可能だが（インプラント又は IUS は除去当日から、注射剤は次の注射が予定されていた日から）、いずれの場合も錠剤服用開始後 7 日間はバリア法の併用を勧めること。

- 妊娠初期の流産後

直ちに服用を開始してもよい。その場合、他の避妊法を併用する必要はない。

- 分娩後又は妊娠中期の流産後

分娩後又は妊娠中期の流産後 21～28 日目の服用開始を勧めること。開始が遅れた場合は、服用開始後 7 日間はバリア法の併用を勧めること。ただし、既に性交があった場合は、配合経口避妊薬の服用を開始する前に妊娠していないことを確認するか、あるいは最初の月経を待たなければならない。

授乳婦については 4.6 項を参照のこと。

飲み忘れの対処

シートの最終（第 4）列のプラセボ錠は服用しなくてもよい。ただし、気がつかないままにプラセボ錠服用期間が長引くことのないよう、服用しなかったプラセボ錠は廃棄しなければならない。**実薬錠の飲み忘れの場合は**以下のように対処する。

服用時間の遅れが **12 時間以内の場合**は、避妊効果の低下はない。飲み忘れに気付いた時点で直ちに飲み忘れた錠剤を服用し、残りの錠剤は通常の時刻に服用する。

服用時間の遅れが **12 時間を超えた場合**は、避妊効果が低下している可能性がある。以下の 2 つの原則に従って飲み忘れに対処する。

1. 服用の中断が 4 日を超えてはならない。
2. 視床下部・下垂体・卵巢軸の十分な抑制を得るには、7 日間連続の服用が必要である。

したがって診療時には以下の指示を行う。

- 1～7 日目

飲み忘れに気付いた時点で直ちに飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に 2 錠服用することになる。残りの錠剤は通常の時刻に服用する。また、その後 7 日間はコンドームなどのバリア法も併用することとする。それまでの 7 日間に性交が行われた場合は、妊娠の可能性を考えなければならない。飲み忘れが多いほど、またその飲み忘れがプラセボ錠服用期間に近いほど、妊娠のリスクが高くなる。

- 8～14 日目

飲み忘れに気付いた時点で直ちに飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に 2 錠服用することになる。残りの錠剤は通常の時刻に服用する。最初の飲み忘れまでの 7 日間、正しく服用していれば、他の避妊法を併用する必要はない。ただし、2 錠以上飲み忘れた場合は、7 日間他の避妊法を併用することとする。

- 15～24 日目

プラセボ錠服用期間が近い避妊効果が低下するリスクが高いが、服用スケジュールの調整により避妊効果の低下は回避可能である。したがって、以下の 2 つの選択肢のうちいずれかを順守すれば他の避妊法を併用する必要はない。ただし、最初の飲み忘れまでの 7 日間、正しく服用していること。そうでない場合は、2 つの選択肢のうち 1. の選択肢に従った上で、7 日間他の避妊法を併用することとする。

1. 飲み忘れに気付いた時点で直ちに飲み忘れたうちの最後の錠剤を服用する。場合によっては同時に 2 錠服用することになる。残りの錠剤は実薬錠がなくなるまで通常の時刻に服用する。最終列のプラセボ錠 4 錠は廃棄する。次のシートの服用を直ちに開始すること。2 シート目の実薬期間が終わるまで消退出血がみられる可能性は低いが、服用中に点状出血又は破綻出血がみられることがある。
2. 服用中のシートの実薬錠の服用を中止するよう指示してもよい。中止後は最終列のプラセボ錠を最大 4 日間（飲み忘れた日を含む）服用し、その後次のシートの服用を開始する。

飲み忘れ後のプラセボ錠服用期間に消退出血がみられない場合は、妊娠の可能性を考えなければならない。

胃腸障害の場合

重度の胃腸障害（嘔吐、下痢など）の場合、完全に吸収されない可能性があるため、他の避妊法を併用することとする。実薬錠服用後 3～4 時間以内に嘔吐が発現した場合、可及的速やかに新しい（代替）錠剤を服用すること。可能であれば通常の時刻の 12 時間以内に新しい錠剤を服用する。12 時間を超えた場合は、4.2 項「飲み忘れの対処」に記載する飲み忘れに関する指示に従う。通常の服用スケジュールの変更を望まない場合、別のシートから追加の錠剤を服用しなければならない。

消退出血を遅らせる方法

月経を遅らせるには、服用中のシートのプラセボ錠を服用せずに次のシートを開始する。次のシートの実薬錠服用が終わるまで、希望するだけ長く遅らせることができる。この間破綻出血又は点状出血がみられることがある。プラセボ錠の服用期間終了後、通常の服用を再開する。

通常のスケジュールの月経開始日を別の曜日に変更するには、次のプラセボ錠服用期間を必要に応じて短縮すればよい。休薬期間が短いほど、次のシート服用中に消退出血がなくなり破綻出血及び点状出血がみられるリスクが高くなる（月経を遅らせた場合と同様）。

4.3 禁忌

以下に記載する疾患のいずれかを有する場合は配合経口避妊薬（COC）を投与しないこと。COCの使用中にいずれかの疾患が新たに発現した場合は、直ちにCOCの使用を中止すること。

- 静脈血栓症又はその既往歴（深部静脈血栓症、肺塞栓症）
- 動脈血栓症又はその既往歴（心筋梗塞など）、又はその前駆疾患（狭心症、一過性脳虚血発作など）
- 脳血管発作又はその既往歴
- 動脈血栓症の重度又は複数の危険因子がある
 - 血管症状を伴う糖尿病
 - 重度の高血圧症
 - 重度の異常リポ蛋白血症
- 活性化プロテインC抵抗性、アンチトロンビンⅢ欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、高ホモシステイン血症、抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子）など、静脈又は動脈血栓症の遺伝的又は後天的素因
- 膵炎又は重度の高トリグリセリド血症を伴う膵炎の既往歴
- 肝機能検査値に異常がある重度の肝疾患又はその既往歴
- 重度の腎機能不全又は急性腎不全
- 肝腫瘍（良性又は悪性）又はその既往歴
- 性ステロイド依存性腫瘍（生殖器、乳房などの）又はその疑い
- 診断の確定していない膣からの出血
- 局所神経症状を伴う片頭痛の既往歴
- 本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

警告

以下の疾患／危険因子を有する場合、個々人におけるCOC使用のベネフィットと起こり得るリスクを比較検討し、本人が使用開始を決定する前によく話し合うこととする。これらの疾患又は危険因子が悪化、増悪、又は新たに発現した場合には医師に連絡すること。医師はそのときCOCの使用を中止すべきかどうか判断すること。

- 循環障害

COCの非使用者と比較して、使用者は静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが高くなる。COCの使用開始後最初の1年間でVTEのリスク増加が最も大きい。

疫学調査で、低用量卵胞ホルモン配合経口避妊薬（エチニルエストラジオール＜0.05mg）を使用する、VTE危険因子のない女性におけるVTEの発症率は、100,000婦人・年あたり約20（レボノ

ルゲストレル含有の第二世代COC)～40症例(デソゲストレル/ゲストデン含有の第三世代COC)であった。これに対し、非使用者の100,000婦人・年あたりの発症率は5～10症例、妊娠100,000件あたり60症例である。VTEによる死亡率は症例の1～2%である。

大規模な前向き3群コホート研究のデータによれば、Yasmin(エチニルエストラジオール0.03mg/ドロスピレノン3mg)の使用者で、他のVTE危険因子を有する女性又は危険因子のない女性におけるVTEの発症率は、レボノルゲストレル含有OC及び他の配合OC(他の様々なCOC)と同程度の範囲であった。現時点では本剤(YAZ)によるVTEリスクは不明である。

また、疫学調査で、配合COCの使用により動脈(心筋梗塞、一過性脳虚血発作)血栓塞栓症のリスクが高くなることも示された。

極めて稀ではあるが、避妊薬使用者で、肝臓、腸間膜、腎臓、脳、網膜の動静脈などの血管に血栓症が発現することが報告されている。これらの事象発現とホルモン性避妊薬使用との関連性についてのコンセンサスは得られていない。

動脈又は静脈血栓症/血栓塞栓症又は脳血管発作には以下の症状がある。

- 異常な下肢片側痛及び/又は腫脹
- 左腕放散性又は左腕放散性ではない突然の重度胸痛
- 突然の息切れ
- 突発的咳嗽
- 異常な重度の持続性頭痛
- 突然の部分的又は完全な視力喪失
- 複視
- 不明瞭発語又は失語症
- 回転性めまい
- 焦点性発作を伴う又は伴わない虚脱
- 体の片側又は一部を突然襲う脱力又は顕著なしびれ感
- 運動障害
- ‘急性’腹症

以下の場合、COC使用者では静脈血栓塞栓性合併症のリスクが高くなる。

- 加齢
- 家族歴陽性(兄弟姉妹又は親に比較的若年齢での静脈血栓塞栓症)。遺伝的素因が疑われる場合は、COCの使用を決定する前に専門医の意見を聴くこと。
- 長期臥床、大手術、下肢の外科手術、大きな外傷。この場合、ピルを中止し(待機的手術の場合は4週間以上前から)、完全に動けるようになってから2週間経過するまでは再開しないことが望ましい。予めピルを中止していない場合は、抗血栓治療を考慮すること。
- 肥満(平均体容量指数 $>30\text{kg/m}^2$)
- 静脈血栓症の発症又は進行における静脈瘤及び表在性血栓性静脈炎の関与についてコンセンサスは得られていない。

以下の場合、COC 使用者では動脈血栓塞栓性合併症又は脳血管発作のリスクが高くなる。

- 加齢
- 喫煙（35 歳以上の女性が COC の使用を望む場合は、喫煙しないよう指導する）
- 異常リポ蛋白血症
- 高血圧
- 片頭痛
- 肥満（平均体容量指数 $>30\text{kg/m}^2$ ）
- 家族歴陽性（兄弟姉妹又は親に比較的若年齢での動脈血栓塞栓症）。遺伝的素因が疑われる場合は、COC を使用する前に専門医の意見を聴くこと。
- 心臓弁膜症
- 心房細動

静脈疾患の重篤な危険因子又は動脈疾患の複数の危険因子がある場合も禁忌である。抗凝固治療の可能性も考慮しなければならない。COC 使用者に血栓症の症状が疑われる場合には医師に連絡するよう明確に指示すること。血栓症が疑われる場合又は確認された場合、COC の使用を中止すること。なお、抗凝固治療（クマリン）には催奇形性があるので、適切な代替避妊法を開始すること。

産褥期間では血栓塞栓症のリスクが高くなることを考慮しなければならない（「妊娠及び授乳」に関する情報は 4.6 項を参照）。

血管系有害事象と関連するその他の医学的条件には、糖尿病、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群及び慢性炎症性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）、鎌状赤血球症が含まれる。

COC 使用中に片頭痛の頻度又は重症度が悪化した場合（脳血管発作の前駆症状の可能性があるので）、直ちに COC を中止すること。

• 腫瘍

COC の長期使用者（ >5 年）は子宮頸部癌のリスクが高くなるということがいくつかの疫学調査で報告されているが、その結果がどの程度性行動やヒトパピローマウイルス（HPV）などの他因子の交絡作用に起因しているかについてはまだ議論がある。

高用量 COC（エチニルエストラジオール $50\mu\text{g}$ ）の使用により子宮内膜癌及び卵巣癌のリスクが低下する。これが低用量 COC にも該当するかどうかはまだ確認されていない。

54 に及ぶ疫学調査のメタ分析で、COC を使用している女性は乳癌と診断される相対危険度（RR = 1.24）がわずかに増加することが報告されている。リスク増加は COC 使用中後 10 年間で徐々に消失する。40 歳未満の女性の乳癌は稀であるので、乳癌の全般的リスクとの関連で、現在及び最近までの COC 使用者において乳癌と診断される症例数の増加は少ない。これらの調査で因果関係を示すエビデンスは得られていない。認められたリスク増加パターンの原因として、COC 使用者における乳癌の早期診断、COC の生物学的作用、又はその両者が考えられる。COC 使用経験者の乳癌は、未使用者の癌と比較して臨床的に早期診断される傾向がある。

COC 使用者において、稀に良性肝腫瘍が、更に稀に悪性肝腫瘍が報告されている。特殊な症例では、これらの腫瘍が生命を脅かす腹腔内出血を引き起こした。COC を服用している女性に重度の上腹部痛、肝腫大、腹腔内出血の徴候が認められた場合の鑑別診断では肝腫瘍を考慮すること。

- その他の状態

本剤の黄体ホルモン成分は、カリウム保持作用を有するアルドステロン拮抗薬である。ほとんどの症例でカリウム濃度の増加はないと予測されるが、ある臨床試験において、軽度又は中等度腎機能障害を有しカリウム保持性利尿薬を併用する数例で、ドロスピレノン服用中に有意ではないがわずかに血清中カリウム濃度の増加が認められた。したがって、腎機能不全を有する患者で投与開始前の血清中カリウム濃度が基準範囲の上限にある患者は、最初の投与周期中、特にカリウム保持性利尿薬の併用中は、血清中カリウム濃度の検査を推奨する。4.5 項を参照。

高トリグリセリド血症の女性又はその家族歴がある女性、COC 使用中に膵炎のリスクが高くなることがある。

多数の女性で COC 服用中のわずかな血圧上昇が報告されているが、臨床的に意味のある上昇は稀である。このような稀な臨床的に意味のある上昇の場合のみ COC を直ちに中止すべきである。高血圧の既往があり、COC 使用中に持続的な血圧値上昇又は著しい血圧上昇がみられ、降圧治療が十分に奏効しない場合は、COC を中止すること。降圧治療によって正常血圧が得られ適切と判断される場合は、COC の使用を再開してもよい。

妊娠及び COC の使用により以下の疾患が発現又は悪化することが報告されているが、COC 使用との関連性を裏づける決定的なエビデンスはない。胆汁うっ滞による黄疸及び／又は痒疹症、胆石、ポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群、シデナム舞踏病、妊娠ヘルペス、耳硬化症による難聴。

遺伝性血管浮腫の女性、外因性卵胞ホルモンが血管浮腫の症状を誘発又は悪化させることがある。

急性又は慢性肝機能障害の場合、肝機能マーカーが正常に復するまで COC の使用を中止しなければならないことがある。妊娠中又は過去の性ステロイド使用中に発現した胆汁うっ滞性黄疸及び／又は胆汁うっ滞による痒疹症が再発した場合は、COC の使用を中止しなければならない。

COC は末梢インスリン抵抗性及び耐糖能に影響を及ぼす可能性があるが、低用量 COC（エチニルエストラジオール含量＜0.05mg）を使用する糖尿病患者の治療法の変更が必要であることを示すエビデンスはない。しかし、糖尿病の女性、特に COC の投与初期は注意深く観察しなければならない。

COC 使用中の内因性うつ病、てんかん、クローン病、潰瘍性大腸炎の悪化が報告されている。

ときに肝斑が、特に妊娠性肝斑の既往歴を有する女性において発現することがある。肝斑が発現しやすい女性、COC 服用中は日光又は紫外線の照射を避けなければならない。

本剤の淡赤色錠は 1 錠あたり乳糖 46mg を、白色錠は 1 錠あたり乳糖 50mg を含有する。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症の稀な遺伝的問題を有し乳糖フリーの食事をしている患者は、この量を考慮しなければならない。

検査／診察

本剤の投与開始又は再開前に病歴（家族歴を含む）を聴取し、妊娠していないことを確認しなければならない。禁忌（4.3 項を参照）及び警告（4.4 項を参照）を参考にして血圧を測定し、診察を行うこと。また、患者向け説明書をよく読み、記載された指示に従うよう患者に指導すること。定められた診療ガイドラインに基づき、個々の女性に適した頻度及び種類の検査を実施すること。

経口避妊薬には HIV 感染（AIDS）及びその他の性行為感染症を予防する効果がないことを女性に忠告しなければならない。

効果の減弱

実薬の飲み忘れ（4.2 項を参照）、実薬服用中の胃腸障害（4.2 項を参照）、併用薬剤（4.5 項を参照）などにより COC の効果が減弱することがある。

周期調節性の低下

COC の使用により、特に使用開始後数ヵ月間に不正出血（点状出血又は破綻出血）が起こることがある。したがって、不正出血の評価は投与開始後およそ 3 周期までは意味がない。

不正出血が持続するか、又は規則的であった周期の後に発現した場合、ホルモン以外の原因を考慮し、適切な診断手段により悪性腫瘍及び妊娠ではないことを確認すること。これらには掻爬も含む。

プラセボ錠服用期間に消退出血が発来しない女性もいる。4.2 項の指示どおり COC を服用している場合、妊娠の可能性は低い。しかし、最初の消退出血欠如の前に指示どおり COC を服用していない、又は消退出血が 2 周期連続して発来しない場合、必ず妊娠していないことを確認した上で COC の使用を継続すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

注意：併用薬剤の処方情報を調べ、潜在的相互作用を確認すること。

- 他の医薬品が本剤に及ぼす影響

経口避妊薬と他の医薬品の相互作用により破綻出血及び／又は避妊失敗に至ることがある。以下の相互作用が文献報告されている。

相互作用はヒダントイン、バルビツレート、プリミドン、カルバマゼピン、リファンピシンとの併用で確認されており、オキシカルバゼピン、トピラメート、フェルバメート、リトナビル、グリセオフルビン、ハーブ療法のセイヨウオトギリソウ（*hypericum perforatum*）との併用でも疑われている。この相互作用の機序は、これらの活性物質の肝酵素誘導作用によるものと考えられる。一般に酵素誘導が最大に達するのは併用開始 2～3 週間以上経過後であり、その後併用を中止しても 4 週間以上持続する可能性がある。

アンピシリンやテトラサイクリンなどの抗生物質との併用でも避妊失敗が報告されている。この作用機序はまだ明らかにされていない。

上記の分類に属する医薬品又は活性物質を短期間（1 週間以内）投与する場合、一時的すなわち併用中及び中止後 7 日間は、COC に加えてバリア法を使用しなければならない。

リファンピシンを投与中の患者は、リファンピシン投与中及び中止後 28 日間は、COC に加えてバリア法を使用しなければならない。服用中の COC シートの実薬服用終了後も併用薬剤の投与が続く場合、プラセボ錠を廃棄し、直ちに次の COC パックを開始する。

肝酵素を誘導する活性物質を長期投与する場合は、信頼性の高いホルモン以外の避妊法を使用することを推奨する。

ヒト血漿中のドロスピレノンの主要代謝物の生成にはチトクローム P450 系は関与しない。したがって、この酵素系の阻害薬がドロスピレノンの代謝に影響を及ぼす可能性は低い。

- 本剤が他の医薬品に及ぼす影響

経口避妊薬は一部の活性物質の代謝に影響を及ぼすことがある。したがって、血漿中及び組織中濃度を増加（例、シクロスポリン）又は減少（例、ラモトリジン）させることがある。

オメプラゾール、シンバスタチン、ミダゾラムをマーカー基質とする *in vitro* 代謝阻害試験及び女性被験者を対象とする *in vivo* 相互作用試験より、ドロスピレノン 3mg と他の活性物質の代謝との相互作用の可能性は低い。

- その他の相互作用

腎機能不全ではない患者において、ドロスピレノンと ACE 阻害薬又は NSAIDs の併用による血清中カリウムへの有意な影響は認められなかった。しかし、本剤とアルドステロン拮抗薬又はカリウム保持性利尿薬の併用については検討されていない。この場合、最初の投与周期中、血清中カリウム濃度を検査すること。4.4 項も参照。

- 臨床検査

避妊ステロイドの使用は、肝機能、甲状腺機能、副腎機能、腎機能の生化学的パラメータや、血漿中（担体）蛋白濃度（例、コルチコステロイド結合グロブリン及び脂質／リポ蛋白分画）、炭水化物代謝パラメータ、凝固及び線維素溶解パラメータなど、一部の臨床検査結果に影響を及ぼすことがある。一般に変動は正常範囲内にとどまる。ドロスピレノンはその軽度な抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿レニン活性及び血漿中アルドステロンを増加させる。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

本剤は妊娠中に使用しないこと。

本剤使用中に妊娠した場合は、直ちに使用を中止すること。大規模な疫学調査で、妊娠前に COC を使用した女性が出産した新生児の先天性欠損のリスクが高くなることはなく、また、妊娠中に誤って COC を服用した場合にも催奇形作用はないことが示されている。

妊娠中及び授乳中の動物試験において、望ましくない影響が認められている（5.3 項を参照）。これらの動物データより、活性物質のホルモン作用による望ましくない影響の可能性は否定できない。しかし、妊娠中に COC を使用した時の一般的な経験より、ヒトでの実際の有害作用を裏づけるエビデンスはない。

妊娠中の本剤の使用についてはデータが限られているので、妊娠及び胎児／新生児の健康への悪影響について結論は下せない。現時点では関連する疫学データはない。

COC により母乳の量が減少し組成が変化することがあるので、授乳に影響を及ぼす可能性がある。したがって、一般に授乳婦には完全に離乳するまで COC を使用しないよう推奨すること。COC 使用中に母乳に少量の避妊ステロイド及び／又はその代謝物が分泌されることがあり、その量は乳児に影響を及ぼす可能性がある。

4.7 自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響

自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響を検討する試験は実施されていない。COC 使用者の自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響は認められていない。

4.8 副作用

本剤使用中に以下の副作用が報告されている。

下記の表に MedDRA 器官別大分類（MedDRA SOCs）別に副作用を示す。発現頻度は治験データに基づいている。特定の反応及びその同義語並びに関連状態を表すのに最も適した MedDRA 用語を使用する。

経口避妊薬又は中等度尋常性ざ瘡の治療薬としての本剤使用と関連性のある副作用－MedDRA 器官別大分類・MedDRA 用語別－

器官別大分類 (MedDRA version 9.1)	かなり 1%～10%未満	ときに 0.1%～1%未満	まれに 0.01%～0.1%未満
感染症及び寄生虫症			カンジダ症
血液及びリンパ系障害			貧血 血小板血症
免疫系障害			アレルギー反応
内分泌障害			内分泌障害
代謝及び栄養障害			食欲亢進 食欲不振 高カリウム血症 低ナトリウム血症
精神障害	情動不安定	うつ病 リビドー減退 神経過敏 傾眠	無オルガズム症 不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい 錯感覚	回転性めまい 振戦
眼障害			結膜炎 眼乾燥 眼の障害
心臓障害			頻脈
血管障害		片頭痛 静脈瘤 高血圧	静脈炎 血管障害 鼻出血 失神

器官別大分類 (MedDRA version 9.1)	かなり 1%～10%未満	ときに 0.1%～1%未満	まれに 0.01%～0.1%未満
胃腸障害	悪心	腹痛 嘔吐 消化不良 鼓腸 胃炎 下痢	腹部腫脹 胃腸障害 胃腸膨満 裂孔ヘルニア 口腔カンジダ症 便秘 口内乾燥
肝胆道系障害			胆道痛 胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡 癢痒症 発疹	肝斑 湿疹 脱毛症 ざ瘡様皮膚炎 皮膚乾燥 結節性紅斑 多毛症 皮膚障害 皮膚線条 接触性皮膚炎 光線過敏性皮膚炎 皮膚小結節
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛 四肢痛 筋痙攣	
生殖系及び乳房障害	乳房痛 不正子宮出血* 無月経	膣カンジダ症 骨盤痛 乳房腫大 線維嚢胞性乳腺症 子宮／膣出血* 性器分泌物 ほてり 膣炎 月経障害 月経困難症 過少月経 月経過多 膣乾燥 パピニコロースミア疑陽性	性交困難 外陰部膣炎 性交後出血 消退出血 乳房嚢胞 乳房過形成 乳房新生物 子宮頸管ポリープ 子宮内膜萎縮 卵巣嚢胞 子宮肥大
全身障害及び投与局所様態		無力症 多汗 浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫）	けん怠感
臨床検査		体重増加	体重減少

*通常、不正出血は継続して使用すると消退する。

COC を使用する女性に以下の重篤な有害事象が報告されており、これについては 4.4 項「特別な警告及び使用上の注意」に記載する。

- 静脈血栓塞栓性疾患
- 動脈血栓塞栓性疾患
- 高血圧
- 肝腫瘍
- COC 使用との関連性が確定されていない疾患の発現又は悪化：クローン病、潰瘍性大腸炎、てんかん、片頭痛、子宮内膜症、子宮筋腫、ポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、妊娠ヘルペス、シデナム舞踏病、溶血性尿毒症症候群、胆汁うっ滞性黄疸
- 肝斑
- 急性又は慢性肝機能障害の場合は、肝機能マーカーが正常に復するまで COC の使用を中止しなければならないことがある。
- 遺伝性血管浮腫の女性は、外因性卵胞ホルモンが血管浮腫の症状を誘発又は悪化させることがある。

