

ヤーズフレックス配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書

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

**ヤーズフレックス配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	ヤーズフレックス配合錠	有効成分	ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデクス
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	872482
提出年月		平成28年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
血栓症	3	乳癌	4	該当なし	9
		良性及び悪性の肝腫瘍	5		
		子宮頸癌	6		
		高カリウム血症	7		
		器質性疾患の増悪	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下での子宮内膜症に伴う疼痛、月経困難症に対する有効性					10頁

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		11
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査		11
使用成績調査		11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		13

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		14
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査		14
患者向け資材(患者携帯カード、ヤーズフレックス配合錠を処方された方へ)の作成、改訂、配布		14

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 12 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

氏 名 : バイエル薬品株式会社

代表取締役社長 カーステン・ブルン

印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年12月19日	薬効分類	872482
再審査期間	4年	承認番号	22800AMX00728000
国際誕生日	2012年2月28日		
販売名	ヤーズフレックス配合錠		
有効成分	ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデクス		
含量及び剤型	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 を含有する経口剤。		
用法及び用量	1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。 休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。		
効能又は効果	子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備 考			

変更の履歴
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
血栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤の国内臨床試験（子宮内膜症[試験15457]、月経困難症[試験16114]）のうち、子宮内膜症を対象とした試験15457では2例の血栓症が認められた。・本剤と同一成分・同一含量のヤーズ配合錠の市販後に血栓症の発現例が集積され、致死的な転帰をたどった症例も報告されている。・本剤と同様に黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤（EP配合剤）で効能・効果が異なる経口避妊薬（以下OC）では静脈血栓症のリスクがあることが知られており、OCの外国の疫学調査でOCを服用している女性は服用していない女性に比し、静脈血栓症のリスクが3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。また、この疫学調査には本剤に含まれる成分の製剤は含まれていないが、その後行われた本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量が0.030mgの製剤を含む疫学調査や外国での大規模市販後調査（前向きコホート研究：EURAS study及びその追跡研究であるLASS study）及び本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量が0.020mgの製剤を含む外国での大規模市販後調査（前向きコホート研究：INAS-OC）の報告でもOCの静脈血栓症のリスクが報告されている。・本剤の類薬であるOCには動脈血栓症のリスクがあることが知られており、OCを服用している女性はOCを服用していない女性に比べ虚血性脳卒中のリスクは2.99倍、出血性脳卒中のリスクは1.38倍、心筋梗塞は5.01倍との報告がある。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動<ul style="list-style-type: none">・市販直後調査の実施・使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、さらに製造販売後調査にて血栓事象に関する情報を幅広く収集することにより、その発現状況の把握に努める。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、血栓症に関する注意を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・患者向け資材の作成、改訂、配布 <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者携帯カード 2. ヤーズフレックス配合錠を処方された方へ <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し血栓症に対する注意を記載することにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p> <p>血栓症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、安全性の確保を図る。</p> <p>患者携帯カードにより、本剤の服用患者に対し血栓症に関する注意事項を確実に情報提供するとともに、産婦人科以外の医療機関を受診した場合でも本剤に関連した血栓症を念頭においた診察・治療が受けられるような記載を入れ、より一層の安全性の確保を図る。</p> <p>「ヤーズフレックス配合錠を処方された方へ」といった一般的な資材でも血栓症に関する注意喚起を行う。</p>
重要な潜在的リスク	
乳癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>外国で行われた類薬を対象とした疫学調査の結果、類薬を服用している女性で乳癌と診断される可能性は、服用したことのない女性と比較して1.24倍であると報告されている。</p> <p>本剤の国内臨床試験（子宮内膜症[試験15457]、月経困難症[試験16114]）において乳癌は報告されていない。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査の実施 ・使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>本剤使用により、乳癌の発現頻度が高くなる可能性があり、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、さらに製造販売後調査にて乳癌に関する情報を幅広く収集することにより、その発現状況の把握に努める。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、本剤の乳癌に関する注意を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し本剤における乳癌の発症、悪化の可能性について確実に情報提供を行う。また、患者に対し定期検診や乳癌の自己検診などの注意を患者向医薬品ガイドに記載することにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p> <p>乳癌の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>良性及び悪性の肝腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・外国での疫学調査の結果、OCの服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇する（1年以下の服用者を1.0とすると、1～3年の服用で1.3、3～5年の服用で2.5）との報告がある。また、OC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。 ・外国での疫学調査の結果、7年までのOCの服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められなかったが、8年以上の服用者では悪性肝腫瘍の発生率が増加すると報告されている。 <p>本剤の国内臨床試験（子宮内膜症[試験15457]、月経困難症[試験16114]）において良性及び悪性の肝腫瘍は報告されていない。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査の実施 ・使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>本剤使用により、良性及び悪性の肝腫瘍の発現頻度が高くなる可能性があり、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、さらに製造販売後調査にて肝腫瘍に関する情報を幅広く収集することにより、その発現状況の把握に努める。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「その他の注意」の項に、本剤の良性及び悪性の肝腫瘍に関する注意を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し本剤における良性及び悪性の肝腫瘍の発症、悪化の可能性について確実に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。良性及び悪性の肝腫瘍の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、安全性の確保を図る。</p>
