

ヤーズフレックス配合錠 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

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	子宮内膜症.....	2
1.5.3	月経困難症.....	3
1.5.4	EP 配合剤の投与方法.....	3
1.5.5	開発の経緯.....	4
1.5.5.1	品質に関する試験.....	4
1.5.5.2	非臨床試験.....	5
1.5.5.3	臨床試験.....	5
1.5.5.3.1	臨床薬理試験.....	5
1.5.5.3.2	国外第Ⅲ相臨床試験.....	5
1.5.5.3.3	国内第Ⅲ相臨床試験.....	6
1.5.5.3.4	長期安全性の評価.....	7
1.5.6	本剤の特徴及び有用性.....	7
1.5.7	医薬品製造販売承認申請.....	9
1.5.8	その他の効能・効果に関する臨床開発状況.....	9
1.5.9	参考文献.....	11

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

ドロスピレノン (DRSP) は、Schering 社〔現 Bayer 社〕によって発見、合成された 17α -スピロラクトン誘導体であり、プロゲステロン作用、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、天然のプロゲステロンと類似した薬理学的性質を有する。エチニルエストラジオール (EE) は国内外で広く使用されているエストロゲン・プロゲステン (EP) 配合剤の卵胞ホルモン成分である。BAY 86-5300 (以下、本剤) は、DRSP 3mg と EE 0.020mg をエチニルエストラジオール ベータデクスとして含有する経口配合剤である。本剤とは異なり、実薬錠 24 錠とプラセボ錠 4 錠からなる 28 錠シートの製剤であるヤーズ®配合錠は、2010 年 7 月に月経困難症を効能・効果として承認されている。

低用量経口避妊薬を含む EP 配合剤は、卵胞成熟抑制、排卵抑制及び子宮内膜増殖抑制を作用機序とし、避妊、月経困難症、月経周期異常、機能性子宮出血、過多月経などの月経関連疾患又は症状、並びに子宮内膜症の症状を改善する^{1,2)}。

DRSP 及び EE ベータデクスの化学構造式を図 1.5- 1 に示す。

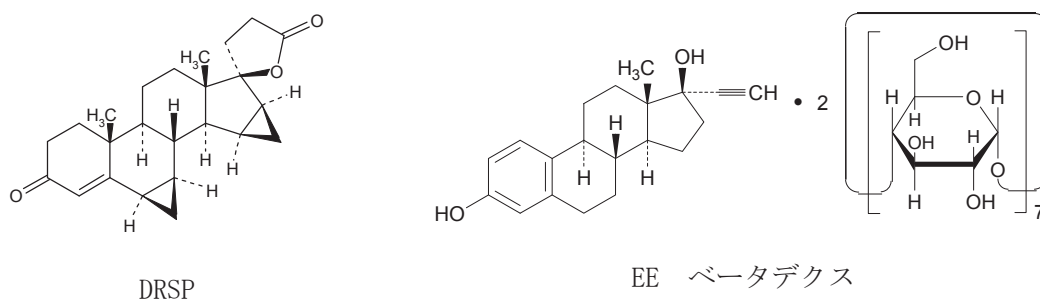


図 1.5- 1 DRSP 及び EE ベータデクスの化学構造式

1.5.2 子宮内膜症

参照項目：2.5.1.3.1

子宮内膜症とは、子宮内膜あるいはその類似組織が子宮外に異所性に存在する場合をいい³⁾、主な症状は、月経痛、月経時以外の下腹部痛、腰痛、性交痛などの疼痛である⁴⁾。子宮内膜症の罹患率は、欧米のデータでは、生殖年齢の女性で 10～15%であり、骨盤痛や不妊を経験した女性では 35～50%に上ると報告されている⁵⁾。国内における調査研究では、生殖年齢の 9.4%、約 260 万人が有症状の子宮内膜症に罹患していると推定されている⁶⁾。子宮内膜症による疼痛や妊孕性の低下は著しく生活の質 (QOL) の低下を招き、社会的影響や経済的損失も少なくない。

子宮内膜症の診断には、自覚所見、内診所見と直腸診所見、血液生化学検査、画像診断及び腹腔鏡検査が用いられる。子宮内膜症の確定診断は、腹腔鏡ないし開腹術による病変の直接視認によるとされる⁷⁾。日常診療においてはこれらの侵襲性の高い確定診断法の適用が困難な場合が多いため、自覚症状、診察及び検査所見から総合的に診断された場合は「臨床子宮内膜症」として取り扱う⁸⁾。子宮内膜症取扱い規約⁹⁾にも、「日常臨床上で臨床症状に加えて、内診・直腸診、

画像診断（超音波診断法及び MRI 検査）、血液生化学検査（CA125 値）などにより（臨床的）内膜症と診断され、薬物療法が選択されている」と記載されている。

子宮内膜症の治療方法は、手術療法と薬物療法に大別される。手術療法は、チョコレート嚢胞の摘出、骨盤痛の寛解、不妊症に対する妊孕性の向上などを目的として行われる¹⁰⁾。薬物療法は、主に子宮内膜症に伴う諸症状、特に月経痛や性交痛をはじめとする疼痛の改善を目的として使用され、手術の効果を高めるための術前投与、あるいは子宮内膜症の再発に対して病巣の進行を遅らせる目的で使用されることもある。対症療法としては、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が代表的であり、内分泌療法としては、低用量経口避妊薬を含む EP 配合剤、ジエノゲスト、ダナゾール、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストなどが選択肢となる。「低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン」の中で、経口避妊薬及び低用量 EP 配合剤は子宮内膜症性疼痛を軽減することが記載されている¹¹⁾。

1.5.3 月経困難症

参照項目：2.5.1.3.1

月経困難症は「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義される¹²⁾。月経の開始に伴って激しい下腹部痛、腰痛などのいわゆる月経痛を主とする局所症状を呈し、腹部膨満感、嘔気、頭痛などの随伴症状を訴える場合もある。厚生労働科学研究の調査¹³⁾によると、月経困難症の症状に対して何らかの医学的介入が必要な女性は全体の3分の1に達し、全体の約4分の1が過去半年間において、月経に関連する疾患や症状により労働や学業に携わる時間を減らし、休まざるを得ない状況にあったとされている。月経随伴症状が家事・労働・学業及び女性の QOL に及ぼす影響は大きい。月経困難症は、症状に基づいて診断され、器質的疾患を伴わない機能性月経困難症と、器質的病変に基づく器質性月経困難症に大別される¹⁴⁾。機能性月経困難症は、初経後2～3年から始まり、10代の終わりから20代前半の分娩経験のない患者に多くみられる。症状は月経の初日及び2日目頃の出血が多いときに強く、痛みの性質は痙攣性、周期性で、原因はホルモンレベルの変動により引き起こされるプロスタグランジンの産生過剰による子宮平滑筋の過収縮と、それに伴う低酸素状態及び末梢神経の刺激であるとされている¹⁵⁾。一方、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より多くみられる¹⁴⁾。子宮内膜症、子宮筋腫などの器質的疾患に伴い、月経4～5日前から月経後まで持続性の鈍痛が続くことが多い。しかし、器質的疾患の病巣の大きさと疼痛の強さは必ずしも関連せず、月経困難症の症状と器質的疾患の因果関係が必ずしも特定できない場合もある。産婦人科診療ガイドライン¹⁶⁾では、低用量 EP 配合剤は、NSAIDs と共に、機能性月経困難症治療の第一選択肢とされている。既承認の低用量 EP 配合剤の用法は、いずれも28日間周期処方である。

1.5.4 EP 配合剤の投与方法

参照項目：2.5.1.3.2

EP 配合剤の投与方法として、これまでに以下の処方が検討されてきた。

- ・ 28日間周期処方： 28日を1周期とする処方（21日間実薬投与+7日間休薬、又は24日間実薬投与+4日間休薬）
- ・ 連続投与方法： 28日間周期処方の休薬期間をおかずに、連続して実薬を投与する処方
- ・ 延長周期処方： 28日間以上〔例えば、91日（84日間実薬投与+7日間休薬）〕に延長した期間を1サイクルとして固定した処方

- ・フレキシブル処方：124日（最長120日実薬投与＋休薬4日）を1サイクルとするが、連続投与開始後25～120日の間は出血の状態により休薬し、1サイクル当たりの日数を固定しない処方
- ・フレキシブル S&G (Stop and Go) 処方：124日（最長120日実薬投与＋休薬4日）を1サイクルとするが、連続投与開始後25～120日の間は出血の状態又は患者の意思により休薬し、1サイクル当たりの日数を固定しない処方

EP 配合剤の用法として最も一般的な28日間周期処方、自然の月経周期を模したものであり、必ずしも科学的、医学的な裏付けがあるものではない^{17, 18, 19)}。延長周期処方は、28日間周期処方に比べてより確実な卵巣機能抑制が期待され^{20, 21)}、月経に伴う諸症状の改善にも、より確実な効果が期待できる。また、EP 配合剤使用時に起こるホルモンの消退に起因する諸症状は、休薬期間中に多く²²⁾、子宮内膜症の諸症状と重複するものが多い。

経口避妊薬の延長周期処方は、月経出血の低減あるいは出血時期の延長など、使用者の利便性向上の観点から使用されることがある。これに加え、ドイツでは未承認であるものの、月経困難症、過多月経、子宮内膜症及び月経前不快気分障害などの治療を目的として、ほとんどの産婦人科医がEP 配合剤の延長周期処方を使用している²³⁾。また、米国では延長周期処方による経口避妊薬が2003年以降、4製剤が承認されており、米国の専門医の間では既に日常診療における確立された処方とされている²⁴⁾。

EP 配合剤の延長周期処方では、実薬投与期間中に予期しない出血／点状出血が高頻度で、かつ個人個人異なる時期に発現することから、出血／点状出血の発現の管理は容易でない。一方、フレキシブル処方では、延長周期処方同様に休薬による消退出血の頻度を低減することが可能となることに加え、実薬投与中の出血／点状出血の発現時に休薬の時期を一致させることにより、出血／点状出血の管理が容易になると考えられる。子宮内膜症及び月経困難症の主な自覚症状である疼痛の程度は、月経（消退出血）時に高い。このため、フレキシブル処方を用いて消退出血の頻度を低減することにより、28日間周期処方に比べ、患者の全体的な負担を軽減することができると考えられる。

国内においては、子宮内膜症に低用量EP 配合剤の連続投与を試みたいいくつかの学会報告はあるものの^{25, 26)}、EP 配合剤の延長周期処方やフレキシブル処方は、避妊を適応としても、子宮内膜症などの治療を目的としても、承認されていない。本剤のフレキシブル処方は、子宮内膜症及び月経困難症の薬物治療に新たな選択肢を提供すると共に、現行治療法におけるアンメットメディカルニーズを満たすことができると考え、国内開発に着手した。

1.5.5 開発の経緯

開発の経緯図を図1.5-2に示す。

1.5.5.1 品質に関する試験

参照項目：2.3.S (DRSP)、2.3.S (EE)、2.3.P

本剤は、既承認のヤーズ配合錠〔淡赤色フィルムコーティング錠（24錠）及び白色フィルムコーティング錠（4錠）の2種類の錠剤をPTP包装した製剤〕の淡赤色フィルムコーティング錠と同じ処方成分及び製造方法により製造され、同一の規格及び試験方法により管理されている。また、本剤の包装形態は、ヤーズ配合錠と同一の包装資材を用いたPTP包装である。本剤が実薬

錠のみの製剤であるのに対し、ヤーズ配合錠は実薬錠とプラセボ錠である白色フィルムコーティング錠を一つの PTP シートに包装した製剤であり、両剤は包装工程のみが異なる。よって、品質に関して、新たに試験は実施しなかった。

1.5.5.2 非臨床試験

DRSP 及び EE の薬理作用及び薬物動態に関する試験成績は、ヤーズ配合錠の申請資料（以下、YAZ 28-CTD）として提出済みであり、当該承認申請に対する開発において、追加の非臨床試験は実施しなかった。

1.5.5.3 臨床試験

1.5.5.3.1 臨床薬理試験

参照項目：2.5.3

DRSP 及び EE の臨床薬理に関する検討は、ヤーズ配合錠の医薬品製造販売承認申請時に実施され、薬理的及び薬物動態学的プロファイルは既に明らかにされている。ヤーズ配合錠の承認後実施したケトコナゾールとの薬物相互作用試験（試験 16245）では、臨床的に問題となる CYP3A4 の阻害は認められなかった。

本剤 28 日間周期処方（24 日間実薬投与+4 日間プラセボ錠投与）とフレキシブル処方及び延長周期処方（120 日間実薬投与+4 日間休薬）における DRSP 及び EE の定常状態での薬物動態は、国外第Ⅲ相試験（試験 308683）において、母集団薬物動態解析により検討された。その結果、DRSP 及び EE の定常状態での薬物動態は投与期間に依存した臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、各処方群において DRSP 及び EE の曝露量に差異はみられなかったことから、処方の違いは DRSP 及び EE の定常状態での薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。ヤーズ配合錠で既に実施された日本人及び白人女性での民族差の検討の結果（YAZ 28-CTD 2.5.3.1.1 及び 2.5.3.2.3.2 参照）も踏まえ、上述の第Ⅲ相試験（試験 308683）で得られた本剤の薬物動態に関する知見は、日本人女性にも外挿可能であると推測された。

1.5.5.3.2 国外第Ⅲ相臨床試験

参照項目：2.5.1.4.1

Bayer 社は本剤の処方に関する検討を行い、28 日間周期処方、フレキシブル処方及び延長周期処方を検討した国外第Ⅲ相臨床試験 3 試験（試験 308683、試験 311642、試験 310822）を実施した。健康成人女性を対象に避妊効果を確認した試験 308683 及び試験 311642 では、延長周期処方及び 28 日間周期処方に比べてフレキシブル処方で出血日数の減少が認められた。さらに、月経困難症患者を対象とした試験 310882 では、28 日間周期処方に比べてフレキシブル処方で月経困難症の疼痛を認めた日数の減少が示された。また、安全性においては、28 日間周期処方と比べてフレキシブル処方で大きな問題は認められなかった。

1.5.5.3.3 国内第Ⅲ相臨床試験

参照項目：2.5.1.5

上述の国外第Ⅲ相試験の結果に基づき、フレキシブル処方を用いて、子宮内膜症患者及び月経困難症患者を対象とする国内第Ⅲ相試験を実施することを計画した。試験の実施に先立ち、子宮内膜症及び月経困難症に関する医薬品 [] 相談をそれぞれ [] 年 [] 月 [] 日 ([]) 及び [] 年 [] 月 [] 日 ([]) に実施した。その結果、 [] 本剤フレキシブル処方を用い、子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験 (試験 15457) を 2012 年 10 月から、月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験 (試験 16114) を 2013 年 7 月から開始した。

当初、 []

[] 評価することとしていた。しかし、 [] 長期安全性評価に必要な症例数を確保し、かつ月経困難症患者における長期安全性データも収集するため、試験 16114 において本剤フレキシブル処方群のみ長期投与期を追加する治験実施計画書の改訂を行い、長期安全性は試験 16114 の安全性データを合わせて評価することとした。

1.5.5.3.3.1 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験 (試験 15457)

参照項目：2.5.4、2.5.5、2.7.4.2

本試験は、子宮内膜症患者 312 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、及び非盲検、実薬 (ジェノゲスト) 対照、並行群間比較試験 (24 週間の比較試験期)、並びにそれに続く 28 週間の非盲検、実薬 (ジェノゲスト) 対照、長期継続投与試験である。本試験の主目的は、主要評価項目であるベースライン観察期から比較試験期 17~24 週間までの「最も高度な骨盤痛 (下腹部痛・腰痛)」の変化について、プラセボに対する優越性を検証することであった。また、有効性に関する多面的な評価を行うため、副次的評価項目として、子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目、婦人科的検査に関する項目、生理活性に関する項目及び QOL に関する項目等についても評価を行った。

主要評価項目である「最も高度な骨盤痛 (下腹部痛・腰痛)」の変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤フレキシブル処方群 -36.6±23.9mm、プラセボ群 -10.7±18.0mm であった。変化量の群間差は -26.3mm (95%信頼区間：-31.6~-20.9mm) であり、本剤フレキシブル処方群のプラセボ群に対する優越性が示された ($p < 0.0001$)。また、副次的評価項目においても、本剤フレキシブル処方は子宮内膜症に伴う多岐にわたる疼痛や、婦人科的検査での子宮内膜症所見を改善することが示された。

比較試験期 (24 週間) における治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) (発現割合 5.0%以上) は、性器出血 (21.5%)、プラスミノゲン増加 (10.8%)、悪心 (10.0%)、不正子宮出血 (7.7%)、頭痛 (6.2%) であった。長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期においても、治験薬と関連のある TEAE は比較試験期 (24 週間) と比べて大きな違いは無く、発現割合の大きな変化も無かった。本剤フレキシブル処方群で報告された事象は、既存の EP 配合剤で知られている事象と同様であり、安全性上の新たな問題点は認められなかった。また、本剤フレキシブル処方は投与初期の出血/点状出血の日数がジェノゲスト群に比べて少ないことが示された。

1.5.5.3.3.2 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

参照項目：2.5.4、2.5.5、2.7.4.2

本試験は、月経困難症患者 216 例を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（24 週間の治療期）、並びにそれに続く 28 週間の長期投与試験（本剤フレキシブル処方群のみ）である。本試験の主目的は、140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数を主要評価項目として、本剤フレキシブル処方の本剤 28 日間周期処方に対する優越性を検証することであった。また、月経困難症の症状緩和に関する項目（月経困難症スコアの変化及び VAS 値の変化）などを副次的評価項目として検討した。

主要評価項目の 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（平均値±標準偏差）は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 11.9±9.4 日及び 15.3±11.8 日であった。群間差は-3.4 日（95%信頼区間：-6.5～-0.3 日）であり、本剤フレキシブル処方群の本剤 28 日間周期処方群に対する優越性が示された（ $p=0.0300$ ）。また、本剤フレキシブル処方の月経困難症スコアの変化及び VAS 値の変化量は、本剤 28 日間処方と同程度であることが示された。