OC 使用者は乳癌と診断される頻度のごくわずかに増加する。40 歳未満の女性の乳癌は稀であるので、乳癌の全般的リスクとの関連で、乳癌と診断される頻度の増加は少ない。COC 使用との因果関係は不明である。更に詳細な情報は 4.3 項及び 4.4 項を参照。

4.9 過量投与

本剤の過量投与の経験はない。配合経口避妊薬による一般的な経験に基づき、実薬の過量投与によって発現する可能性のある症状は、悪心、嘔吐のほか、若齢女性では軽微な陰出血も考えられる。解毒剤はなく、治療は対症療法となる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類（ATC）：黄体ホルモン及び卵胞ホルモン、固定比率

ATC コード：G03AA12

方法に由来する偶発妊娠のパール指数：0.41（両側 95%信頼区間の上限：0.85）

全パール指数（方法に由来する偶発妊娠＋患者の不注意による偶発妊娠）：0.80（両側 95%信頼区間の上限：1.30）

本剤の避妊効果は様々な要素の相互作用に基づいており、排卵抑制及び子宮内膜の変化が最も重要であると考えられている。

本剤はエチニルエストラジオール及び黄体ホルモンのドロスピレノンを含む配合経口避妊薬である。治療用量のドロスピレノンは、抗アンドロゲン作用及び軽度の抗ミネラルコルチコイド作用も有する。ドロスピレノンには、卵胞ホルモン作用、グルココルチコイド作用、抗グルココルチコイド作用はない。そのため、ドロスピレノンの薬理学的プロファイルは天然の黄体ホルモンに極めて近い。

臨床試験において、本剤の軽度抗ミネラルコルチコイド特性により軽度抗ミネラルコルチコイド作用が認められている。

多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化試験 2 試験を実施し、中等度尋常性ざ瘡女性における本剤の有効性及び安全性を評価した。

6 ヶ月間の投与後、本剤はプラセボに比べ、炎症性病変、炎症以外の病変、すべての病変の減少が統計学的に有意に大きく、その差はそれぞれ 15.6% (49.3% vs 33.7%)、18.5% (40.6% vs 22.1%)、16.5% (44.6% vs 28.1%) であった。また、Investigator's Static Global Assessment (ISGA) スケールにより「消失」又は「ほぼ消失」と判定された被験者の割合が 11.8% (18.6% vs 6.8%) 高かった。

5.2 薬物動態学的特性

● ドロスピレノン

吸収

経口投与したドロスピレノンは速やかにほぼ完全に吸収される。活性物質の血清中濃度は、単回投与後約 1～2 時間で最高濃度の約 38ng/mL に達する。バイオアベイラビリティは 76～85% である。食物と共に服用してもバイオアベイラビリティに影響はない。

分布

経口投与後、血清中ドロスピレノン濃度は最終半減期 31 時間で減少する。ドロスピレノンは血清アルブミンとは結合するが、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) やコルチコイド結合グロブリン (CBG) とは結合しない。活性物質の総血清中濃度のわずか 3～5% が遊離ステロイドとして存在する。エチニルエストラジオールによる SHBG の増加がドロスピレノンの血清蛋白結合に影響を及ぼすことはない。ドロスピレノンの見かけの分布容積 (平均) は 3.7 ± 1.2 L/kg である。

代謝

経口投与後、ドロスピレノンは広範に代謝される。血漿中の主要代謝物は、ラクトン環の開裂によって生成される酸性型のドロスピレノン及び 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate で、いずれもその生成に P450 系は関与しない。In vitro において、ドロスピレノンはわずかにチトクローム P450 3A4 による代謝を受け、また、チトクローム P450 3A4、チトクローム P450 1A1、チトクローム P450 2C9、チトクローム P450 2C19 阻害能を示した。

排泄

血清中のドロスピレノンの代謝クリアランス率は 1.5 ± 0.2 mL/min/kg である。未変化体として排泄されるドロスピレノンはごくわずかである。ドロスピレノン代謝物の糞中排泄率は、尿中排泄率の約 1.2～1.4 倍である。代謝物の尿糞中排泄の半減期は約 40 時間である。

定常状態

投与周期中、ドロスピレノンの定常状態における血清中濃度は、投与開始から約 8 日後に最高濃度の約 70ng/mL に達する。最終半減期及び投与間隔により、血清中ドロスピレノン濃度の蓄積率は約 3 であった。

特殊な集団

腎機能障害の影響

軽度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス CLcr、50～80mL/min) を有する女性の定常状態における血清中ドロスピレノン濃度は、腎機能が正常な女性と同等であった。中等度腎機能障害

(CLcr、30～50mL/min)を有する女性の血清中ドロスピレノン濃度は、腎機能が正常な女性に比べ37% (平均) 高かった。軽度及び中等度腎機能障害を有する女性におけるドロスピレノン投与の忍容性は良好であった。ドロスピレノン投与は血清中カリウム濃度に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった。

肝機能障害の影響

単回投与試験において、中等度肝機能障害を有する被験者の経口クリアランス (CL/F) は、肝機能が正常な被験者と比較して約50%低下した。中等度肝機能障害を有する被験者にみられたドロスピレノンのクリアランス低下が血清中カリウム濃度の明白な差につながることはなかった。糖尿病でスピロノラクトンを併用している場合でも (いずれも高カリウム血症発症の可能性を高くする素因)、正常範囲の上限を超える血清中カリウム濃度の増加は認められなかった。軽度又は中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) 患者におけるドロスピレノンの忍容性は良好であるという結論を得た。

人種

日本人女性と白人女性のドロスピレノン及びエチニルエストラジオールの薬物動態に臨床的に関連する差異は認められなかった。

- エチニルエストラジオール

吸収

経口投与したエチニルエストラジオールは速やかに完全に吸収される。血清中濃度は、単回経口投与後約1～2時間で最高濃度の約33pg/mLに達する。絶対バイオアベイラビリティは、体循環到達前に抱合及び初回通過代謝を受けるため約60%である。エチニルエストラジオールのバイオアベイラビリティは、食物と共に服用することにより約25%の被験者で低下したが、その他の被験者で変化は認められなかった。

分布

血清中エチニルエストラジオール濃度は二相性で減少し、最終消失相は約24時間の半減期を特徴とする。エチニルエストラジオールは血清アルブミン (約98.5%) との結合率が高いが非特異的で、SHBGの血清中濃度を増加させる。見かけの分布容積は約5L/kgであった。

代謝

エチニルエストラジオールは小腸粘膜及び肝臓において体循環到達前に抱合を受ける。エチニルエストラジオールの代謝は主に芳香族水酸化によるが、様々な水酸化代謝物及びメチル化代謝物も生成され、これらの代謝物は、遊離体やグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体として存在する。エチニルエストラジオールの代謝クリアランス率は約5mL/min/kgである。

排泄

エチニルエストラジオールはほとんど未変化体としては排泄されない。エチニルエストラジオールの代謝物は、尿中及び胆汁中に4:6の比率で排泄される。代謝物の排泄半減期は約1日である。

定常状態

投与周期の後半に定常状態に達し、血清中エチニルエストラジオール濃度の蓄積率は約2.0～2.3である。

5.3 非臨床試験の安全性データ

実験動物では、ドロスピレノン及びエチニルエストラジオールの影響は、既知の薬理作用によるもののみであった。特に、生殖毒性試験では胚毒性及び胎児毒性が認められたが、動物種に特有

のものと判断された。本剤使用者の曝露量を超える量の曝露により、ラット胎児の性分化に影響が認められたが、サルでは認められなかった。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

<u>実薬フィルムコーティング錠（淡赤色）：</u>	<u>プラセボフィルムコーティング錠（白色）</u>
素錠：	
乳糖水和物	乳糖水和物
トウモロコシデンプン	ポビドン K25
ステアリン酸マグネシウム（E470b）	トウモロコシデンプン
	ステアリン酸マグネシウム（E470b）
	フィルムコーティング：
ヒプロメロース（E464）	ヒプロメロース（E464）
タルク（E553b）	タルク（E553b）
酸化チタン（E171）	酸化チタン（E171）
三二酸化鉄（E172）	

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

5 年間

6.4 保存上の特別な注意

特別な貯法は必要なし。

6.5 容器の特性及び内容量

厚紙ケース入りの透明 PVC／アルミニウムブリスター

包装単位：

28 錠

3 x 28 錠

6 x 28 錠

各ブリスターには、淡赤色の実薬フィルムコーティング錠 24 錠と白色のプラセボフィルムコーティング錠 4 錠が封入されている。

市販されていない包装単位もある。

6.6 廃棄時の特別な注意

未使用の製品又は廃棄物の処理は地域の要件に従う。

7. 医薬品製造販売承認取得者

Bayer plc, Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire, RG14 1JA

8. 医薬品製造販売承認番号

PL 00010/0574

9. 初回承認日／承認更新日

2008 年 6 月 26 日

10. 添付文書改訂日

2008 年 9 月 24 日



YAZ

Bayer Yakuhin, Ltd.

企業中核データシート
(Company Core Data Sheet)



Company Core Data Sheet

Yaz 24 + 4

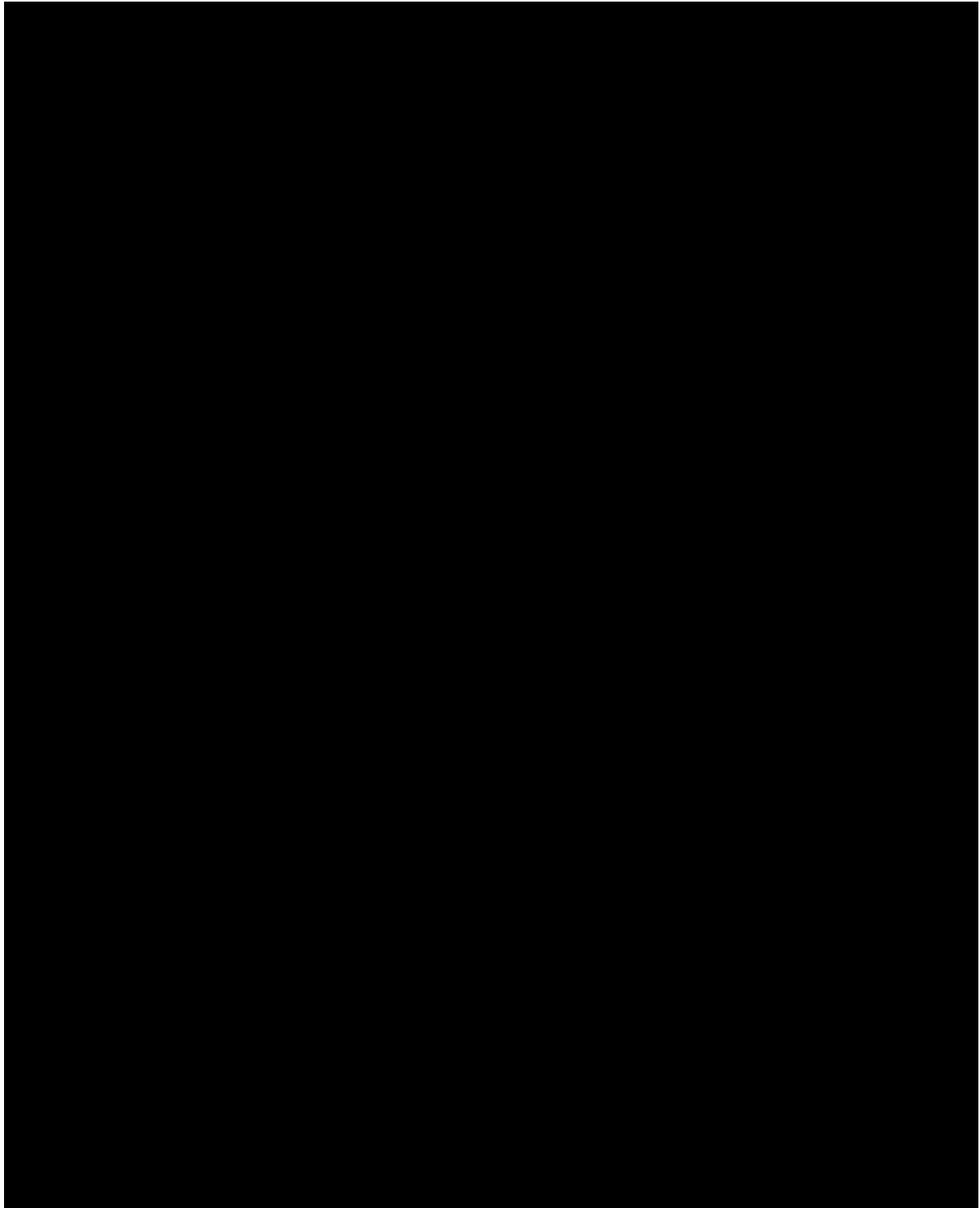
**Ethinylestradiol (as betadex clathrate)/Drospirenone
0.02/3mg film-coated tablets**

Version



dated: 13 APR 2010





1.7 同種同効品一覧表

同種同効品については表 1.7- 1及び表 1.7- 2に示す。

1.7 同種同効品一覧表

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 2 of 28

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表

分 類	経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合月経困難症治療剤	子宮内膜症に伴う月経困難症治療剤																																																														
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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤																																																														
販 売 名	ヤーズ配合錠	ルナベル配合錠																																																														
会 社 名	バイエル薬品株式会社	ノーベルファーマ株式会社																																																														
規 制 区 分	処方せん医薬品	処方せん医薬品																																																														
分 子 式	ドロスピレノン： $C_{24}H_{30}O_3$ エチニルエストラジオール ベータデクス： $C_{20}H_{24}O_2 \cdot 2C_{42}H_{70}O_{35}$	ノルエチステロン： $C_{20}H_{26}O_2$ エチニルエストラジオール： $C_{20}H_{24}O_2$																																																														
組成・性状	淡赤色錠（24 錠）及び白色錠（4 錠）の 2 種類のフィルムコーティング錠からなる 28 錠の製剤である。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th><th colspan="2">ヤーズ配合錠</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>色・剤形</td><td>淡赤色フィルムコーティング錠</td><td>白色フィルムコーティング錠 [プラセボ錠]</td></tr> <tr> <td>錠数</td><td>24 錠</td><td>4 錠</td></tr> <tr> <td>成分・含量</td><td>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</td><td>含有せず</td></tr> <tr> <td rowspan="3">添加物</td><td colspan="2">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</td></tr> <tr> <td>—</td><td>ポビドン</td></tr> <tr> <td>三二酸化鉄</td><td>—</td></tr> <tr> <td>外形 (識別コード)</td><td>  </td><td>  </td></tr> <tr> <td>直径 (mm)</td><td>6</td><td>6</td></tr> <tr> <td>厚さ (mm)</td><td>2.90</td><td>2.85</td></tr> <tr> <td>重さ (mg)</td><td>83.0</td><td>82.0</td></tr> </tbody> </table>	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		—	ポビドン	三二酸化鉄	—	外形 (識別コード)	  	  	直径 (mm)	6	6	厚さ (mm)	2.90	2.85	重さ (mg)	83.0	82.0	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th><th colspan="2">ルナベル配合錠</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">成分・含量 (1 錠中)</td><td>ノルエチステロン（日局）</td><td>1mg</td></tr> <tr> <td>エチニルエストラジオール（日局）</td><td>0.035mg</td></tr> <tr> <td>添加物</td><td colspan="2">無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム</td></tr> <tr> <td>色・剤形</td><td colspan="2">白色の素錠</td></tr> <tr> <td rowspan="3">外形</td><td>表面</td><td></td></tr> <tr> <td>裏面</td><td></td></tr> <tr> <td>側面</td><td></td></tr> <tr> <td rowspan="3">大きさ</td><td>直径</td><td>6.5mm</td></tr> <tr> <td>厚さ</td><td>2.2mm</td></tr> <tr> <td>重量</td><td>100mg</td></tr> <tr> <td>識別コード</td><td colspan="2">NPC31</td></tr> </tbody> </table>	販売名	ルナベル配合錠		成分・含量 (1 錠中)	ノルエチステロン（日局）	1mg	エチニルエストラジオール（日局）	0.035mg	添加物	無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム		色・剤形	白色の素錠		外形	表面		裏面		側面		大きさ	直径	6.5mm	厚さ	2.2mm	重量	100mg	識別コード	NPC31	
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																																																															
	—	ポビドン																																																														
	三二酸化鉄	—																																																														
外形 (識別コード)	  	  																																																														
直径 (mm)	6	6																																																														
厚さ (mm)	2.90	2.85																																																														
重さ (mg)	83.0	82.0																																																														
販売名	ルナベル配合錠																																																															
成分・含量 (1 錠中)	ノルエチステロン（日局）	1mg																																																														
	エチニルエストラジオール（日局）	0.035mg																																																														
添加物	無水乳糖、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム																																																															
色・剤形	白色の素錠																																																															
外形	表面																																																															
	裏面																																																															
	側面																																																															
大きさ	直径	6.5mm																																																														
	厚さ	2.2mm																																																														
	重量	100mg																																																														
識別コード	NPC31																																																															
効能・効果	月経困難症	子宮内膜症に伴う月経困難症																																																														

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
用法・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とおりに服用を継続すること。	1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 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・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飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。 3. 初めて服用させる場合、原則として月経第 1～5 日目に服用を開始させること。 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とおりに服用を継続すること。

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
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。〕 （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。〕 （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。〕 （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。〕 （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。〕 （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。〕 （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。〕 （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。〕	（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腫瘍（例えば乳癌、子宮体癌）、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。〕 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。〕 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。〕 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。〕 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。〕 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。〕 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。〕 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。〕

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
禁忌（続き）	(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いこととの報告がある。〕 (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。〕 (12) 重篤な肝障害のある患者〔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。〕 (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いこととの報告がある。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。〕 (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いこととの報告がある。また、症状が増悪することがある。〕 (16) 耳硬化症の患者〔症状が増悪することがある。〕 (17) 妊娠中に黄疸、持続性瘙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〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (19) 授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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不全のある患者〔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。〕	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いこととの報告がある。〕 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。（「重要な基本的注意」（2）の項参照）〕 12. 重篤な肝障害のある患者〔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。〕 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いこととの報告がある。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。〕 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いこととの報告がある。また、症状が増悪することがある。〕 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。〕 18. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 19. 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 20. 思春期前の患者〔骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。〕

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 子宮筋腫のある患者〔筋腫の腫大を促すことがあるので、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。〕 (2) 40 歳以上の患者〔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。〕 (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。〕 (4) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者〔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ので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。〕 (5) 喫煙者〔「禁忌」(5)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。〕 (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。〕 (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。〕 (9) 心臓弁膜症の患者〔「禁忌」(7)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〔「禁忌」(15)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）〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 子宮筋腫のある患者〔筋腫の腫大を促すことがあるので、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。〕 (2) 40 歳以上の患者〔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。〕 (3) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者〔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ので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。〕 (4) 喫煙者（「禁忌」の項参照） (5) 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。〕 (6) 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。〕 (7) 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。〕 (8) 心臓弁膜症の患者（「禁忌」の項参照） (9) 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者（「禁忌」の項参照） (10) 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）〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意(続き)	(12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕 (13) 肝障害のある患者〔「禁忌」(12)の項参照〕 (14) 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。〕 (15) 腎障害のある患者〔「禁忌」(21)の項参照〕 (16) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕 (17) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕	(11) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕 (12) 肝障害のある患者（「禁忌」の項参照） (13) 心疾患、腎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) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕
	2. 重要な基本的注意 (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。〕 (2) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、本剤服用患者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。 1) 血栓症の初期症状 下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等 2) 血栓症のリスクが高まる状態 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等 (3) 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、血栓塞栓症の予防に十分配慮すること。〔「禁忌」(11)の項参照〕	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合には投与を中止すること。また、本剤服用患者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。 1) 血栓症の初期症状 下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等 2) 血栓症のリスクが高まる状態 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等 (2) 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、血栓塞栓症の予防に十分配慮すること。（「禁忌」の項参照）

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意(続き)	(4) 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。〔「禁忌」(5)の項参照〕 (5) 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。 (6) 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ヵ月毎の検診を行い、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。 (7) 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、子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）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。 (8) 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。	(3) 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ので、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。（「禁忌」の項参照） (11) 本剤の投与に際しては、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。 (4) 本剤の投与に際しては、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。 (8) 長期投与を行う場合は、6ヵ月毎の検診、また、1年に1回、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査、特に、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。 (6) 子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）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、本剤の投与に際しては、定期的に画像診断や腫瘍マーカー等の検査を行い、患者の状態に十分注意すること。本剤投与中に腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (7) 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。

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意（続き）	(9) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。 (10) 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、膣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。 (11) 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。 (12) 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。 (13) 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。 (14) 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。 (15) 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。	(5) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。 (10) 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、膣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。 (14) 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、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。 (12) 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。 (13) 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。 (15) 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後に月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。 (9) 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に画像診断及び臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態に十分注意すること。

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤																																	
使用上の注意(続き)	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>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 テオフィリン オメプラゾール</td><td>これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。</td></tr> <tr> <td>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 グリセオフルビン ボセンタン モダフィニル トピラマート</td><td>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。</td><td>これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。</td></tr> <tr> <td>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</td><td></td><td>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。</td></tr> <tr> <td>テルピナフィン塩酸塩</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr> </table>	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 テオフィリン 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。	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 グリセオフルビン 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。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	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		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。	テルピナフィン塩酸塩	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	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>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</td><td>これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。</td></tr> <tr> <td>グアナチジン硫酸塩</td><td>グアナチジン硫酸塩の降圧作用が減弱されるおそれがある。</td><td>機序は明らかではないが、本剤のレニン・アンギオテンシン系への影響によるものと考えられる。</td></tr> <tr> <td>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 グリセオフルビン</td><td>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。</td><td>これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。</td></tr> <tr> <td>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</td><td></td><td>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。</td></tr> <tr> <td>テルピナフィン塩酸塩</td><td>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。</td><td>機序不明</td></tr> </table>	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	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。	グアナチジン硫酸塩	グアナチジン硫酸塩の降圧作用が減弱されるおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤のレニン・アンギオテンシン系への影響によるものと考えられる。	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 グリセオフルビン	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。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	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		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。	テルピナフィン塩酸塩	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
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 テオフィリン 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。																																	
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 グリセオフルビン 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。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。																																	
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		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。																																	
テルピナフィン塩酸塩	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																																	
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	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。																																	
グアナチジン硫酸塩	グアナチジン硫酸塩の降圧作用が減弱されるおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤のレニン・アンギオテンシン系への影響によるものと考えられる。																																	
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 グリセオフルビン	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。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。																																	
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		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。																																	
テルピナフィン塩酸塩	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																																	

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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			ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤		
使用上の注意（続き）	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。	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。	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 感染症治療剤 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 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラビン	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 感染症治療薬 ネルフィナビルメシル酸塩 リトナビル ネビラビン	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。
	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。	ボセンタン水和物		機序不明
	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增大するおそれがあるのので、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。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	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增大するおそれがあるのので、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。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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			ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意（続き）	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 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	

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意(続き)	4. 副作用 総症例 410 例中 371 例 (90.49%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。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） (1) 重大な副作用 血栓症（頻度不明）：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4. 副作用 臨床試験では 198 症例に投与され、副作用（臨床検査値異常を含む）は、全解析対象例(198 例)の 87.9% (174 例)に認められた。主なものは不正性器出血 117 例(59.1%)、悪心 52 例(26.3%)、頭痛 32 例(16.2%)、希発月経 29 例(14.6%)、上腹部痛 17 例(8.6%)、乳房不快感 16 例(8.1%)、月経過多 14 例(7.1%)であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 血栓症（頻度不明^{注1)}）：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}）：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、そう痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
	(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。	(2) その他の副作用

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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					ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤			
使用上の注意（続き）									
		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
	生殖器	不正子宮出血、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、外陰部腔カンジダ症、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、卵巣嚢腫、出血性卵巣嚢胞、膣感染、外陰腔瘡痒症	過少月経、性器分泌物、膣炎、膣乾燥	過敏症 ^{注2)}		発疹	
						眼 ^{注3)}		霧視	網膜血流障害による視力障害
	乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺症、乳腺線維腺腫、線維嚢胞性乳腺疾患	乳房腫瘍	乳房腫大、乳汁分泌	肝臓 ^{注3)}		肝機能異常、 γ -GTP 増加	黄疸
						電解質代謝 ^{注3)}		浮腫、体重増加、体重減少	
	消化器	悪心	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	卵巣		出血性卵巣嚢胞、卵巣新生物、卵巣嚢胞	
	精神神経系	頭痛	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	子宮	不正性器出血（破綻出血、点状出血）、希発月経、月経過多	下腹部痛、無月経、不規則月経、性器分泌物、過少月経、頻発月経、子宮肥大、消退出血不規則、性交出血	経血量の変化、帯下の増加
	循環器			動悸、高血圧	静脈瘤	乳房	乳房痛、乳房不快感	乳房緊満感、乳房萎縮、乳汁分泌、乳癌、乳房腫瘍、乳汁漏出症、線維嚢胞性乳腺疾患、乳腺線維腺腫	
	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		循環器		血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫	