子宮頸癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>外国での疫学調査において、OCを服用したことがある女性はOCを服用していない女性と比較すると、子宮頸癌の発症リスクは1.3～2.1倍であると推定されている。ただし、子宮頸癌の発症リスクは、ヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある。</p> <p>本剤の国内臨床試験（子宮内膜症[試験15457]、月経困難症[試験16114]）において子宮頸癌は報告されていない。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査の実施 ・使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>本剤使用により、子宮頸癌の発現頻度が高くなる可能性があり、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、さらに製造販売後調査にて子宮頸癌に関する情報を幅広く収集することにより、その発現状況の把握に努める。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、本剤の子宮頸癌に関する注意を喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し本剤における子宮頸癌の発症、悪化の可能性について確実に情報提供を行う。また、患者に対し定期検診に関する注意を患者向医薬品ガイドに記載することにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p> <p>子宮頸癌の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>高カリウム血症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用により理論的に高カリウム血症になる可能性がある。</p> <p>本剤の国内臨床試験（子宮内膜症[試験15457]、月経困難症[試験16114]）において高カリウム血症に関連する有害事象は認められなかった。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査の実施 ・使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>本剤使用により、高カリウム血症を誘発する可能性があり、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、さらに製造販売後調査にて高カリウム血症に関する情報を幅広く収集することにより、その発現状況の把握に努める。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」の項に高カリウム血症を誘発する可能性がある腎障害について注意を記載し、「併用注意」の項に併用により高カリウム血症を誘発する可能性のある薬剤について記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し本剤による高カリウム血症誘発の可能性やその促進因子である腎障害について確実に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p> <p>高カリウム血症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、患者の安全性の確保を図る。</p>
<p>器質性疾患の増悪</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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、投与中に器質性疾患（子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症等）が増悪する可能性は否定できない。</p> <p>本剤の国内臨床試験（子宮内膜症[試験15457]、月経困難症[試験16114]）における経膈超音波検査（TVUS）により認められた子宮筋腫、子宮腺筋症及び子宮内膜症に関連する出血性卵巣嚢胞などの検討結果から、本剤を投与することによりTVUS所見が悪化する可能性は低く、器質的疾患を悪化させるというエビデンスは得られなかった。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査の実施 ・使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与中に子宮内膜症を含む器質性疾患が増悪する可能性は否定できないため、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、さらに製造販売後調査にて情報を幅広く収集することにより、子宮内膜症を含む器質性疾患患者における安全性状況の把握に努める。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、本剤における器質性疾患の増悪の可能性について記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し本剤投与中に器質性疾患が増悪する可能性について確実に情報提供を行う。また、患者に対し定期検診に関する注意や不正性器出血発現時の注意を患者向医薬品ガイドに記載することにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。器質性疾患増悪の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での子宮内膜症に伴う疼痛、月経困難症に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 子宮内膜症及び月経困難症の患者を対象として、中央登録方式による症例登録を行い、最大2年間の投与時の安全性を検討するとともに、有効性に関する情報も収集する。必要に応じ、患者背景による層別解析を実施する。有効性評価項目は、「月経困難症の程度」、「骨盤痛の程度」、「月経痛を伴う日数」、「出血（月経／性器出血）の程度」、「鎮痛剤の使用状況」、「QOL」等とした。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献報告、製造販売後調査より報告される有害事象例の評価及び報告	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 血栓症、乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、子宮頸癌、高カリウム血症及び器質性疾患の増悪</p> <p>【目的】 本調査は、使用実態下における安全性及び有効性を把握するために、以下の事項を確認し、問題点、疑問点などを把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討するために実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下における未知の副作用 ● 特に、長期投与において、懸念される重篤な副作用及びそれらの発生に関連すると疑われる事象の発生状況 ● 安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因 <p>【実施計画】 実施期間： 調査期間は販売開始から 3 年間、登録期間は 2 年間とする。 目標症例数： 600 例（子宮内膜症 300 例、月経困難症 300 例） 実施方法： 中央登録方式にて実施する。投与継続症例の観察期間は最長 2 年間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 子宮内膜症を対象とした本剤の国内臨床試験において、130 例中 2 例（1.5%）に出血性卵巣嚢胞の新たな発現が認められた。また、本剤と同一成分を有するヤーズ配合錠の製造販売後調査において、不正子宮出血、性器出血が高頻度に認められている（それぞれ 4.0%、1.9%）。これらのことから、1%の発現頻度の事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出するために必要な例数として、調査予定症例数を 300 例とした。</p>