治療期（24 週間）における治験薬と関連のある TEAE（発現割合 5.0%以上）は、性器出血（35.2%）、プラスミノゲン増加（20.0%）、不正子宮出血（11.4%）、悪心（9.5%）、頭痛（8.6%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加（7.6%）、フィブリン D ダイマー増加（6.7%）であった。長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期においても、治験薬と関連のある TEAE は治療期（24 週間）と比べて大きな違いは無く、発現割合の大きな変化も無かった。本剤フレキシブル処方群で報告された事象は、既存の EP 配合剤で知られている事象と同様であり、安全性上の新たな問題点は認められなかった。

1.5.5.3.4 長期安全性の評価

参照項目：2.5.5

試験 15457 及び試験 16114 の本剤フレキシブル処方群での併合解析結果から、2 試験間で治験薬と関連のある TEAE の種類及び発現割合に大きな差はなく、TEAE の発現に疾患の影響は認められなかった。治験薬と関連のある主な TEAE（発現割合 5.0%以上）は、52 週までは性器出血（30.2%）、プラスミノゲン増加（20.9%）、不正子宮出血（11.9%）、悪心（10.6%）、頭痛（9.4%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加（6.8%）、フィブリン D ダイマー増加（5.1%）であり、24 週間までの傾向と大きな違いはなかった。

以上、2 試験（試験 15457 及び試験 16114）において、子宮内膜症に伴う疼痛の緩和及び月経困難症に対して本剤フレキシブル処方の有効性が示され、安全性上の新たな問題点は認められなかった。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤フレキシブル処方を用いて実施された臨床試験の結果から、以下に示す特徴が確認された。

- 子宮内膜症患者において、子宮内膜症に伴う様々な疼痛を改善する
 - 試験 15457 において、主要評価項目及び 9 項目の副次評価項目で疼痛を多面的に評価した結果、本剤フレキシブル処方の子宮内膜症に伴う疼痛に対する幅広い緩和効果が示された。52 週間の長期投与においても、治療効果の減弱はみられなかった。
- 月経困難症患者において、既存の 28 日間周期処方製剤に比べて月経痛を伴う日数を減少させ、28 日間周期処方製剤と同程度に月経困難症の症状を緩和する
 - 試験 16114 において、月経痛を伴う日数は、28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で有意に減少することが示された。また、本剤フレキシブル処方の症状の緩和効果は 28 日間周期処方に匹敵した。
- 子宮内膜症患者及び月経困難症患者の QOL を改善する
 - 試験 15457 において、本剤フレキシブル処方はプラセボ群に比べて日常活動及び睡眠に対する障害の程度を改善した。また、臨床的全般満足度が「著しく満足」又は「大変満足」であった被験者の割合が、プラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で高いことが示された。
 - 試験 16114 において、鎮痛薬の使用及び月経痛により日常活動に支障のあった日数、並びに臨床的全般満足度では、本剤 28 日間周期処方とほぼ同等の評価結果が得られ、本剤フレキシブル処方による QOL の改善が示された。
- 投与 25 日以降に出血（点状出血を含む）が 3 日間連続で認められた場合には 4 日間休薬する本剤フレキシブル処方の出血パターンはジェノゲストに比べて特に投与開始初期に良好で、既存の 28 日間周期処方と同様、許容できる範囲内であり、出血／点状出血の発現の管理が容易になる
 - 試験 15457 において、本剤フレキシブル処方は特に投与開始初期の出血／点状出血の日数がジェノゲストに比べて少なかった。試験 16114 においては、一定期間あたりの出血の日数は、28 日間周期処方群に比べてフレキシブル処方群で少なかった。
 - 試験 310882 において、一定期間あたりの出血／点状出血の日数は、28 日間周期処方群に比べてフレキシブル処方群で少なかった。
 - 試験 308683 及び試験 311642 では、フレキシブル処方での出血／点状出血の日数は、28 日間周期処方及び延長周期処方に比べて少なかった。
- 本剤フレキシブル処方は、既存の EP 配合剤と同様の安全性プロファイルを有する
 - 試験 15457 及び試験 16114 において、安全性プロファイルはこれまで EP 配合剤で知られているものと同様であり、長期投与によるリスクの増加は認められなかった。

以上の特徴から、本剤フレキシブル処方は、子宮内膜症患者に対する幅広い疼痛緩和効果を有し、月経困難症患者に対する第一選択肢である既承認の低用量 EP 配合剤と同等の症状緩和効果に加え、従来の 28 日間周期処方に比べ月経痛の頻度の低減が可能と考える。また、本剤フレキシブル処方は既存の 28 日間周期処方と同様、長期投与が可能なこと及び出血の管理が容易であることから、子宮内膜症患者及び月経困難症患者の QOL を改善し、長期の疼痛管理の新たな選択肢になり得ると考える。

1.5.7 医薬品製造販売承認申請

これらの臨床試験成績により、子宮内膜症患者及び月経困難症患者において本剤の臨床的有用性が確認されたことから、表 1.5- 1 に示す申請区分、販売名、一般名、効能・効果及び用法・用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5- 1 承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品：新効能医薬品、新用量医薬品、剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
販売名	フレキシール配合錠
一般名	ドロスピレノン（JAN）、エチニルエストラジオール ベータデクス（JAN）
効能・効果	子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症
用法・用量	1日1錠を連続経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に原則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。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。

1.5.8 その他の効能・効果に関する臨床開発状況

本剤のフレキシブル処方は、「避妊」、「避妊を望む女性における中等度尋常性ざ瘡の治療」、「避妊を望む女性における月経前不快気分障害の症状の治療」並びに「避妊を望む女性における月経困難症の治療」を効能・効果として、オーストラリア、ドイツ及びコロンビアなど現在17カ国で承認されている（1.6参照）。

国内において、避妊、尋常性ざ瘡及び月経前不快気分障害を対象とした開発は行っていない。

試験		
項目	実施	試験番号
臨床試験	第 I 相 臨床薬理試験	国外 16245
	第 III 相	国内 15457
		国内 16114
		国外 310882
		国外 308683
		国外 311642
		国外 14701

評価資料： ----- 参考資料： -----

図 1.5- 2 開発の経緯図

1.5.9 参考文献

- 1) 低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン，日本産科婦人科学会編 2015年度版:31-40
- 2) 今日の治療薬 2015, 南江堂:386-387
- 3) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版, 日本産科婦人科学会編 2013:214 (5.4.1に添付)
- 4) 子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:1-2 (5.4.2に添付)
- 5) Treloar SA et al., Am J Obstet Gynecol. 2010:202:534. e1-e6 (5.4.3に添付)
- 6) 百枝幹雄, 産科と婦人科 2005 : 72(3)294-301 (5.4.4に添付)
- 7) 小畑孝四郎, 産科と婦人科 2005 : 72(3):302-309 (5.4.5に添付)
- 8) 谷口文紀ら, 産婦人科治療 2011:102(3):221-228 (5.4.6に添付)
- 9) 子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:15-16 (5.4.7に添付)
- 10) 松本貴ら, 産科と婦人科 2008:75(1):62-71 (5.4.8に添付)
- 11) 低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン (2015年度版) 日本産科婦人科学会 2015:40 (5.4.11に添付)
- 12) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版, 日本産科婦人科学会編 2013:175 (5.4.13に添付)
- 13) 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 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 2001:503-550 (5.4.15に添付)
- 14) 岩佐弘一ら, 臨床婦人科産科 2005:59(7):990-993 (5.4.14に添付)
- 15) 南佐和子, 臨床婦人科産科 2005:59(7):994-997 (5.4.17に添付)
- 16) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2014, 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修 113-114 (5.4.18に添付)
- 17) Kaunitz AM et al., Contraception 2000:62:277-284 (5.4.19に添付)
- 18) Thomas SL et al., Lancet 2000:355:922-924 (5.4.20に添付)
- 19) Vercellini P et al., Fertil Steril 2003:80(3):560-563 (5.4.21に添付)

- 20) Sulak PJ, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22(2):355-374 (5.4.26 に添付)
- 21) Birtch RL et al., Contraception 2006;73:235-243 (5.4.27 に添付)
- 22) Sulak PJ et al., Obstet Gynecol 2000;95(2):261-266 (5.4.28 に添付)
- 23) Wiegratz I et al., Contraception 2004;69:37-42 (5.4.29 に添付)
- 24) Sulak PJ et al., Contraception 2006;73:41-45 (5.4.30 に添付)
- 25) 黒田恵司ら, エンドメトリオーシス研究会誌 2007:137-143 (5.4.32 に添付)
- 26) 北麻里子ら, 日エンドメトリオーシス会誌 2010:31:225-227 (5.4.33 に添付)

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

2012年2月28日にオーストラリアで「避妊」及び「避妊を望む女性における中等度尋常性ざ瘡の治療」に対する最初の承認を取得して以降、現在承認を得ている国は、欧州各国を含む17カ国である。これらの国においては、「避妊」の他、「避妊を望む女性における中等度尋常性ざ瘡の治療」、「避妊を望む女性における月経前不快気分障害の症状の治療」、「避妊を望む女性における月経困難症の治療」の適応で承認されている（表 1.6.1-1）。現在、オーストラリア、ドイツ、コロンビア、チリ及びロシアの5カ国で販売されている。

表 1.6.1-1 承認国一覧（2016年7月31日時点）

国名	効能・効果*	承認日
オーストラリア	避妊、尋常性ざ瘡	2012年2月28日
ブルガリア	避妊	2012年12月3日
オランダ	避妊	2012年12月13日
ドイツ	避妊	2013年2月1日
ポルトガル	避妊	2013年5月13日
ニュージーランド	避妊、尋常性ざ瘡、月経前不快気分障害	2013年8月29日
チリ	避妊、尋常性ざ瘡	2013年9月3日
コロンビア	避妊、尋常性ざ瘡、月経前不快気分障害、 月経困難症	2014年11月13日
ボリビア	避妊、尋常性ざ瘡、月経前不快気分障害	2014年12月4日
タイ	避妊、尋常性ざ瘡、月経前不快気分障害	2015年3月31日
パラグアイ	避妊、尋常性ざ瘡、月経前不快気分障害	2015年4月15日
アルゼンチン	避妊、尋常性ざ瘡、月経前不快気分障害	2015年5月4日
グアテマラ	避妊	2015年5月19日
コスタリカ	避妊	2015年6月18日
ロシア	避妊、尋常性ざ瘡、月経前不快気分障害	2015年9月22日
メキシコ	避妊	2015年12月9日
ホンジュラス	避妊	2016年3月1日

*：避妊を希望する女性における適応

1.6.2 主たる使用国での添付文書

オーストラリア添付文書 (PRODUCT INFORMATION) 及びドイツ製品概要 (FACHINFORMATION) の原文及び翻訳、並びに企業中核データシート (CCDS) 原文を添付する。

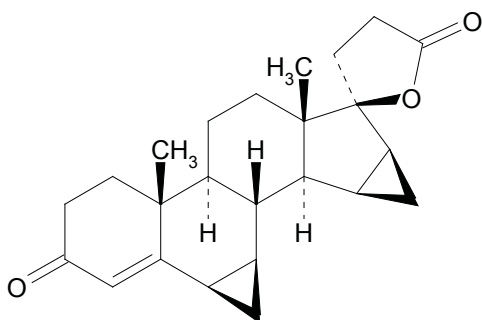
PRODUCT INFORMATION

YAZ® FLEX

NAME OF THE MEDICINE

YAZ Flex is a combined oral contraceptive (COC) tablet containing the synthetic progestogen, drospirenone and the synthetic oestrogen, ethinyloestradiol (as betadex clathrate).

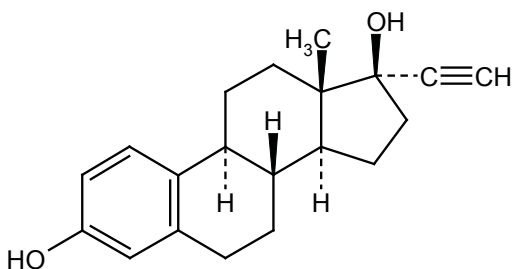
The chemical name for drospirenone is 6 β , 7 β , 15 β , 16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone and has the following structural formula:



Chemical formula: C₂₄ H₃₀ O₃
Molecular weight: 366.50
CAS No: 67392-87-4

Ethinyloestradiol betadex-clathrate is an inclusion complex of the compendially described substances ethinyloestradiol and betadex and when dissolved in water it dissociates into the active moiety ethinyloestradiol and the ligand betadex.

The chemical name for ethinyloestradiol is 19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3, 17 β -diol and has the following structural formula:



Chemical Formula: C₂₀ H₂₄ O₂
Molecular Weight: 296.41
CAS No: 57-63-6

DESCRIPTION

Drospirenone is a white to off-white crystalline powder. It is freely soluble in methylene chloride, soluble in acetone, methanol, sparingly soluble in ethyl acetate and ethanol 96% (v/v) and practically insoluble in hexane and water.

Ethinyloestradiol is a white to creamy white, odourless, crystalline powder. It is insoluble in water and soluble in alcohol, chloroform, ether, vegetable oils, and aqueous solutions of alkali hydroxides.

Each YAZ Flex tablet contains drospirenone 3 mg and ethinyloestradiol (as betadex clathrate) 20 µg and the excipients: lactose, maize starch, magnesium stearate, hypromellose, purified talc, titanium dioxide and iron oxide red.

PHARMACOLOGY

Pharmacodynamic properties

The contraceptive effect of combined oral contraceptives 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 cervical secretion. As well as protection against pregnancy, combined oral contraceptives have several positive properties which, next to the negative properties (see PRECAUTIONS, ADVERSE EFFECTS), can be useful in deciding on the method of birth control. The cycle is more regular and the menstruation is often less painful and bleeding is lighter. The latter may result in a decrease in the occurrence of iron deficiency.

Drospirenone has antimineralocorticoid activity, counteracting oestrogen-related sodium retention. In combination with ethinyloestradiol, drospirenone displays a favourable lipid profile with an increase in high density lipoprotein (HDL). Drospirenone exerts antiandrogenic activity. Drospirenone does not counteract the ethinyloestradiol-related sex hormone binding globulin (SHBG) increase which is useful for binding and inactivating the endogenous androgens.

Drospirenone is devoid of any androgenic, oestrogenic, glucocorticoid, and antiglucocorticoid activity. This, in combination with the antimineralocorticoid and antiandrogenic properties, gives drospirenone a biochemical and pharmacological profile closely resembling the natural hormone progesterone. Apart from this, with the higher-dosed Combined Oral Contraceptives (COCs) (50 µg ethinyloestradiol), there is evidence of a reduced risk of fibrocystic tumours of the breasts, ovarian cysts, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and endometrial and ovarian cancer. Whether this also applies to lower-dosed combined oral contraceptives such as YAZ Flex remains to be confirmed.

The flexible extended-cycle oral contraceptive regimen of YAZ Flex may reduce bleeding associated problems such as dysmenorrhoea, headache and breast tenderness.

Pharmacokinetics

- **Drospirenone**

Absorption

Orally administered drospirenone is rapidly and almost completely absorbed. Maximum concentrations of the drug in serum of about 35 ng/mL are reached at about 1-2 h after single ingestion. Bioavailability is between 76 and 85%. The intake of food had no influence on the extent of absorption but the maximum concentration was reduced as compared to drug intake on an empty stomach.

Distribution

After oral administration, serum drospirenone levels decrease in two phases which are characterised by half-lives of 1.6 ± 0.7 h and 27.0 ± 7.5 h, respectively. Drospirenone is bound to serum albumin and does not bind to SHBG or corticoid binding globulin (CBG). Only 3 - 5% of the total serum drug concentrations are present as free steroid. The

ethinyloestradiol-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 metabolised 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, formed by reduction and subsequent sulfation. Drospirenone is also subject to oxidative metabolism catalysed 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 40 h.

Steady-State Conditions

During a treatment cycle, maximum steady-state concentrations of drospirenone in serum of about 60 ng/mL are reached between day 7 and day 14 of treatment. Serum drospirenone levels accumulated by a factor of about 2 to 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 (CL_{cr}, > 80mL/min). 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 well tolerated by all groups. Drospirenone treatment did not show any clinically significant effect on serum potassium concentration.

Effect of hepatic impairment

In women with moderate impairment of hepatic function (Child-Pugh B), mean serum drospirenone concentration-time profiles were comparable to those of women with normal hepatic function during the absorption/distribution phases with similar C_{max} values. The mean terminal half-life of drospirenone for the volunteers with moderate hepatic impairment was 1.8 times greater than for the volunteers with normal hepatic function.

About 50% decrease in apparent oral clearance (CL/F) was seen 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 compared to normal volunteers did not translate into any apparent difference in terms of serum potassium concentrations between the two groups of volunteers. Even in the presence of diabetes and concomitant treatment with spironolactone (2 factors that can predispose a patient to hyperkalaemia) 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

The impact of ethnic factors on the pharmacokinetics of drospirenone and ethinyloestradiol was studied after single and repeated daily oral administration to young healthy Caucasian and Japanese women. The results showed that ethnic differences between Japanese and Caucasian women had no clinically relevant influence on the pharmacokinetics of drospirenone and ethinyloestradiol.

- **Ethinyloestradiol**

Absorption

Orally administered ethinyloestradiol is absorbed rapidly and completely. Peak serum concentrations of about 88 to 100 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 had a variable effect. The maximum concentration was reduced in all subjects and the bioavailability of ethinyloestradiol was reduced in about 25% of the investigated subjects.

Distribution

Serum ethinyloestradiol levels decrease in two phases, the terminal disposition phase is characterised by a half-life of approximately 24 hours. Ethinyloestradiol 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 5L/kg was determined.

Metabolism

Ethinyloestradiol is subject to presystemic conjugation in both small bowel mucosa and the liver. Ethinyloestradiol is primarily metabolised 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 ethinyloestradiol is approximately 5 mL/min/kg.

Elimination

Ethinyloestradiol is not excreted in unchanged form to any significant extent. The metabolites of ethinyloestradiol 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 ethinyloestradiol accumulate by a factor of about 1.4 to 2.1.

CLINICAL TRIALS

YAZ Flex is a flexible, extended-cycle oral contraceptive based on the conventional COC YAZ. YAZ contains 24 hormone tablets and 4 placebo tablets. The contraceptive and therapeutic effects for YAZ also apply to YAZ Flex as both formulations are identical with respect to the hormone tablet.