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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					ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤			
使用上の注意(続き)	肝臓			肝機能検査異常、Al-P 低下、 γ -GTP 上昇		消化器	悪心、上腹部痛	嘔吐、腹痛、下痢、便秘、胃痛、腹部膨満、鼓腸、胃炎、過敏性腸症候群、胃不快感、歯痛、排便痛、消化管運動障害、口内炎、食欲不振、痔核	口渇、胸やけ、食欲亢進
	腎臓		尿中蛋白陽性		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、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇、プラスミノゲン上昇	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		精神神経系	頭痛	倦怠感、めまい、いらいら感、ふらつき、感覚鈍麻、嗅覚錯誤、眠気、不眠症、感情不安定、顔面感覚鈍麻、片頭痛	神経過敏、頭重
	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		皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、多形紅斑、アトピー性皮膚炎、女性陰部そう痒症、アレルギー性鼻炎、紅斑、そう痒症	色素沈着 ^{注4)}
	筋・骨格系		背部痛	四肢痛、筋骨格硬直	筋痙縮				
	皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、色素沈着 ^{注1)}	発疹	痒痒症、多形紅斑				
	眼			アレルギー性結膜炎					
	その他		けん怠感、CRP 上昇、体重増加	膀胱炎、発熱	無力症、ほてり、多汗、体重減少	その他		性欲減退、下肢痛、熱感、胸部不快感、異常感、炎症性疼痛、背部痛、貧血、帯状疱疹、副鼻腔炎、尿道炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、プラスミノゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加	高脂血症、しびれ感
注1)：長時間太陽光を浴びないように注意すること									

注1) 同一成分・含量の製剤の添付文書内容に基づき記載。 注2) 投与を中止すること。 注3) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注4) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。									
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意（続き）	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦には投与しないこと。 (2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、2 周期連続して消退出血が発来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立していない。〕 (3) 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。〕	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦には投与しないこと。 (2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、2 周期連続して消退出血が発来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。〕 (3) 授乳中の患者には投与しないこと。〔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。〕
	6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。
	7. 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蛋白（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。	7. 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蛋白（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。
	8. 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報告されている。〕	8. 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意（続き）	9. その他の注意 (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年間に於いて最も高くなるとの報告がある。 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がある。一方、外国での大規模市販後調査の結果、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1年以上の服用者における静脈血栓症の発現率は、10,000 婦人年あたり 9～10 であり、類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）におけるリスクと同等であることが報告されている。 (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との報告がある。 (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) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後脛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、児の成長後脛上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。	9. その他の注意 (1) 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、経口避妊薬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薬服用開始の最初の1年間に於いて最も高くなるとの報告がある。 (2) 外国での疫学調査の結果、経口避妊薬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。 (3) 外国で、経口避妊薬を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) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後脛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、児の成長後脛上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。

表 1.7- 1 同種同効薬一覧表（続き）

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	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤
使用上の注意(続き)	(5) 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、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。 (6) 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。	(5) 外国で、経口避妊薬の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。 (6) 外国で、経口避妊薬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。
備 考	2010 年〇月作成	2009 年 7 月作成（第 2 版） 販売開始：2008 年 7 月

1.7 同種同効品一覧表

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 19 of 28

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表

分 類	黄体・卵胞ホルモン配合剤		黄体・卵胞ホルモン混合製剤（内服用）																																														
一般の名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠		ノルエチステロン・メストラノール錠																																														
販 売 名	プラノバル配合錠		ソフィア-A																																														
会 社 名	ワイス株式会社		あすか製薬株式会社																																														
規 制 区 分	処方せん医薬品		処方せん医薬品																																														
分 子 式	ノルゲストレル：C ₂₁ H ₂₈ O ₂ エチニルエストラジオール：C ₂₀ H ₂₄ O ₂		ノルエチステロン：C ₂₀ H ₂₆ O ₂ メストラノール：C ₂₁ H ₂₆ O ₂																																														
組成・性状	<table><tr><td>成分・含量（1錠中）</td><td>ノルゲストレル 0.5 mg エチニルエストラジオール 0.05 mg</td></tr><tr><td>添 加 物</td><td>乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、マクロゴール 6000、沈降炭酸カルシウム、サラシミツロウ、カルナウバロウ</td></tr><tr><td>色・剤形</td><td>白色の糖衣錠</td></tr><tr><td>外形</td><td></td></tr><tr><td colspan="2">識別コード</td></tr><tr><td>大きさ</td><td>直径・厚さ</td></tr><tr><td colspan="2">約 5.7mm・約 4.0mm</td></tr></table>		成分・含量（1錠中）	ノルゲストレル 0.5 mg エチニルエストラジオール 0.05 mg	添 加 物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、マクロゴール 6000、沈降炭酸カルシウム、サラシミツロウ、カルナウバロウ	色・剤形	白色の糖衣錠	外形		識別コード		大きさ	直径・厚さ	約 5.7mm・約 4.0mm		<table><tr><td>販 売 名</td><td colspan="3">ソフィア-A</td></tr><tr><td>成分・含量</td><td>1錠中</td><td>日局ノルエチステロン 1.00mg 日局メストラノール 0.05mg</td><td></td></tr><tr><td>添 加 物</td><td colspan="3">ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物</td></tr><tr><td>剤 形</td><td colspan="3">白色素錠</td></tr><tr><td rowspan="3">外 形</td><td>表</td><td>側面</td><td>裏</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="3">直径 6.5mm 厚さ 2.7mm 重量 100mg</td></tr><tr><td>識別コード</td><td colspan="3">TZ163</td></tr></table>			販 売 名	ソフィア-A			成分・含量	1錠中	日局ノルエチステロン 1.00mg 日局メストラノール 0.05mg		添 加 物	ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物			剤 形	白色素錠			外 形	表	側面	裏				直径 6.5mm 厚さ 2.7mm 重量 100mg			識別コード	TZ163		
	成分・含量（1錠中）	ノルゲストレル 0.5 mg エチニルエストラジオール 0.05 mg																																															
	添 加 物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、マクロゴール 6000、沈降炭酸カルシウム、サラシミツロウ、カルナウバロウ																																															
	色・剤形	白色の糖衣錠																																															
	外形																																																
	識別コード																																																
	大きさ	直径・厚さ																																															
	約 5.7mm・約 4.0mm																																																
	販 売 名	ソフィア-A																																															
	成分・含量	1錠中	日局ノルエチステロン 1.00mg 日局メストラノール 0.05mg																																														
添 加 物	ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物																																																
剤 形	白色素錠																																																
外 形	表	側面	裏																																														
																																																	
	直径 6.5mm 厚さ 2.7mm 重量 100mg																																																
識別コード	TZ163																																																

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	ノルエチステロン・メストラノール錠
効能・効果	機能性子宮出血 月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全	月経周期異常（稀発、頻発、不順）、無月経、月経量異常、月経困難症、月経前緊張症、更年期障害、機能性不妊症、機能性子宮出血、月経周期変更
用法・用量	機能性子宮出血 1 日 1 錠を 7～10 日間連続投与する。 月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）、過多月経、子宮内膜症、卵巣機能不全 1 日 1 錠を月経周期第 5 日より約 3 週間連続投与する。	月経周期異常、無月経、月経量異常、月経困難症、月経前緊張症、更年期障害、機能性不妊症 通常 1 日 1 錠を経口投与する。 月経周期変更、機能性子宮出血 通常 1 日 2～4 錠を 1～2 回に経口投与する。 ただし、症状、年齢により適宜増減する。

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	ノルエチステロン・メストラノール錠
禁 忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者〔血液凝固能が亢進され、これらの症状が悪化又は再発することがある。〕 2. エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、性器癌）及びその疑いのある患者〔エストロゲン作用により、腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕 3. 重篤な肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕 4. 前回妊娠中に黄疸又は持続性そう痒症の既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕 5. 前回の妊娠中に悪化した耳硬化症の既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕 6. 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。〕 7. 鎌状赤血球貧血のある患者〔血栓症又は肝障害を起こすおそれがある。〕 8. デュビン・ジョンソン症候群、ローター症候群の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 9. 脂質代謝異常のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 10. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 11. 診断の確定していない異常性器出血のある患者〔悪性腫瘍の場合、症状を悪化させるおそれがある。〕	（次の患者には投与しないこと） 1. エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、性器癌）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。〕 2. 血栓性静脈炎、肺塞栓症又はその既往歴のある患者〔血液凝固能の亢進により、これらの症状が増悪することがある。〕 3. 重篤な肝障害のある患者〔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. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 5. 脂質代謝異常のある患者〔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。〕

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	ノルエチステロン・メストラノール錠
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕 (2) 子宮筋腫を有する患者〔子宮筋腫の増大を促進する。〕 (3) 心疾患・腎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を悪化させることがある。〕 (4) てんかん患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (5) 糖尿病患者〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕 (6) 40 歳以上の女性〔一般に血栓症等の心・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。〕 (7) 思春期前の少女〔骨端閉鎖をきたすおそれがある。〕 (8) ポルフィリン症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (9) テタニーのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (10) 高血圧のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (11) 授乳中の婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者（「禁忌」の項参照） (2) 子宮筋腫のある患者〔子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。〕 (3) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者〔ナトリウムや体液の貯留により、これらの症状が増悪するおそれがある。〕 (4) てんかん患者〔体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある。〕 (5) 糖尿病患者〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕 (6) 40 歳以上の患者〔一般に血栓症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。〕 (7) 思春期前の患者（「小児等への投与」の項参照） (8) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕 (9) 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	ノルエチステロン・メストラノール錠
使用上の注意（続き）	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 また、患者に対しては、異常が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。 下肢の疼痛・浮腫、激しい頭痛、胸痛、急性視力障害、突然の息切れ等 (2) 外国では、喫煙が類薬（経口避妊薬）による心・血管系の重篤な副作用（血栓症等）の危険性を増大させ、また、この危険性は年齢及び喫煙量（1日15本以上）により増大し、35歳以上の女性で特に顕著であるとの報告がある。したがって、本剤を投与する場合には禁煙させることが望ましい。 (3) 本剤の投与に際しては、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確認すること。 (4) 長期間投与を行う場合は、約6カ月毎に婦人科的検査を行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合には投与を中止すること。また、患者に対しては、異常が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。 下肢の疼痛・浮腫、激しい頭痛、胸痛、急性視力障害、突然の息切れ等 (2) 外国では、喫煙が類薬（経口避妊薬）による心血管系の重篤な副作用（血栓症等）の危険性を増大させ、また、この危険性は年齢及び喫煙量（1日15本以上）により増大し、35歳以上の女性で特に顕著であるとの報告がある。したがって、本剤を投与する場合には禁煙させることが望ましい。 (3) 本剤の投与に際しては、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確認すること。 (4) 長期間投与を行う場合は、約6カ月ごとに婦人科的検査を行うこと。

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠			ノルエチステロン・メストラノール錠																			
使用上の注意(続き)	3. 相互作用			3. 相互作用																			
	併用注意（併用に注意すること）			[併用注意]（併用に注意すること）																			
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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 リファンピシン グリセオフルビン</td><td>本剤の作用を減弱させることがある。</td><td>肝の薬物代謝酵素を誘発し、エチニルエストラジオール濃度が低下する。</td></tr><tr><td>血糖降下剤 インスリン スルフォニル尿素系製剤 トルブタミド等 ビグアナイド系製剤 ブホルミン塩酸塩等</td><td>血糖降下剤の作用を減弱することがある。 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。</td><td>本剤に含有されるエチニルエストラジオールは、糖負荷後の耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させる。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 リファンピシン グリセオフルビン	本剤の作用を減弱させることがある。	肝の薬物代謝酵素を誘発し、エチニルエストラジオール濃度が低下する。	血糖降下剤 インスリン スルフォニル尿素系製剤 トルブタミド等 ビグアナイド系製剤 ブホルミン塩酸塩等	血糖降下剤の作用を減弱することがある。 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。	本剤に含有されるエチニルエストラジオールは、糖負荷後の耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させる。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトイン等 リファンピシン グリセオフルビン</td><td>本剤の作用を減弱させることがある。</td><td>これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。</td></tr><tr><td>血糖降下剤 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤、 ビグアナイド系製剤等</td><td>血糖降下剤の作用が減弱することがある。 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。</td><td>卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトイン等 リファンピシン グリセオフルビン	本剤の作用を減弱させることがある。	これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。	血糖降下剤 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤、 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱することがある。 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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
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 リファンピシン グリセオフルビン	本剤の作用を減弱させることがある。	肝の薬物代謝酵素を誘発し、エチニルエストラジオール濃度が低下する。																					
血糖降下剤 インスリン スルフォニル尿素系製剤 トルブタミド等 ビグアナイド系製剤 ブホルミン塩酸塩等	血糖降下剤の作用を減弱することがある。 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。	本剤に含有されるエチニルエストラジオールは、糖負荷後の耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させる。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトイン等 リファンピシン グリセオフルビン	本剤の作用を減弱させることがある。	これらの薬剤が肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進する。																					
血糖降下剤 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤、 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱することがある。 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。	卵胞ホルモン剤の血糖上昇作用による。																					

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	ノルエチステロン・メストラノール錠
使用上の注意(続き)	4. 副作用 承認時及び承認後の安全性解析対象合計 665 例中の副作用発症例は 42 例（6.32%）で、消化器系の症状（悪心・嘔吐、食欲不振等）が主であった。なお、自発報告のみで報告された副作用は頻度不明とした。 (1) 重大な副作用 血栓症（脳、心筋、肺、網膜、四肢等） 血栓症（脳、心筋、肺、網膜、四肢等）（0.1～0.2%未満）があらわれることがある。次のような場合は投与を中止すること。 初めて片頭痛が発現したとき、又は激しい頭痛が頻発するとき、急性視力障害、血栓性静脈炎又は血栓塞栓症の初期症状があらわれたとき、手術予定（6 週間前）及び体を動かさない状態（事故など）で顕著な血圧上昇がみられたとき。	4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した（再審査対象外）。 (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) 血栓症：血栓症（四肢、肺、心筋、脳、網膜等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫、痒痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠		ノルエチステロン・メストラノール錠		
使用上の注意（続き）	(2) その他の副作用		(2) その他の副作用		
		副作用の頻度		5%以上※又は頻度不明	1～5%未満
		0.1～5%未満	頻度不明		1%未満
	肝臓 ^{注2)}	肝機能の異常	黄疸等		
	子宮	不正出血（破綻出血、点状出血）	経血量の変化、帯下の増加等		
	乳房	乳房緊満感	乳房痛等		
	過敏症 ^{注3)}		発疹等		
	電解質代謝 ^{注2)}	浮腫、体重増加			
	循環器		動悸、血圧上昇等		
	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛等	下痢、腹痛、便秘、口内炎、口渇等		
	精神神経系	頭痛、眠気、倦怠感	めまい、神経過敏等		
	皮膚	痤瘡等	色素沈着 ^{注4)} 等		
	その他	熱感、腰痛、肩こり、冷感	コンタクトレンズがうまく調節されない等		
	注2) 投与中止するなど適切な処置を行うこと。		注1) 発現した場合には投与を中止すること。		
	注3) 投与を中止すること。		注2) 観察を十分に行い、発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		
	注4) 長時間、太陽光をあびないように注意すること。		注3) 発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと		

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	ノルエチステロン・メストラノール錠
使用上の注意（続き）	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 (2) 母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には慎重に投与すること。	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠期間中は投与しないこと。〔妊娠初期・中期に投与した場合には、まれに新生女児の外性器の男性化が起こることがある。〕 (2) 授乳中の女性には慎重に投与すること。〔母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中へ移行することが報告されている。〕
	6. 小児等への投与 骨端の早期閉鎖をきたすおそれがあるので、思春期前の少女には観察を十分に行い慎重に投与すること。	6. 小児等への投与 思春期前の患者には観察を十分に行い慎重に投与すること。〔骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。〕
	7. 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	7. 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

表 1.7- 2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠	ノルエチステロン・メストラノール錠
使用上の注意(続き)	8. その他の注意 (1) 黄体・卵胞ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。 (2) 外国での疫学調査の結果、類薬（経口避妊薬）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。 (3) 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。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。 (4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児に投与した場合、児の成長後膈上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。	8. その他の注意 (1) 黄体・卵胞ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。 (2) 外国での疫学調査の結果、類薬（経口避妊薬）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。 (3) 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。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。 (4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後膈上皮及び子宮内膜の癌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、児の成長後膈上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。
備考	2009 年 7 月改訂（第 7 版） 販売開始：1979 年 4 月	2008 年 10 月改訂（第 6 版） 販売開始：1974 年 5 月

1.8 添付文書（案）の目次

1.8	添付文書（案）の目次.....	1
1.8.1	効能・効果及びその設定根拠.....	2
1.8.2	用法・用量及びその設定根拠.....	2
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.4	参考文献.....	21
1.8.5	添付文書（案）	22

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

効能・効果	月経困難症
-------	-------

〔設定根拠〕

月経困難症患者を対象とし、本邦で実施した臨床試験結果から、本剤の月経困難症に対する有効性が検証された。また、本剤は、機能性月経困難症及び器質性月経困難症に対して、ほぼ同等の有効性を示し、これらの患者に対する安全性についても臨床的に意味があると考えられる差は認められなかったことから、「月経困難症」を効能・効果とした（2.5.4 有効性の概括評価及び2.5.5 安全性の概括評価 参照）。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

用法・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。
-------	--

〔設定根拠〕

本剤は、ドロスピレノン（drospirenone：DRSP）3mg 及びエチニルエストラジオール（ethinylestradiol：EE）0.02mg を含有する淡赤色錠（24錠）とこれらのホルモン成分を含有しない白色のプラセボ錠（4錠）からなる。

本剤の臨床試験において、DRSP 1mg、2mg 及び 3mg を含有する製剤間で月経困難症に対する有効性に差は見られなかったものの、投与期間中の性器出血のプロファイル及び内在性ホルモン濃度から推測されるホルモン剤投与中の妊娠のリスクに関し、DRSP 3mg は、1mg 及び 2mg に比べてより好ましい効果を示したことから、DRSP 用量として 3mg を選択した。また、既存の黄体・卵胞ホルモン混合製剤に比べてより低用量である 0.02mg の EE により、本剤投与中の月経周期調節が可能であることが確認されたことから、本 EE 用量を選択した。ホルモン成分を含有する淡赤色錠を 1 周期中 24 日間連続投与することで、より安定したホルモンレベルの維持が可能であり、本剤の有効性に対する寄与が期待できることから、24 日間ホルモン配合剤を投与する用法を採用した。この用法・用量に基づき、実施した本邦での臨床試験において、本剤の有効性が確認され、また、安全性にも特に問題は認められなかった。本剤の有効性は、本剤投与開始 1 周期後にはすでに認められ、この用法・用量での投与を継続する限り継続することが確認された。また、本剤投与中に起こる月経中間期出血の発現頻度は、既存の 1 相性経口避妊薬と比べて、許容できる範囲内であり、消退出血の期間及び程度についても問題は認められなかった（2.5.4 有効性の概括評価及び2.5.5 安全性の概括評価 参照）。

以上の臨床試験の結果から、本剤の用法・用量を「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。」とした。

用量・用量に関連する使用上の注意	設定根拠
1. 毎日一定の時刻に服用させること。	本剤は、1 日 1 回投与であり、本邦での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。他の黄体・卵胞ホルモン混合製剤と同様、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であることから記載した。
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。	本剤は、飲み忘れると、確実な排卵抑制効果がえられず、月経困難症に対する有効性が減弱するばかりか、月経中間期における不正出血の出現の可能性がある、また、妊娠の可能性がある。本剤は、海外の臨床試験結果により、正しく服用することにより、ホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめることができること、また、日本人においても、排卵が抑制されることが確認されており、飲み忘れに関する注意を喚起するため記載した。
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。	本剤は、黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤であり、妊娠している患者は禁忌である。妊娠のリスクを確実に除外するためには、月経開始第 1 日目から服用させる必要がある。また、服用開始が遅れた場合は、その周期は服用中の妊娠のリスクがあるため、他の避妊法を用いるよう指導する必要がある。
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とおりに服用を継続すること。	本剤は、飲み忘れると、確実な排卵抑制効果がえられず、月経困難症に対する有効性が減弱するばかりか、月経中間期における不正出血の出現の可能性がある、また、妊娠の可能性がある。他の黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤と同様、飲み忘れた場合の処置について記載した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
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	本剤の成分に過敏性反応を示す可能性のある患者は禁忌とした。
(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。〕	乳癌や子宮内膜癌等に対して、卵胞ホルモンは促進効果を示すことが知られている。これらの腫瘍の悪化のおそれがあるため。
(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。〕	異常性器出血の原因のひとつに性器癌がある。性器癌に罹患している場合は、本剤の服用により憎悪するおそれがある。
(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。〕	経口避妊薬等の黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤の服用により、静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞の発現リスクを増加するとの報告がある。また、血液凝固因子の亢進や線溶系因子の抑制の報告もある。
(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。〕	心筋梗塞による死亡について、年齢別に喫煙、経口避妊薬服用の有無を比較した結果、35 歳以上の女性の喫煙者（1 日 15 本以上）では、リスクが増加するとの報告があり、本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤であることから同様に禁忌とした。
(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。〕	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。
(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。〕	経口避妊薬等の黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤の服用により、これらの患者においては血栓症等の心血管系の障害のリスクが上昇すると報告されている。
(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。〕	

添付文書（案）	設定根拠
(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。〕	経口避妊薬等の黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤の服用により、静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞の発現リスクを増加するとの報告がある。血栓性素因のある患者においては、リスクが上昇すると報告されている。
(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。〕	抗リン脂質抗体症候群は血栓性素因のひとつとされている。
(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。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用中止後、血液凝固系検査値の回復には 4 週間が必要とされている。また、術後 2 週間及び産後 4 週間は血液凝固・線溶能の異常が持続しているとされている。また、安静状態でも血液凝固能が亢進するとの報告がある。
(12) 重篤な肝障害のある患者〔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。〕	他の黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤の服用により、黄疸又は胆汁うっ滞性肝障害等が発現したとの報告がある。
(13) 肝腫瘍のある患者〔症状が増悪することがある。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の長期投与により、良性肝腫瘍及び悪性肝腫瘍のリスクが上昇したとの報告がある。
(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。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により、高グリセライド血症が発現したとの報告がある。また、深部静脈血栓症患者では、高コレステロール血症、高グリセライド血症を高頻度で合併すると報告されている。
(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。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により、心筋梗塞、血栓塞栓症、脳卒中等の重篤な疾患の発現リスクが増大し、高血圧等の危険因子の存在下では、これらの疾患の発症リスクは高くなるとされている。また、黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により血圧上昇が報告されている。
(16) 耳硬化症の患者〔症状が増悪することがある。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により、耳硬化症が増悪したとの報告がある。
(17) 妊娠中に黄疸、持続性掻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。〕	妊娠中にこれらの疾病に罹患した患者では、黄体ホルモンの投与により症状が再発する可能性がある。

添付文書（案）	設定根拠
(18) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤であり、妊娠しているあるいはその可能性がある患者への投与は禁忌とした。
(19) 授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	本剤の成分により母乳の量、質が低下するおそれがある。また、乳汁中への分泌の可能性がある。乳児への影響のリスクを否定できない。
(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。]	卵胞ホルモンは骨端線を閉鎖させ、骨の発育を停止させることが知られている。
(21) 重篤な腎障害又は急性腎不全のある患者 [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。]	本剤中のドロスピレノンは抗ミネラルコルチコイド作用を示す。重篤な腎障害又は急性腎不全等、腎機能に問題がある患者の場合、抗カリウム血症のリスクがある。
使用上の注意	
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	
(1) 子宮筋腫のある患者 [筋腫の腫大を促すことがあるので、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。]	筋腫によっては卵胞ホルモンに依存して、腫大する可能性があるため、子宮筋腫のある患者に本剤を投与する場合は、定期的な検査が必要である。
(2) 40 歳以上の患者 [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。]	一般に血栓症等の心血管系障害の発症リスクは、年齢とともに上昇するとされている。
(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。]	乳癌の既往歴のある患者においては、再発のおそれを否定できないため、慎重に投与する必要がある。
(4) 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者 [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ので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。]	乳癌の家族歴のある女性はない女性に比較して、乳癌のリスクの上昇が報告されている。また、黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により乳癌発症のリスクの上昇を示唆するとの報告もある。
(5) 喫煙者 [「禁忌」(5)の項参照]	禁忌の項参照
(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。]	疫学調査で、肥満は静脈血栓症発症の危険因子のひとつとされている。
(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。]	血栓症の家族歴のある女性ではない女性に比較して、深部静脈血栓症のリスクの上昇が報告されている。さらに黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用によりそのリスクが上昇するとの報告がある。