さらに、本剤がヤーズ配合錠とは異なる新規投与方法（投与開始後 24 日目までは出血の有無にかかわらず連続投与。25 日目以降に 3 日間連続で出血が認められた場合、又は、連続投与が 120 日に達した場合は 4 日間休薬。）であることから、月経困難症に対しても同様の 300 例を調査予定症例数とした。これにより、1%の発現頻度の事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出することが可能である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行うため。

最終報告書作成時：本調査の調査票のデータを固定した段階で最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	市販直後調査による情報収集と情報提供
患者向け資材（患者携帯カード、ヤーズフレックス配合錠を処方された方へ）の作成、改訂、配布	
	<p>【安全性検討事項】 血栓症</p> <p>【目的】 本剤の服用患者に対し血栓症に関する注意事項を確実に情報提供し、注意喚起する。患者携帯カードにより、別の医療機関を受診した場合に本剤に関連した血栓症を念頭においた診察・治療が受けられるようにする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 納入時等に適宜 MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる処置】 安全性定期報告及び調査結果が得られた各時点において、血栓症の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	実施前	販売開始8ヵ月後
子宮内膜症及び月経困難症患者における使用成績調査	600例	①安全性定期報告時 ②最終報告書作成時	実施前	①安全性定期報告時 ②調査終了時（全症例データ固定後）

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
子宮内膜症及び月経困難症患者における使用成績調査	600例	①安全性定期報告時 ②最終報告書作成時	実施前	①安全性定期報告時 ②調査終了時（全症例データ固定後）

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始 6 ヶ月後 報告の予定時期：販売開始 8 ヶ月後	実施前
患者向け資材の作成、改訂、配布 ● 患者携帯カード	安全性定期報告提出時	実施前
患者向け資材の作成、改訂、配布 ● ヤーズフレックス配合錠を処方された方 へ	安全性定期報告提出時	実施前