Contraception

The contraceptive efficacy and safety of YAZ Flex was examined in two multi-centre open trials evaluating the YAZ Flex regimen. The contraceptive reliability was analysed using two different methods, the Pearl Index (PI) and a life table analysis.

The first pivotal study A40196 was a randomised, parallel group study to evaluate the bleeding pattern, contraceptive efficacy and safety of the YAZ Flex regimens (YAZ Flex, YAZ extend and YAZ) in 1067 women between the ages of 18 to 35 years. This study was conducted in Europe and Canada. YAZ Flex (Group A) women were advised to schedule their withdrawal bleeding between days 25 and 120 of the intake cycle when intracyclic bleeding occurs. The YAZ extend (Group B) dosage regimen consisted of 120 active cycle taken without interruption, irrespective of the occurrence of (unintended) bleeding episodes. The YAZ (Group C) took 24 active tablets followed by 4 placebo tablets. This was a two year study: Year 1 comprised the randomised parallel group treatment and Year 2 was an extension period during which all subjects who continued, received YAZ Flex. The Pearl Index (PI) was calculated on the YAZ Flex group in both Year 1 and Year 2, totalling 1268 woman-years (WY) of exposure. The PI_U (unadjusted PI) was 0.63 with an upper two sided 95% confidence interval of 1.24 based on 8 pregnancies. The PI_A (adjusted PI) was 0.59 with an upper two sided 95% confidence interval of 1.22.

The probability of pregnancy was calculated using the Kaplan Meier estimator. The Kaplan-Meier estimator after one year of treatment with YAZ Flex was 1.42%, the probability of contraceptive protection was 98.58% with a 95% CI of (0.9709; 0.9931).

The number of bleeding and spotting days within the first year of treatment for the YAZ Flex regimen was 41.0 days versus 65.8 days for the YAZ group. The difference was statistically significant ($p < 0.0001$). When compared against the YAZ extend group, the YAZ Flex group had less bleeding days on average, 41 compared with 60.9 (67%). Table 1 displays the number and proportion of bleeding or spotting days during one year of treatment- FAS.

Table 1: Number and proportion of bleeding or spotting days during one year of treatment- FAS.

Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Days of bleeding including spotting								
A: YAZ Flex	640	41.0	29.07	2	20.0	34.0	56.0	219
B: YAZ extend	209	60.9	51.13	1	21.0	45.0	89.0	298
C: YAZ 24+4	215	65.8	26.95	5	51.0	68.0	78.0	161
Proportion of bleeding and spotting days								
A: YAZ Flex	640	13.34	11.11	0.5	6.45	10.62	17.34	100.0
B: YAZ extend	209	23.06	20.71	0.3	8.06	16.40	33.09	100.0
C: YAZ 24+4	215	20.36	9.76	3.0	15.32	19.09	22.85	100.0

The mean length of withdrawal bleeding over the first two extended cycles by comparison with the monthly cycles of the YAZ subjects was longer in Group A (7.5 – 9.8 days) and Group B (9.8 – 10.5 days). The mean length of withdrawal bleeding in Group C was between 4.4 – 5.2 days.

Subject satisfaction was 62% with YAZ Flex subjects reporting “very satisfied”, 33.5% reporting “quite satisfied”, and 86% indicating preparedness to recommend the regimen to a friend.

The second pivotal study (A48294) was a three-arm, active controlled study evaluating the efficacy and safety of the YAZ Flex regimens in 1864 women between the ages of 18 to 45 years. This study was conducted in the United States. The YAZ extend group (Group B) in study A40196 was replaced with the YAZ Stop&Go regimen in this study. The YAZ Stop&Go regimen is similar to the YAZ Flex regimen (Group A) except that women were allowed to schedule their withdrawal bleeding at any time between days 25 and 120 of the intake cycle independent of the occurrence of intracyclic bleeding. The PI_U for YAZ Flex was 1.65 with an upper two sided 95% confidence interval of 2.64 based on 17 pregnancies and 1032 WY of exposure. The PI_U for the two flexible extended regimens (YAZ Flex and YAZ Stop&Go) was 1.92.

The probability of pregnancy was calculated using the Kaplan Meier estimator. For YAZ Flex, the estimation of cumulative failure rate was 1.63% (95% CI; 1.01, 2.61), indicating a probability of contraceptive protection on 98.4%. For the YAZ Flex/YAZ Stop&Go pooled population, it was 1.83% (95% CI; 1.21, 2.75), and probability of protection 98.2%.

Subjects in the extended flexible treatment regimens had improved bleeding pattern, including reduction in overall bleeding when compared to the conventional YAZ regimen. The mean number of bleeding and spotting days in the first year of treatment for the YAZ Flex group was 39.9 compared with 51.8 for the YAZ group (p<0.0001). In the subset of subjects who completed ≥ 350 days of treatment, the mean number of bleeding and spotting days was as follows: YAZ Flex 46.6 days, YAZ Stop&Go 53.0 days and YAZ 65.1 days.

Women were satisfied with the extended cycle length, the ease of following the regimen and the instructions in Study A48294. Table 2 displays the satisfaction rates reported in Study A48294 for the extended flexible treatment regimens.

Table 2: Satisfaction rates reported in Study A48294 for YAZ Flex and YAZ Stop&Go regimens.

Treatment regimen	Extended cycle length	Following the regimen instructions	Understanding the regimen instructions
YAZ Flex	85%	94%	95%
YAZ Stop&Go	90.2%	98%	98%

A third study (A47505) evaluated the efficacy and safety of the flexible extended (YAZ Flex) in comparison with the conventional YAZ regimen in the treatment of primary dysmenorrhoea in 223 women. This study was a five month multicentre, open label, randomised, controlled, parallel group study. The total number of bleeding and spotting days (first 90 day reference period, mean ± SD) were 19.9 ±13.0 for YAZ Flex compared with 25.3±9.1 for the YAZ group. Similarly, the number of bleeding episodes was less with YAZ Flex, 2.4±1.7 compared with 3.5±1.0 whereas mean length of bleeding and spotting episodes was greater and more variable at 7.8±9.0 compared with 5.2±1.8 for the YAZ regimen. Table 3 displays the number of days with dysmenorrhoeic pain over 140 days of treatment.

Table 3: Number of days with dysmenorrhoeic pain over 140 days of treatment.

Parameter (over 140 days treatment) Days with:	YAZ Flexible (mean±SD)	YAZ conventional mean±SD (n)	Treatment difference in days	95% confidence interval
Dysmenorrhoeic pain	10.6 ± 7.8 (112)	14.9 ± 8.9 (102)	-4.2 (p=0.0003)	(-6.5, -2.0)
At least moderate dysmenorrhoeic pain	4.0 ± 3.1 (112)	6.5 ± 5.3 (102)	-2.5	(-3.7, -1.3)
Pelvic pain	12.2 ± 9.1 (112)	15.6 ± 9.5 (102)	-3.4	(-5.9, -0.9)
Dysmenorrhoeic pain associated with withdrawal bleeding	5.2 ± 6.3 (112)	9.3 ± 6.5 (102)	-4.1	(-5.8, -2.4)
Dysmenorrhoeic pain associated with unscheduled bleeding	5.4 ± 4.3 (112)	5.5 ± 4.4 (102)	-0.1	(-1.3, 1.0)
Use of rescue medication	4.7 ± 5.1 (112)	5.7 ± 6.0 (102)	-1.0	(-2.5, 0.5)
Interference with daily activities	6.9 ± 7.0 (112)	9.0 ± 8.3 (102)	-2.2	(-4.2, -0.1)

Acne

YAZ as an acne therapy was evaluated in two pivotal multi-centre, double blind, randomised placebo controlled studies of 6 month duration. A total of 451 YAZ and 442 placebo subjects were included in the final integrated analysis. Patients had moderate acne defined in the protocol as a minimum of 40 lesions (i.e. at least 20 inflammatory lesions and at least 20 non-inflammatory lesions) and were between ages of 14 to 45. The primary efficacy endpoints were the percent change in total lesions, inflammatory lesions, non-inflammatory lesions, and the percentage of subjects with a “clear” or “almost clear” rating on the Investigator’s Static Global Assessment (ISGA) on day 15 of cycle 6. The results for the primary efficacy variables are provided in the Table below:

	YAZ (n=451)	Placebo (n=442)	Difference	p-value
Mean change in Total Lesion Count (%)	-45.3	-29.1	-16.1	<0.0001
Mean change in Inflammatory Lesion Count (%)	-50.3	-34.9	-15.3	<0.0001
Mean Change in Non-Inflammatory Lesion Count (%)	-41.3	-23.2	-18.1	<0.0001
ISGA Success (Percent of Subjects rated)	18.6	6.8	Odds Ratio 3.413 (2.146, 5.426)	<0.0001

	YAZ (n=451)	Placebo (n=442)	Difference	p-value
“Clear” or “Almost Clear”			95% C.I.)	

In addition, there was a statistical difference ($p = <0.0001$) in the percentage of patients considered improved at the final assessment by the investigator for YAZ (87.6%) as compared to placebo (66.0%) [odds ratio; 3.83 95% CI 2.58, 5.80].

There are no clinical data with YAZ Flex.

INDICATIONS

YAZ Flex is indicated for use as:

- an oral contraceptive.
- treatment of moderate acne vulgaris in women who seek oral contraception

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.

- Presence or a history of venous or arterial thrombotic/ thromboembolic events (e.g. deep venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction) or of a cerebrovascular accident
- Presence or history of prodromi of a thrombosis (e.g. transient ischaemic attack, angina pectoris)
- The presence of a severe or multiple risk factor(s) for venous or arterial thrombosis may also constitute a contraindication (see PRECAUTIONS)
- History of migraine with focal neurological symptoms
- Diabetes mellitus with vascular involvement
-
- Pancreatitis or a history thereof if associated with severe hypertriglyceridemia
- Severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal
- Presence or history of liver tumours (benign or malignant)
- Severe renal insufficiency or acute renal failure
- Known or suspected sex-steroid influenced malignancies (e.g. of the genital organs or the breasts)
- Undiagnosed vaginal bleeding
- Known or suspected pregnancy
- Hypersensitivity to any of the ingredients contained in YAZ Flex

PRECAUTIONS

If any of the conditions/risk factors mentioned below are 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 take it. In the event of aggravation, exacerbation or first appearance of any of these conditions or risk factors, the woman should contact her doctor. The doctor should then decide whether COC use should be discontinued.

Circulatory Disorders

Epidemiological studies have suggested an association between the use of COCs and an increased risk of arterial and venous thrombotic and thromboembolic diseases such as myocardial infarction (MI), deep venous thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE) and of cerebrovascular accidents. These events occur rarely.

Venous thromboembolism (VTE), manifesting as DVT and/or PE, may occur during the use of all COCs. The risk for VTE is highest during the first year a woman takes a COC. This increased risk is present after initially starting a COC or restarting (following a 4 week or greater pill free interval) the same or a different COC. Data from a large, prospective, multinational, cohort study (EURAS¹ and LASS²) on the safety of OC use, suggests that this increased risk is mainly present during the first 3 months.

Two prospective cohort studies (EURAS and Ingenix), each evaluating the risk of venous and arterial thromboembolism and death, were initiated separately at the time of ethinylloestradiol/drospirenone 30 µg/3 mg approval in Europe and the United States. The first (EURAS) showed the risk of thromboembolism (particularly venous thromboembolism) and death in ethinylloestradiol/drospirenone 30 µg/3 mg users to be comparable to that of other oral contraceptive preparations, including those containing levonorgestrel (a so-called second generation COC).

In the EURAS study, the VTE incidence rate for all OC users ranged from 8.0 to 9.9 per 10,000 WY. The overall incidence rate for past OC users was 4.7 VTE/10,000 WY, which was further specified to 19.4 VTE/10,000 WY for pregnant past OC users and 2.3 VTE/10,000 WY for non pregnant past OC users. The second prospective cohort study (Ingenix) also showed a comparable risk of thromboembolism in ethinylloestradiol/drospirenone 30 µg/3 mg users compared to users of other COCs, including those containing levonorgestrel. In this second study, COC comparator groups were selected based on their having similar characteristics to those being prescribed ethinylloestradiol/drospirenone 30 µg/3 mg.

Another large population based study (Heit *et al.*) found an incidence rate of 20 VTE/10,000 WY in pregnant or postpartal women and 4.6 in non pregnant women of reproductive age. All of these rates tend to be higher than those reported in the past. Based on this data it can be assumed that the VTE risk in users of OC users is roughly twice as high for non pregnant non OC users. The absolute attributable risk (approximately 4 VTEs per 10,000 WY of use) was found to be slightly higher in these studies than reported in the past. Nevertheless the risk in OC users remains lower than the VTE risk associated with pregnancy and the first weeks following delivery.

Two additional epidemiological studies, one case control study (van Hylckama Vlieg *et al.*) and one retrospective cohort study (Lidegaard *et al.*, 2009) suggested that the risk of venous thromboembolism occurring in ethinylloestradiol/drospirenone 30 µg/3 mg 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 ethinylloestradiol/drospirenone 30 µg/3 mg cases was very small (1.2% of all cases making the risk estimates unreliable). The relative risk for ethinylloestradiol/drospirenone 30 µg/3 mg 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 products for 1 to 4 years, the relative risk was similar for users of ethinylloestradiol/drospirenone 30 µg/3 mg to that of other COC products.

Two further retrospective database studies (Parkin *et al.*, Jick and Hernandez) published in 2011, suggested a greater risk for VTE in users of drospirenone-containing COCs compared to levonorgestrel-containing COCs. However, the number of drospirenone cases in the Parkin *et al.* study was very small.

VTE may be life-threatening, or, may have a fatal outcome (in 1-2 % of the cases).

Extremely rarely, thrombosis has been reported to occur in other blood vessels, e.g. hepatic, mesenteric, renal, cerebral or retinal veins and arteries, in COC users. Symptoms of a venous (includes PE and DVT) or arterial thrombotic/ thromboembolic (includes MI, vascular occlusion and cerebrovascular accident) event can include: unilateral leg pain and/or swelling; pain or tenderness in the leg which may be felt only when standing or walking; increased warmth in the affected leg; red or discoloured skin on the leg; sudden severe pain in the chest which may increase with deep breathing; pain, discomfort, pressure, heaviness, sensation of squeezing or fullness in the chest, arm or below the breastbone; discomfort radiating to the back, jaw, throat, arm, stomach; rapid or irregular heartbeat; sudden onset of unexplained shortness of breath or rapid breathing; sudden onset of coughing which may bring up blood; sudden, severe prolonged headache with no known cause; sudden partial or complete loss of vision; diplopia; sense of anxiety; dizziness; slurred speech or aphasia; sudden confusion; 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; fullness, indigestion or choking feeling; sweating; nausea; vomiting.

Some of these symptoms (e.g. "shortness of breath", "coughing") are non-specific and might be misinterpreted as more common or less severe events (e.g. respiratory tract infections).

Arterial thromboembolic events may be life threatening or may have a fatal outcome.

The potential for an increased synergistic risk of thrombosis should be considered in women who possess a combination of risk factors or exhibit a greater severity of an individual risk factor. This increased risk may be greater than a simple cumulative risk of the factors. A COC should not be prescribed in case of a negative risk benefit assessment (see CONTRAINDICATIONS).

The risk of venous or arterial thrombotic/ thromboembolic event or of a cerebrovascular accident increases with:

- age;

- smoking (with heavier smoking and increasing age the risk further increases, especially in women over 35 years of age);
- a positive family history (i.e. venous or arterial thromboembolism ever in a sibling or parent at a relatively early age). If a hereditary predisposition is known or suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any COC use;
- obesity (body mass index over 30 kg/m²);
- overweight;
- dyslipoproteinaemia;
- hypertension;
- migraine;
- valvular heart disease;
- atrial fibrillation;
- prolonged immobilisation (e.g. long haul flights), major surgery, any surgery to the legs, or major trauma. In these situations it is advisable to discontinue COC use (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not to resume until two weeks after complete remobilisation.

There is no consensus about the possible role of varicose veins and superficial thrombophlebitis in venous thromboembolism.

The increased risk of thromboembolism in the puerperium must be considered (see Use in Pregnancy).

Other medical conditions which have been associated with adverse circulatory events include diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, haemolytic uraemic syndrome, 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.

Biochemical factors that may be indicative of hereditary or acquired predisposition for venous or arterial thrombosis include Activated Protein C (APC) resistance, hyperhomocysteinaemia, antithrombin-III deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, antiphospholipid antibodies (anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant).

When considering the risk/benefit profile of YAZ Flex, the doctor should take into account that the adequate treatment of a condition may reduce the associated risk of thrombosis and that the risk associated with pregnancy is higher than that associated with low dose COCs (< 50 µg ethinyloestradiol).

Tumours

The most important risk factor for cervical cancer is persistent Human Papillomavirus (HPV) infection. Some epidemiological studies have indicated that long term use of COCs may further contribute to this increased risk but there continues to be controversy about the extent to which this finding is attributable to confounding effects, e.g. cervical screening and sexual behaviour including use of barrier contraceptives.

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 taking 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 liver 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.

Malignancies may be life-threatening or may have a fatal outcome.

Other Conditions

Potassium excretion capacity may be limited in patients with renal insufficiency. In a clinical study, drospirenone intake did not show an effect on the serum potassium concentration in patients with mild or moderate renal impairment. A theoretical risk for hyperkalaemia can be assumed only for patients whose pre-treatment serum potassium is in the upper reference range, and who are additionally using potassium sparing medicines.

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

Although small increases in blood pressure have been reported in many women taking COCs, clinically relevant increases are rare. The antimineralocorticoid effect of drospirenone may counteract ethinylloestradiol-induced increases in blood pressure observed in normotensive women taking other combined oral contraceptives. However, if a sustained clinically significant hypertension develops during the use of a COC, it is prudent for the doctor to withdraw the COC and treat the hypertension. 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; gallstone formation; porphyria ; systemic lupus erythematosus; haemolytic uraemic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss.