添付文書（案）	設定根拠
(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。〕	禁忌の項参照
(9) 心臓弁膜症の患者〔「禁忌」(7)の項参照〕	禁忌の項参照
(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〔「禁忌」(15)の項参照〕	禁忌の項参照
(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）〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により、インスリン感受性が低下するとの報告がある。
(12) ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤の服用により、ポルフィリン症の症状が増悪したとの報告がある。
(13) 肝障害のある患者〔「禁忌」(12)の項参照〕	禁忌の項参照
(14) 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。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により、レニン活性の上昇と尿中アルドステロン排泄量が増加し、水分の貯留及び浮腫傾向が報告されている。
(15) 腎障害のある患者〔「禁忌」(21)の項参照〕	禁忌の項参照
(16) てんかん患者〔症状が増悪することがある。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用によりてんかん発作が増悪したとの報告がある。
(17) テタニーのある患者〔症状が増悪することがある。〕	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により、血清カルシウムが低下し、本症が発症したとの報告がある。

添付文書（案）	設定根拠
2. 重要な基本的注意	
(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。]	本剤は海外においては経口避妊薬として用いられている。しかしながら、日本人女性での避妊効果を検証した結果は得られていないため、避妊目的で使用しないよう注意喚起を行うこととした。
(2) 本剤の服用により、 血栓症 があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、本剤服用患者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。 1) 血栓症の初期症状 下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等 2) 血栓症のリスクが高まる状態 体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等	血栓症の初期症状及びリスクファクターのため、服用中にこのような症状になった場合には、服用を中止させることとした。
(3) 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、血栓塞栓症の予防に十分配慮すること。[「禁忌」(11)の項参照]	禁忌の項参照
(4) 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。[「禁忌」(5)の項参照]	禁忌の項参照
(5) 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。	本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤であり、妊娠中の投与は避けなければならないため、問診、内診等により、妊娠していないことを確認することは重要である。
(6) 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ヵ月毎の検診 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。	本剤の禁忌や慎重投与に該当しないかどうか、病歴調査、検診等十分なチェックが必要である。さらに、投与中も6ヵ月毎にこれらの検診を行い、1年に1回以上は骨盤内臓器の検査を行うことが重要である。また、黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により子宮頸癌の発生の可能性が高くなるとの報告があることから、子宮頸部の細胞診の実施も考慮する。

添付文書（案）	設定根拠
(7) 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、子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）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。	器質的疾患を伴う月経困難症患者に投与される際に、器質的疾患の増悪を見逃したり、有効性が認められないのに漫然と使用を継続したりしないよう、定期的に検査を実施する必要があるため、不正性器出血の発現についての注意と、検査内容について記載を行った。また、特に子宮内膜症の患者においては、本剤中の卵胞ホルモンの作用により、子宮内膜症性の卵巣嚢胞のサイズが大きくなる可能性は否定できず、卵巣嚢胞中に悪性腫瘍細胞が発見されたとの報告がまれにあることから、子宮内膜性卵巣嚢胞のサイズに関して、画像診断や腫瘍マーカー等の検査の必要性¹⁾についても注意喚起を行った。
(8) 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。	本剤の投与は治療目的であるため、有効性が認められない場合になど他の治療法の考慮の必要性について記載した。
(9) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。	乳癌は早期発見が予後に重要である。黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の服用により乳癌のリスクが高くなるとの報告があり、自己検診を行うよう指導し、早期発見につとめることが重要である。
(10) 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、膣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。	長期間不正性器出血が持続する場合には、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も排除できない。
(11) 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。	本剤の吸収不良による有効性の減弱に加え、その周期の排卵を抑制することができず、その結果妊娠する可能性がある。本剤の服用中の妊娠は避けなければならないため記載した。
(12) 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。	本剤服用開始時に見られる月経中間期出血等についての説明の必要性を記載した。また、本剤服用中の月経異常のなかで、出血量が多いまたは、月経の発来がない等、診察の必要がある場合に相談に来る等の指導の必要性、投与中止を考慮する等の注意を記載した。

添付文書（案）	設定根拠
(13) 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。	本剤服用中、2周期連続して消退出血が発生しない場合は妊娠している可能性が高く、本剤継続投与にあたり、妊娠していないことを確認する必要がある。
(14) 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。	本剤は、排卵を抑制するため妊娠を希望する場合は、本剤の服用を中止する必要がある。一般に経口避妊薬での添付文書では、服用中止後の妊娠は定期的な月経周期が回復するまでは延期することが望ましいとされているため、同様に記載した。
(15) 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。	本剤は黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤であるため、経口避妊薬などの他の黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤あるいはその単剤などの薬剤を同時に使用しないよう、投与前の注意喚起及び処方後の患者への指導の必要性について記載した。

添付文書（案）			設定根拠
3. 相互作用			
併用注意（併用に注意すること）			機序・危険因子の欄参照
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 テオフィリン 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。	
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 グリセオフルビン 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。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。	
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		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増強する可能性が考えられる。	

添付文書（案）			設定根拠
併用注意（続き）			機序・危険因子の欄参照
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 感染症治療剤 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 非ヌクレオシド系逆 転写酵素阻害剤 ネビラビン	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。	
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。	この食品は肝の 薬物代謝酵素を 誘導し、本剤の 代謝を促進する と考えられる。	
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。	

添付文書（案）			設定根拠
併用注意（続き）			機序・危険因子の欄参照
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。	
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シセチル等 カリウム保持性利尿薬 トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	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	

添付文書（案）		設定根拠		
4. 副作用				
総症例 410 例中 371 例（90.49％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。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％）、トロロンビン・アンチトロロンビン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）		国内臨床試験で報告された副作用の発現率に基づき記載した。		
(1) 重大な副作用 血栓症（頻度不明）：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		海外における本剤の添付文書及び本邦における黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤の添付文書を参照した。		
(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。		国内臨床試験結果の結果から、2 例以上報告された副作用について記載した。また、海外の添付文書に記載されている副作用を頻度不明に記載した。		
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	不正子宮出血、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、外陰部腔カンジダ症、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、卵巣嚢腫、出血性卵巣嚢胞、腔感染、外陰腔瘙癢症	過少月経、性器分泌物、腔炎、腔乾燥

国内臨床試験の結果は、表 1.8.3- 1 参照。

添付文書（案）					設定根拠
(2) その他の副作用（続き）					
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺症、乳腺線維腺腫、線維嚢胞性乳腺疾患	乳房腫瘍	乳房腫大、乳汁分泌	
消化器	悪心	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、齦歯	消化不良、鼓腸	
精神神経系	頭痛	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、ALP低下、γ-GTP上昇		
腎臓		尿中蛋白陽性		血漿中レニン活性上昇、血漿中アルドステロン活性上昇	

添付文書（案）					設定根拠
(2) その他の副作用（続き）					
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
血液	凝固検査異常、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇、ブラスミノゲン上昇	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	筋痙攣	
皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、色素沈着 ^{注1)}	発疹	痒疹症、多形紅斑	
眼			アレルギー性結膜炎		
その他		けん怠感、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1)：長時間太陽光を浴びないように注意すること					
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与					
(1) 妊婦には投与しないこと。					禁忌の項参照
(2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、2周期連続して消退出血が来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立していない。〕					禁忌の項参照
(3) 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。〕					禁忌の項参照

添付文書（案）	設定根拠
6. 小児等への投与	
小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	小児等に対する使用経験がないため。
7. 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蛋白（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。	国内のエチニルエストラジオール含有製剤の臨床検査結果に及ぼす影響を基に記載した。
8. 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報告されている。〕	本剤の PTP シートは、服用遵守をサポートするため服用順序や開始日を記録できる紙製のケースに入れられており、切り離される可能性は少ないものの、一般の PTP 包装製剤と同様の注意を記載した。
9. その他の注意	
(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 年間に於いて最も高くなるとの報告がある。 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がある。一方、外国での大規模市販後調査の結果、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 1 年以上の服用者における静脈血栓症の発現率は、10,000 婦人年あたり 9～10 であり、類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）におけるリスクと同等であることが報告されている。	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の記載を参考に設定した。また、本剤は既存の経口避妊薬とは黄体ホルモン成分が異なることから、海外において販売されている本剤と同一成分で含量違いの製剤（DRSP 3mg/EE0.030mg）についてではあるものの、疫学調査の文献報告 ^{2,3)} 及び大規模市販後調査から得られた報告 ^{4,5)} から静脈血栓症のリスクについての記載を追加した。

添付文書（案）	設定根拠
(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。	黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤である経口避妊薬の記載を参考に設定した。
(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) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後腔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、児の成長後腔上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。	
(5) 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、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。	
(6) 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。	

表 1.8.3- 1 国内臨床試験において報告された副作用（n=410、発現例数 2 例以上）

副作用*	発現 例数	(%)	副作用*	発現 例数	(%)
全体	371	90.49	無月経	6	1.46
頭痛	168	40.98	腹痛	6	1.46
悪心	122	29.76	上腹部痛	6	1.46
不正子宮出血	104	25.37	肝斑〔色素沈着〕	5	1.22
凝固検査異常	83	20.24	乳房障害〔乳腺症〕	5	1.22
性器出血	80	19.51	C-反応性蛋白増加〔CRP 上昇〕	5	1.22
月経困難症〔月経痛〕	77	18.78	体重増加	5	1.22
下腹部痛	46	11.22	回転性めまい	5	1.22
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合 体増加〔トロンビン・アンチトロンビ ンⅢ複合体上昇〕	35	8.54	子宮平滑筋腫	5	1.22
血中トリグリセリド増加〔トリグリセ リド上昇〕	22	5.37	消退出血	5	1.22
プラスミノーゲン増加〔プラスミノー ゲン上昇〕	21	5.12	胃腸炎	5	1.22
乳房不快感	17	4.15	尿中蛋白陽性	5	1.22
月経過多	17	4.15	発疹	4	0.98
嘔吐	16	3.90	発熱	4	0.98
けん怠感	15	3.66	骨盤痛	4	0.98
ざ瘡	12	2.93	アレルギー性鼻炎	4	0.98
末梢性浮腫	12	2.93	鉄欠乏性貧血	4	0.98
腹部不快感	12	2.93	白血球数増加〔白血球増加〕	4	0.98
便秘	12	2.93	脂質異常	3	0.73
下痢	12	2.93	膀胱炎	3	0.73
プロテイン S 減少〔プロテイン S 低 下〕	12	2.93	糖鎖抗原 125 増加〔CA125 上昇〕	3	0.73
機能性子宮出血	10	2.44	細胞診異常	3	0.73
背部痛	10	2.44	子宮頸部上皮異形成	3	0.73
血中コレステロール増加〔コレステ ロール上昇〕	9	2.20	月経前症候群	3	0.73
傾眠	9	2.20	腹部膨満	3	0.73
不眠症	9	2.20	気管支炎	3	0.73
血中鉄減少〔血清鉄低下〕	8	1.95	貧血	3	0.73
湿疹	7	1.71	白血球数減少〔白血球減少〕	3	0.73
乳腺線維腺腫	7	1.71	肝機能検査異常	3	0.73
乳房痛	7	1.71	血中アルカリホスファターゼ減少〔A1- P 低下〕	3	0.73
浮動性めまい	7	1.71	アレルギー性結膜炎	2	0.49
外陰部腔カンジダ症	7	1.71	乳房腫瘍	2	0.49
胃炎	7	1.71	顔面浮腫	2	0.49
口内炎	7	1.71	浮腫	2	0.49
鼻咽頭炎	7	1.71	耳鳴	2	0.49
血中フィブリノゲン増加〔フィブリノ ゲン上昇〕	7	1.71	抑うつ気分	2	0.49
フィブリン D ダイマー増加〔フィブリ ン D ダイマー上昇〕	7	1.71	うつ病	2	0.49
プロトロンビン時間短縮	7	1.71	気力低下	2	0.49
蕁麻疹	6	1.46	膣感染	2	0.49
線維嚢胞性乳腺疾患	6	1.46	卵巣新生物〔卵巣嚢腫〕	2	0.49
感覚鈍麻	6	1.46	子宮頸管ポリープ	2	0.49
			外陰腔痒痒症	2	0.49
			出血性卵巣嚢胞	2	0.49
			齲歯	2	0.49
			口渇	2	0.49
			細菌性胃腸炎	2	0.49
			動悸	2	0.49
			高血圧	2	0.49

*：副作用名は MedDRA/J 12.0 の基本語。〔 〕内の表示は添付文書で使用している副作用名。

表 1.8.3- 1 国内臨床試験において報告された副作用（n=410、発現例数 2 例以上）（続き）

副作用*	発現 例数	(%)
喘息	2	0.49
口腔咽頭痛	2	0.49
血中鉄増加〔血清鉄上昇〕	2	0.49
血小板数減少〔血小板減少〕	2	0.49
プロテイン C 増加〔プロテイン C 上昇〕	2	0.49
四肢痛	2	0.49
筋骨格硬直	2	0.49
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加〔γ-GTP 上昇〕	2	0.49

*：副作用名は MedDRA/J 12.0 の基本語。〔 〕 内の表示は添付文書で使用している副作用名。

1.8.4 参考文献

- 1) 子宮内膜症取り扱い規約 第2部 治療編・診療編 (2010年1月) 第2版, 91-93
- 2) Lidegaard Ø et al., BMJ 2009;339:b2890
- 3) van Hylckama Vlieg A et al., BMJ 2009;339:b2921
- 4) Dinger JC et al., Contraception 2007;75:344-354
- 5) Seeger JD et al., Obstetrics & Gynecology 2007;110(3):587-593

1.8.5 添付文書（案）

次ページ（別紙）参照。

(案)

2010 年 月作成 (新様式第 1 版)

経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合

日本標準商品分類番号 872482

貯法：室温保存

使用期限：外箱に表示 処方せん医薬品^{注)}

月経困難症治療剤

ヤーズ®配合錠

(ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2006 年 3 月



YAZ®

D1

■ 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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (12) 重篤な肝障害のある患者 [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。]
- (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。]

- (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。]
- (16) 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]
- (17) 妊娠中に黄疸、持続性掻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 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (19) 授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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不全のある患者 [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。]

■ 組成・性状

淡赤色錠 (24 錠) 及び白色錠 (4 錠) の 2 種類のフィルムコーティング錠からなる 28 錠の製剤である。

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

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

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	
	—	ポビドン
	三二酸化鉄	—
外形 (識別コード)	  	  
直径(mm)	6	6
厚さ(mm)	2.90	2.85
重さ(mg)	83.0	82.0

■効能・効果

月経困難症

■用法・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

- 毎日一定の時刻に服用させること。
- 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。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 子宮筋腫のある患者〔筋腫の腫大を促すことがあるので、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。〕
- 40歳以上の患者〔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。〕
- 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕
- 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者〔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ので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。〕

- 喫煙者〔「禁忌」(5)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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 心臓弁膜症の患者〔「禁忌」(7)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〔「禁忌」(15)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)〔耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕
- ポルフィリン症の患者〔症状が増悪することがある。〕
- 肝障害のある患者〔「禁忌」(12)の項参照〕
- 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。〕
- 腎障害のある患者〔「禁忌」(21)の項参照〕
- 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. 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、**血栓症**があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、本剤服用患者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

- 血栓症の初期症状
下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等
- 血栓症のリスクが高まる状態
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等
- 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、血栓塞栓症の予防に十分配慮すること。〔「禁忌」(11)の項参照〕
- 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。
 [「禁忌」(5)の項参照]

- (5) 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。
- (6) 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ヵ月毎の検診**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。
- (7) 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、子宮内膜症性卵巣嚢胞（卵巣チョコレート嚢胞）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。
- (8) 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。
- (9) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。
- (10) 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、膣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。
- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) 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。
- (14) 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。

- (15) 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。

3. 相互作用

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 テオフィリン 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。
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 グリセオフルビン 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。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
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		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 感染症治療剤 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 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン エトラビリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。 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增大するおそれがあるため、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。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 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ビ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

総症例 410 例中 371 例（90.49%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。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%）、トロロンビン・アンチトロロンビン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）

(1) 重大な副作用

血栓症（頻度不明）：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	不正子宮出血、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、外陰部腫痛、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、卵巣嚢腫、出血性卵巣嚢胞、膣感染、外陰瘙癢症	過少月経、性器分泌物、膣炎、膣乾燥

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺症、乳腺線維腺腫、線維囊胞性乳腺疾患	乳房腫瘍	乳房腫大、乳汁分泌
消化器	悪心	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、齲齒	消化不良、鼓腸
精神神経系	頭痛	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、ALP低下、γ-GTP上昇	
腎臓		尿中蛋白陽性		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、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇、ブラズミノゲン上昇	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	筋痙攣
皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、色素沈着 ^{注1)}	発疹	痒疹症、多形紅斑
眼			アレルギー性結膜炎	
その他		けん怠感、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1)：長時間太陽光を浴びないように注意すること

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦には投与しないこと。
- (2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。
なお、2周期連続して消退出血が来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立していない。〕
- (3) 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。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 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蛋白（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。

8. 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報告されている。〕

9. その他の注意

- (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年間に於いて最も高くなるとの報告がある。
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がある。一方、外国での大規模市販後調査の結果、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1年以上の服用者における静脈血栓症の発現率は、10,000婦人年あたり9～10であり、類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）におけるリスクと同等であることが報告されている。
- (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との報告がある。

- (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) 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) 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、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。
- (6) 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。

■薬物動態

1. 血中濃度

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学的パラメータは、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（ C_{max} ）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 C_{max} に達した後、速やかに消失し、投与6～48時間後には定量限界以下となった¹⁾。

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

平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値（範囲）、n=18

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

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学的パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与8日後に定常状態に到達し、投与21日目の蓄積率は3.0であった。血清中EE濃度の投与21日目の蓄積率は2.3であった²⁾。

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC(0-24h) (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、 t_{max} のみ中央値（範囲）、n=24

2. 代謝

健康閉経後女性に¹⁴C-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。DRSPは、*in vitro*で薬物代謝酵素CYP3A4によりわずかに代謝された。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³⁾。

3. 排泄

健康閉経後女性に¹⁴C-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わずかであった。健康女性に³H-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³⁾。

■臨床成績

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。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）への支障をきたす	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Progress in Medicine 2005; 25: 739-758

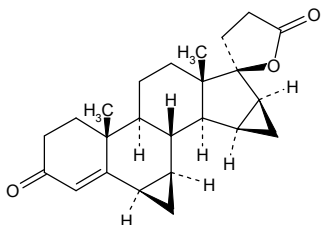
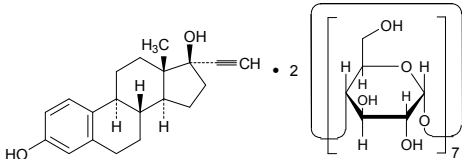
長期投与試験

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。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。

■薬効薬理

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。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式	
一般名 (JAN)	ドロスピレノン (Drospirenone)
化学名	3-Oxo-6β, 7β:15β, 16β-dimethano-17α-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。
構造式	
一般名 (JAN)	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-17α-pregna-1, 3, 5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol—di-β-cyclodextrin
分子式	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ ·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。

■包装

錠剤

PTP 包装 28 錠×3, 28 錠×6

■主要文献

- 1) Fulcher, A. : バイエル薬品社内資料[薬物動態（単回投与）]（2002）
- 2) Fulcher, A. : バイエル薬品社内資料[薬物動態（反復投与）]（2002）
- 3) Fulcher, A. : バイエル薬品社内資料[薬物動態（代謝・排泄）]（1998）
- 4) 石田小津枝：バイエル薬品社内資料[二重盲検比較試験]（2010）
- 5) 石田小津枝：バイエル薬品社内資料[月経困難症患者を対象とした長期投与試験]（2010）

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報
〒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

バイエル薬品株式会社・くすり相談
フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元（輸入） バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成■■年■■月■■日及び平成■■年■■月■■日に開催された医薬品名称専門協議において、以下のとおり決定され、平成21年8月5日付薬食審査発0805第1号にて通知された。

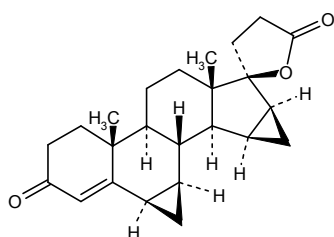
ドロスピレノン

JAN： (日本名) ドロスピレノン

(英名) Drospirenone

化学名： (日本名) 3-オキソ-6 β , 7 β :15 β , 16 β -ジメタノ-17 α -pregna-4-エン-21, 17-カルボラクトン

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



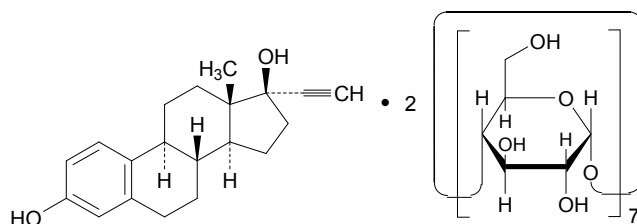
エチニルエストラジオール ベータデクス

JAN： (日本名) エチニルエストラジオール ベータデクス

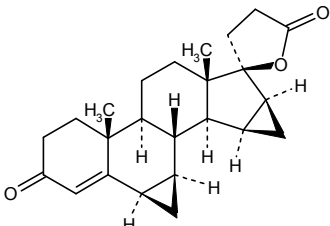
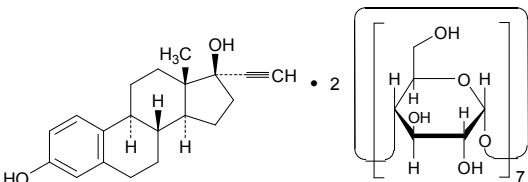
(英名) Ethinylestradiol Betadex

化学名： (日本名) 19-ノル-17 α -pregna-1, 3, 5(10)-トリエン-20-イン-3, 17-ジオール— β -シクロデキストリン

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



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-オキシノ-6β,7β:15β,16β-ジメタノ-17α-プレグナ-4-エン-21,17-カルボラクトン（別名：ドロスピレノン）及びその製剤		19-ノル-17α-プレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-イン-3,17-ジオール—ジ-β-シクロデキストリン（別名：エチニルエストラジオール ベータデクス）及びその製剤																													
構造式																																
効能・効果	月経困難症																															
用法・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。																															
劇薬等の指定																																
市販名及び有効成分・分量	ヤーズ配合錠（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）																															
毒性	ドロスピレノン（DRSP） 急性 <table><thead><tr><th>概略の致死量（mg/kg）</th><th>経口</th><th>腹腔内</th><th>静脈内</th></tr></thead><tbody><tr><td>マウス ♀</td><td>1250</td><td>500</td><td>－</td></tr><tr><td>ラット ♀</td><td>1250</td><td>250</td><td>－</td></tr><tr><td>イヌ ♀</td><td>>250</td><td>－</td><td>>0.165</td></tr></tbody></table> 亜急性 <table><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>マウス（♀）</td><td>14週</td><td>経口</td><td>3、10、30</td><td>30</td><td>DRSPの薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：卵巣重量減少、黄体減少 中用量以上：子宮発情間期像 高用量：副腎重量減少、子宮頸部上皮過形成</td></tr></tbody></table>				概略の致死量（mg/kg）	経口	腹腔内	静脈内	マウス ♀	1250	500	－	ラット ♀	1250	250	－	イヌ ♀	>250	－	>0.165	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見	マウス（♀）	14週	経口	3、10、30	30	DRSPの薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：卵巣重量減少、黄体減少 中用量以上：子宮発情間期像 高用量：副腎重量減少、子宮頸部上皮過形成
概略の致死量（mg/kg）	経口	腹腔内	静脈内																													
マウス ♀	1250	500	－																													
ラット ♀	1250	250	－																													
イヌ ♀	>250	－	>0.165																													
動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見																											
マウス（♀）	14週	経口	3、10、30	30	DRSPの薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：卵巣重量減少、黄体減少 中用量以上：子宮発情間期像 高用量：副腎重量減少、子宮頸部上皮過形成																											

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 2 of 8

毒性（続き）		DRSP（続き）				
亜急性						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
ラット (♀)	14 週	経口	1、3、10	10	DRSP の薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：体重増加亢進、血清グルコース増加、血清たん白質パラメータ変動 中用量以上：肝ミクロソームのN-脱メチル化酵素活性上昇、子宮重量減少、子宮粘液産生亢進 高用量：摂餌量増加、血清コレステロール増加、尿中ナトリウム排泄量増加、肝細胞肥大及び小胞性変化、腔上皮角化細胞減少	
慢性						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
ラット (♀)	27 週	経口	0.6、3、15	15	DRSP の薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：血清グルコース増加 中用量以上：体重増加亢進、摂餌量増加、尿中ナトリウム排泄量増加、尿量増加、尿 pH 上昇 高用量：尿中カリウム排泄量増加、尿中アセトン出現、尿中カルシウム排泄量減少、肝臓重量増加、卵巣閉鎖卵胞増加	
サル (♀)	27 週	経口	0.2、2、10	10	DRSP の薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：卵巣・子宮内膜・子宮頸部・腔・乳腺の組織変化 中用量以上：肝臓重量減少、肝臓グリコーゲン量減少、副腎重量増加 高用量：尿中ナトリウム排泄量増加	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 3 of 8