In women with hereditary angioedema exogenous oestrogens 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 which occurred first during pregnancy or 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 taking low dose COCs (containing < 50 µg ethinylloestradiol). However, diabetic women should be carefully observed while taking COCs.

Crohn's disease and ulcerative colitis have been associated with 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.

Worsening of depression has been observed in patients taking COCs.

Each YAZ Flex tablet contains 48.18 mg of lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, 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 reinstatement of YAZ Flex, a complete medical history (including family history) should be taken and pregnancy must be ruled out. This should be repeated at least annually during the use of YAZ Flex. Periodic medical assessment is important because contraindications (e.g. a transient ischaemic attack, etc.) or risk factors (e.g. a family history of venous or arterial thrombosis) may appear for the first time during the use of taking YAZ Flex. The frequency and nature of these assessments should be adapted to the individual woman but should generally include special attention to blood pressure, breasts, abdomen and pelvic organs, including cervical cytology, and relevant laboratory tests.

Sexually Transmitted Infections (STIs) including Human Immunodeficiency Virus (HIV) infections and (Acquired Immune Deficiency Syndrome) AIDS

Women should be advised that oral contraceptives do not protect against HIV infections (AIDS) and other STIs. Women should be advised that additional barrier contraceptive measures are needed to prevent transmission of STIs.

Reduced Efficacy

The efficacy of COCs may be reduced in the event of missed YAZ Flex tablets, gastro-intestinal disturbances or concomitant medication (see DOSAGE AND ADMINISTRATION and INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES).

Reduced Cycle Control

The flexible regimen is designed to delay menstruation. With all COCs, irregular bleeding (spotting or breakthrough bleeding) may occur, even during the fixed phase of the cycle especially during the first few months of use. Evaluation of any irregular bleeding is only meaningful after an adaptation interval of about three months. The fixed phase is between days 1 – 24. Irregular bleeding is unscheduled and cannot be predicted. The hormonal withdrawal bleeding following the 4-day tablet-free interval can be scheduled. The flexible regimen of YAZ Flex allows withdrawal bleeding to be scheduled during the flexible phase. The flexible phase is between days 25 - 120.

If bleeding irregularities persist even after induction of withdrawal bleeding 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 tablet-free interval. If the COC has been taken according to the directions described in the section DOSAGE AND ADMINISTRATION, 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.

Information for the Patient

A Consumer Medicine Information leaflet is available. Please advise your patient to read this information carefully.

Carcinogenicity

Long-term carcinogenicity studies were performed in mice and rats with drospirenone, ethinyloestradiol and with a combination of both products. After 2 years oral treatment of mice and rats with drospirenone alone there were no increases in the incidence of neoplastic lesions. Exposure to drospirenone (based on AUC) was up to 3-fold (mice) and 8-fold (rats) than that anticipated in humans at the recommended clinical dose. In contrast, treatment with the combination of drospirenone and ethinyloestradiol resulted in an increased rate of neoplastic lesions in the mammary glands and uteri of mice and rats and in the pituitary glands of mice. The tumour pattern was similar but the incidence increased even further in animals receiving ethinyloestradiol alone, indicating that ethinyloestradiol was responsible for the increase in neoplastic lesions. Co-administration of drospirenone decreased the carcinogenic potential of ethinyloestradiol in the mouse pituitary and in the mouse and rat uterus and mammary gland.

The ethinyloestradiol-induced tumours in rodents have previously been seen with other ethinyloestradiol-containing products, and are considered attributable to species-specific effects of oestrogens on prolactin secretion in rodents.

Although, long-term animal studies did not definitively indicate a tumourigenic potential for the clinical use of either drospirenone or ethinyloestradiol, it should be borne in mind that sex steroids can promote the growth of certain hormone-dependent tissues and tumours.

Genotoxicity

There is limited evidence available in the literature suggesting that oestrogens may be weakly genotoxic at high doses. Ethinyloestradiol was negative in studies for DNA-adduct formation in cultured human liver slices and in assays for gene mutations (bacterial or mammalian cells *in vitro*) and gave equivocal results in assays for chromosomal damage *in vitro* (clastogenic effects were not consistently seen and occurred at high concentrations). *In vivo* studies did not confirm these results.

Drospirenone was found to induce chromosome aberrations in human peripheral lymphocytes. However, drospirenone was not mutagenic in bacterial and mammalian cell gene mutation assays *in vitro*, and was not clastogenic in mouse micronucleus assays *in vivo*. Interactions between drospirenone and the DNA of liver cells which indicate a

genotoxic potential were found in *in vitro* and *in vivo* studies in rats. No such finding was observed in human liver cells *in vitro*.

Use in Pregnancy

Pregnancy Category B3¹

Drospirenone and/or its metabolites crossed the placenta and entered the foetus when administered orally to pregnant rats and rabbits. Treatment of pregnant rats with a combination of drospirenone and ethinyloestradiol resulted in a dose-dependent increased incidence of embryoletality due to increased pre- and post-implantation losses. There was no indication of teratogenic effects of drospirenone in rats or rabbits.

Dose-dependent feminisation of male foetuses and virilisation of female foetuses were seen following administration of a combination of drospirenone and ethinyloestradiol to female rats in the last third of pregnancy. Feminising effects in male foetuses were consistent with drospirenone's anti-androgenic activity and were observed at an estimated systemic exposure approximately 8-13 fold than that anticipated clinically (based on AUC). Virilisation of female foetuses was seen following systemic drospirenone exposure of approximately 2 to 5-fold than that anticipated clinically (based on AUC). This effect has previously been described for oestrogens in rats. When pregnant monkeys received a combination of drospirenone and ethinyloestradiol by daily oral administration during the major period of organogenesis and sexual organ differentiation, abortion rates were increased in a dose-dependent manner. However there were no indications of teratogenicity.

Extensive epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who take COCs prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when COCs were taken inadvertently during early pregnancy. The data regarding the use of YAZ Flex during pregnancy are limited to permit conclusions concerning negative effects of YAZ Flex on pregnancy, health of the foetus or neonate. No relevant epidemiological data are available yet.

YAZ Flex is contraindicated during pregnancy. The possibility of pregnancy should be considered in any patient who may be experiencing symptoms of pregnancy, especially if the user has not adhered to the prescribed schedule. If pregnancy occurs during treatment with YAZ Flex, further intake must be stopped.

If YAZ Flex is taken according to the instructions as described under DOSAGE and ADMINISTRATION and conditions possibly impairing contraceptive effectiveness are ruled out, it is unlikely the woman is pregnant. Scheduled withdrawal bleeding does not occur every 4 weeks. The frequency of withdrawal bleeding is reduced when the tablets are taken continuously for up to 120 days depending on when the user decides to have her 4-day tablet-free interval. The absence of withdrawal bleeding cannot always be used as an early sign of an unexpected pregnancy and as such may be difficult to recognise. Pregnancy is unlikely if YAZ Flex is taken as directed, if for any reason pregnancy is, a pregnancy test should be performed.

¹ **Category B3**

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

Use in Lactation

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

Children and Adolescents

YAZ Flex is only indicated after menarche.

Use in the Elderly

YAZ Flex is not indicated after menopause.

Patients with Hepatic Impairment

YAZ Flex is contraindicated in women with severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal (see CONTRAINDICATIONS).

Patients with Renal Impairment

YAZ Flex is contraindicated in women with severe renal insufficiency or acute renal failure (see CONTRAINDICATIONS).

Effect on 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.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES

Effects of Other Medicines on YAZ Flex

Interactions can occur with medicines that induce microsomal enzymes which can result in increased clearance of sex hormones and which may lead to breakthrough bleeding and/or oral contraceptive failure.

Women on treatment with any of these medicines should temporarily use a barrier method in addition to the COC or choose another method of contraception. The barrier method should be used during the time of concomitant medicine administration and for 28 days after their discontinuation. During the period the barrier method is used, tablet taking should not be interrupted by a tablet-free interval.

- **Substances increasing the clearance of COCs (diminished efficacy of COCs by enzyme-induction), e.g.**

Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin and products containing St John's Wort (*Hypericum perforatum*).

- **Substances with variable effects on the clearance of COCs**

When co-administered with COCs, many HIV/Hepatitis C Virus (HCV) protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors can increase or decrease plasma concentrations of oestrogen or progestogen. These changes may be clinically relevant in some cases.

- **Substances decreasing the clearance of COCs (enzyme inhibitors)**

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors such asazole antifungals (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, fluconazole), verapamil, macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin), diltiazem and grapefruit juice can increase plasma concentrations of the oestrogen or the progestogen or both.

Etoricoxib doses of 60 to 120 mg/day have been shown to increase plasma concentrations of ethinylestradiol by 1.4 to 1.6-fold respectively, when taken concomitantly with a COC containing 35 µg ethinylestradiol.

Effects of COCs on Other Medicines

COCs may affect the metabolism of certain other medicines. 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 taking omeprazole, simvastatin or midazolam as a marker substrates, an interaction of drospirenone at doses of 3 mg, with the cytochrome P450 mediated metabolism of other medicines is unlikely.

In clinical studies, administration of a hormonal contraceptive containing ethinylestradiol led to no, or a weak increase in CYP3A4 substrates (e.g. midazolam) and a weak (e.g. theophylline) to moderate (e.g. melatonin, tizanidine) increase in CYP1A2 substrates.

Other Interactions

There is a theoretical potential for an increase in serum potassium in women taking YAZ Flex with other medicines that may increase serum potassium levels. Such medicines include angiotensin-II-receptor antagonists, potassium-sparing diuretics, and aldosterone antagonists. However, in studies evaluating the interaction of drospirenone (combined with oestradiol) with an ACE inhibitor or indomethacin, no clinically or statistically significant differences in serum potassium concentrations were observed.

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

ADVERSE EFFECTS

The most serious adverse reactions associated with the use of oral contraceptives are indicated under PRECAUTIONS (see also CONTRAINDICATIONS).

Clinical trial data

The table below includes the adverse drug reactions for YAZ in combination with the adverse drug reactions reported in the clinical trials with YAZ Flex (N = 2623).

System Organ Class	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			Anaemia Thrombocythemia
Immune system disorders			Allergic reaction
Endocrine disorders			Endocrine disorder
Metabolism and nutrition disorders			Increased appetite Anorexia Hyperkalaemia Hyponatraemia
Psychiatric disorders	Emotional lability Depression/ depressive mood	Decrease and loss of libido 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 disorders Venous and arterial thromboembolic events** Epistaxis Syncope
Gastrointestinal disorders	Nausea	Abdominal pain Vomiting Dyspepsia Flatulence Gastritis Diarrhoea	Enlarged abdomen Gastrointestinal disorder Gastrointestinal fullness Hiatus hernia Oral candidiasis Constipation Dry mouth
Hepatobiliary disorders			Biliary pain Cholecystitis

System Organ Class	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
Skin and subcutaneous tissue disorders		Acne Pruritus Rash	Chloasma Eczema Alopecia Dermatitis acneiform Dry skin Erythema nodosum Erythema multiforme 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 Unscheduled uterine/Genital tract bleeding not further specified* Metrorrhagia Amenorrhoea	Vaginal candidiasis Pelvic pain Breast enlargement Fibrocystic breast Genital discharge Hot flushes Vaginitis Menstrual disorder Dysmenorrhoea Hypomenorrhoea 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 Increase sweating Oedema (Generalised oedema, Peripheral oedema, Face oedema)	Malaise
Investigations		Weight increase	Weight decrease

* Bleeding irregularities usually subside during continued treatment.

** Estimated frequency, from epidemiological studies encompassing a group of combined oral contraceptives. Frequency was borderline to Very Rare. Venous and arterial thromboembolic events' summarises the following Medical Entities: Peripheral deep venous occlusion, thrombosis and embolism/Pulmonary vascular occlusion, thrombosis, embolism and infarction/myocardial infarction/cerebral infarction and stroke not specified as haemorrhagic.

In addition, the following undesirable effects have been reported in users of COCs and the association has been neither confirmed nor refuted:

Common: breast tenderness

Uncommon: breast hypertrophy, fluid retention
Rare: vaginal discharge, breast discharge, contact lens intolerance.

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

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Combined oral contraceptives, when taken correctly, have a failure rate of approximately 1% per year. The failure rate may increase when pills are missed or taken incorrectly.

One tablet is to be taken daily at about the same time with some liquid. Tablet taking is continuous for at least 24 consecutive days.

During Days 25 – 120 a woman may decide to take a 4-day tablet-free break but not before Day 24. A tablet-free interval should not be longer than 4 days.

A 4-day tablet free interval has to be taken after 120 days of continuous tablet-taking. After each 4-day tablet-free interval, a new cycle starts with a minimum of 24 days to a maximum of 120 days.

During the 4-day tablet-free interval, bleeding usually occurs and may not have finished before the next YAZ Flex tablet is taken.

In the event of continued spotting and/or bleeding (three consecutive days) during days 25 – 120, a 4-day tablet-free interval is recommended. This will reduce the total number of days of bleeding.

YAZ Flex can only be used in combination with a dedicated CLYK tablet dispenser. CLYK is a tablet dispenser designed to support the user follow the YAZ Flex regimen. The instructions for use is provided with the CLYK tablet dispenser. The instructions for use should be read carefully before and during use.

How to start YAZ Flex

- **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).

Starting on Days 2-5 of the menstrual cycle is allowed, but during the first 7 days of the first cycle a barrier method is recommended in addition to tablet-taking.

- **Changing from another combined hormonal contraceptive (combined oral contraceptive/COC) or vaginal ring**

The woman should take YAZ Flex on the day following the usual tablet-free or placebo tablet interval of her previous COC.

In case a vaginal ring has been used, the woman should start taking YAZ Flex preferably on the day of removal of the ring, but at the latest when the next application would have been due.

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

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

- **Following first-trimester abortion**

The woman may start tablet-taking immediately. When doing so, she does not need additional contraceptive measures.

- **Following delivery or second-trimester abortion**

Women should be advised to start on 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 of tablet-taking. 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 PRECAUTIONS - Use in Lactation.

Management of missed tablets

If the woman is **less than 24 hours** late in taking a YAZ Flex tablet, contraceptive protection is not reduced. The woman should take the YAZ Flex tablet as soon as she remembers and continue to take the tablets at the usual time.

If the woman is **more than 24 hours** late in taking a YAZ Flex tablet, contraceptive protection may be reduced. The management of missed tablets can be guided by the following two basic rules:

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

The following advice can be given in daily practice:

Day 1-7

The woman should take the last missed YAZ Flex tablet as soon as she remembers, even if this means taking two YAZ Flex tablets at the same time. Subsequent tablets should be taken at the 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 YAZ Flex tablets missed and the closer they are to the tablet-free interval the higher the risk of a pregnancy.

Day 8-24

The woman should take the last missed YAZ Flex tablet as soon as she remembers, even if this means taking two YAZ Flex tablets at the same time. Subsequent tablets should be taken at the usual time. If the woman has taken her tablets correctly in the 7 days preceding the first missed YAZ Flex tablet, there is no need to use extra contraceptive precautions. However, if this is not the case, or if she missed more than one tablet, the woman should be advised to use extra contraceptive precautions until she has taken the tablets continuously for at least 7 days without interruption.

Day 25-120

Contraceptive efficacy may be reduced if tablets are missed and particularly if the missed tablet extends the 4-day pill break. 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 no need to use extra contraceptive precautions, provided that in the 7 days preceding the first missed YAZ Flex tablet the user has taken the tablets correctly. If this is not the case, the user should be advised to follow one of these options and use extra contraceptive precautions for the next 7 days as well.

1. The woman should take the last missed YAZ Flex tablet as soon as she remembers, even if this means taking two YAZ Flex tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time until she has taken at least 7 YAZ Flex tablets in a row without interruption.

2. The woman may also decide to have a tablet-free interval of 4 days, including the days she missed tablets in order to induce withdrawal bleeding, and subsequently start a new cycle of YAZ Flex.

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

Advice in case of gastro-intestinal disturbances

In case of severe gastro-intestinal disturbances, absorption may not be complete and additional contraceptive measures should be taken.

If vomiting occurs within 3-4 hours after tablet-taking, absorption may not be complete. In such an event, the advice concerning missed tablets is applicable (see above).

If the woman does not want to change her normal tablet-taking schedule, she has to take the extra tablet(s) from the tablet dispenser.

OVERDOSAGE

There has not yet been any clinical experience of overdose with YAZ Flex. On the basis of general experience with COCs, symptoms that may occur in case of overdose of YAZ Flex tablets are: nausea, vomiting and, in young girls, slight vaginal bleeding. There are no antidotes and further treatment should be symptomatic.

In cases of overdose, it is advisable to contact the Poisons Information Centre (131126) for recommendations on the management and treatment of overdose.

PRESENTATION AND STORAGE CONDITIONS

YAZ Flex tablet

30 light pink round tablets marked on one side with the letters "DS" in a regular hexagon, each containing ethinylloestradiol 20 µg and drospirenone 3 mg.

YAZ Flex tablets are contained in a dispenser pack. Each dispenser pack contains 30 light pink tablets. The dispenser pack containing the 30 YAZ Flex tablets are to be inserted into the Clyk tablet dispenser immediately for use. Please refer to the instructions for use provided with the Clyk tablet dispenser.

YAZ Flex is available in packs containing 1 x 30 dispenser pack and Clyk tablet dispenser (starter kit), 1 x 30 dispenser pack, 3 x 30 dispenser pack or 4 x 30 dispenser pack.

Not all pack sizes may be marketed.

Store below 30°C.