毒性（続き）	DRSP（続き）					
	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	サル (♀)	53/54 週	経口	3、10	10	DRSP の薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：月経出血停止、好酸球減少、血漿フィブリノゲン増加、アンチトロンビンⅢ増加、血液凝固時間延長、胸腺及び卵巣重量減少、子宮重量増加、卵巣・子宮内膜・子宮頸部・膣・乳腺・副腎・下垂体の組織変化 高用量：血清 GPT 及び GOT 増加（1 例のみ）、血清 SHBG 減少、肝ミクロソームのチトクローム P450 量増加、副腎重量増加

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 4 of 8

毒性（続き）	エチニルエストラジオール（EE） 急性 LD₅₀（mg/kg） 経口 ラット ♂ >3010 ♀ 2750 亜急性 動物種 投与期間 投与経路 投与量（mg/kg/日） 無毒性量（mg/kg/日） 主な所見 マウス（♀） 14 週 経口 0.03、0.1、0.3 0.3 EE の薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：血液学的パラメータの軽微変化、卵巢重量減少、子宮・肝臓・脾臓重量の増加、生殖器官・乳腺・副腎・肝臓・脾臓・骨の組織変化 中用量以上：下垂体・腎臓・脾臓・顎下腺重量の増加、卵巢囊拡張 高用量：子宮水腫（1 例のみ）、下垂体好酸性細胞増加 ラット（♀） 14 週 経口 0.01、0.03、0.1 0.1 EE の薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：薄毛及び脱毛の頻度増加、体重増加抑制、摂水量増加、血清アルカリホスファターゼ及びグルコース増加、血清コレステロール減少、血清たん白質パラメータ変動、肝ミクロソームの N-脱メチル化酵素活性上昇 中用量以上：摂餌量減少、肝臓及び副腎重量増加、肝臓細胞好酸性変化、副腎皮質脂質減少、卵巢閉鎖卵胞 高用量：赤血球ヘモグロビン濃度減少、血清クロライド減少、卵巢重量減少、腔上皮角化亢進					
--------	---	--	--	--	--	--

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 5 of 8

毒性（続き）	EE（続き）					
	亜急性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット (♀)	14 週	経口	0.0016、 0.008、 0.04、 0.2	<0.0016 (無影響 量)	0.0016 以上：体重増加抑制、 活性化部分トロンボプラスチン 時間延長、血清コレステロール 減少、副腎の重量増加並びに組 織変化 0.008 以上：血清アルカリホス ファターゼ増加、肝臓の重量増 加並びに組織変化、
	慢性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	サル (♀)	53/54 週	経口	0.3、1	1	EE の薬理作用によると考えら れる以下の所見が認められた。 低用量以上：月経出血停止、赤 血球数及び赤血球容積減少、好 中球数増加、骨髓有核細胞数減 少、血中アンチトロンビンⅢ及 び Factor X の増加、血液凝固 時間延長、血清 GPT 増加、血清 たん白の変動、胸腺及び卵巣重 量減少、生殖器官・乳腺・下垂 体・胸腺の組織変化 高用量：摂水量増加、好酸球数 減少、骨髓赤血球生成細胞減 少、血清 GOT 増加（1 例の み）、肝ミクロソームのチトク ローム P450 量減少、下垂体及 び子宮重量増加、子宮頸部・骨 髄の組織変化

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 6 of 8

毒性（続き）	DRSP/EE 配合剤					
	急性					
	概略の致死量（mg/kg）			経口		
	ラット ♀			>2000（DRSP/EE 1980.2/19.8）		
	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス （♀）	14 週	経口	DRSP/EE： 3/0.03、 10/0.1、 30/0.3	DRSP/EE： 30/0.3	DRSP 又は EE の薬理作用による と考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：血液学的パラメータの軽微変化、卵巢重量減少、子宮・肝臓・脾臓・顎下腺重量の増加、子宮・子宮頸部・乳腺・副腎・肝臓・脾臓・骨の組織変化 中用量以上：下垂体及び膵臓重量増加、卵巢囊拡張、卵巢黄体減少及び間質腺萎縮 高用量：腎臓重量増加、下垂体好酸性細胞増加
	ラット （♀）	14 週	経口	DRSP/EE： 1/0.01、 3/0.03、 10/0.1	DRSP/EE： 10/0.1	DRSP 又は EE の薬理作用による と考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：薄毛及び脱毛の頻度増加、摂水量増加、血清アルカリホスファターゼ及びグルコース増加、血清コレステロール減少、血清たん白質パラメータ変動、肝ミクロソームの N-脱メチル化酵素活性上昇、子宮及び下垂体重量減少 中用量以上：流涎、肝臓重量増加、肝臓・副腎・卵巢・子宮頸部の組織変化 高用量：摂餌量減少、血清クロライド減少、血清尿素窒素増加、尿中ナトリウム排泄量増加、副腎重量増加、卵巢重量減少、腔の組織変化

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 7 of 8

毒性（続き）	<u>DRSP/EE 配合剤（続き）</u> 慢性 ラット（♀） 52/53 週 経口 DRSP/EE: 0.3/0.003、3/0.03、10/0.1 DRSP/EE: 10/0.1 DRSP 又は EE の薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 認められた変化は前述のラット 14 週試験とほぼ共通。その他の所見として、 低用量以上：胆管増生、子宮重量減少及び子宮壁萎縮 中用量以上：血中ヘモグロビン減少、血漿フィブリノゲン増加、血清カリウム及び GPT 増加、肝ミクロソームの O-脱メチル化酵素活性上昇、尿中カリウム及びクロライド排泄量増加、尿量増加 高用量：網状赤血球数増加、血清カルシウム減少、肝細胞グルコーゲン貯留増加 サル（♀） 53/54 週 経口 DRSP/EE: 0.3/0.03、3/0.3、10/1 DRSP/EE: 10/1 DRSP 又は EE の薬理作用によると考えられる以下の所見が認められた。 低用量以上：月経出血停止、摂水量増加、血中アンチトロンビンⅢ増加、血液凝固時間延長、下垂体及び子宮重量増加、胸腺重量減少、生殖器官・乳腺・下垂体・胸腺の組織変化 中用量以上：乳頭赤色化、尿糖、血清グルコース増加、肝臓重量増加、副腎結節状過形成 高用量：好中球数増加、骨髓の赤血球生成細胞減少、GPT 増加（1 例のみ）、肝ミクロソームの N-脱メチル化酵素活性上昇、尿中カリウム排泄量増加、副腎重量増加、卵巣重量減少、				
--------	--	--	--	--	--

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 8 of 8

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）				
	371/410＝90.5%				
	副作用の種類		例数	臨床検査値異常の種類	例数
	頭痛	168 例	凝固検査異常	83 例	
	悪心	122 例	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	35 例	
	不正子宮出血	104 例	血中トリグリセリド増加	22 例	
	凝固検査異常	83 例	プラスミノーゲン増加	21 例	
	性器出血	80 例		等	
	月経困難症	77 例			
下腹部痛	46 例				
	等				
会社	バイエル薬品株式会社 製剤：輸入				