NAME AND ADDRESS OF SPONSOR

Bayer Australia Ltd
ABN 22 000 318 714
875 Pacific Highway
Pymble NSW 2073

POISON SCHEDULE OF THE MEDICINE

S4

DATE OF FIRST INCLUSION IN THE AUSTRALIAN REGISTER OF THERAPEUTIC GOODS (ARTG)

6 March 2012

DATE OF MOST RECENT AMENDMENT

27 August 2015

® Registered trademark of the Bayer group, Germany

REFERENCES

1. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. 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; 75:344–54
2. Long-term Active Surveillance Study for oral contraceptives (LASS), 2nd update report based on study status May 2009.
3. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylloestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 100:587–593
4. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697–706

5. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow up. *BMJ* 2009; 339:b2890
6. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. Effects of oestrogen dose and progestogen type on venous thrombotic risk associated with oral contraceptives: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339:b2921
7. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 340:d2139
8. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 340:d2151
9. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard, E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423
10. FDA 2011 Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Staffa JA, Sidney S, Cheetham TC, Cooper WO, Connell F. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. CHC-CVD Final Report 111022v2
(available at <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm277384.pdf>,
addendum available at <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm287762.pdf>)
11. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: Final results from the international active surveillance study of women taking oral contraceptives. *Contraception* 2014; 89(4):253–63

PRODUCT INFORMATION

YAZ® FLEX

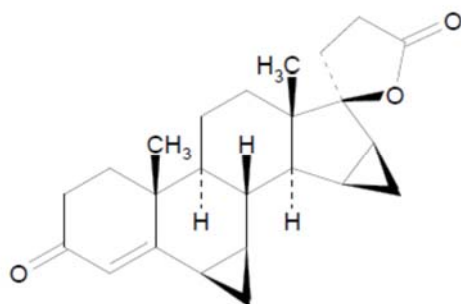
医薬品販売名

YAZ Flex は、ドロスピレノン（合成黄体ホルモン）及びベータデクス包接化合物としてエチニルエストラジオール（合成卵胞ホルモン）を含有する配合経口避妊薬（COC）である。

ドロスピレノン

化学名：6β,7β,15β,16β-dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

構造式：



分子式：C₂₄H₃₀O₃

分子量：366.50

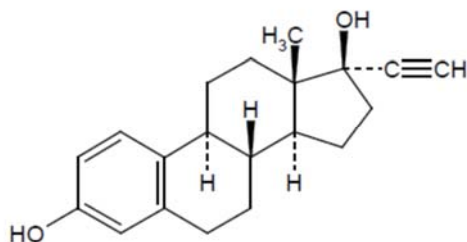
CAS No. : 67392-87-4

エチニルエストラジオール

エチニルエストラジオール ベータデクス包接化合物は、公定書収載の物質であるエチニルエストラジオール及びベータデクスの包接錯体である。水に溶解する時、活性部分のエチニルエストラジオールと配位子のベータデクスに解離する。

化学名：19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17β-diol

構造式：



分子式：C₂₀H₂₄O₂

分子量：296.41

CAS No. : 57-63-6

組成・性状

ドロスピレノン：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は塩化メチレンに溶解やすく、アセトン又はメタノールにやや溶解やすく、酢酸エチル又はエタノール（96）にやや溶けにくく、ヘキサン又は水にほとんど溶けない。

エチニルエストラジオール：本品は白色～乳白色の結晶性の粉末で、においはない。本品

はアルコール、クロロホルム、エーテル、植物油、又は水酸化アルカリ水溶液にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

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（ベータデクス包接化合物として）20 μ g を含有する。添加物は、乳糖、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、精製タルク、酸化チタン、三二酸化鉄である。

薬効薬理

薬力学的性質

COC の避妊効果は様々な要素の相互作用に基づいており、排卵抑制及び子宮頸管分泌物の変化が最も重要であると考えられている。COC には避妊効果以外に、好ましくない作用（「使用上の注意」、「副作用」の項参照）もあるが、避妊法を選択する上で参考になる好ましい作用がいくつかある。COC により月経周期が規則正しくなり、多くの場合、痛みが軽減され出血量が減少する。また、出血量が減少することにより、鉄欠乏の発現が減少する可能性がある。

ドロスピレノンは抗ミネラルコルチコイド作用を有し、エストロゲン関連のナトリウム貯留を抑制する。エチニルエストラジオールとの配合により、高比重リポ蛋白（HDL）上昇による良好な脂質プロファイルを示す。また、ドロスピレノンは抗アンドロゲン作用を有するが、内因性アンドロゲンの結合及び不活化に有用なエチニルエストラジオールによる性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の増加を抑制しない。

ドロスピレノンは、いかなるアンドロゲン／エストロゲン／グルココルチコイド／抗グルココルチコイド作用も有さない。さらに、ドロスピレノンは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併せ持つことから、天然のプロゲステロンと非常に類似した生化学的、薬理的性質を有する。これとは別に、高用量 COC（エチニルエストラジオール 50 μ g）の投与により、乳房の線維嚢胞性腫瘍、卵巣嚢胞、骨盤内炎症性疾患、異所性妊娠、子宮内膜・卵巣癌のリスクが軽減することが明らかにされている。これが本剤などの低用量 COC にも適用されるかどうかはまだ確認されていない。

本剤の延長周期フレキシブル処方により、月経困難症、頭痛、乳房圧痛など出血時の症状が軽減される可能性がある。

薬物動態

- ドロスピレノン（DRSP）

吸収

経口投与後、DRSP は速やかにほぼ完全に吸収される。血清中 DRSP 濃度は、単回投与後約 1～2 時間でピーク（約 35ng/mL）に達する。バイオアベイラビリティは 76～85%である。吸収の程度に食事の影響は認められないが、空腹時と比較すると最高濃度が低下する。

分布

経口投与後、血清中 DRSP 濃度は二相性を示して減少する。その半減期は 1.6 ± 0.7 時間及び 27.0 ± 7.5 時間である。DRSP は血清アルブミンと結合するが、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。本剤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 の増加は、ドロスピレノンの血清たん白結合に影響しない。DRSP 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、DRSP は広範囲な代謝を受ける。血漿中の主要代謝物は、ラクトン環の開環により生じた DRSP の酸性型及び還元と硫酸化により生成された 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate である。また、*In vitro*において、DRSP は CYP3A4 による酸化的代謝を受け、CYP3A4、CYP1A1、CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害能を示した。

排泄

血清中の DRSP の代謝クリアランス率は 1.5 ± 0.2 mL/min/kg であり、排泄される未変化体はごくわずかである。DRSP 代謝物の尿中排泄に対する糞中排泄の比は約 1.2～1.4 である。また、代謝物の尿中及び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、DRSP の定常状態における血清中濃度は、投与 7～14 日目で最高濃度の約 60ng/mL に達する。終末相半減期及び投与間隔から、血清中 DRSP 濃度の蓄積は約 2～3 倍であった。

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 DRSP 濃度は、腎機能が正常な女性（CLcr：>80mL/min）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 DRSP 濃度は、腎機能が正常な女性に比べ平均で 37%高かった。すべての投与群で DRSP の忍容性は良好であった。DRSP 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

吸収／分布相で、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する女性の平均血清中 DRSP 濃度－時間プロファイルは、肝機能が正常な女性と同様の C_{max} を示し同等であった。中等度肝機能障害を有する被験者における DRSP の平均終末相半減期は、肝機能が正常な女性被験者の 1.8 倍であった。

中等度肝機能障害を有する被験者のみかけ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で認められた DRSP のクリアランス低下により、両群の被験者における血清中カリウム濃度に明らかな差が生じることはなかった。糖尿病を有し、スピロラク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が高くなる素因）、正常範囲の上限を超える血清中カリウム濃度の上昇は認められなかった。軽度又は中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者における DRSP の忍容性は高いと考えられた。

民族差

健康な若年の白人女性と日本人女性に本剤を単回及び反復経口投与した時の DRSP 及び EE の薬物動態に及ぼす民族学的要因の影響を検討した。その結果、DRSP 及び EE の薬物動態には日本人女性と白人女性の間で臨床的に問題となる民族差の影響は認められなかった。

● エチニルエストラジオール（EE）

吸収

経口投与後、EE 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（約 88～100pg/mL）に達する。体循環到達前に抱合及び初回通過代謝を受けるため、絶対的バイオアベイラビリティは約 60% である。食事摂取下では様々な影響を受ける。全被験者で最高濃度が低下し、約 25% の被験者で EE のバイオアベイラビリティが低下した。

分布

血清中濃度は二相性を示して減少し、終末相の消失半減期は約 24 時間である。EE は血清アルブミンと非特異的に結合するが、その結合率は高い（約 98.5%）。また、血清中 SHBG 濃度を上昇させる。みかけの分布容積は約 5L/kg であった。

代謝

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。EE 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が生成される。これらの代謝物は遊

離体、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体として存在する。EE の代謝クリアランス率は約 5mL/min/kg である。

排泄

EE は未変化体としてほとんど排泄されない。EE の代謝物は尿中及び胆汁中に 4:6 の比で排泄される。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到達する。血清中濃度の蓄積は約 1.4~2.1 倍である。

臨床試験

本剤は従来の COC 製剤である YAZ の処方を変長周期、フレキシブル処方とした経口避妊薬である。YAZ は実薬錠 24 錠及びプラセボ錠 4 錠からなる製剤である。両剤の実薬錠は同一であるので、YAZ の避妊及び治療効果は本剤にも適用される。

避妊

本剤のフレキシブル処方を評価する多施設共同オープン試験 2 試験で、避妊効果及び安全性を検討した。避妊の確実性をパールインデックス (PI) 及び生命表分析の異なる 2 種類の方法を用いて解析した。

最初の主要試験 (A40196 試験) は、18~35 歳の女性 1067 名を対象に、本剤をフレキシブル処方 (YAZ Flex)、変長周期処方 (YAZ extend) 及び 28 日間周期処方 (YAZ) で投与した場合の出血パターン、避妊効果及び安全性を検討する無作為化並行群間比較試験であった。本試験は欧州及びカナダで実施された。YAZ Flex 群 (A 群) の被験者は、投与開始後 25~120 日の間の月経中間期出血発来時に消退出血期間を設定するよう指示を受けた。YAZ extend 群 (B 群) では、(想定外の) 出血エピソードの有無に関わらず実薬を 120 日間連続投与した。YAZ 群 (C 群) では実薬を 24 日間投与後、プラセボ錠を 4 日間投与した。試験期間は 2 年で、1 年目 (Year 1) に無作為割付、各群の並行治療を実施し、2 年目 (Year 2) の変長投与期は、試験を継続した全被験者がフレキシブル処方の投与を受けた。Year 1 及び Year 2 における YAZ Flex 群 [投与の合計 1268 婦人年 (WY)] の PI を算出した。妊娠 8 件に基づき、PI_U (未調整 PI) は 0.63 (95%両側信頼区間上限 : 1.24) であった。PI_A (調整 PI) は 0.59 (95%両側信頼区間上限 : 1.22) であった。

Kaplan-Meier 推定量を用いて妊娠の確率を算出した。本剤を 1 年間投与後の Kaplan-Meier 推定量は 1.42%、避妊成功の確率は 98.58% (95%CI : 0.9709, 0.9931) であった。

最初の1年間における出血／点状出血日数は、YAZ Flex群で41.0日、YAZ群で65.8日であり、その差は統計学的に有意 ($p < 0.0001$) であった。また、YAZ Flex群の平均出血日数は41日で、YAZ extend群の60.9日と比較して少なかった (67%)。表1に投与1年間の出血／点状出血日数及び比率 (FAS) を示す。

表1：投与1年間の出血／点状出血日数及び比率 (FAS)

投与群・処方	被験者数	平均	SD	最小	Q1	中央値	Q3	最大
出血／点状出血日数								
A群：YAZ Flex	640	41.0	29.07	2	20.0	34.0	56.0	219
B群：YAZ extend	209	60.9	51.13	1	21.0	45.0	89.0	298
C群：YAZ 24+4	215	65.8	26.95	5	51.0	68.0	78.0	161
出血／点状出血日数比率								
A群：YAZ Flex	640	13.34	11.11	0.5	6.45	10.62	17.34	100.0
B群：YAZ extend	209	23.06	20.71	0.3	8.06	16.40	33.09	100.0
C群：YAZ 24+4	215	20.36	9.76	3.0	15.32	19.09	22.85	100.0

延長周期の最初の2周期における平均消退出血日数は、C群の28日周期と比較してA群(7.5～9.8日)及びB群(9.8～10.5日)で多かった。C群の平均消退出血日数は4.4～5.2日であった。

YAZ Flex群の被験者の満足度調査では「非常に満足」が62%、「かなり満足」が33.5%であり、86%の被験者がフレキシブル処方を友人に勧めたいと回答した。

次の主要試験 (A48294) は、18～45歳の女性1864名を対象にフレキシブル処方の有効性及び安全性を検討する実薬対照三群比較試験であった。試験は米国で実施された。本試験では、A40196試験のYAZ extend群 (B群) がYAZ Stop&Go群に置き換えられた。YAZ Stop&Go群の処方 はYAZ Flex群 (A群) と類似しているが、被験者は月経中間期出血の発来に関係なく連続投与開始後25～120日の間で自由に消退出血の予定日を設定することができた。妊娠17件に基づくYAZ Flex群 (投与の合計1032WY) の PI_U は1.65 (95%両側信頼区間上限：2.64) であった。フレキシブル処方 で投与した2群 (YAZ Flex群及びYAZ Stop&Go群) の PI_U は1.92であった。

Kaplan・マイヤー推定量を用いて妊娠の確率を算出した。YAZ Flex群では、推定累積避妊失敗率は1.63% (95%CI：1.01, 2.61) であり、避妊成功の確率は98.4%であった。YAZ Flex群及びYAZ Stop&Go群の統合解析では、推定累積避妊失敗率は1.83% (95%CI：1.21, 2.75) であり、避妊成功の確率は98.2%であった。

フレキシブル処方では、従来の処方と比較して全体的に出血が減少するなど被験者の出血パターンが改善した。

最初の1年間における平均出血/点状出血日数は、YAZ Flex 群で 39.9 日、YAZ 群で 51.8 日であった ($p < 0.0001$)。投与期間が 350 日以上の被験者の部分集団における平均出血/点状出血日数は、YAZ Flex 群 46.6 日、YAZ Stop&Go 群 53.0 日、YAZ 群 65.1 日であった。

A48294 試験で被験者は延長周期の期間、及び服薬の簡便性に満足していた。A48294 試験で報告されたフレキシブル処方に関する満足率を表 2 に示す。

表 2 : A48294 試験で報告されたフレキシブル処方 (YAZ Flex 群及び YAZ Stop&Go 群) に関する満足率

投与群	延長周期の期間	服薬指導	服薬指導の理解
YAZ Flex	85%	94%	95%
YAZ Stop&Go	90.2%	98%	98%

A47505 試験では、223 名の被験者を対象に機能性月経困難症の治療におけるフレキシブル処方の有効性及び安全性を従来の処方と比較して検討した。本試験は、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験で試験期間は 5 ヶ月であった。出血/点状出血日数の合計 (最初の 90 日間、平均±SD) は、YAZ Flex 群 19.9 ± 13.0 、YAZ 群 25.3 ± 9.1 であった。同様に、出血エピソードの件数は YAZ Flex 群が 2.4 ± 1.7 であり、YAZ 群の 3.5 ± 1.0 と比較して少なかったが、出血/点状出血エピソードの平均日数では、YAZ Flex 群が 7.8 ± 9.0 で YAZ 群の 5.2 ± 1.8 と比較してより長かった。140 日間の治療中に月経痛のあった日数を表 3 に示す。

表 3 : 140 日間の治療中に月経痛のあった日数

評価項目 (140 日間の治療中)	YAZ Flexible 群 (平均値±SD)	YAZ 群 平均値±SD (n)	群間差 (日)	95%CI
月経痛	10.6 ± 7.8 (112)	14.9 ± 8.9 (102)	-4.2 ($p=0.0003$)	(-6.5, -2.0)
中等度以上の月経痛	4.0 ± 3.1 (112)	6.5 ± 5.3 (102)	-2.5	(-3.7, -1.3)
骨盤痛	12.2 ± 9.1 (112)	15.6 ± 9.5 (102)	-3.4	(-5.9, -0.9)
消退出血時の月経痛	5.2 ± 6.3 (112)	9.3 ± 6.5 (102)	-4.1	(-5.8, -2.4)
不正出血時の月経痛	5.4 ± 4.3 (112)	5.5 ± 4.4 (102)	-0.1	(-1.3, 1.0)
鎮痛剤の使用	4.7 ± 5.1 (112)	5.7 ± 6.0 (102)	-1.0	(-2.5, 0.5)
日常生活に支障あり	6.9 ± 7.0 (112)	9.0 ± 8.3 (102)	-2.2	(-4.2, -0.1)

ざ瘡

主要な多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験（試験期間：6 ヶ月）2 試験で YAZ のざ瘡治療を評価した。合計で YAZ 群の 451 例、プラセボ群の 442 例が併合解析の対象となった。被験者は治験実施計画書で総皮疹数が 40 以上ある（炎症性皮疹数 20 以上、非炎症性皮疹数 20 以上）と定義された中等度ざ瘡を有する 14~45 歳の患者であった。有効性の主要評価項目は、総皮疹数、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の変化率、及び投与開始後第 6 周期の 15 日目に、医師による全般重症度評価（Investigator's Static Global Assessment : ISGA）で「なし」（clear）又は「ほとんどなし」（almost clear）と評価された被験者の割合であった。有効性の主要変数の結果を下表に示す。

	YAZ 群 (n=451)	プラセボ群 (n=442)	群間差	P 値
皮疹総数の平均変化率 (%)	-45.3	-29.1	-16.1	<0.0001
炎症性皮疹数の平均変化率 (%)	-50.3	-34.9	-15.3	<0.0001
非炎症性皮疹数の平均変化率 (%)	-41.3	-23.2	-18.1	<0.0001
ISGA 奏効 （「なし」又は「ほとんどなし」と評価された被験者の割合）	18.6	6.8	オッズ比 3.413 (95%CI : 2.146, 5.426)	<0.0001

また、医師による最終評価で改善したと判断された患者の割合で、YAZ 群（87.6%）とプラセボ群（66.0%） [オッズ比 : 3.83、95%CI : 2.58、 5.80] に統計学的差異（ $p \leq 0.0001$ ）がみられた。