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1 (DRSP、BSP社)	なし	医薬品一般的名称届出書(ドロスピレノン)	02 Revised JAN notification form_DRSP	-	20●●●	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1 (DRSP、BSP社)	なし	医薬品一般的名称届出書(ドロスピレノン)	02 Revised JAN notification form_DRSP	-	20●●●	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1 (DRSP、BSP社)	なし	The solubility of Drospirenone, ZK 30595, in water and aqueous buffer solutions of pH 5, 7 and 9	LY76	●●●●	19●●●	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.2 (DRSP、BSP社)	なし	Report on the solubility of Drospirenone, ZK 30 595, in organic solvents	LY80	●●●●●	19●●●	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.3 (DRSP、BSP社)	なし	Physical/chemical characteristics of ZK 30595 (drospirenone) -melting point / melting range	ME27	●●●●●●	19●●●	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.4 (DRSP、BSP社)	なし	The acid dissociation constant of drospirenone (ZK 30595)	M992	●●●●●●	19●●●	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.5 (DRSP、BSP社)	なし	The determination of the n-octanol/water partition coefficient of ZK 30 595	LY66	●●●●●	19●●●	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.6 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Report on solid state forms	A28531	●●●●●	20●●●	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.7 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone micronized drug substance / General Information - General Properties	S.1.3.01#003586483	●●●●●	20●●●	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1 (DRSP、BSP社)	なし	Manufacturers [Drospirenone, Bayer Schering Pharma AG]	Drospirenone	●●●●●	20●●●	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone /ZK 00030595 / Manufacturing Process Description	A45163	●●●●●	20●●●	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.2.2 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone /ZK 00030595 / List of In-Process Controls	A43856		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.3 (DRSP、BSP社)	0004/改訂	Manufacturing Process - Description / Drospirenone drug substance	S.2.2.02#004943746_01		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / List of Raw Materials	A43677		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Raw Material - Specification / Potable water chemical	S.2.3.02#004678264_01		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone /ZK 00030595 / Manufacturing Process Description	A45163		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.2 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone /ZK 00030595 / List of In-Process Controls	A43856		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.3 (DRSP、BSP社)	0004/改訂	Manufacturing Process - Description / Drospirenone drug substance	S.2.2.02#004943746_01		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Development Report Chemistry	A43680		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone /ZK 00030595 / Manufacturing Process Description	A45163		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.2 (DRSP、BSP社)	なし	Report on Structure Confirmation of DROSPIRENONE	M032		19██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.3 (DRSP、BSP社)	なし	The crystal structure of dihydrospirorenone, ZK 30595	Crystal_structure_of_Drospirenone		19██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.3.1.4 (DRSP、BSP社)	なし	CoA / Drospirenone Reference Standard No. RS 1644	CoA #RS1644_DRSP until 2009_01		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.5 (DRSP、BSP社)	0004/改訂	Manufacturing Process - Description / Drospirenone drug substance	S.2.2.02#004943746_01		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Potential Impurities of the Drug Substance	A43681		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.2 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Batch Analysys Report (for Japan)	A47033		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.3 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Justification of Specification (for Japan)	A47032		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.4 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Drospirenone / ZK 00030595 / Residual Solvents Found in the Drug Substance	A43683		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone (for CEP and Japan) / ZK 00030595 / Quality Specification	LM11EH10		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.2 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Specification / Drospirenone micronized drug substance	S.4.1.01#004893331_01		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone (for CEP and Japan) / ZK 00030595 / Testing Standard	LM11EQ10		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.2 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Test Procedure / Drospirenone micronized drug substance	S.4.2.01#004892927_01		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.3.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Report on validation of the HPLC method for determining the assay and the related substances of Drospirenone	A43329		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Report on validation of the analytical test method to determine the content of the residual solvents diisopropyl ether (ZK 00000733), and dimethoxyethane (ZK 00043102) in the API Drospirenone	A46216		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone, micro 15 / ZK 00030595 / Report on physicochemical properties / Validation of particle size determination by laser diffraction spectrometry	A28867		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Validation of Test for Assay and Impurities / Drospirenone drug substance	S.4.3.901#004468530_02		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Batch Analysys Report (for Japan)	A47033		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.2 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Justification of Specification (for Japan)	A47032		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Justification of Specification (for Japan)	A47032		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone, reference standard / ZK 00030595 / Quality Specification	LM11E530		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.2 (DRSP、BSP社)	なし	CoA / Drospirenone Reference Standard (LM11E530)	CoA_Drospirenone RS1644		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.3 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Reference Standard / Drospirenone micronized drug substance	S.5.01#004892821_02		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.6.1 (DRSP、BSP社)	なし	Polyethylene Bags and Polyethylene Aluminum Laminated Bags / Development of the container	A34079		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.2 (DRSP、BSP社)	なし	Bag for Bulk and Drug Substance / Packaging Specification	4863R-A19426		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.3 (DRSP、BSP社)	なし	Bags for Bulk and Drug Substance / Testing Standard (Packaging)	A19238EP20-TS1148		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Stability Report on Drug Substance (ICH)	A44925		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.2 (DRSP、BSP社)	なし	Photostability testing on Drospirenone, micro 15 (Synthesis C)	QE2-054.1/██		19██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.3 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Stress test of drug substance	A28902		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.4 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Stability Data / Drospirenone drug substance	S.7.3.901#004469230_05		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.5 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Stability Data - Photostability / Drospirenone micronized drug substance	S.7.3.05#004901370_01		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Stability Report on Drug Substance (ICH)	A44925		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2.2 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Stability Data / Drospirenone drug substance	S.7.3.901#004469230_05		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.1 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Stability Report on Drug Substance (ICH)	A44925		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.7.3.2 (DRSP、BSP社)	なし	Photostability testing on Drospirenone, micro 15 (Synthesis C)	QE2-054.1/■	■	19■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone / ZK 00030595 / Stress test of drug substance	A28902	■	20■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.4 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone (synthesis C) ZK No. 00030595 / Testing Standard	LM11E140	■	20■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.5 (DRSP、BSP社)	なし	Drospirenone ZK No. 00030595 / Testing Standard	LM11E150	■	20■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.6 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Stability Data / Drospirenone drug substance	S.7.3.901#004469230_05	■	20■.■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.7 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Stability Data - Photostability / Drospirenone micronized drug substance	S.7.3.05#004901370_01	■	20■.■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.8 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Validation of a high-performance liquid-chromatographic method for content and purity determination of drospirenone, pure and micro 15	MW99EV10	■	19■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.9 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Drospirenone / ZK 00030595 / Report on the validation of the impurity test method / ZK 00035096	A16091	■	20■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.10 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Drospirenone / ZK 00030595 / Supplementary validation report of the HPLC method for determining the related substances ■■■■■ (ZK 00244395) and ■■■■■ (ZK 06005081) in Drospirenone	QCB512 B	■	20■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.11 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Drospirenone / ZK 00030595 / Supplementary validation report of the HPLC method for determining the related substances ■■■■■ (ZK 00095673), ■■■■■ (ZK 00193158) and ■■■■■ (ZK 00376046) in Drospirenone	QCB710 B	■	20■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.7.3.12 (DRSP、BSP社)	0003/新規	Validation of TLC-test for release and stability testing of related substances in drospirenone drug substance as per testing standard K279D110	AE2-001.1/		19	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.1.1 (EE betadex、BSP社)	なし	医薬品一般的名称届出書(エチニルエストラジオール ペータデクス)	02 Revised JAN notification form_EE	-	20	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1 (EE betadex、BSP社)	なし	医薬品一般的名称届出書(エチニルエストラジオール ペータデクス)	02 Revised JAN notification form_EE	-	20	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on physicochemical properties / Phase solubility diagram of ethinylestradiol (ZK 00004944) and β -cyclodextrin (ZK 00095301) and stability constant of the clathrate in aqueous solution	N432EY50		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.2 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on physicochemical properties / Phase solubility diagram and stability constant of ethinylestradiol (ZK 00004944) and β -cyclodextrin (ZK 00095301) in 0.1 M HCl	NJ36EY20		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.3 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on physicochemical properties / Behavior in organic solvents under conditions of solubility measurements	A01118_10		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.4 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on solid state forms	N441EY10		19	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.5 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on physicochemical properties / Acid dissociation constant	KQ54EY10		19	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.3.6 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on the physicochemical properties / The apparent n-octanol/water partition coefficient of ethinylestradiol (active principle, ZK 00004944) after partitioning ethinylestradiol- β -cyclodextrin clathrate (drug substance, ZK 00227269) between aqueous buffer solutions and n-octanol	N417EY10		19■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.7 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin-complex / ZK 00227269 / Characterization of the reference standard	A01202		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.8 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on physicochemical properties / Rate constant of dissociation of the Ethinylestradiol- β -Cyclodextrin clathrate complex in aqueous solution	NC51EY10		19■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.9 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on physicochemical properties / Supplement to Report NC51EY10 "Rate constant of dissociation of the Ethinylestradiol- β -Cyclodextrin clathrate complex in aqueous solution"	A02907		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Manufacturers [Ethinylestradiol-Betadex-Clathrate, Bayer Schering Pharma AG]	EE		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrat / ZK 00227269 / Manufacturing Process Description	A43896		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol betadex clathrate / ZK 00227269 / Quality Specification	MN67E290		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.3 (EE betadex、BSP社)	0003/新規	Ethinylestradiol (Var.) / Japan / ZK 00004944 / Description of the synthesis	A34595DesSyn		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.4 (EE betadex、BSP社)	0003/新規	Ethinylestradiol / ZK 00004944 / JP Tests	A43849		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.2.5 (EE betadex、BSP社)	0004/改訂	Specification / Ethinylestradiol betadex clathrate micronized drug substance	S.4.1.01#004879304_01		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrat, pure (Var.) / ZK 00227269 / List of Raw Materials	A39023		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Betadex / ZK 00095301 / Quality Specification	K404E280		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.3 (EE betadex、BSP社)	0003/新規	Ethinylestradiol (Var.) / ZK 00004944 / List of Raw Materials	A29204		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrat / ZK 00227269 / Manufacturing Process Description	A43896		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol betadex clathrate / ZK 00227269 / Quality specification	MN67E290		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.3 (EE betadex、BSP社)	0003/新規	Ethinylestradiol (Var.) / Japan / ZK 00004944 / Description of the synthesis	A34595DesSyn		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.4 (EE betadex、BSP社)	0004/改訂	Specification / Ethinylestradiol betadex clathrate micronized drug substance	S.4.1.01#004879304_01		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrate, pure (Var.) / ZK 00227269 / Development report chemistry	A21122		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrat / ZK 00227269 / Manufacturing Process Description	A43896		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin-complex / ZK 00227269 / Characterization of the reference standard	A01202		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.3.1.3 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 227269 / Report on Structure Determination / Structure Confirmation	NB95EY10		2011.12	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.4 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Report on solid state forms / Solid state NMR investigations	A05585		2011.12	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.5 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin-complex, micro / ZK 00227269 / Discussion of the synthesis as evidence of structure and stereochemistry	A00231		2011.12	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.6 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 227269 / Report on physicochemical properties / report on the interaction between the constituents of ZK 227269	NC05EY10		2011.12	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrate / ZK 00227269 / Potential impurities of the drug substance	A26100		2011.12	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrate / ZK 00227269 / Batch Analysis Report (for Japan)	A47035		2011.12	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.3 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrate / ZK 00227269 / Justification of Specification (for Japan)	A47034		2011.12	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol betadex clathrate / ZK 00227269 / Quality Specification	MN67E290		2011.12	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.2 (EE betadex、BSP社)	0004/改訂	Specification / Ethinylestradiol betadex clathrate micronized drug substance	S.4.1.01#004879304_01		2011.12	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol betadex clathrate ZK No. 00227269 / Testing Standard	MN67E120		2011.12	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Betadex / working standard / ZK 00095301 / Quality Specification	K404E650		2011.12	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.2.3 (EE betadex、BSP社)	0004/改訂	Test Procedure / Ethinylestradiol betadex clathrate micronized drug substance	S.4.2.01#004879424_01		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin clathrate / ZK 00227269 / Report on the development and validation of the analytical test method / Assay and related substances of ethinylestradiol	A01230		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin clathrate / ZK 00227269 / Report on development and validation of the analytical test methods	A14278		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-beta-cyclodextrin complex / ZK 00227269 / Validation of particle size determination by laser diffraction spectrometry	A19836		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin clathrate / ZK 00227269 / Report on the validation of the assay method / β -Cyclodextrin	A11855		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrate / ZK 00227269 / Batch Analysis Report (for Japan)	A47035		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrate / ZK 00227269 / Justification of Specification (for Japan)	A47034		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol-betadex-clathrate / ZK 00227269 / Justification of Specification (for Japan)	A47034		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.6.1 (EE betadex、BSP社)	なし	Polyethylene Bags and Polyethylene Aluminum Laminated Bags / Development of the container	A34079		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Bag for Bulk and Drug Substance / Packaging Specification	4863R-A19426		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.3 (EE betadex、BSP社)	なし	Bags for Bulk and Drug Substance / Testing Standard (Packaging)	A19238EP20-TS1148		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.4 (EE betadex、BSP社)	なし	Justification : Bulk packaging of Ethinylestradiol-betadex-clathrat	Justification Yasminelle packaging		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Ethinylestradiol- β -cyclodextrin clathrate / Stability report on drug substance	A13551		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin-complex / ZK 00227269 / Stress test on drug substance	QE2 022.1/11		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.3 (EE betadex、BSP社)	0003/新規	Ethinylestradiol betadex clathrate / ZK 00227269 / Stress test on drug substance	QE2 022.3/11		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	社内報告書
3.2.S.7.3.1 (EE betadex、BSP社)	なし	ZK 00227269 / Ethinylestradiol- β -cyclodextrin clathrate / Stability report on drug substance	A13551		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin-complex / ZK 00227269 / Stress test on drug substance	QE2 022.1/11		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin complex ZK No.: 00227269 / Quality Specification	MN67E250		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.7.3.4 (EE betadex、BSP社)	なし	Ethinylestradiol- β -cyclodextrin complex ZK No.: 00227269 / Development Testing Standrad	QE2-023.3/■	■	20■.■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.5 (EE betadex、BSP社)	0003/新規	Ethinylestradiol betadex clathrate / ZK 00227269 / Stress test on drug substance	QE2 022.3/■	■	20■.■.■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Development of SH T00186D film-coated tablets	A06567	■	20■.■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin 20, film-coated tablet (for Japan) / SH T00186D / List of Substance Specifications	MP04EZ10	■	20■.■.■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Validation of the Production of SH T 470PD at the Weimar Production Site	Validation of production SH T 470PD	■	20■.■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Placebo film-coated tablet, white (for Japan) / SH T 470PD / List of Substance Specifications	LL00EZ10	■	20■.■.■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.5 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Blister strip for tablets / SH T00186D, DC, DE, DF / Packaging Specification	4822R-A27782	■	20■.■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.6 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Blister strip for 28 (24+4) tablets / Drawing of the packaging	4822D-A31369	■	20■.■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	The solubility of Drospirenone, ZK 30595, in water and aqueous buffer solutions of pH 5, 7 and 9	LY76	■	19■.■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Report on the solubility of Drospirenone, ZK 30 595, in organic solvents	LY80	■	19■.■.■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.1.1.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Drospirenone micronized drug substance / General Information - General Properties	S.1.3.01#003586483		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	ZK 00227269 / Report on physicochemical properties / Phase solubility diagram of ethinylestradiol (ZK 00004944) and β -cyclodextrin (ZK 00095301) and stability constant of the clathrate in aqueous solution	N432EY50		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.5 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	ZK 00227269 / Report on physicochemical properties / Phase solubility diagram and stability constant of ethinylestradiol (ZK 00004944) and β -cyclodextrin (ZK 00095301) in 0.1 M HCl	NJ36EY20		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.6 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	ZK 00227269 / Report on solid state forms	N441EY10		19██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.7 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Development of SH T00186D film-coated tablets	A06567		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Development of SH T00186D film-coated tablets	A06567		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Validation of the Production of SH T 470PD at the Weimar Production Site	Validation of production SH T 470PD		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186 / SH T00470 / SH T04740 / Batch Analysis Report (for Japan)	A45415		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Development of SH T00186D film-coated tablets	A06567		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.2.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yaz, film-coated tablets / Japan / SH T00186D / SH T00186DF / Manufacturing description	A29421		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.2.2.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yaz Placebo, film-coated tablets, white / Japan / SH T 470PD / Manufacturing description	A45428		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.2.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0004/改訂	Yaz, film-coated tablets / Japan / SH T00186D / SH T00186DF / Manufacturing description	P.3.3.901#004469535_02		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.2.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0004/改訂	Yaz Placebo, film-coated tablets, white / Japan / SH T 470 PD / Manufacturing description	P.3.3.901#004469537_02		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Development of SH T00186D film-coated tablets	A06567		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Development of SH T00186D film-coated tablets	A06567		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Blister strip for tablets / SH T00186D, DC, DE, DF / Packaging Specification	4822R-A27782		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Aluminium Foil, sealable to PVC/PVDC / Testing Standard (Packaging)	A20716EP10-TS1078		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Rigid PVC foil, for blister packs / Testing Standard (Packaging)	LJ96EP10-TS1084		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186 / SH T00470 / SH T04740 / Batch Analysis Report (for Japan)	A45415		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin-20, film-coated tablet / SH T00186D / Working report / Justification of Specification	A47015		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.1.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	YAZ and YAZ Placebo, film-coated tablets / Japan / SH T00186D, SH T00186DF, SH T 470PD / Manufacturer	A46274		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yaz, film-coated tablets / Japan / SH T00186D / SH T00186DF / Manufacturing description	A29421		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Validation of the Production of SH T 470PD at the Weimar Production Site	Validation of production SH T 470PD		20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0004/改訂	Yaz, film-coated tablets / Japan / SH T00186D / SH T00186DF / Manufacturing description	P.3.3.901#004469535_02		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yaz, film-coated tablets / Japan / SH T00186D / SH T00186DF / Manufacturing description	A29421		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yaz Placebo, film-coated tablets, white / Japan / SH T 470PD / Manufacturing description	A45428		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0004/改訂	Yaz, film-coated tablets / Japan / SH T00186D / SH T00186DF / Manufacturing description	P.3.3.901#004469535_02		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0004/改訂	Yaz Placebo, film-coated tablets, white / Japan / SH T 470 PD / Manufacturing description	P.3.3.901#004469537_02		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yaz, film-coated tablets / Japan / SH T00186D / SH T00186DF / Manufacturing description	A29421		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yaz Placebo, film-coated tablets, white / Japan / SH T 470PD / Manufacturing description	A45428		20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.4.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0004/改訂	Yaz, film-coated tablets / Japan / SH T00186D / SH T00186DF / Manufacturing description	P.3.3.901#004469535_02		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0004/改訂	Yaz Placebo, film-coated tablets, white / Japan / SH T 470 PD / Manufacturing description	P.3.3.901#004469537_02		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D / Report on the validation of the manufacturing process at production scale	A08253		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D / Amendment of report of the validation of the manufacturing process at production scale	A22526		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Validation of the Production of SH T 470PD at the Weimar Production Site	Validation of production SH T 470PD		20██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T 470PD-FILM-COATED TABLETS Validation of the manufacturing process	N581E010		19██.██	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin 20, film-coated tablet (for Japan) / SH T00186D / List of Substance Specifications	MP04EZ10		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Placebo film-coated tablet, white (for Japan) / SH T 470PD / List of Substance Specifications	LL00EZ10		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Declaration of Compliance with the PMSB Notification No. 1069, relating to TSE	TSE statement for YAZ active tablet (SH T00186D)		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Declaration of Compliance with the PMSB Notification No. 1069, relating to TSE	TSE statement for YAZ placebo tablet (SH T 470PD)		20██.██	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.1.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin-20, film-coated tablet / SH T00186D / Quality Specification	MP04E280		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Placebo film-coated tablet, white / SH T 470 PD / Quality Specification	LL00E280		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin-20, film-coated tablet / SH T00186D / Testing Standard	MP04E120		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Betadex / working standard / ZK 00095301 / Quality Specification	K404E650		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	(for impurity standrad) / ZK 00051628 / Quality Specification	A46672E710		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Placebo film-coated tablet, white / SH T 470 PD / Testing Standard	LL00E160		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Identification of drospirenone and ethinylestradiol / High performance Thin Layer Chromatography / Report on development and validation of the analytical test method	A32179		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Identification of ethinylestradiol and drospirenone (HPTLC1)	Appendix to A32179		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D / Report on development and validation of the analytical test method / Thin layer chromatography / Identification of β -cyclodextrin	A12733		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin 20 / SH T00186D / Report on the development and validation of the analytical test method / Decomposition products	A08594		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.5 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin-20 / SH T00186D / Amendment to Report on Development and validation of the Analytical Test Method / Decomposition Products	A08594 Amendment		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.6 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Report on validation of the impurity test method of drug products containing Ethinylestradiol and Drospirenone	A08594 Amendment_2		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.7 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	YAZ / Yasminelle film-coated tablet, light pink / SH T 00186D / Validation report on the determination of the antimicrobial efficacy in the Microbial Limit Test	A39004		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.8 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin 20 / SH T 00186D / Report on the development and validation of the analytical test method / Dissolution	A09012		2011.11	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.9 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin 20 / SH T00186D / Report on the development and validation of the analytical test method / Assay	A42417		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.10 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00470PD / Report on Validation of the Analytical Test Methods for Drug Product / Absence of Drospirenone and Ethinylestradiol in film-coated tablets	A40645		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.11 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	YAZ / Yasmin / Yasminelle placebo film-coated tablet, T 470 PD / Validation report on the determination of the antimicrobial efficacy in the Microbial Limit Test	A40344		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186 / SH T00470 / SH T04740 / Batch Analysis Report (for Japan)	A45415		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin-20, film-coated tablet / SH T00186D / Working report / Justification of Specification	A47015		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.4.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Placebo film-coated tablet / SH T 470PD / Working report / Justification of Specification	A47039		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186 / SH T00470 / SH T04740 / Batch Analysis Report (for Japan)	A45415		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin-20, film-coated tablet / SH T00186D / Working report / Justification of Specification	A47015		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin-20, film-coated tablet / SH T00186D / Working report / Justification of Specification	A47015		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00470FA / SH T04740A, E / SH T00186A, D, E / Dissolution Profiles / Working Report	A44725		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Placebo film-coated tablet / SH T 470PD / Working report / Justification of Specification	A47039		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.6.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Drospirenone, reference standard / ZK 00030595 / Quality Specification	LM11E530		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.6.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	CoA / Drospirenone Reference Standard (LM11E530)	CoA_Drospirenone RS1644		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Blister strip for tablets / SH T00186D, DC, DE, DF / Packaging Specification	4822R-A27782		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Aluminium Foil, sealable to PVC/PVDC / Testing Standard (Packaging)	A20716EP10-TS1078		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.7.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Rigid PVC foil, for blister packs / Testing Standard (Packaging)	LJ96EP10-TS1084		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Blister strip for 28 (24+4) tablets / Drawing of the packaging	4822D-A31369		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.5 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0003/新規	Drawing of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Foil 250 μ m PVC colorless transparent (4121) packaging sealed to Foil 20 μ m Al (4120) packaging (24+4 tablets in wallet packaging)	P.7.04#004917823_01		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin 20 / SH T00186D / Stability report on drug product	A22197		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D / Photostability testing on drug product	A13045		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D / Stress Test on Drug Product	A40706		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00470PD / Stability report on drug product	A12669		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.5 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00470PD / Stress Test on Drug Product (Photo stability)	A46187		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin 20 / SH T00186D / Stability report on drug product	A22197		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D / Photostability testing on drug product	A13045		20■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D / Stress Test on Drug Product	A40706		20■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.4 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D, film-coated tablet / Development Testing Standard	AE2 096.3/		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.5 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00186D, film-coated tablet / Development Testing Standard	AE2 096.4/		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.6 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Yasmin 20, film-coated tablet SH No. T00186D / Testing Standard	MP04E110		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.7 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00470PD / Stability report on drug product	A12669		20	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.8 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	SH T00470PD / Stress Test on Drug Product (Photo stability)	A46187		20	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.9 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	なし	Placebo film-coated tablet, white SH No. T 470PD / Testing Standard	LL00E140		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.10 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0003/新規	SH T00186D / Working report / Comparison of two analytical methods for the determination of decomposition products in the drug product	A16810		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.11 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0003/新規	Yasmin 20 / SH T00186D / Analytical development report	A16509		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.12 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0003/新規	SH T00186D / Report on development and validation of the analytical test methods	A01298 (ver 1.0)		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.13 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠)	0003/新規	Yasmin 20 / SH T00186D / Report on the development and validation of the analytical test method / Assay	A01298 (ver 2.0)		20	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.A.2.1 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠、BSP社)	なし	Declaration of Compliance with the PMSB Notification No. 1069, relating to TSE	TSE statement for YAZ active tablet (SH T00186D)		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.2 (SH T00186DF、フィルムコーティング錠、BSP社)	なし	Declaration of Compliance with the PMSB Notification No. 1069, relating to TSE	TSE statement for YAZ placebo tablet (SH T 470PD)		2011.11	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	Steroid hormone receptor profile and relative binding affinity of ZK 30 595 to plasma steroid hormone binding proteins	9691		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	Maintenance of pregnancy after ovariectomy by subcutaneous and oral administration of ZK 30595 for 4 days in pregnant female rats	9879		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	Testing of the aldosterone antagonists ZK No. 30.595 and ZK No. 76.468 for progestational activity in the mouse, rat and rabbit.	