本剤に関する臨床データは得られていない。

効能・効果

本剤は以下の適応で使用される。

- 避妊
- 避妊を望む女性における中等度尋常性ざ瘡の治療

禁忌

次に該当する場合には COC を投与しないこと。また、COC 服用中に以下のいずれかの疾患が新たに発現した場合は、直ちに COC の服用を中止すること。

- 静脈又は動脈血栓／血栓塞栓事象（深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞等）、脳血管障害又はそれらの既往歴がある
- 血栓症の前駆疾患（一過性脳虚血発作、狭心症等）又はその既往歴がある
- 重度又は複数の静脈・動脈血栓症の危険因子がある（「使用上の注意」の項参照）
- 局所神経症状を伴う片頭痛の既往歴がある
- 血管病変を伴う糖尿病がある
- 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がある
- 肝機能検査値異常を伴う重度の肝疾患がある
- 肝腫瘍（良性又は悪性）又はその既往歴がある
- 重度の腎障害又は急性腎不全がある
- 性ステロイド依存性悪性腫瘍（生殖器、乳房等）又はその疑いがある
- 診断の確定していない性器出血がある
- 妊婦又は妊娠している可能性がある
- 本剤の成分に対し過敏症がある

使用上の注意

以下の疾患／危険因子のいずれかを有する場合、個々の女性における COC 使用の有益性と予測されるリスクを評価し、十分に説明した上で使用を開始すること。これらの疾患／危険因子が悪化、増悪、又は新たに発現した場合には、医師に連絡を取るよう指導すること。その場合、医師は COC の使用を中止すべきかどうか判断すること。

循環障害

疫学調査の結果、COC の使用により心筋梗塞 (MI)、深部静脈血栓症 (DVT)、肺塞栓症 (PE)、脳血管障害等、動脈又は静脈血栓症及び血栓塞栓症のリスクが上昇することが示唆された。これらの事象は稀に発現する。

DVT 及び／又は PE として発現する静脈血栓塞栓症 (VTE) は、すべての COC で使用中に発現する可能性がある。VTE のリスクは COC 服用開始の最初の 1 年間において最も高くなる。初めて COC の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に同じ COC 又は異なる COC の服用を再開した時にも VTE のリスクは上昇する。経口避妊薬 (OC) 使用の安全性に関する大規模な国際共同前向きコホート研究 (EURAS¹ 及び LASS²) のデータでは、そのリスクは服用開始後 3 カ月間で特に高いことが示唆されている。

静脈・動脈血栓塞栓症及び死亡のリスクを評価する前向きコホート研究 (EURAS 及び Ingenix) 2 試験が、欧州及び米国における EE/DRSP 30 µg/3mg 承認時にそれぞれ開始された。最初のコホート研究 (EURAS) で、EE/DRSP 30 µg/3mg の使用者における血栓塞栓症 (特に VTE)

及び死亡のリスクは、レボノルゲストレル含有製剤（いわゆる第二世代 COC）を含む他の OC 製剤使用者と比較して同等であることが示された。

EURAS study の結果、全 OC 使用者における VTE の発現頻度は 8.0~9.9 件/10000 婦人・年であった。過去の OC 使用者における VTE の全発現率は 4.7 件/10000 婦人・年であった。過去の OC 使用者のうち、妊婦では 19.4 件/10000 婦人・年、妊娠していない女性では 2.3 件/10000 婦人・年であった。次の前向きコホート研究 (Ingenix) でも、EE/DRSP 30 μ g/3mg の使用者における血栓塞栓症のリスクは、レボノルゲストレル含有製剤を含む他の COC 使用者と比較して同等であることが示された。本研究における COC 対照薬は、EE/DRSP 30 μ g/3mg の類薬が選択された。

別の大規模な集団ベースのコホート研究 (Heit ら) の結果、VTE の発現頻度は妊婦及び分娩後の女性で 20 件/10000 婦人・年、妊娠していない妊娠可能年齢の女性で 4.6 件/10000 婦人・年であった。これらは過去に報告された発現頻度より高い傾向がある。本データに基づき、OC 使用者における VTE のリスクは妊娠していない OC 未使用者より約 2 倍高いと考えられる。これらのコホート研究における絶対的寄与リスク (約 4 件/10000 婦人・年) は、過去の報告と比較してわずかに高いことが示された。それでもなお、OC 使用者における VTE のリスクは妊婦や分娩後 1 週目の女性と比較すると依然として低いと言える。

さらに実施された疫学研究 2 試験 [ケースコントロール研究 (van Hylckama Vlieg ら) 及び後ろ向きコホート研究 (Lidegaard ら、2009 年)] で、EE/DRSP 30 μ g/3mg 使用者における VTE の発症リスクがレボノルゲストレル (LNG) を含む COC 使用者より高く、デソゲストレル/ゲストデンを含む COC (いわゆる第三世代 COC) 使用者より低いことが示唆された。ただし、ケースコントロール研究における EE/DRSP 30 μ g/3mg の症例数は非常に少数であった (全症例数の 1.2%であったことからリスク評価の信頼性は低い)。後ろ向きコホート研究では、COC の使用期間が 1 年未満の女性で比較した場合、EE/DRSP 30 μ g/3mg 使用者における相対危険度は他の COC 使用者より高かった。しかしながら、様々なリスクレベルの女性が解析対象に含まれている可能性があるため、この 1 年間の評価の信頼性には疑問がある。COC の使用期間が 1~4 年の女性で比較した場合、EE/DRSP 30 μ g/3mg 使用者における相対危険度は他の COC 使用者と同等であった。

2011 年に公表された後ろ向きデータベース研究 2 試験 (Parkin ら、Jick 及び Hernandez) では、DRSP を含む COC 使用者における VTE のリスクは LNG を含む COC 使用者より高いことが示唆された。ただし、Parkin らの研究における DRSP 群の症例数は非常に少数であった。

VTE は生命に関わる、又は死に至る場合がある (症例数の 1~2%)。

非常にまれであるが、COC 使用者で肝、腸間膜、腎、大脳、網膜静脈・動脈等の血管に発現した血栓症が報告されている。

静脈（PE、DVT など）又は動脈血栓性／血栓塞栓性（MI、血管閉塞、脳血管障害など）事象では次のような症状が考えられる。

片側下肢の疼痛及び／又は腫脹；下肢の疼痛又は圧痛（起立時又は歩行時にのみ感じる場合がある）；患側下肢の温度上昇；下肢皮膚の発赤又は変色；突然の激しい胸痛（深呼吸時に強くなることもある）；胸、腕又は胸骨下部の疼痛、不快感、苦痛、重圧感、圧迫感又は膨満感；背中、顎、喉、腕、胃に放散する不快感；頻脈又は不整脈；突然起こる原因不明の息切れ又は呼吸促迫；突発性咳嗽（吐血を伴うことがある）；突然起こる原因不明の重度の持続性頭痛；突然の部分的又は完全な視力喪失；複視；不安感；浮動性めまい；不明瞭発語又は失語症；突発性錯乱；回転性めまい；焦点性発作を伴う又は伴わない虚脱；体の片側あるいは一部に突然あらわれる脱力又は極めて著しいしびれ感；運動障害；‘急性’腹症；膨満感、消化障害又は息詰まり感；発汗；悪心；嘔吐

一部の症状（息切れ、咳嗽など）は非特異的であり、頻度の高い、あるいは重症度の低い事象（呼吸器感染症など）と誤って判断されるおそれがある。

動脈血栓塞栓性事象は生命に関わる、又は死に至る場合がある。

複数のリスク因子を有する又は個々のリスク因子が高度である女性では、血栓症のリスクが相乗的に高くなる可能性を考慮すること。このリスクの上昇は因子の単純な累積リスクより高くなる可能性がある。ベネフィット・リスク評価で否定的な結果が得られた場合はCOCを処方しないこと（「禁忌」の項参照）。

以下の場合、静脈又は動脈血栓性／血栓塞栓性事象又は脳血管障害のリスクが上昇する。

- 年齢
- 喫煙〔喫煙量が多く年齢が高くなるほど（特に35歳以上）、リスクが高くなる。〕
- 家族歴陽性（兄弟姉妹又は親に比較的若年齢での静脈／動脈血栓塞栓症）。遺伝的素因又はその疑いがある場合は、COCの使用を決定する前に専門医の意見を聴くこと。
- 肥満（BMI > 30kg/m²）
- 過体重
- 異常リポ蛋白血症
- 高血圧
- 片頭痛
- 弁膜性心疾患
- 心房細動

- 長期間の身体固定（長距離飛行など）、大手術、下肢の手術、又は大外傷。このような場合には、COC の服用を中止し（待機的手術の場合には 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。

静脈血栓塞栓症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。

産褥期において血栓塞栓症のリスクが高くなることを考慮する必要がある（「妊婦への投与」の項参照）。

循環器系有害事象を伴うその他の疾患には、糖尿病、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群、慢性炎症性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）、鎌状赤血球症などがある。

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

静脈／動脈血栓症の遺伝や後天的素因を示す生化学的要因には、活性化プロテイン C (APC) 抵抗性、高ホモシステイン血症、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、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）などがある。

YAZ Flex のベネフィット・リスクプロファイルを検討する場合、医師は適切な治療により血栓症のリスクが軽減する可能性、また、妊娠に伴うリスクは低用量 COC (EE<50 μg) に伴うリスクより高いことを考慮すること。

腫瘍

子宮頸癌の最も重要なリスク因子はヒト・パピローマウイルス (HPV) の持続感染である。いくつかの疫学調査において、COC の長期使用がこのリスクを増加させる一因となる可能性があることが示されている。しかし、この結果が子宮頸部検診やバリア法の使用を含む性行動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。リスクの増加は 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。

悪性腫瘍は生命を脅かす、又は死に至る場合がある。

その他の状態

腎不全患者ではカリウム排泄能が制限される可能性がある。臨床試験では、軽度又は中等度腎機能障害のある患者において DRSP 服用による血清中カリウム濃度への影響は認められなかった。高カリウム血症に対する理論上のリスクは、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やカリウム保持性利尿薬を併用している患者で想定される。

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。DRSP の抗ミネラルコルチコイド作用は、他の COC を服用している正常血圧女性での EE による血圧上昇を抑制すると考えられる。ただし、COC 服用中に持続性の重度の高血圧が発現した場合には、医師は COC の投与を中止し高血圧の治療を行うこと。降圧治療により血圧が正常値に回復した場合は 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 使用との関連性を示すエビデンスは得られていない：胆汁うっ滞による黄疸及び／又は瘙痒症、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回復するまで COC の投与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 (EE 含量 < 50 μ g) 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、COC 使用中は糖尿病の女性を注意深く観察すること。

COC の使用に伴い、クローン病及び潰瘍性大腸炎が発現している。

ときに肝斑が、特に妊娠性肝斑の既往歴のある女性で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ること。

COC 服用中の患者で、うつ病の悪化が認められている。

本剤は 1錠あたり乳糖 48.18mg 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では、この乳糖含量を考慮すること。

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すること。本剤投与中は、この確認を少なくとも 1 年に 1 回行うこと。禁忌の項目（一過性脳虚血性発作など）又は危険因子（静脈又は動脈血栓症の家族歴など）が本剤服用中にあらわれる場合があるので、定期的に検査を行うことが重要である。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。特に留意すべき検査には、血圧測定、乳房・腹部・骨盤内臓器の検査（子宮頸部細胞診など）、臨床検査が含まれる。

性行為感染症（STI）〔ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、（後天性免疫不全症候群）AIDS など〕

OC は HIV 感染（AIDS）及び他の STI を防止するものではないこと、これらの感染防止には、バリア法の併用が必要であることを使用者に忠告すること。

効果の減弱

本剤の飲み忘れ、胃腸障害、併用薬剤（「用法・用量」及び「相互作用」の項参照）などにより COC の作用が減弱することがある。

月経周期調節性の低下

フレキシブル処方の目的は月経を遅らせることにある。すべての COC で、固定期（特に使用開始の最初の数カ月間）であっても不正出血（点状出血又は破綻出血）が起こることがある。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。固定期とは投与開始日から 24 日目を指す。不正出血は予定外に起こるため、予測することは不可能である。しかし、4 日間の休薬期間後のホルモンに起因する消退出血の予定日を設定することは可能である。本剤のフレキシブル処方によりフレキシブル期に消退出血の予定日を設定することが可能になる。フレキシブル期とは 25 日目から 120 日目を指す。

消退出血の発来後も不正出血が持続する場合には、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ではないことを確認すること。これらには掻爬も含む。

休薬期間に消退出血が発来しない女性もいる。「用法・用量」の項の指示通り 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通り 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。

患者向け情報

患者向け医薬品情報（Consumer Medicine Information）小冊子を提供している。患者に本情報を十分に読むように指導して頂きたい。

がん原性

マウス及びラットを用いて DRSP、EE、及び DRSP/EE 配合剤の長期がん原性試験を実施した。マウス及びラットに DRSP 単剤を 2 年間経口投与したところ、腫瘍性病変の発現頻度に増加は認められなかった。AUC に基づく DRSP の曝露量はヒトの推奨用量で予想される曝露量の最大で 3 倍（マウス）及び 8 倍（ラット）であった。一方、DRSP/EE 配合剤を投与した結果、マウス及びラットの乳腺及び子宮で、さらにマウスの下垂体で腫瘍性病変の発現頻度が増加した。腫瘍パターンは類似していたが、発現頻度の増加は EE 単剤を投与した動物で高かった。このことから、腫瘍性病変の発現頻度の増加は EE が原因であることが示唆された。DRSP の併用によりマウス及びラットの乳腺及び子宮、並びにマウスの下垂体における EE の発がん可能性が減少した。

げっ歯類において EE 起因の腫瘍は以前から他の EE 含有製品でも認められており、げっ歯類のプロラクチン分泌に対するエストロゲンの種特異的作用に起因すると考えられている。

長期動物試験では、DRSP、EE の臨床での使用に関する腫瘍形成能は明らかにされていないが、性ステロイドが特定のホルモン依存性組織及び腫瘍の増殖を促進する可能性があることに留意する必要がある。

遺伝毒性

エビデンスは限られているが、文献で高用量のエストロゲンによる弱い遺伝毒性の可能性が示唆されている。培養ヒト肝スライスを用いた DNA 付加体形成試験、及び遺伝子突然変異試験（細菌又は哺乳類細胞を用いた *in vitro*）では EE に遺伝毒性は認められず、染色体損傷に関する *in vitro* 試験（染色体異常誘発作用は一貫して認められることはなく高濃度で発現した）では明確な結果が得られなかった。*in vivo* 試験では、これらの結果は確認されなかった。

ヒト末梢血リンパ球で、DRSP による染色体異常誘発が認められた。しかし、細菌及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験では DRSP に変異原性は認められず、マウスの *in vivo* 小核試験でも染色体異常誘発は認められなかった。ラットを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験で、遺伝毒性を示唆する DRSP と肝細胞の DNA との相互作用が認められた。ヒト肝細胞の *in vitro* 試験では相互作用は認められなかった。

妊婦への投与

薬剤胎児危険度分類：B3¹

妊娠ラット及びウサギに DRSP を経口投与後、DRSP 及び／又はその代謝物は胎盤を通過し胎児に影響を及ぼした。妊娠ラットに DRSP/EE 配合剤を投与した結果、着床前及び着床後死亡の増加による胎児死亡率が用量依存的に増加した。ラット、ウサギに DRSP による催奇形性は認められなかった。

妊娠後期に DRSP/EE 配合剤を投与した雌ラットに、用量依存的に雄胎児の雌化及び雌胎児の雄化が認められた。雄胎児における雌化作用は DRSP の抗アンドロゲン作用と一致しており、臨床的に推定される全身曝露量の約 8～13 倍（AUC に基づく）を投与した場合に観察された。雌胎児の雄化は、臨床的に推定される DRSP の全身曝露量の約 2～5 倍（AUC に基づく）を投与した場合に観察された。ラットにおけるエストロゲンの本作用については前述している。主要器官形成期間及び性器分化期間に DRSP/EE 配合剤を連日経口投与した妊娠サルで、用量依存的に流産率が増加したが催奇形性は認められなかった。

1 分類 B3

妊婦及び妊娠可能年齢の女性における使用経験は少ないが、奇形やヒト胎児への直接／間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物試験で胎児損傷の発生率増加が示されているが、ヒトでは不明である。

大規模な疫学調査で、妊娠の前に COC を服用していた女性の出生児に先天異常のリスク増加はみられず、妊娠に気付かず妊娠初期に COC を服用していた場合でも催奇形性は認められなかった。妊娠中の本剤服用に関するデータは限られており、妊娠、及び胎児、新生児の健康に悪影響を与えないと断定することはできない。上記以外の疫学データは得られていない。

本剤の妊婦への投与は禁忌である。妊娠の兆候が見られる患者で、特に服薬スケジュールどおりに服用していなかった場合には、妊娠の可能性を考慮すること。本剤投与中に妊娠した場合は、投与を中止すること。

「用法・用量」の項の指示通りに服用し、避妊効果を減弱させる可能性のある条件が除外された場合、妊娠の可能性は低い。4 週間ごとの定期的な消退出血は発来しない。使用者が決定した 4 日間の休薬期間の設定時期によるが、最長で 120 日間連続服用した場合、消退出血の頻度は減少する。消退出血欠如を予想外の妊娠の兆候として使用することはできないので、予期しない妊娠に気付くことは困難であると考えられる。指示通りに本剤を服用していれば妊娠の可能性は低い、何らかの理由で妊娠が疑われた場合は、妊娠検査を行うこと。

授乳婦への投与

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。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る。したがって、通常、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。

小児等への投与

本剤の使用は初経後に適用される。

高齢者への投与

本剤は閉経後には適用されない。

肝機能障害患者

肝機能検査値異常を伴う重度の肝機能障害患者には禁忌である（「禁忌」の項参照）。

腎機能障害患者

重度の腎障害又は急性腎不全患者には禁忌である（「禁忌」の項参照）。

臨床検査結果に及ぼす影響

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。DRSP はその軽度な抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン活性及び血漿中アルドステロンを増加させる。

他剤との相互作用

他剤が本剤に及ぼす影響

性ホルモンのクリアランスを上昇させるミクロソーム酵素を誘導する薬剤と相互作用が生じる可能性がある。その結果、破綻出血及び／又は避妊失敗に至ることがある。

これらの薬剤を併用投与する場合は、一時的にバリア法を併用するか他の避妊法を選択すること。併用薬の投与期間中及び投与中止後 28 日間は、バリア法を併用すること。バリア法の併用中に本剤を休薬しないこと。