3996		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	Inhibition of ovulation by ZK 30595 compared with cyproterone acetate in the cyclic rat by daily oral administration for 4 days.	9963		19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	Endocrine-pharmacological characterization of the aldosterone antagonist ZK 35.973 by comparison with ZK 30.595 and spironolactone (ZK 14.084)	4559		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	Comparative Analysis of the Uterine and Mammary Gland Effects of Drospirenone and Medroxyprogesterone Acetate	Endocrinol 2008-149-3952	Otto C	2008	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	Endocrinol 2008:149:3952- 3959	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.7	Study of the antigonadotropic activity of the aldosterone antagonist ZK 94.679 versus ZK 30.595 and Spironolactone (ZK 14.084) in sexually mature cynomolgi	5972		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	Androgenic and antiandrogenic action of drospirenone in CV-1 cells stably transfected with the rat androgen receptor and a MMTV-CAT reporter construct	A276		19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.9	Antiandrogenic activity of ZK 30 595 compared with cyproterone acetate in the castrated and testosterone propionate treated juvenile male rat upon daily oral administration for 7 days.	A076		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.10	Evaluation of the anti-androgenic activity of ZK 30 595 in comparison with cyproterone acetate given subcutaneously in castrated testosterone propionate substituted male rats.	9629		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11	Antiandrogenic activity of ZK 30 595 compared with cyproterone acetate and spironolactone in the hypophysectomized, HCG-substituted juvenile male rat upon daily subcutaneous administration for 6 days.	9964		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.12	Sexual differentiation in rat fetuses after s.c. treatment of mother animals with drospirenone in comparison with cyproterone acetate	A427		19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.13	Mineralo- and antimineralocorticoid activity of ZK 30595 in comparison with progesterone and spironolactone in the rat distal colon in vitro.	9800		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.14	Study of ZK 30 595 for aldosterone- antagonistic activity in the rat.	3435		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.15	Aldosterone antagonistic activity of ZK 35 973 in the rat: comparison with ZK 30 595	3906		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.16	Progestogens with antimineralocorticoid activity	5995/II		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.17	Antimineralocorticoid activity of ZK 30 595 compared with spironolactone in the course of a 21-day treatment (s.c.) in the ovariectomized female rat	A085		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.18	Binding of ZK 115 194 to steroid hormone receptors and to plasma steroid hormone binding globulins; a comparative study including estradiol and ethinylestradiol	9868		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.19	Transport of Steroid Hormones: Interaction of 70 drugs with Testosterone-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding Globulin in Human Plasma	J Clin Endocrinol Metab 1981-53-69	Pugeat MM	1981	-	海外 (米国)	J Clin Endocrinol Metab 1981:53:69-75	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.20	Endocrine pharmacological characterisation of ethinyloestradiol (ZK 4944)	2390		19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.21	Studies of the endocrine-pharmacological profile of C1-hydroxylated steroids under the aspect of endometrium-destructive effects in adult rabbits.	2067		19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.22	Pregnancy maintaining effects of ZK 30 595 in ovariectomized pregnant female rats after combined subcutaneous administration with ethinylestradiol for 7 days.	A012		19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.23	Study of the mineralocorticoid antagonistic effect of ZK 30 595 in combination with ethinylestradiol (ZK 4 944)	9995		19■■.■■ 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.1	Endocrine-pharmacological characterization of the aldosterone antagonist ZK 35.973 by comparison with ZK 30.595 and spironolactone (ZK 14.084)	4559		19■■.■■ 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.2	Glucocorticoid and antiglucocorticoid potency of ZK 30595, cyproterone acetate and mifepristone in adrenalectomized juvenile male rats after daily subcutaneous administration over a period of 4 days.	9528		19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.2.3	Study of the glucocorticoid agonistic and antagonistic properties of Drospirenone	A982	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.4	Estrogenic potency of ZK 30595 in ovariectomized adult female rats after single subcutaneous administration in vivo.	9527	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.5	Effects of ZK 30595 alone or in combination with ZK 5018 (17- β estradiol) on hormone deficiency-induced trabecular bone loss in ovariectomized female rats	AW63	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.6	Effects of ZK 30595, ZK 4955, ZK 5356, ZK 5792 and ZK 67998 on liver-derived serum parameters in the adult ovariectomized rat	A04834	■■■■■ ■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.1	Neurotropic effects of drospirenone in the Irwin test in mice after single oral administration: Comparison with the effects of drospirenone in combination with ethinylestradiol	AJ90	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.2	Effect of drospirenone on locomotor activity of mice after single oral administration: Comparison with the effect after co-administration with ethinylestradiol	AK06		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.3	Effect of drospirenone after single oral pretreatment on the hexobarbital-induced loss of the righting reflex in mice: Comparison with the effect after co-administration with ethinylestradiol	AJ95		19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.4	The effects of combination ZK 30595 with ZK 4944 on the maximal electric shock-induced convulsions of mice	AQ61		19■■.■■	日本シエーリング 株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.5	The effects of combination of ZK 30595 with ZK 4944 on the pentylenetetrazole-induced convulsions of mice	AQ60		19■■.■■	日本シエーリング 株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.6	Effect of drospirenone after single oral administration on p-phenylquinone-induced writhes in mice: Comparison with the effect after co-administration with ethinylestradiol	AM39		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.7	Effect of drospirenone on the rectal temperature of mice after single oral administration: Comparison with the effect after co-administration with ethinylestradiol	AJ91	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.8	Influence of drospirenone on pulmonary function, on various cardiovascular parameters, on motility and intraluminal pressure in the uterus and intestine of anaesthetised rabbits after intravenous infusion in comparison with a combination of drospirenone and ethinylestradiol	AP26	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.9	Effects on blood pressure and heart rate in normotensive female rats by daily subcutaneous administration of drospirenone and progesterone for 21 days	AD90	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.10	Effects on blood pressure and heart rate in normotensive, ovariectomized female rats by daily administration of ZK 30595 in the presence and absence of 17β -estradiol for 21 days	B273	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.11	Effects of deoxycortone acetate, gestodene, ZK 35.361 and ZK 30.595 on blood pressure in the conscious rat	9806	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.12	Effects on blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive female rats by daily subcutaneous administration of drospirenone and progesterone for 21 days.	AD89		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.13	Influence of different progestogens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats	Contraception 1992-46-83	Berger V	1992	Schering社	海外 (ドイツ)	Contraception 1992:46:83-97	参考資料
4.2.1.3.14	Pharmacological characterization of drospirenone and ethinylestradiol: Influence on isolated smooth muscle organs.	A551		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.15	A series of experiments to investigate the effects of deoxycortone acetate, gestodene, ZK 30.595 and ZK 35.361 on vascular contraction in the rat tail artery	9812		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.16	ZK 30 595 (Drospirenone), ZK 4 944 (Ethinylestradiol): The effect of the combination of ZK 30 595 / ZK 4 944 (100:1) on the intestinal motility of mice	AF46		19■■■■	日本シエーリング 株式会社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.17	ZK 30 595 (Drospirenone), ZK 4 944 (Ethinylestradiol): The effect of the combination of ZK 30 595 / ZK 4 944(100:1) on the renal function of rats	AF45		19■■.■■- 19■■.■■	日本シエーリング 株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1	Synthesis and quality control of [¹⁴ C]ZK30595	N943		19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	Ex vivo stability of drospirenone in plasma samples of different species	A618		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.3	Radioimmunological determination of drospirenone in PEFABLOC® SC-containing mouse plasma	AV03		19■■.■■- 19■■.■■ 19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.4	Radioimmunological determination of drospirenone in PEFABLOC® SC containing rat plasma	A072		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.5	The specificity of radioimmunological determination of ZK 30595 in plasma samples obtained from cynomolgus monkeys	8590/M		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.6	Validation of an LC-MS/MS assay for the quantitative determination of drospirenone in rabbit and human plasma	B320		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.7	Radioimmunological determination of drospirenone in EGTA containing rabbit serum	AN46		19■■■■- 19■■■■ 19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.1	Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in female mice after single and multiple intragastric as well as single intravenous administration	A705	■■■■/■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	Pharmacokinetics of drospirenone after single intravenous administration of 1 mg/kg and single intragastric administration of 1 and 10 mg/kg to female rats	AF68	■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3	Pharmacokinetics of the unchanged drug and the ¹⁴ C-radioactivity after single intragastric administration of 1 mg/kg and 10 mg/kg and single intravenous administration of 0.66 mg/kg to ¹⁴ C-ZK 30595 to female rats	9518	■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.4	Plasma levels of the unchanged drug after single intravenous (0.5 mg/kg) and single intragastric (0.5 mg/kg and 5 mg/kg) administration of ZK 30595 to female rabbits	9392		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics of drospirenone (DRSP) in female rabbits following single intravenous injection of 1 mg DRSP/kg and single intragastric administration of 1, 10 and 100 mg DRSP/kg	B206		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.6	Pharmacokinetics of the unchanged drug and the ¹⁴ C-labelled substance after single intragastric (1 or 10 mg/kg) and intravenous (0.5 mg/kg) administration of ¹⁴ C-drospirenone to female cynomolgus monkeys	A376		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.7	Plasma level and excretion of the unchanged drug in urine and feces after single intravenous (0.5 mg/kg) and single intragastric (1 and 10 mg/kg) administration of ZK 30595 to female cynomolgus monkey	9037		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.8	Pharmacokinetics of drospirenone after cyclic alternating intravenous and intragastric administration of 0.3 mg/kg to five female cynomolgus monkeys over a period of 6 months	A512		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.9	Determination of drug concentrations in plasma and DNA-adduct levels in liver of female CD-1 mice after daily intragastric administration of ethinylestradiol and drospirenone over a period of 2 years	AW44	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (英国)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.10	Plasma levels of ZK 30595 after repeated intragastric administration of 0.6, 3.0 or 15 mg/kg/d to female rats during a systemic tolerance study over about 27 weeks	8855	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.11	Concentrations of drospirenone and ethinylestradiol in plasma after administration of both drugs alone or in combination to female rats during a two year tumorigenicity study	AG75	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.12	Plasma levels of ZK 30595 after repeated intragastric administration of 0.2, 2 or 10 mg/kg/d to female cynomolgus monkeys during a systemic tolerance study over about 27 weeks	8844	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.13	Concentrations of drospirenone and ethinylestradiol in plasma of cynomolgus monkeys after intragastric administration of various doses during a one year systemic tolerance study	A456	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.14	Pharmacokinetics of ethinylestradiol in the rat	1.1./19■■	■■■■	19■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.15	Report on the pharmacokinetics of ethinylestradiol	30.4. ■	■	19■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.16	Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ethinylestradiol in the female rat, following single intravenous and single intragastric administration	AB03	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.17	Pharmacokinetics of ³ H norgestrel, ³ H norgestrel in combination with ethinylestradiol, ³ H ethinylestradiol and ³ H ethinylestradiol in combination with norgestrel	05.04.71	■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.18	Concentrations of drospirenone and ethinylestradiol in serum during a perinatal and postnatal toxicity study in the rat	A379	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.19	Concentrations of ethinylestradiol and drospirenone in serum during a special fertility study in the female rat	A374	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.20	Concentrations of ethinylestradiol and drospirenone in serum after daily intragastric administration of different dosages of both drugs in combination to rats from day 0 to day 6 of gestation	A373	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.21	Plasma concentrations of drospirenone and ethinylestradiol after daily intragastric administration of both substances in combination to pregnant rats from day 14 p.c. to day 21 p.c.	9488		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.22	Concentrations of ZK 30595 and ethinylestradiol in plasma of female cynomolgus monkeys after single i.g. administration of three different doses of ZK 4944 in combination with a fixed dose of ZK 30595	9912		19■■■■- 19■■■■ 19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.23	Concentrations of ethinylestradiol and drospirenone in serum during an embryotoxicity study in the cynomolgus monkey	A460		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.24	Concentrations of drospirenone and ethinylestradiol in plasma of female mice during a 3 months systemic tolerance study	AG46		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.25	Plasma concentrations of drospirenone and ethinylestradiol after intragastric administration of different doses of both substances alone and in combination to female rats during a 13 week systemic tolerance study	9374		19■■■■- 19■■■■ 19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.26	Concentrations of drospirenone and ethinylestradiol in plasma after administration of various doses of both drugs in combination to female rats during a one year systemic tolerance study	A467		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.27	Assessment of relative exposures to drospirenone in animal species versus humans which were reported during the drug development period	AW45		19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.28	Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens	Handb Exp Pharam 1999-135-261	Kuhnz W	1999	Schering社	海外 (ドイツ)	Handbook of experimental pharmacology Vol. 135/II 1999:261-322	参考資料
4.2.2.2.29	ラットにおけるlevonorgestrelおよび ethinylestradiolの動態に対する配合投与の影響	日獨医報 1991-36-679	宮川和美	1991	日本シエーリング 株式会社	国内	日獨医報 1991:36:679-691	参考資料
4.2.2.2.30	Half-lives in plasma and bioavailability of ethinylestradiol in laboratory animals	Arzneim-Forsch/Drug Res 1986-36-1187	Düsterberg B	1986	Schering社	海外 (ドイツ)	Arzneim- Forsch/Drug Res 1986:36:1187-1190	参考資料
4.2.2.3.1	Proteinbinding of drospirenone in vitro in serum of mice	B589		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.2	Proteinbinding of drospirenone in vitro in serum of humans and monkeys and in plasma of rabbits and rats	AT42		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3	Binding of the contraceptive steroids medroxyprogesterone acetate and ethynyloestradiol in blood of various species	J Steroid Biochem 1981-14-493	Akpoviroro JO	1981	Royal Postgraduate Medical School	海外 (英国)	J Steroid Biochem 1981:14:493-498	参考資料
4.2.2.3.4	Assay of ethynyloestradiol in human serum and its binding to plasma proteins	J Steroid Biochem 1980-13-773	Akpoviroro J	1980	Royal Postgraduate Medical School	海外 (英国)	J Steroid Biochem 1980:13:773-779	参考資料
4.2.2.3.5	Plasma protein binding of ethynyloestradiol: effect of disease and interaction with drugs	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1989-27-362	Pacifici GM	1989	University of Pisa	海外 (イタリア)	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1989:27:362-365	参考資料
4.2.2.3.6	Tissue distribution and feto-placental transfer of radioactivity after a single intragastric administration of 10 mg/kg ¹⁴ C-drospirenone (DRSP) to rats on 18th day of gestation or to non-pregnant pigmented female rats	AV64		19■■■■-19■■■■	日本シエーリング 株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.7	Whole body autoradiographic study after intravenous and intragastric administration of 2.3 mg ¹⁴ C-ZK 30595/kg to pigmented gravid rats	9493		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.8	Transplacental transport of drospirenone and its metabolites after single intravenous (0.5 mg/kg) and single intragastric (0.6 mg/kg) administration of ¹⁴ C-drospirenone to pregnant rabbits	A763		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.9	Whole-body autoradiographic studies after intravenous and intragastric administration of 0.01 mg/kg of ³ H labelled ZK 4944 to pregnant rats (pigmented)	8088		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.3.10	Pharmacokinetics of ethinylestradiol in the rat	1.1./19■■■■		19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.3.11	Distribution of norethisterone and ethinylestradiol in the gravid rat and in the feto-placental unit of rhesus monkeys following intragastric administration of norethisterone acetate in combination with ethinylestradiol I.direct determinations	Arzneim-Forsch/Drug Res 1984-34-440	Täuber U	1984	Schering社	海外 (ドイツ)	Arzneim-Forsch/Drug Res 1984:34:440-446	参考資料
4.2.2.3.12	Distribution of norethisterone and ethinylestradiol in the gravid rat and in the feto-placental unit of rhesus monkeys following intragastric administration of norethisterone acetate in combination with ethinylestradiol II.autoradiography	Arzneim-Forsch/Drug Res 1984-34-590	Täuber U	1984	Schering社	海外 (ドイツ)	Arzneim-Forsch/Drug Res 1984:34:590-596	参考資料
4.2.2.3.13	Secretion of ethinylestradiol and its 3-cyclopentyl ether in the milk of lactating rats (34107)	Proc Soc Exp Bio Med 1969-131-1362	Carrgill DI	1969	Warner-Lambert Research Institute	海外	Proc Soc Exp Bio Med 1969:131:1362-1365	参考資料
4.2.2.4.1	Biotransformation of drospirenone in genetically engineered V79 cells expressing different liver cytochrome P450 enzymes in vitro	B186		19■■■■-1998.■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.2	Metabolite pattern of drospirenone in serum of female mice	B824		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4.3	Metabolism of drospirenone in mice, rats, rabbits and monkeys	AY62	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■- 19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.4	Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinylestradiol	Clin Pharmacokinet 2007-46-133	Zhang H	2007	Bristol-Myers Squibb社	海外 (米国)	Clin Pharmacokinet 2007:46:133-157	参考資料
4.2.2.4.5	The involvement of CYP3A4 and CYP2C9 in the metabolism of 17 α -ethinylestradiol	Drug Metab Disp 2004-32-1209	Wang B	2004	Merck 社	海外 (米国)	Drug Metab Disp 2004:32:1209- 1212	参考資料
4.2.2.4.6	Influence of α -naphthoflavone on the metabolism and binding of ethinylestradiol in male syrian hamster liver microsomes: possible role in hepatocarcinogenesis	Cancer Res 1988-48-5460	Haaf H	1988	University of Minnesota Medical School	海外 (米国)	Cancer Res 1988:48:5460-5465	参考資料
4.2.2.4.7	Sulfotransferase 1E1 is a low Km isoform mediating the 3-O-sulfation of ethinyl estradiol	Drug Metab Disp 2004-32-1299	Schrag ML	2004	Merck 社	海外 (米国)	Drug Metab Disp 2004:32:1299- 1303	参考資料
4.2.2.4.8	Metabolism of estrogens - natural and synthetic	Pharmac Ther 1979-4-155	Bolt HM	1979	University of Tü bingen	海外 (ドイツ)	Pharmac Ther 1979:4:155-181	参考資料
4.2.2.4.9	The biotransformation of 17 α -ethynyl[³ H]estradiol in the rat: irreversible binding and biliary metabolites	Xenobiotica 1982-12-657	Maggs JL	1982	University of Liverpool	海外 (英国)	Xenobiotica 1982:12:657-668	参考資料
4.2.2.4.10	The pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estradiol and its three sulfates in the baboon	Am J Obstet Gynecol 1983-146-80	Newburger J	1983	University of Texas	海外 (米国)	Am J Obstet Gynecol 1983:146:80-87	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.11	Metabolism of 17 α -ethynylestradiol and the 3-methyl ether by the rabbit; an in vivo D-homoannulation	Steroids 1969-13-809	Abdel-Aziz MT	1969	Worcester Foundation for experimental biology	海外 (米国)	Steroids 1969:13:809-820	参考資料
4.2.2.4.12	The pharmacokinetics of ethynyl estrogens	Contraception 1977-15-255	Helton ED	1977	National Center for Toxicological Research, FDA	海外 (米国)	Contraception 1977:15(3):255-284	参考資料
4.2.2.4.13	Ethynyl cleavage of 17 α -ethynylestradiol in the rhesus monkey	Drug Metab Disp 1981-9-129	Raitano LA	1981	National Center for Toxicological Research, FDA	海外 (米国)	Drug Metab Disp 1981:9:129-134	参考資料
4.2.2.5.1	Excretion of ¹⁴ C-labelled compounds after single intragastric and single intravenous administration of 5 mg ¹⁴ C-ZK 30595/kg to female mice	9944		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.2	Metabolic stability and excretion of ¹⁴ C-ZK 30595 after intravenous and intragastric administration of 4.8 mg/kg to female rats	9283		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.3	Pharmacokinetics of drospirenone in the rat	A154		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.4	Biliary and renal excretion after intravenous, peroral and intraduodenal administration to female bile duct cannulated rats	A41172		20■■■■- 20■■■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.5.5	Excretion of ^{14}C -labelled compounds after intragastric and intravenous administration of ^{14}C -ZK 30595 to four female rabbits	9931	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.6	Excretion of ^{14}C -labelled compounds after intravenous (0.5 mg/kg) and intragastric (1 mg/kg) administration of ^{14}C -drospirenone to three female cynomolgus monkeys	A718	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.7	Plasma level and excretion of the unchanged drug in urine and feces after single intravenous (0.5 mg/kg) and single intragastric (1 and 10 mg/kg) administration of ZK 30595 to female cynomolgus monkey	9037	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.8	Pharmacokinetics of ethinylestradiol in the rat	1.1./19■■	■■■■	19■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.5.9	Report on the pharmacokinetics of ethinylestradiol	30.■■.■■	■■■■	19■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.2.5.10	levonorgestrelおよびethinylestradiolの動態に対する他剤の影響	日獨医報 1991-36-698	宮川和美	1991	日本シエーリング株式会社	国内	日獨医報 1991:36:698-708	参考資料
4.2.2.5.11	Fate of orally administered quinestrol and ethinyl estradiol in rabbits	Int J Fertil 1967-12-148	Beach VL	1967	Warner-Lambert Research Institute	海外 (米国)	Int J Fertil 1967:12:148-154	参考資料
4.2.2.5.12	Metabolism of ethinyloestradiol and oestradiol in the guinea-pig	J Steroid Biochem 1975-6-121	Reed MJ	1975	Royal Postgraduate Medical School	海外 (米国)	J Steroid Biochem 1975:6:121-125	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.5.13	Metabolism of [¹⁴ C]ethynyloestradiol in the baboon	J Endocrinol 1970-48-91	Kulkarni BD	1970	Southwest Foundation for Research and Education	海外 (米国)	J Endocrinol 1970:48:91-98	参考資料
4.2.2.6.1	Effect of the progestogens norethisterone, levonorgestrel, gestodene, 3-ketodesogestrel, cyproterone acetate and drospirenone on the metabolism of ethinylestradiol by human liver microsomes	AA84	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.2	Inhibition of different human liver cytochrome P450 enzymes expressed in genetically engineered V79 cells by drospirenone	AV29	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.3	An investigation of the potential for ZK 30595 to inhibit cytochrome P450 2C9, 2C19, and 3A4 in human hepatocytes (IVT Study/Report No. M98-023)	AZ55	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	■■■■■ ■■■■■	海外 (米国)	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.4	Investigation into the inhibition mechanism of drospirenone in comparison to troleandomycin towards human liver cytochrome P450 3A4 in vitro	AY05	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.5	Differences in the cytochrome P-450 isoenzymes involved in the 2-hydroxylation of oestradiol and 17 α -ethynyloestradiol	Biochem J 1990-267-221	Ball SE	1990	University of Liverpool	海外 (英国)	Biochem J 1990:267:221-226	参考資料
4.2.2.6.6	Oxidation of 17 α -ethinylestradiol by human liver cytochrome P-450	Mol Pharmacol 1988-33-500	Guengerich FP	1988	Vanderbitt University School of Medicie	海外 (米国)	Mol Pharmacol 1988:33:500-508	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.6.7	Mechanism-based inactivation of human liver microsomal cytochrome P-450 IIIA4 by gestodene	Chem Res Toxicol 1990-3-363	Guengerich FP	1990	Vanderbilt University School of Medicine	海外 (米国)	Chem Res Toxicol 1990:3:363-371	参考資料
4.2.2.6.8	Effect of the progestogens, gestodene, 3-keto desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxidation of ethinyloestradiol and other substrates by human liver microsomes	J Steroid Biochem Molec Biol 1991-38-219	Back DJ	1991	University of Liverpool	海外 (英国)	J Steroid Biochem Molec Biol 1991:38(2):219-225	参考資料
4.2.2.6.9	In vitro interaction of contraceptive steroids with human liver cytochrome P-450 enzymes	Adv Contraception 1991-7-140	Böcker R	1991	University of Erlangen-Nürnberg	海外 (ドイツ)	Adv Contraception 1991:7:S3:140-148	参考資料
4.2.2.6.10	Mechanism based inhibition of human liver cytochrome P-450 by several synthetic steroids	Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1991-343-R13	Böcker R	1991	University of Erlangen-Nürnberg	海外 (ドイツ)	Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1991:343:S1:R13	参考資料
4.2.2.6.11	Decreased liver cytochrome P-450 in rats caused by norethindrone or ethinyloestradiol	Biochem J 1977-166-57	White INH	1977	Scripps Clinic and Research Foundation	海外 (英国)	Biochem J 1977:166:57-64	参考資料
4.2.2.6.12	Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 3A4 by 17 α -ethynylestradiol: evidence for heme destruction and covalent binding to protein	J Pharm Exp Ther 2002-301-160	Lin HL	2002	University of Michigan	海外 (米国)	J Pharm Exp Ther 2002:301:160-167	参考資料
4.2.2.6.13	Interaction with the pharmacokinetics of ethinylestradiol and progestogens contained in oral contraceptives	Contraception 1989-40-299	Jung-Hoffmann C	1989	J.W.Goethe-University	海外 (ドイツ)	Contraception 1989:40:299-312	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.6.14	Influence of repeated oral doses of ethinyloestradiol on the metabolic disposition of [$^{13}\text{C}_2$]-ethinyloestradiol in young women	Eur J Clin Pharmacol 1996-50-231	Kuhnz W	1996	Schering社	海外 (ドイツ)	Eur J Clin Pharmacol 1996:50:231-235	参考資料
4.2.2.6.15	The effects of an oral contraceptive containing ethinyloestradiol and norgestrel on CYP3A activity	Br J Clin Pharmacol 2002-53-67	Belle DJ	2002	Eli Lilly社	海外 (米国)	Br J Clin Pharmacol 2002:53:67-74	参考資料
4.2.3.1.1	Acute toxicity of ZK 30.595 in female mice after a single i.g. application with approximate LD ₅₀ determination	8369	■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.2	Acute toxicity of ZK 30.595 in female mice after a single i.p. application with approximate LD ₅₀ determination	8400	■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.3	Acute toxicity of ZK 30.595 in female rats after a single i.g. application with approximate LD ₅₀ determination	8368	■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.4	Acute toxicity of ZK 30.595 in rats (F) after a single i.p. application with approximate LD ₅₀ determination	8470	■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.5	ZK 30.595 Orientating systemic tolerance study in Beagle dogs after a single oral administration (acute toxicity study)	9317	■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.1.6	ZK 30.595 Systemic tolerance study in Beagle-dogs after a single intravenous administration	7887	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.7	雌ラットを用いたdihydrospirorenonと ethinyl estradiolの配合剤 (配合比100:1) の経口投与による 単回投与毒性試験	SG/125	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	日本シエーリング 株式会社	国内	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1	Dose-range-finding study in female mice after daily intragastric administration of either the compound combination or ethinylestradiol or drospirenone alone over a period of about 14-15 weeks	AB70	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.2	Ethinylestradiol plus drospirenone: Systemic tolerance and dose-range finding study in female rats after daily per os (intragastric) administration of either the compound combination or ethinylestradiol or drospirenone alone over a period of about 14 weeks	9677	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.3	ZK 30.595 Systemic tolerance study in female rats after daily per os (intragastric) administration over a period of about 27 weeks	8716	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.4	Ethinylestradiol and drospirenone: Systemic tolerance study in rats after intragastric administration over a period of 52 to 53 weeks	A544	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.5	ZK 30.595 Systemic tolerance study in female monkeys (<i>macaca fascicularis</i>) after daily per os (intragastric) administration over a period of about 27 weeks	8717	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.6	Ethinylestradiol and drospirenone: Systemic tolerance study in monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>) after intragastric administration over a period of 53 to 54 weeks	A418	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	ZK 30.595 Evaluation in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test	8467	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.2	ZK 30.595 Evaluation in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test with preincubation	8494	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.3	ZK 30.595 Evaluation in a bacterial mutagenicity test with <i>Escherichia coli</i> , strain WP2 uvrA	9211	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.4	ZK 30.595 Evaluation of gene mutations in mammalian cells in culture: HGPRT-test with V79 cells	9313	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.5	ZK 30.595 Evaluation of the clastogenic potential in the human lymphocyte test	8495	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.3.1.6	Evaluation of the clastogenic potential of drospirenone in human peripheral blood lymphocytes	B178		19■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.7	Unscheduled DNA synthesis in primary hepatocytes of female rats in vitro with drospirenone (ZK 30.595)	A934		19■■■■- 19■■■■		海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.8	Study to evaluate the potential of drospirenone to induce unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures	AG49		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.9	Use of human liver slices for the detection of drug induced DNA-adducts in vitro by means of the 32P-postlabeling technique	AN95		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.3.2.1	Studies on the mutagenic potential of ZK 30.595 in the mouse micronucleus test	8724		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.2	DNA adduct analysis in liver of male and female rats after daily intragastric administration of chlormadinone acetate, megestrol acetate, drospirenone, ethinylestradiol, norethisterone acetate, gestodene, estradiol or progesterone over a period of 14 days	AG18		19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.3.2.3	Determination of drug concentrations in plasma and DNA-adduct levels in liver of female CD-1 mice after daily intragastric administration of ethinylestradiol and drospirenone over a period of 2 years	AW44		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.1	ZK 4.944 and ZK 30.595 Oncogenicity study by oral gavage administration to female CD-1 mice for 104 weeks	AZ86		19■■.■■- 19■■.■■		海外 (英国)	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.2	Ethinylestradiol and drospirenone: Tumorigenicity study over 106 to 110 weeks in female rats with intragastric administration	AG63		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.1	ZK 4.944 + ZK 30.595 - Special oral (gavage) fertility study in the female rat	A595		19■■.■■- 19■■.■■		海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.2	ZK 4.944 + ZK 30.595 - Study of the course of gestation in rats after daily intragastric administration from day 0 to day 6 of gestation	A592		19■■.■■- 19■■.■■		海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.1	Drospirenone Embryotoxicity including teratogenicity study in the rat after daily intragastric administration from day 6 to day 15 of gestation	9918		19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.2	Dose-range-finding study for a study of embryo-fetal development in rats with ethinylestradiol (ZK 4944) and drospirenone (ZK 30595) in a fixed combination (1:100) by oral administration	A40228		20■■.■■- 20■■.■■		海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2.3	Study of embryo-fetal development in rats with ethinylestradiol (ZK 4944) and drospirenone (ZK 30595) in a fixed combination (1:100) by oral administration	A08045		20. - 20.		海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.4	Study for effects on embryo-fetal development in CD® rats with daily oral administration of ZK 4944 and ZK 30595 in a fixed combination (1:100) from day 6 to day 17 of gestation	A20498		20. - 20.		海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.5	Ethinylestradiol and drospirenone Study on feminization in the rat after daily i.g. administration from day 14 to day 21 p.c.	A145		19. - 19.	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.6	Drospirenone - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after daily intragastric administration from day 6 to day 18 of gestation	9998		19. - 19.	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.7	Drospirenone - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after daily intragastric administration from day 6 to day 18 of gestation - Investigation into the reproducibility of findings of a previous study in rabbits (TX91.114)	A807		19. - 19.	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.8	ZK 4.944 + ZK 30.595 - Oral (gavage) embryotoxicity including teratogenicity study in the cynomolgus monkey	A740		19. - 19.		海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2.9	Investigation of the embryolethal effect of ZK 4.944 on rats after p.o. administration (preliminary test)	881	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.10	Investigation of the embryolethal effect of ZK 4.944 on rats after p.o. administration (preliminary test)	882	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.11	ZK 4.944 (Ethinylestradiol) - Investigation of the embryotoxic effect in rats	983	■■■■■	19■■.■■	■■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.12	Investigation into the embryotoxic effect of ZK 4.944 (Ethinylestradiol) in rabbits - Preliminary test	773	■■■■■	19■■.■■	■■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.13	ZK 4.944 Investigation into embryotoxic effect in rabbits	1792	■■■■■	19■■.■■- 1975.01	■■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.14	ZK 4.944, Ethinylestradiol - Investigation of the embryotoxic effect on rabbits	1115	■■■■■	19■■.■■- 1973.07	■■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.15	ZK 4 944 - Embryotoxicity study in rabbits afetr daily administration by stomach tube during days 6-18 of gestation	3577	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.3.1	ZK 4.944 + ZK 30.595 - Preliminary oral (gavage) perinatal and postnatal toxicity study in the rat	9570	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	■■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.3.2	ZK 4.944 + ZK 30.595 - Oral (gavage) perinatal and postnatal toxicity in the rat (with mating of the F ₁ - generation)	A709		19■■.■■- 19■■.■■		海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.1	Evaluation of a drospirenone (ZK 30595) batch, containing ZK 244395 as impurity, in a bacterial reverse mutation test (Ames-Test) using Salmonella typhimurium and Escherichia coli	A09791		20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.2	Evaluation of the clastogenic potential of a drospirenone (ZK 30595) batch, containing ZK 244395 as impurity, in human peripheral blood lymphocytes	A09897		20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.3	Evaluation of the clastogenic potential of a drospirenone (ZK 30595) batch, containing ZK 244395 as impurity, in human peripheral blood lymphocytes	A11703		20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.4	Study on the mutagenic potential of a drospirenone (ZK 30595) batch, containing ZK 244395 as impurity, in the mouse micronucleus test	A11637		20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.5	Evaluation of an ethinylestradiol batch (ZK 4944, crude, moist), containing impurities, in a bacterial reverse mutation test using Salmonella typhimurium (Ames-Test) and Escherichia coli	A12341		20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.6.6	Evaluation of Ethinylestradiol (ZK 4944) containing ZK 46494, ZK 47751, ZK 51628 and ZK 53053 as degradation products, in a bacterial reverse mutation test using Salmonella typhimurium (Ames-Test) and Escherichia coli	A26640		20.■■.■■- 20.■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.7	Evaluation of the clastogenic potential of an ethinylestradiol batch (ZK 4944, crude, moist), containing impurities, in human peripheral blood lymphocytes	A11576		20.■■.■■- 20.■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.8	Evaluation of the clastogenic potential of an ethinylestradiol batch (ZK 4944, crude, moist), containing impurities, in human peripheral blood lymphocytes	A20950		20.■■.■■- 20.■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.9	Evaluation of the clastogenic potential of ethinylestradiol (ZK 4944) containing ZK 46494, ZK 47751, ZK 51628 and ZK 53053 as degradation products in human peripheral blood lymphocytes	A26663		20.■■.■■- 20.■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.10	Evaluation of the clastogenic potential of Ethinylestradiol (ZK 4944) containing ZK 46494, ZK 47751, ZK 51628 and ZK 53053 as degradation products in human peripheral blood lymphocytes	A26972		20.■■.■■- 20.■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.11	Study on the mutagenic potential of Ethinylestradiol (ZK 4944, crude, moist) in the mouse micronucleus test	A23167		20.■■.■■- 20.■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.6.12	Study on the mutagenic potential of ZK 4944, enriched with decomposition products ZK 46494, ZK 47751, ZK 51628 and ZK 53053, in the bone marrow micronucleus test after a single i.g. administration to female mice	A28594	■■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.13	In vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with ZK 4944, (crude, moist)	A33259	■■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■ ■■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.14	In vivo unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with ZK 4944 spiked with degradation products ZK 47751, ZK 46494, ZK 53053 and ZK 51628	A34844	■■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	■■■■■ ■■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1	Effect of drospirenone (ZK 30.595) on liver growth and cytochrome P-450 dependent monooxygenase in liver microsomes after daily i.g. application over a period of 7 days in female rats	A861	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.2	Ethinylestradiol, estradiol, megestrol acetate, drospirenone, chlormadinone acetate, dexamethasone, flutamide, tamoxifen citrate - Systemic tolerance study with special regard to liver toxicity in juvenile Sprague-Dawley rats after daily per os (intragastric) administration over 5 days	AG69	■■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.1.1	なし	Influence of food intake on the resorption and the systemic availability of drospirenone (DRSP) and ethinylestradiol (EE) after single oral administration of 6 mg DRSP in combination with 60 µg EE	A733	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.1.1.2	なし	Absolute and relative bioavailability of ZK 30595 after oral administration of SH T 470 C and SH T 470 D, respectively to 8 young women	8235	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.1.2.1	なし	Open-label, randomized, crossover study to evaluate the relative bioavailability of ethinylestradiol (EE) and drospirenone (DRSP) from two tablet formulations each containing 20 µg EE + 3 mg DRSP (SH T00186D and SH T00186A) in comparison with a microcrystalline suspension of 40 µg EE + 6 mg DRSP after single oral administration in healthy postmenopausal volunteers	B862	■■■■	19■■.■■-20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.1.2.2	なし	SH T00470FA/ SH T04740A, E/ SH T00186A, D, E/ Dissolution Profiles / Working Report	A44725	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	Bayer Schering Pharma社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.4.1	なし	Radioimmunological determination of drospirenone in human serum and plasma. Determination of extraction recovery, parallelism, precision and accuracy of the method and stability of samples	A03553	■■■■	19■■- 20■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.2	なし	Partial validation of a radioimmunoassay for the quantitative determination of drospirenone in human serum	A04428	■■■■	20■■- 20■■	Leiras社	海外 (フィンランド)	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.3	なし	Partial validation of a radioimmunoassay for the quantitative determination of ZK 30595 (drospirenone, DRSP) in human serum	A10978	■■■■	20■■- 20■■	Schering社	海外 (フィンランド)	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.4	なし	Pre-study validation of a GC-MSD assay for the quantitative determination of ethinylestradiol in serum	A01290	■■■■	20■■- 20■■	Leiras社	海外 (フィンランド)	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.5	なし	Determination of ethinylestradiol in human plasma by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) - Validation report	A15360	■■■■	19■■- 19■■	■■■■ ■■■■	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.6	なし	Partial validation of GC-MSD assay for the quantitative determination of ZK4944 (ethinylestradiol) in serum	A08249	■■■■	20■■- 20■■	Schering社	海外 (フィンランド)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.1.1	なし	Proteinbinding of drospirenone in vitro in serum of humans and monkeys and in plasma of rabbits and rats	AT42	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.1.2	なし	Determination of drospirenone serum protein binding in a study of the influence of SH T 470 F, SH T 470 I and SH T 470 K on parameters of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), electrolytemetabolism and lipid and carbohydrate metabolism	AW06	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.1	なし	Metabolism of drospirenone in human liver microsomes in vitro	AY74	■■■■	19■■.■■-19■■.06	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.2	なし	Biotransformation of drospirenone in genetically engineered V79 cells expressing different liver cytochrome P450 enzymes in vitro	B186	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.3	なし	Inhibition of different human liver cytochrome P450 enzymes expressed in genetically engineered V79 cells by drospirenone	AV29	■■■■	19■■.■■-19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.4	なし	An investigation of the potential for ZK 30595 to inhibit cytochrome P450 2C9, 2C19, and 3A4 in human hepatocytes (IVT Study/Report No. M98-023)	AZ55	■■■■	19■■.■■	■■■■ ■■■■	海外 (米国)	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2.5	なし	Investigation into the inhibition mechanism of drospirenone in comparison to troleandomycin towards human liver cytochrome P450 3A4 in vitro	AY05	■■■■	19■■■■ 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.6	なし	Steroid hormone receptor binding profile of the drospirenone metabolites ZK 151414 and ZK 225135 (ZK 202313) and detection of steroid receptor binding components in urine of drospirenone treated or untreated postmenopausal women	B283	■■■■	19■■■■ 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.7	なし	Effect of the progestogens norethisterone, levonorgestrel, gestogene, 3-ketodesogestrel, cyproterone acetate and drospirenone on the metabolism of ethinylestradiol by human liver microsomes	AA84	■■■■	19■■■■ 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.1	なし	Single dose pharmacokinetics of SH T00186D (3 mg drospirenone + 20 µg ethinylestradiol) and of SH T00186E (1 mg, 3 mg and 6 mg drospirenone) after oral administration in young Japanese women	A03773	■■■■	20■■■■ 20■■■■	日本シエーリング株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.2	なし	Single dose pharmacokinetics of SH T00186D (3 mg drospirenone + 20 µg ethinylestradiol) and of SH T00186E (1 mg, 3 mg and 6 mg drospirenone) after oral administration in young Caucasian women	A01222	■■■■	20■■■■ 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.1.3	なし	Two-center, open-label, non-randomized study to determine the multiple dose pharmacokinetics of SH T00186D (3 mg drospirenone + 20 µg ethinylestradiol) after oral administration in a 21-day regimen in healthy young Caucasian and Japanese women	A03328	■■■■■■■■■■	20■■■■- 20■■■■	日本シエーリング株式会社及び Schering社	国内及び海外 (ドイツ)	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.4	なし	Absolute bioavailability, excretory balance and qualitative investigation of the biotransformation of ¹⁴ C-ZK 30595 following i.v. and p.o. administration in healthy, elderly female volunteers	A166	■■■■■■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.5	なし	Controlled study on pharmacodynamics and pharmacokinetics of the combination drospirenone/ethinylestradiol over 3 months with Microgynon® as a reference	9274	■■■■■■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.6	なし	Study of the cycle control, contraceptive reliability and tolerance of SH T 470 F, SH T 470 I and SH T 470 K in comparison to Microgynon®	A187	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.7	なし	A one-year pharmacokinetic study with the oral contraceptive SH T 470 FA	AI98	■■■■■■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.1.8	なし	Multicenter, open, non-comparative study of the breast milk passage of drospirenone after single oral administration of SH T 470 FA in healthy, lactating women	AI99	■■■■	19■■■■ 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.2.1	0001/ 新規	Population pharmacokinetic analysis for drospirenone/ethinylestradiol after multiple oral dosing of SH T04740A (DRSP 1 mg/EE 20 µg), SH T04740E (DRSP 2 mg/EE 20 µg) and SH T00186D (DRSP 3 mg/EE 20 µg) for 16 weeks (4 cycles) in Japanese patients with dysmenorrhea based on data from phase II/III study 310283	A49202	■■■■ ■■■■	-	-	海外 (オランダ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.1	なし	A study to evaluate the pharmacokinetics and safety of drospirenone (DRSP) after single oral administration of a film coated tablet (SH T 641 D) containing the combination product 3 mg DRSP and 1 mg 17β-estradiol (E2) in female volunteers with moderately impaired or normal liver function	A03161	■■■■	20■■■■ 20■■■■	Berlex Laboratories社	海外 (米国)	社内報告書	参考資料
5.3.3.3.2	なし	Open-label study to assess the effect of 3 mg drospirenone (DRSP) on serum potassium and to evaluate the pharmacokinetics of DRSP in female volunteers with impaired or normal renal function after repeated oral administration over 14 days	B682	■■■■	19■■■■ 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.1	なし	Investigation on the pharmacokinetic interaction of ZK 30 595 and ethinylestradiol following a single oral dose of 3mg ZK 30 595 as well as the combination of 3mg ZK 30 595 + 30µg ethinylestradiol	9776	■■■■■ / ■■■■	19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.2	なし	Open-label, crossover study to assess the potential of drospirenone (DRSP) to inhibit CYP2C19 by evaluating the metabolic interaction between DRSP and omeprazole as model substrate in healthy postmenopausal volunteers genotyped for polymorphism of CYP2C19	B277	■■■■■	19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.3	なし	Open-label, randomized, crossover study to assess the potential of drospirenone (DRSP) to inhibit Cytochrome P450 3A4 by evaluating the metabolic interaction between DRSP and simvastatin as model substrate in healthy postmenopausal volunteers	BD09	■■■■■ / ■■■■	20■■■■-20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.4	なし	Double-blind, randomized, crossover study to assess drospirenone's (DRSP) potential to inhibit Cytochrome P450 3A4 by evaluating the interaction between DRSP at steady state and single doses of the model substrate midazolam in healthy postmenopausal women	A11620	■■■■■	20■■■■-20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.5	なし	A Double-Blind, Randomized, Two-Parallel Groups Study to Evaluate the Potential for Developing Hyperkalemia when the Hormone Replacement Therapy Combination Drug Product Drospirenone/Estradiol is Coadministered with an ACE Inhibitor in Postmenopausal Women	B990		19■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.6	なし	Open-label, randomized, crossover study to evaluate the potential of SH T 641 DA (1 mg E2/3 mg DRSP) to cause hyperkalemia after repeated oral administration for 17 days when coadministered with 150 mg indomethacin in healthy postmenopausal women	A00824		20■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.7	なし	A double-blind, randomized, placebo-controlled, two treatments, two-periods crossover study to evaluate the safety, blood pressure, and pharmacokinetics when the combination hormone therapy 3 mg drospirenone/1 mg 17 β -estradiol (SH T 641 DA) is coadministered with 25 mg hydrochlorothiazide to postmenopausal women with essential hypertension over a treatment period of 4 weeks	A29125		20■■■■- 20■■■■	Berlex Laboratories社	海外 (米国)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.4.1.1	なし	Multicenter, open-label, uncontrolled study to evaluate ovulation inhibition with SH T 00186 DB (0.02 mg ethinylestradiol-beta-cyclodextrin clathrate and 3 mg drospirenone) applied for two treatment cycles to 30 female Japanese subjects	A11401	■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.2	なし	Monocenter, open label, uncontrolled study to evaluate ovulation inhibition with SH T00186D (0.02 mg ethinylestradiol-beta-cyclodextrin clathrate) and 3 mg drospirenone), applied for two treatment cycles to 30 female volunteers	A09372	■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.3	なし	Single center, double-blind, randomized study to compare the effect of SH T 00186 D on follicular development in a 24-day regimen versus a 21-day regimen in 100 healthy female volunteers in cycle 2 and after intentional dosing errors in cycle 3	A25848	■■■■, ■■■■	20■■.■■- 20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.4	なし	Determination of the transformation dose of ZK 30 595 (dihydrospirorenone)	6961	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧一第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.4.1.5	なし	A multicenter, open label randomized study of the dose-dependency of the ovulation inhibitory effect under oral administration of drospirenone for one cycle	A892	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.6	なし	Clinical data, parameters of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and electrolytes following oral administration of ZK 30.595 in combination with ethinylestradiol (EE)	9692	■■■■■■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.7	なし	Investigation of hormonal and metabolic parameters following oral administration of ZK 30.595 in combination with ethinylestradiol (EE)	9693	■■■■■■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.4.1.8	なし	Open, randomized, multicenter study on endometrial morphology in healthy women requiring or agreeing to contraceptive protection on SH T 470 FA over 13 treatment cycles in comparison to the pretreatment value	AM90	■■■■■■■■■■ /■■■■■■■■■■	19■■■■- 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.1	なし	Multicenter, open-label, uncontrolled study to evaluate ovulation inhibition with SH T 00186 DB (0.02 mg ethinylestradiol-beta-cyclodextrin clathrate and 3 mg drospirenone) applied for two treatment cycles to 30 female Japanese subjects	A11401	■■■■	20■■■■ 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.2	なし	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled comparative study to investigate the optimal dose of drospirenone for dysmenorrhea with SH T04740A [drospirenone 1 mg/ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)], SH T04740E [drospirenone 2 mg/ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)] and SH T00186D [drospirenone 3 mg/ ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)] administered orally for 16 weeks (4 cycles), and to confirm the efficacy of SH T00186D for dysmenorrhea	A41540	■■■■	20■■■■ 20■■■■	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.3	なし	A multicenter, single-blind, randomized study, to investigate efficacy of ethinylestradiol for intracyclic bleeding profile during 24 weeks (6 cycles) by oral administration of SH T00186D [drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)] and SH T470FA (drospirenone 3 mg/ ethinylestradiol 30 μ g) in patients with dysmenorrhea and to investigate the long term safety oral administration of SH T00186D administered for 52 weeks (13 cycles)	A41541		20■■■■ 20■■■■	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	0001/ 新規	A multicenter, single-blind, randomized study, to investigate efficacy of ethinylestradiol for intracyclic bleeding profile during 24 weeks (6 cycles) by oral administration of SH T00186D [drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)] and SH T470FA (drospirenone 3 mg/ ethinylestradiol 30 μ g) in patients with dysmenorrhea and to investigate the long term safety oral administration of SH T00186D administered for 52 weeks (13 cycles)	A41541 改訂1		20■■■■ 20■■■■	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.5	0003/ 新規	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled comparative study to investigate the optimal dose of drospirenone for dysmenorrhea with SH T04740A [drospirenone 1 mg/ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)], SH T04740E [drospirenone 2 mg/ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)] and SH T00186D [drospirenone 3 mg/ ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)] administered orally for 16 weeks (4 cycles), and to confirm the efficacy of SH T00186D for dysmenorrhea	A41540 改訂1		2011.11.1 - 2012.11.1	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.6	0003/ 新規	A multicenter, single-blind, randomized study, to investigate efficacy of ethinylestradiol for intracyclic bleeding profile during 24 weeks (6 cycles) by oral administration of SH T00186D [drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 μ g (as β -cyclodextrin clathrate)] and SH T470FA (drospirenone 3 mg/ ethinylestradiol 30 μ g) in patients with dysmenorrhea and to investigate the long term safety oral administration of SH T00186D administered for 52 weeks (13 cycles)	A41541 改訂2		2011.11.1 - 2012.11.1	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.1	なし	Single center, double-blind, randomized study to compare the effect of SH T 00186 D on follicular development in a 24-day regimen versus a 21-day regimen in 100 healthy female volunteers in cycle 2 and after intentional dosing errors in cycle 3	A25848		20■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.2	なし	Single center, open, randomized study to investigate the impact of the oral contraceptive SH T 00186 DA (0.02 mg ethinylestradiol / 3 mg drospirenone) in a 24-day-regimen on plasma lipids, hemostatic variables and carbohydrate metabolism compared to Mercilon® (0.02 mg ethinylestradiol / 0.150 mg desogestrel) in 60 healthy female volunteers for 7 cycles	A09151		20■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.3	なし	Multi-center, open, uncontrolled study to investigate the efficacy and safety of the oral contraceptive SH T 186 D containing 0.02 mg ethinylestradiol-beta-cyclodextrin clathrate and 3 mg drospirenone in a 24-day regimen for 13 cycles in 1010 healthy female volunteers	A12007		20■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.4	なし	Open, randomized, parallel multi-center comparison of cycle control and safety of the oral contraceptive Yasmin 20 in a 24-day regimen vs. Mercilon for 7 cycles in 440 healthy female volunteers	A29551	■■■■■	20■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.5	なし	Multicenter, open, uncontrolled study to investigate the efficacy and safety of the oral contraceptive SH T 186 D containing 0.02 mg ethinylestradiol-beta-cyclodextrin clathrate and 3 mg drospirenone in a 24-day regimen for 13 cycles in 1010 healthy female volunteers	A30713	■■■■■	20■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.6	なし	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy of a Monophasic Oral Contraceptive Preparation, Containing Drospirenone 3 mg/Ethinyl Estradiol 20 µg (as Beta-Cyclodextrin Clathrate), in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)	A21566	■■■■■	20■■■■- 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.7	なし	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of a Monophasic Oral Contraceptive Preparation, Containing Drospirenone 3 mg/Ethinyl Estradiol 20 µg (as Beta-Cyclodextrin Clathrate), in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)	A07545	■■■■	20■■■■ 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.8	なし	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Oral Contraceptive Preparation, Containing Drospirenone 3 mg/Ethinyl Estradiol 20 µg (as Beta-Cyclodextrin Clathrate) for 6 Treatment Cycles in Women with Moderate Acne Vulgaris - Amendment 1	A25083	■■■■	20■■■■ 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.9	なし	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Oral Contraceptive Preparation, Containing Drospirenone 3 mg/Ethinyl Estradiol 20 microgram (as Beta-Cyclodextrin Clathrate) for 6 Treatment Cycles in Women with Moderate Acne Vulgaris	A25152	■■■■	20■■■■ 20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.10	なし	Multicenter, open-label, uncontrolled study to evaluate ovulation inhibition with SH T 00186 DB (0.02 mg ethinylestradiol-beta-cyclodextrin clathrate and 3 mg drospirenone) applied for two treatment cycles to 30 female Japanese subjects	A11401	■■■■	20■■.■■-20■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.6.1	なし	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Drospirenone+Ethinylestradiol YAZ-Family No.11 DATE OF REPORT:27 Oct 2008	PSUR	-	20■■.■■-20■■.■■	-	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.6.2	なし	厚生労働省に報告した重篤な症例一覧	厚労省報告症例一覧	-	20■■.■■-20■■.■■	-	国内	社内資料	参考資料
5.3.6.3	なし	European Active Surveillance Study (EURAS-OC)	EURAS	-	2000.11-2005.12	-	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.6.4	なし	Dispensing practices, health outcomes, and pregnancy outcomes in women taking Yasmin and other contraceptives	Ingenix	■■■■	2001.06-2004.06	-	海外 (米国)	社内報告書	参考資料
5.3.6.5	なし	International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS)	INAS	-	2005.08-実施中	-	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.7.1	0003/ 改訂	主要な有効性の検証試験の症例一覧表	有効性症例一覧表	-	-	-	国内	社内報告書	参考資料
5.3.7.2	0003/ 改訂	有害事象が観察された症例一覧表	有害事象症例一覧表	-	-	-	国内	社内報告書	参考資料
5.3.7.3	0003/ 改訂	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	重篤な有害事象症例一覧表	-	-	-	国内	社内報告書	参考資料
5.3.7.4	0003/ 改訂	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	臨床検査値異常症例一覧表	-	-	-	国内	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.5	0003/改訂	臨床検査値の変動図	臨床検査値変動図	-	-	-	国内	社内報告書	参考資料
5.4.1	0003/削除	Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens	experimental pharmacology 1999-281	Kuhnz W	-	-	-	In: Oettel M, Schillinger E, Handbook of experimental pharmacology Berlin, Springer-Verlag, 1999 :281-291	参考資料
5.4.2	なし	Pharmacokinetics of ZK 30 595 followng a single oral dose of 1mg, 5mg and 10mg as a tablet resistant to gastric fluid (SH T 470 B) to 5 young women	6737		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.3	なし	Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol following oral administraiton of SH T470 E and SH T 470 F to female volunteers over 3 months	A470		19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.4	なし	Open-label, non-randomized study to determine the multiple dose pharmacokinetics of Yasmin (3 mg drospirenone + 30 μ g ethinylestradiol) after oral administration in a 21-day regimen in healthy young Chinese women	A21077		20■■■■-20■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.5	なし	Pharmacokinetic Drug Interactions Involving 17 α -Ethinylestradiol A New Look at an Old Drug	Clin Pharmacokinet 2007-46-133	Zhang H	-	-	-	Clin Pharmacokinet 2007:46(2):133-157	参考資料
5.4.6	なし	Placebo controlled single blind group comparison (n=6 per group) of systemic torelability, the influence on hormonal regulation and of drug plasma levels after a single oral administration of 10, 25, 50 and 100 mg of drospirenone (aqueous microcrystalline suspension) to young healthy male volunteers	9370	■■■■■	19■■■■ 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.7	なし	Investigation of the tolerability and the influence on hormonal regulation during a 5 days s.i.d treatment with 10 mg drospirenone in 6 healthy postmenopausal women	9371	■■■■■	19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.8	なし	Human pharmacological study of SH K 399 A-D (ZK 30 595) , a new aldosterone antagonist, in healthy volunteers	4417	■■■■■	19■■■■ 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.9	なし	Human pharmacological comparative study (parameters of renin-angiotensin-aldosterone system and anti-ovulatory effect): Dihydrospirorenone SH T 470 B versus SH 8.0714	8036	■■■■■	19■■■■ 19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.10	なし	The influence of ZK 30 595 on the renin-angiotensin-aldosterone system (supplement to study 87 004)	8644	■■■■■	19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.11	なし	Study of the influence of SH T 470 F, SH T 470 I and SH T 470 K on parameters of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), electrolyte metabolism and lipid and carbohydrate metabolism	9970	■■■■■	19■■■■-19■■■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.12	なし	Primary dysmenorrhoea: the importance of both prostaglandins E ₂ and F _{2a}	Br J Obstet Gynaecol 1983-90-1135	Lumsden MA	-	-	-	Br J Obstet Gynaecol 1983:90(12):1135-1140	参考資料
5.4.13	なし	月経痛 2 機能性月経痛への対処法 1) 生活指導と対処療法	臨床産婦人科 2005-59-994	南佐和子	-	-	-	臨床産婦人科 2005:59(7):994-997	参考資料
5.4.14	なし	Prostaglandins: PGF2 alpha, PGE2, 6-keto-PGF1 alpha and TXB2 serum levels in dysmenorrheic adolescents before, during and after treatment with oral contraceptives	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990-36-292	Creatsas G	-	-	-	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990:36(3):292-298	参考資料
5.4.15	なし	Determination of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects	Prostaglandins 1978-15-365	Chan WY	-	-	-	Prostaglandins 1978:15(2):365-375	参考資料
5.4.16	なし	Prostaglandin levels in menstrual fluid of non-dysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy	Adv Prostaglandin Thromboxane Res 1980-8-1443	Chan WY	-	-	-	Adv Prostaglandin Thromboxane Res 1980:8:1443-1447	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.17	なし	Prostaglandins in primary dysmenorrhea. Comparison of prophylactic and nonprophylactic treatment with ibuprofen and use of oral contraceptives	Am J Med 1981-70-535	Chan WY	-	-	-	Am J Med 1981:70(3):535-541	参考資料
5.4.18	なし	Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives	Gynecol Endocrinol 1995-9-307	Bieglmayer C	-	-	-	Gynecol Endocrinol 1995:9(4):307-312	参考資料
5.4.19	なし	Effect of an oral contraceptive in primary dysmenorrhea - changes in uterine activity and reactivity to agonists	Contraception 1989-40-39	Extrom P	-	-	-	Contraception 1989:40(1):39-47	参考資料
5.4.20	なし	Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhoea and after oral contraceptive treatment - effect on uterine contractility	Br J Obstet Gynaecol 1992-99-680	Extrom P	-	-	-	Br J Obstet Gynaecol 1992:99(8):680-684	参考資料
5.4.21	なし	Extended study of ZK 30 595 (dihydrospirorenone) in respect of inhibition of ovulation	7214	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.4.22	なし	Study of ZK 30 595 (dihydrospirorenone) in respect of inhibition of ovulation	7215	■■■■	19■■.■■- 19■■.■■	Schering社	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.23	なし	Fate of β -cyclodextrine in the human intestine	J Nutr 1993-123-676	Flourie B	-	-	-	J Nutr 1993:123(4):676-680	参考資料
5.4.24	なし	総括研究報告書 リプロダクティブ・ヘルス（性と生殖に関する健康）から見た子宮内膜症等の予防・診断・治療に関する研究	厚労省科学研究補助金研究報告書 2001-505	武谷雄二	-	-	-	平成12年度厚労省科学研究補助金（こども家庭総合研究事業）研究報告書 2001:505-550	参考資料
5.4.25	なし	月経困難症	産科婦人科用語集 2006-改定新版	日本産科婦人科学会（編）	-	-	-	産科婦人科用語集・用語解説集 改定新版 2006	参考資料
5.4.26	なし	月経痛 1 月経痛の鑑別診断	臨床産婦人科 2005-59-990	岩佐弘一	-	-	-	臨床産婦人科 2005:59(7):990-993	参考資料
5.4.27	なし	低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版)	経口避妊薬ガイドライン (改訂版)	日本産科婦人科学会（編）	-	-	-	低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン (改訂版)	参考資料
5.4.28	なし	Dysmenorrhea	Am Family Physician 2005-71-285	French L	-	-	-	Am Family Physician 2005:71(2):285-291	参考資料
5.4.29	なし	Primary Dysmenorrhea Advances in Pathogenesis and Management	Obstet Gynecol 2006-108-428	Dawood MY	-	-	-	Obstet Gynecol 2006:108(2):428-441	参考資料
5.4.30	なし	Diagnosis and management of dysmenorrhea	BMJ 2006-332-1134	Proctor M	-	-	-	BMJ 2006:332:1134-1138	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.31	なし	Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies	Expert Opin. Pharmacother 2008-9-2661	Harel Z	-	-	-	Expert Opin. Pharmacother 2008:9(15):2661-2672	参考資料
5.4.32	なし	Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users	Obstet Gynecol 2000-95-261	Sulak PJ	-	-	-	Obstet Gynecol 2000:95(2):261-266	参考資料
5.4.33	なし	Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives	Contraception 1993-47-583	Hoogland HJ	-	-	-	Contraception 1993:47:583-590	参考資料
5.4.34	なし	IKH-01の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験の治験実施計画書	Prog Med 2005-25-739	ノーベルファーマ株式会社	-	-	-	Prog Med 2005:25(3):739-758	参考資料
5.4.35	なし	An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea	Am J Obstet Gynecol 1982-144-655	Andersch B	-	-	-	Am J Obstet Gynecol 1982:144(6):655-660	参考資料
5.4.36	なし	Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: Short-term and long-term effectiveness	Am J Obstet Gynecol 1981-139-645	Biberoglu KO	-	-	-	Am J Obstet Gynecol 1981:139(6):645-654	参考資料
5.4.37	なし	「子宮内膜症に伴う月経困難症に対する治療戦略」4) 低用量経口避妊薬の子宮内膜症に伴う月経困難症に対する臨床試験成績	日本不妊学会誌 2005-50-169	原田省	-	-	-	日本不妊学会誌 2005:50:169	参考資料
5.4.38	なし	Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial	Fertil Steril 2008-90-1983	Harada T	-	-	-	Fertil Steril 2008:90(5):1583-1588	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.39	なし	子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象としたIKH-01（ルナベル配合錠）の第Ⅲ相長期投与臨床試験	産科と婦人科 2008-75-1165	百枝幹雄	-	-	-	産科と婦人科 2008:75(9):1165-1181	参考資料
5.4.40	なし	Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis	Fertil Steril 2008-90-1589	Tokushige N	-	-	-	Fertil Steril 2008:90(5):1589-1598	参考資料
5.4.41	なし	経口避妊薬NSD-1の避妊効果に対する臨床試験成績	臨床医薬 1990-6-2409	水口弘司	-	-	-	臨床医薬 1990:6(11):2409-2442	参考資料
5.4.42	なし	低用量経口避妊薬Org5187の長期投与における避妊効果および安全性の検討	産科と婦人科 1990-2-2507	水野正彦	-	-	-	産科と婦人科 1990:12(143):2507-2532	参考資料
5.4.43	なし	低用量経口避妊薬0JK-1/35の臨床的有用性の検討－多施設共同による臨床第Ⅲ相試験－	基礎と臨床 1991-25-4575	水野正彦	-	-	-	基礎と臨床 1991:25(14):4575-4607	参考資料
5.4.44	なし	A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis	Ferti. Steril 1993-60-75	Vercellini P	-	-	-	Fertil Steril 1993:60(1):75-79	参考資料
5.4.45	なし	OCの副作用	Hormone Frontier in Gynecol 2000-7-17	安達知子	-	-	-	Hormone Frontier in Gynecol 2000:7(2):171-178	参考資料
5.4.46	なし	What Do Women Use When They Stop Using the Pill?	Fam Plann Perspect 1987-19-257	Pratt WF	-	-	-	Fam Plann Perspect 1987:19(6):257-266	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.47	なし	Effect of a low-dose contraceptive containing 20 μ g ethinylestradiol and 150 μ g desogestrel on dysmenorrhea	Contraception 2003-68-183	Callejo J	-	-	-	Contraception 2003:68:183-188	参考資料
5.4.48	なし	Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy	Cancer 1986-57-1327	Halila H	-	-	-	Cancer 1986:57(7):1327-1329	参考資料
5.4.49	なし	A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel	Eur J Contracep Health Care 2000-5-124	Foidart JM	-	-	-	Eur J Contracep Health Care 2000:5:124-134	参考資料
5.4.50	なし	Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone	Eur J Contracept Reprod Health Care 2000-5-25	Huber J	-	-	-	Eur J Contracept Reprod Health Care 2000:5:25-34	参考資料
5.4.51	なし	The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure	N Engl J Med 1999-341-709	Pitt B	-	-	-	N Engl J Med 1999:341(10):709-717	参考資料
5.4.52	なし	Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study	N Engl J Med 2004-351-543	Juurlink DN	-	-	-	N Engl J Med 2004:351(6):543-551	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.53	なし	How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure?	J Card Fail 2004-10-297	Svensson M	-	-	-	J Card Fail 2004:10:297-303	参考資料
5.4.54	なし	Further analyses of mortality in oral contraceptive users (Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study)	Lancet 1981-1-541	Layde PM	-	-	-	Lancet 1981:1:541-546	参考資料
5.4.55	なし	Oral contraceptives and cardiovascular disease	N Engl J Med 1981-305-612, 672	Stadel BV	-	-	-	N Engl J Med 1981:305(Parts 1 and 2):612-618 and 672-677	参考資料
5.4.56	なし	Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer	N Engl J Med 2002-346-2025	Marchbanks PA	-	-	-	N Engl J Med 2002:346(26):2025-2032	参考資料
5.4.57	なし	月経痛 3 器質的原因による月経痛の保存療法	臨床産婦人科 2005-59-1016	岩部富夫	-	-	-	臨床産婦人科 2005:59(7):1016-1019	参考資料
5.4.58	なし	月経痛 2 機能性月経痛への対処法 2) ホルモン療法	臨床産婦人科 2005-59-999	福原理恵	-	-	-	臨床産婦人科 2005:59(7):999-1003	参考資料
5.4.59	なし	低用量経口避妊薬使用経験 一月経困難症を訴える女性のQOLの観点からの考察－	産科と婦人科 2003-70-406	金丸みはる	-	-	-	産科と婦人科 2003:70(3):406-411	参考資料
5.4.60	なし	Oral Contraceptives for Dysmenorrhea in Adolescent Girls	Obstet Gynecol 2005-106-97	Davis AR	-	-	-	Obstet Gynecol 2005:106(1):97-104	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.61	なし	子宮内膜症に対する低用量ピルによる周期的投与法の月経痛緩和成績	エンドメトリオーシス研究会会誌 2003-24-75	竹原幹雄	-	-	-	エンドメトリオーシス研究会会誌 2003:24:75-79	参考資料