- **COC のクリアランスを上昇させる薬剤（酵素の誘導により COC の作用を減弱させる）**
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、リファンピシンなど。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、セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）含有食品も可能性がある。
- **COC のクリアランスに様々な影響を及ぼす薬剤**
COC との併用により、多くの HIV/C 型肝炎ウイルス（HCV）プロテアーゼ阻害剤、及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤がエストロゲン又はプロゲステゲンの血漿中濃度を上昇又は低下させるおそれがある。これらの変動は臨床的に問題となる可能性がある。
- **COC のクリアランスを低下させる薬剤（酵素阻害剤）**
アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾールなど）、ベラパミル、マクロライド系（クラリスロマイシン、エリスロマイシン）、ジルチアゼム、及びグレープフルーツジュースなどの強い又は中等度の CYP3A4 阻害剤は、エストロゲン又はプロゲステゲン、あるいは両方の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

EE35 μ g 含有 COC とエトリコキシブ 1 日 60~120mg を併用投与した場合、EE の血漿中濃度をそれぞれ 1.4~1.6 倍増加させることが示されている。

COC が他剤に及ぼす影響

COC 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、又は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、DRSP 3mg と他の活性物質のチトクローム P450 を介する代謝に相互作用が生じる可能性は低い。

臨床試験では、EE を含有するホルモン避妊薬の投与は、CYP3A4 の基質薬剤(ミダゾラムなど)の血漿中濃度を増加させなかった、あるいはわずかに増加させた一方、CYP1A2 の基質の血漿中濃度をわずかに増加(テオフィリンなど)、あるいは中等度に増加(メラトニン、チザニジンなど)させた。

その他の相互作用

本剤と血清中カリウム濃度を増加させる可能性のある薬剤(アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、カリウム保持性利尿薬、アルドステロン拮抗剤など)を併用している女性では、理論的に血清中カリウム濃度が増加する可能性がある。しかしながら、DRSP(エストラジオールとの配合剤)と ACE 阻害剤又はインドメタシンの相互作用を評価する試験で、血清中カリウム濃度に臨床的・統計的に有意な差は認められなかった。

注：相互作用の可能性について併用薬の添付文書も参照すること。

副作用

経口避妊薬の使用に関連する最も重篤な副作用を「使用上の注意」の項に記載した(「禁忌」の項も参照のこと)。

臨床試験データ

YAZ に関連する副作用及び YAZ Flex を用いた臨床試験(N=2623)で報告された副作用を下表に示す。

器官別大分類	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

器官別大分類	かなり (1%～10%未満)	ときに (0.1%～1%未満)	まれに (0.01%～0.1%未満)
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／抑うつ気分	リビドー減退／消失 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 静脈／動脈血栓塞栓症 事象** 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
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 多形紅斑 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／生殖器 出血（詳細不明）* 不正子宮出血	膣カンジダ症 骨盤痛 乳房腫大 線維嚢胞性乳腺症	性交困難 外陰部膣炎 性交後出血 消退出血

器官別大分類	かなり (1%～10%未満)	ときに (0.1%～1%未満)	まれに (0.01%～0.1%未満)
	無月経	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 パニック障害 疑陽性	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）	倦怠感
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 投与群を含む疫学調査から推定した発現頻度で「極めてまれに」との境界である。
静脈／動脈血栓塞栓事象の概要：出血事象と特定されない末梢深部静脈の閉塞、血栓、
塞栓／肺血管の閉塞、血栓、塞栓、梗塞／心筋梗塞／脳梗塞及び脳卒中。

また、COC 使用者で以下の副作用が報告されているが、因果関係は不明である。

かなり：乳房圧痛

ときに：乳房肥大、体液貯留

まれに：膣分泌物、乳房分泌、コンタクトレンズ不耐性

遺伝性血管浮腫の女性では、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。

用法・用量

COC を正しく服用した場合の 1 年間の失敗率は約 1% である。飲み忘れがあった場合、あるいは正しく服用しなかった場合に失敗率が高くなる可能性がある。

毎日ほぼ一定の時刻に水分とともに 1 錠服用し、少なくとも 24 日間連続投与する。

25 日目から～120 日目までの間に使用者は 4 日間の休薬期間を設定できるが、最初の 24 日間は連続投与すること。また、休薬期間は 4 日間を超えないこと。

120 日間の連続投与後は、必ず 4 日間の休薬期間を置くこと。4 日間の休薬期間後、最短 24 日、最長 120 日の新たな服用サイクルを開始する。

4日間の休薬期間中に通常、出血がみられ、その出血は次に本剤を服用するまでに終了しないことがある。

25日目から120日目までの間に（3日間連続して）継続する点状出血及び／又は出血がみられた場合、4日間の休薬期間をとることが望ましい。この休薬により、総出血日数が減少する。

本剤は専用の錠剤デイスペンサー（CLYK）と組み合わせて使用する。CLYKは使用者が処方に従って本剤を服用できるようにサポートする。CLYKに使用説明書が添付されているので、使用開始前及び使用中に十分読んで理解すること。

本剤の開始方法

- **過去1ヵ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。

月経周期の2～5日目に開始してもよいが、1周期目の最初の7日間は本剤服用とバリア法の併用を推奨する。

- **他のホルモン配合避妊薬（COC）又は膣リングからの変更**

先行のCOCの通常の休薬期間あるいはプラセボ錠の服薬期間終了日の翌日に本剤の服用を開始する。

膣リングを使用している場合、本剤の服用はリングを除去した当日が望ましいが、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。

- **黄体ホルモン単剤投与（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日されていた日から切り替え可能である。ただし、いずれの場合も本剤の服用開始後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**

直ちに本剤の服用を開始してよい。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、

本剤の服用開始後 7 日間はバリア法の併用を勧めること。ただし、既に性交渉があった場合は、COC 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。

授乳婦への使用については、「使用上の注意」－「授乳婦への投与」の項を参照のこと。

飲み忘れの対処

服用時間の遅れが 24 時間以内の場合は、避妊効果は低下しない。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 24 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. 推奨休薬期間は 4 日間とし、服用の中断が 7 日間を超えないこと。
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。

診察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 日間に性交渉が行われた場合は、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、また飲み忘れが休薬期間に近いほど、妊娠のリスクが高くなる。

8～24 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、そうでない場合、又は 2 錠以上飲み忘れた場合は、本剤を 7 日間以上連続して服用するまで他の避妊法を併用するよう指導すること。

25～120 日目

飲み忘れた場合、特に飲み忘れにより 4 日間の休薬期間が延長される場合は、避妊効果が低下している可能性がある。ただし、服薬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。最初の飲み忘れまでの 7 日間、正しく服用している場合、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。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よう指導すること。

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。その後、本剤を通常の時刻に 7 錠以上連続して服用する。
2. 飲み忘れた日数を含めて 4 日間休薬し、消退出血を誘発する。その後、新たに服用周期を開始する。

飲み忘れ後の休薬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。

服用後 3~4 時間以内に嘔吐した場合、完全に吸収されない可能性がある。その場合、飲み忘れの対処法を適用する（上記参照）。

通常の服用スケジュールの変更を望まない場合、CLYK から追加の錠剤を服用しなければならない。

過量投与

本剤の過量投与の経験はない。COC における一般的な経験に基づき、本剤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。

過量投与の管理及び治療に関する勧告については、Poisons Information Centre (131126) に問い合わせることが望ましい。

剤形及び保存条件

YAZ Flex 錠

淡赤色、円形の錠剤（30 錠）で片面の正六角形内に「DS」の文字が刻印されている。1 錠中、エチニルエストラジオール 20 μ g 及びドロスピレノン 3mg を含有する。

本剤はカートリッジ (dispenser pack) に充填されている。1 カートリッジに淡赤色錠 30 錠が充填されている。本剤 30 錠を充填したカートリッジを CLYK に挿入して使用する。使用にあたっては CLYK に添付された使用説明書を参照のこと。

包装：30 錠入りカートリッジ×1+錠剤ディスペンサーCLYK (スタートキット)、30 錠入りカートリッジ×1、30 錠入りカートリッジ×3、30 錠入りカートリッジ×4

一部市販されていない包装もある。

30°C以下で保存する。

治験依頼者の名称及び住所

Bayer Australia Ltd
ABN 22 000 318 714
875 Pacific Highway
Pymble NSW 2073

医薬品・毒物分類

S4

THE AUSTRALIAN REGISTER OF THERAPEUTIC GOODS (ARTG) 登録日

2012 年 3 月 6 日

最終改訂日

2015 年 8 月 27 日

® ドイツ バイエルグループの登録商標

参考文献

1. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. 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; 75:344-54
2. Long-term Active Surveillance Study for oral contraceptives (LASS), 2nd update report based on study status May 2009.
3. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylloestradiol/drospirenone and other oral

- contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 100:587-593
4. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697-706
 5. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow up. *BMJ* 2009; 339:b2890
 6. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. Effects of oestrogen dose and progestogen type on venous thrombotic risk associated with oral contraceptives: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339:b2921
 7. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 340:d2139
 8. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 340:d2151
 9. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423
 10. FDA 2011 Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Staffa JA, Sidney S, Cheetham TC, Cooper WO, Connell F. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. CHC-CVD Final Report 111022v2 (available at <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm277384.pdf>, addendum available at <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm287762.pdf>)
 11. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: Final results from the international active surveillance study of women taking oral contraceptives. *Contraception* 2014; 89(4):253-63

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yvidually® 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinylestradiol (als Betadex-Clathrat) und 3 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

46 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Tabletten sind hellrosa, rund mit gewölbten Oberflächen und einseitiger Prägung „DS“ in einem regelmäßigen Sechseck.

Die Tabletten haben einen Durchmesser von 6 mm und sind 3 mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Yvidually zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Yvidually mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Dosierung

Einnahme von Yvidually

Yvidually kann nur in Kombination mit dem Clyk-Tablettenspender angewendet werden. Der Tablettenspender führt die Anwenderin durch das Einnahmeschema.

Die Gebrauchsanweisung des Clyk-Tablettenspenders sollte vor Gebrauch aufmerksam durchgelesen und zum späteren Nachschlagen aufbewahrt werden.

Anweisungen zur Vorbereitung des Clyk-Tablettenspenders für die Anwendung und zur Entnahme einer Tablette, siehe Abschnitt 6.6.

Es muss jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eine Tablette eingenommen werden, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit. Die Tabletten müssen immer mindestens 24 Tage lang ununterbrochen eingenommen werden.

Yvidually-Tabletten können über einen Zeitraum von bis zu 120 Tagen durchgehend eingenommen werden, danach muss eine 4-tägige Einnahmepause eingelegt werden.

Die Tabletteneinnahme erfolgt in zwei Phasen:

1. Eine obligatorische Phase (Tag 1 bis Tag 24):

Zu Beginn der Einnahme von Yvidually müssen die Tabletten mindestens 24 Tage lang ununterbrochen eingenommen werden.

Der Clyk-Spender zeigt an, ob eine 4-tägige Einnahmepause möglich ist. Während der ersten 24 Tage (obligatorische Phase) erlaubt der Tablettenspender keinen Beginn einer 4-tägigen Einnahmepause.

2. Eine flexible Phase (Tag 25 bis Tag 120):

Während der Tage 25-120 können die Tabletten bis zu maximal 120 Tage lang durchgehend eingenommen werden. Innerhalb dieses Zeitraums kann die Anwenderin selbst entscheiden, ob Sie eine 4-tägige Einnahmepause einlegen möchte oder nicht.

Diese 4-tägige Einnahmepause darf erst begonnen werden, wenn die Tabletten 24 Tage lang ununterbrochen eingenommen wurden.

Während der flexiblen Phase gestattet der Clyk-Tablettenspender der Anwenderin jederzeit, eine 4-tägige Einnahmepause einzulegen.

Eine 4-tägige Einnahmepause sollte niemals später als nach 120 Tagen durchgehender Tabletteneinnahme eingelegt werden. Eine Einnahmepause sollte niemals länger als 4 Tage dauern.

Der Clyk-Spender veranlasst automatisch eine 4-tägige Einnahmepause nach einer durchgehenden Tabletteneinnahme von 120 Tagen.

Während der 4-tägigen Einnahmepause setzt üblicherweise eine Blutung ein, die möglicherweise noch nicht beendet ist, bevor die nächste Tablette eingenommen werden muss.

Nach jeder 4-tägigen Einnahmepause beginnt ein neuer Einnahmezyklus von mindestens 24 Tagen bis zu maximal 120 Tagen. Nach der 4-tägigen Einnahmepause erinnert der Clyk-Tablettenspender die Anwenderin automatisch daran, dass ein neuer Zyklus beginnt und wieder täglich eine Tablette einzunehmen ist.

Während der obligatorischen Phase, in der die Tabletten mindestens 24 Tage lang eingenommen werden müssen, darf niemals eine 4-tägige Einnahmepause eingelegt werden.

Falls es während der flexiblen Phase (Tage 25-120) an drei aufeinander folgenden Tagen zu Blutungen und/oder Schmierblutungen kommt, wird empfohlen, eine 4-tägige Einnahmepause einzulegen. Dadurch kann die Gesamtzahl von Blutungstagen reduziert werden.

Diese 4-tägige Einnahmepause darf nur dann eingelegt werden, wenn die Tabletten zuvor mindestens 24 Tage lang ununterbrochen eingenommen wurden.

Beginn der Einnahme von Yvidually

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

Die Tabletteneinnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus beginnen (d. h. am ersten Tag der Menstruationsblutung). Ein Einnahmebeginn an den Tagen 2–5 ist erlaubt, während des ersten

Zyklus wird jedoch in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) empfohlen.

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

Mit der Einnahme von Yvidually sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette 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 Yvidually vorzugsweise nach 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 jedoch während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme 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 der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor dem tatsächlichen 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

Wird **innerhalb von 24 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Die Tablette sollte sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 24 Stunden** überschritten wurde, ist der kontrazeptive Schutz nicht mehr voll gewährleistet. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die empfohlene Dauer der Einnahmepause beträgt 4 Tage, die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine ununterbrochene 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 bald 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, verwendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich an der Einnahmepause liegt, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Tag 8-24

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so bald 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 Empfängnisverhütungsmaßnahmen anzuwenden. Ist dies jedoch nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, sollte die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen empfohlen werden bis die Tabletten fortlaufend ohne Unterbrechung über mindestens 7 Tage eingenommen wurden.

Tag 25-120

Das Risiko eines verringerten kontrazeptiven Schutzes kann aufgrund der Möglichkeit einer bevorstehenden hormonfreien Einnahmepause gegeben sein. Jedoch lässt sich durch eine Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas ein herabgesetzter Empfängnisverhütungsschutz dennoch vermeiden. 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 der Anwenderin empfohlen werden, die erste der beiden Vorgehensweisen zu befolgen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Empfängnisverhütungsmaßnahmen anzuwenden.

1. Die Anwenderin sollte die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so bald wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der Tabletten wird dann wieder zur üblichen Zeit fortgesetzt bis mindestens 7 Tabletten in Folge ohne Unterbrechung eingenommen wurden.
2. Die Anwenderin kann auch entscheiden, eine Einnahmepause von 4 Tagen, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, einzulegen, um eine Entzugsblutung herbeizuführen und anschließend einen neuen Yvidually-Einnahmezyklus zu beginnen.

Bei vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Entzugsblutung in der Einnahmepause 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 Tablette ist der in Abschnitt 4.2 gegebene Empfehlung zum Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme zu folgen. Wenn die Anwenderin ihr Tabletteneinnahmeschema nicht ändern möchte, muss sie die zusätzlich benötigte(n) Tablette(n) aus dem Tablettsponder entnehmen.

Zusätzliche Informationen für besondere Anwendergruppen

Kinder und Jugendliche

Yvidually ist nur nach der Menarche indiziert.

Geriatrische Patienten

Nicht zutreffend. Yvidually ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Yvidually ist für Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Yvidually ist für Frauen mit schwerer Niereninsuffizienz oder akutem Nierenversagen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KHK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- 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
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

- Die Eignung von Yvidually sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.
- Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Yvidually beendet werden sollte.
- Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KHK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) ist auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.
- Kreislauferkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Yvidually, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:

- das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Yvidually,
- wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und
- dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.

Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Drospirenon-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

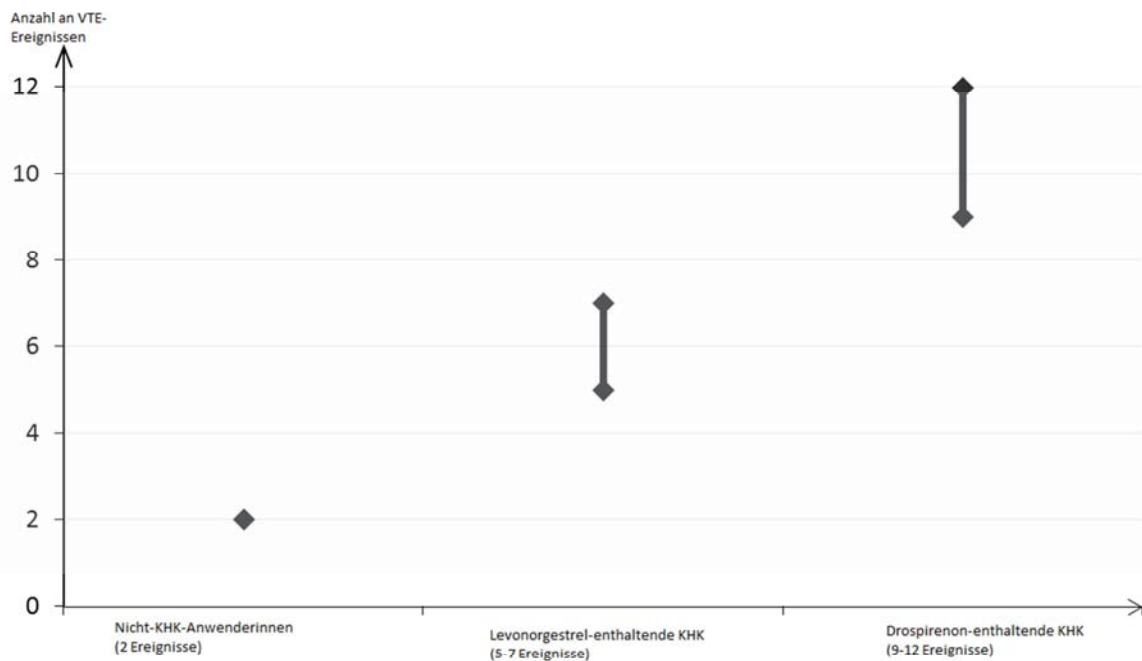
In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1-2% der Fälle tödlich.

¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

² Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Grafik 1: Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1).

Yvidually ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Yvidually nicht vorab abgesetzt wurde.

ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle 2).

Yvidually ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 2: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;

- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tumoren

In einigen epidemiologischen Studien 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 Yvidually 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; Porphyrie; 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 Tablette dieses Arzneimittels enthält 46 mg Lactose pro Tablette. 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 Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Yvidually muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Yvidually im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden. Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale 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 Störungen während der Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

Das flexible Regime wurde entwickelt, um die Menstruation hinausschieben zu können. Bei vielen Frauen wird das Verschieben der Menstruation durch auftretende Schmier- oder Durchbruchblutungen eingeschränkt. Das Auftreten solcher Blutungen ist unplanmäßig und kann nicht vorhergesagt werden. Lediglich die hormonelle Entzugsblutung, die auf die 4-tägige Einnahmepause folgt, lässt sich planen.

Das flexible Regime von Yvidually gestattet eine Planung der Entzugsblutung während der flexiblen Phase zwischen Tag 25 und Tag 120 des Einnahmezyklus.

Wie bei allen KOK kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen, sogar während der obligatorischen Phase des Einnahmezyklus zwischen den Tagen 1-24, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung. Daher ist eine Beurteilung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von etwa drei Monaten aussagekräftig.

Falls Blutungsunregelmäßigkeiten auch noch nach Auslösen einer Entzugsblutung anhalten, d. h. wenn Blutungsepisoden nach der 4-tägigen Einnahmepause deutlich verlängert sind oder die Blutungsintensität über das übliche Maß hinaus erhöht ist, sollten nicht-hormonelle Ursachen in Erwägung gezogen werden. Zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft sind angemessene diagnostische Maßnahmen angezeigt. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Bei einigen Frauen kommt es während der Einnahmepause möglicherweise nicht zu einer Entzugsblutung. Wenn das KOK entsprechend den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausgeblieben sind, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des KOKs fortgesetzt wird.

Während der Einnahme von Yvidually kommt es nicht notwendigerweise alle 4 Wochen zu einer Entzugsblutung, sondern mit verminderter Häufigkeit in Abständen von bis zu 120 Tagen (je nach dem, wann die Anwenderin entscheidet, eine 4-tägige Einnahmepause einzulegen). Daher kann das Ausbleiben einer Entzugsblutung nicht als Zeichen einer unerwarteten Schwangerschaft gewertet werden. Eine unerwartete Schwangerschaft kann daher schwer zu erkennen sein. Dies kann insbesondere bedeutsam sein bei Frauen, die Arzneimittel mit teratogenen Wirkungen anwenden. Obwohl eine Schwangerschaft bei vorschriftsmäßiger Einnahme von Yvidually unwahrscheinlich ist, sollte bei Verdacht auf eine Schwangerschaft – aus welchem Grund auch immer – ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Yvidually

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Vorgehensweise

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

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

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z. B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamate, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten).

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK erhöhen, wie z. B.:

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOK reduzieren (Enzymhemmer):

Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentration von Estrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

In einer Multiple-Dose-Studie mit der Kombination Drospirenon (3 mg/Tag) / Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) erhöhte sich bei gleichzeitiger Einnahme des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol über 10 Tage die AUC (0-24h) von Drospirenon und Ethinylestradiol jeweils um das 2,7fache bzw. 1,4fache.

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonellen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4 bis 1,6fache ansteigt.

Wirkung von Yvidually auf andere Arzneimittel

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

In-vivo-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem Cytochrom P450-beteiligten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substrat hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z.B. Theopyllin) oder moderaten (z.B. Tizanidine) Erhöhung in deren Plasma Konzentration kommt.

Sonstige Arten von 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 Yvidually mit 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 steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie der Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, der 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Yvidually ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert. Bei Patientinnen, die eventuell Symptome einer Schwangerschaft wahrnehmen, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, insbesondere, wenn sie sich nicht an das vorgeschriebene Einnahmeschema gehalten haben. Falls unter der Einnahme von Yvidually 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 Yvidually während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Yvidually auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fetus oder des Neugeborenen zu erlauben. Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

Während der Einnahme von Yvidually kommt es normalerweise nicht alle 4 Wochen zu einer Entzugsblutung, sondern mit verminderter Häufigkeit in Abständen von bis zu 120 Tagen. Eine unerwartete Schwangerschaft kann daher schwer zu erkennen sein. Wenn aus irgendeinem Grund bei einer Anwenderin von Yvidually eine Schwangerschaft vermutet wird, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Yvidually sind Übelkeit und Brustschmerzen. Sie treten bei mehr als 3% der Anwenderinnen auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle und venöse Thromboembolie, Brustkrebs und fokale noduläre Hyperplasie.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die für YAZ bekannt sind sowie in klinischen Studien mit Yvidually (N = 2623) berichtet wurden, zusammengefasst. In den Fällen, in denen Nebenwirkungen in den Studien beider klinischer Entwicklungsprogramme berichtet wurden, und die Häufigkeit unter Yvidually höher war, ist die Häufigkeit unter Yvidually aufgeführt.

System- organklasse (MedDRA Version 9.1)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie Thrombozythämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion	Überempfindlich- keitsreaktionen
Endokrine Erkrankungen			Endokrine Erkrankungen	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Zunahme des Appetits Anorexie Hyperkaliämie Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- schwankungen Depression Abnahme der Libido	Nervosität Somnolenz	Anorgasmie Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Benommenheit Parästhesie	Schwindel Tremor	
Augenerkrankun- gen			Konjunktivitis Augentrockenheit Augen- erkrankungen	
Herzerkrankun- gen			Tachykardie	
Gefäßkrankun-	Migräne	Varizen	Phlebitis	

System- organklasse (MedDRA Version 9.1)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
gen		Hypertonie	Gefäßkrankung Epistaxis Synkope Venöse Thromboembolie (VTE) Arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit	Bauchschmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz Gastritis Diarrhoe	Abdomen- vergrößerung Gastrointestinale Erkrankung Gastrointestinales Völlegefühl Hiatushernie Orale Candidose Obstipation Mundtrockenheit	
Leber- und Gallen- erkrankungen			Gallenschmerzen Cholezystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes		Akne Pruritus Hautausschlag	Chloasma Ekzem Alopezie Akneiforme Dermatitis Trockene Haut Erythema nodosum Hypertrichosis Erkrankung der Haut Striae der Haut Kontaktdermatitis Photosensible Dermatitis Hautknötchen	Erythema multiforme
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Rückenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Metrorrhagie* Amenorrhoe	Vaginale Candidose Beckenschmerzen Vergrößerung der Brust Fibrozystische Brust Uterus-/Vaginal- blutungen* Genitalfluor	Dyspareunie Vulvovaginitis Postkoitale Blutung Entzugsblutung Brustzysten Brusthyperplasie Neoplasie der Brust Zervixpolyp Endometrium- atrophie	

System- organklasse (MedDRA Version 9.1)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		Hitzewallungen Vaginitis Zyklusstörungen Dysmenorrhoe Hypomenorrhoe Menorrhagie Vaginale Trockenheit Auffälliger Papanicolaou- Abstrich	Ovarialzysten Vergrößerung des Uterus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Asthenie Vermehrtes Schwitzen Ödeme (Ödemkrankheit, peripheres Ödem, Gesichtsödem)	Unwohlsein	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

* Unregelmäßige Blutungen lassen während fortgesetzter Behandlung üblicherweise nach.

Zu venösen thromboembolischen Ereignissen (tiefen Venenthrombosen, Lungenembolie) und arteriellen thromboembolischen Ereignissen (Myokardinfarkt, zerebrovaskulärem Insult), Brustkrebs, fokaler nodulärer Hyperplasie (benignen Lebertumoren) und Migräne siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Nebenwirkungen mit sehr geringer Häufigkeit oder mit verzögertem Einsetzen von Symptomen, die in Zusammenhang mit der Gruppe der kombinierten oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden müssen, sind nachfolgend aufgelistet (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4):

Tumoren

- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von KOK 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. Eine Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt.
- Lebertumoren (benigne und maligne)

Sonstige Erkrankungen

- Erythema nodosum, Erythema multiforme
- Frauen mit Hypertriglyzeridämie (erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis bei Einnahme von KOK)
- Hypertonie

- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteinbildung, Porphyrie, 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.
- Leberfunktionsstörungen
- Veränderungen der Glucosetoleranz oder Einfluss auf die periphere Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma
- Überempfindlichkeit (einschließlich Symptomen wie Hautausschlag, Urtikaria)

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (Enzyminduktoren, manche Antibiotika) mit oralen Kontrazeptiva können Durchbruchblutungen und/oder ein Versagen der kontrazeptiven Wirksamkeit zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Yvidually 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 hormonhaltigen Tabletten eingenommen wurde: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot, und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

In klinischen Studien, die mit Yvidually in der Europäischen Union/Kanada und in den USA durchgeführt wurden, wurden die folgenden Pearl-Indices berechnet:

EU/Kanada: Pearl-Index für Methodenversagen: 0,59 (oberes zweiseitiges 95%-Konfidenzlimit: 1,22).
Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,63 (oberes zweiseitiges 95%-Konfidenzlimit: 1,24).

USA: Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 1,65 (oberes zweiseitiges 95%-Konfidenzlimit: 2,65).

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

Yvidually ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung hat Drospirenon auch antiandrogene und leichte 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 Yvidually zu einem leichten antimineralokortikoiden Effekt führen.

Yvidually ist ein KOK mit einem flexiblen verlängerten Einnahmeregime, das auf dem konventionellen KOK YAZ basiert. Daher betragen die minimale Dauer der ununterbrochenen Tabletteneinnahme 24 Tage und die Länge der Einnahmepause 4 Tage.

Eine multizentrische, offen randomisierte Parallelgruppen-Studie (EU/Kanada), die Yvidually mit YAZ verglich, hat gezeigt, dass das flexible Einnahmeregime, wenn es dazu verwendet wurde, eine maximale Länge eines blutungsfreien Intervalls zu erzielen, die Gesamtzahl an Menstruationsblutungstagen pro Jahr von durchschnittlich 66 Tagen (YAZ) auf durchschnittlich 41 Tage (Yvidually) reduzieren konnte.

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 verabreichtes Drospirenon wird rasch und fast vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme werden nach etwa 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.

Biotransformation

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, gebildet durch Reduktion und anschließende Sulfatierung. Drospirenon unterliegt ebenfalls einem oxidativen Stoffwechsel katalysiert durch CYP3A4.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Drospirenon schwach bis moderat die Cytochrom P450 Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 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 Serum-Drospirenonspiegel akkumulierten um einen Faktor von etwa 2-3 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosisintervall.

Besondere 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 zeigte 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 verabreichtes 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.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einem starken Darm- und Leber-First-Pass-Stoffwechsel. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung verstoffwechselt, jedoch werden eine Vielzahl von hydroxylierten and methylierten Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten und als Glucuronid- und Sulfat-Konjugate vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate von Ethinylestradiol liegt bei 5 ml/min/kg.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8, und CYP2J2.

Ausscheidung

Ethinylestradiol wird nicht in signifikantem Ausmaß 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 nach ungefähr 14 Tagen durchgehender täglicher Tabletteneinnahme erreicht. Die Serumspiegel von Ethinylestradiol akkumulieren um einen Faktor von ungefähr 1,5 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 bei Versuchstieren embryotoxische und fetotoxische Wirkungen, die als speziesspezifische Effekte bewertet wurden. Unter Exposition in Dosen, die über denen liegen, die mit Yvidually 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

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

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

Tablettenfilmüberzug:

Hypromellose (E464)

Talkum (E553b)

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: 40 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sobald die Patrone aus der Blisterpackung entnommen wurde, muss die Patrone in den Tabletenspender eingesetzt werden, und die Tabletten müssen sofort verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Startpackung:

1 x 30 Filmtabletten und ein Tablettenspender

Nachfüllpackungen:

1 x 30 Filmtabletten

3 x 30 Filmtabletten

4 x 30 Filmtabletten

12 x 30 Filmtabletten

Die Filmtabletten werden in einer Patrone geliefert. Jede Patrone enthält 30 hellrosa Tabletten und ist in eine Blisterpackung verpackt, die aus zwei mehrschichtigen Folien (OPA/Al/PE) durch Kaltumformung hergestellt ist.

Die Patronen sind weiß/transparent und bestehen aus einem Methyl-Methacrylat/Acrylonitril/Butadien/Styren-Polymer (MABS), Polybutylen-Terephthalat (PBT) und Polyoxymethylen (POM).

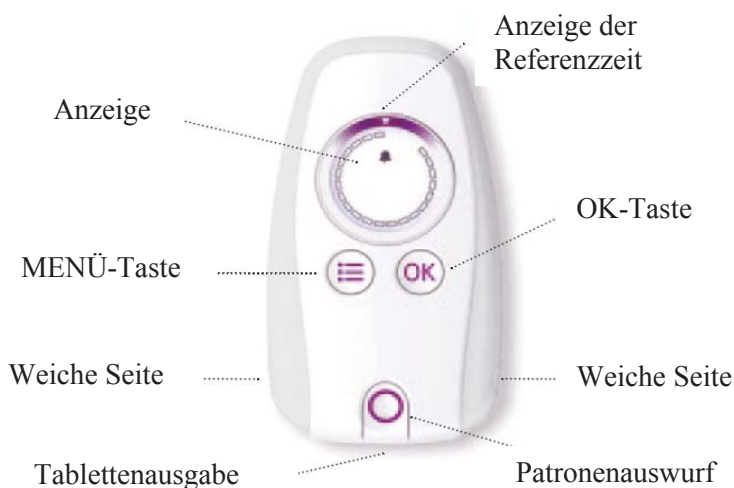
Das Gehäuse des Tablettenspenders (nur in der Startpackung) ist aus MABS mit weichen Griffen auf Grundlage eines Styren/Ethylen/Butylen/Styren-Block-Copolymers (SEBS). Die Patrone wird in einen Kanal der inneren Gehäusekonstruktion geschoben, das aus Polyarylamid mit Glasfasern hergestellt ist.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Yvidually kann nur in Kombination mit dem Clyk-Tablettenspender verwendet werden.

Die Gebrauchsanweisung des Spenders sollte vor und während der Verwendung des Tablettenspenders sorgfältig durchgelesen werden.

Der Spender im Überblick:



Anzeige der Referenzzeit

Zeigt den Zeitpunkt an, zu dem eine Tablette eingenommen werden sollte.

Anzeige

Zeigt den Startbildschirm und die zugehörigen MENÜ-Bildschirme.

Menütaste

Zum Navigieren durch die MENÜ-Bildschirme.

Weiche Seiten

Hier drücken Sie, um eine Tablette zu entnehmen.

Patronenauswurf

Wirft die Patrone aus.

Tablettenausgabe

Hier werden die Tabletten ausgeworfen.

OK-Taste

Zur Bestätigung von Aktionen, wie z. B. dem Beginn einer 4-tägigen Pause und dem Ändern des Erinnerungstonstatus.

Die wichtigsten Funktionen:

Die wichtigsten Funktionen des Clynk-Tablettenspenders sind in einer kurzen Übersicht in der Kurzanleitungskarte erklärt.

Aktivieren des neuen Tablettenspenders:

Die Patrone (mit 30 Tabletten) wird aus der Verpackung entnommen und sollte UNVERZÜGLICH in den Tablettenspender eingesetzt werden. Setzen Sie die Patrone mit dem schmalen Ende so in den Spender, dass das Sichtfenster des Spenders (sowie die Tabletten in der Patrone) zu sehen sind (siehe Abb. 1). Die Patrone MUSS ganz hinein geschoben werden.

Abb. 1: Vorbereitung des Tablettenspenders für den Gebrauch



Der Spender speichert automatisch den Zeitpunkt der ersten Tablettenabgabe, indem diese Zeit als Referenzzeit festgelegt wird. Daher muss die Anwenderin

- sicherstellen, dass sie die Patrone erst an dem Tag auspackt und einsetzt, an dem sie mit der Tabletteneinnahme beginnen möchte
- sicher sein, dass sie ihre erste Tablette zu einem Zeitpunkt entnimmt, zu dem sie die Pille jeden Tag bequem einnehmen kann.

Die Anzeige des Spenders zeigt nun alle 24 Stunden an, dass es Zeit für die nächste Tabletteneinnahme ist.

Entnahme einer Tablette:

Die beiden weichen Seiten des Spenders werden gleichzeitig mit einer Hand gedrückt, um eine Tablette in die andere Hand auszuwerfen.

Austauschen einer Patrone:

Bei routinemäßiger Verwendung kann eine Patrone nur entfernt werden, wenn sie leer ist. Durch Drücken der Patronenauswurfaste wird die leere Patrone ausgeworfen. Der Spender speichert alle Informationen über den aktuellen Einnahmezyklus. Nun kann eine neue vollständig gefüllte Patrone wie oben beschrieben eingesetzt werden.

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

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(N)

83235.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

WEITERE ANGABEN

	Angaben	Angabe im Vergleich zum Vorgänger geändert (x=ja!)
	Firmenlogo	
	Warenzeichen	
Version	DE/6	X
Stand der Information	08/2015	X

添付文書（製品概要）

1. 医薬品販売名

Yvidually® 0.02 mg/3 mg フィルムコーティング錠

2. 定性的・定量的組成

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 0.02mg（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 46 mg

添加物の全リストは第 6.1 項を参照。

3. 剤形

フィルムコーティング錠

錠剤は淡赤色、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。

直径 6 mm、厚さ 3 mm である。

4. 臨床項目

4.1 効能・効果

避妊

本剤を処方するにあたり、個々人の現在の危険因子、特に静脈血栓塞栓症（VTE）に対する危険因子について考慮する必要がある。本剤を用いた際の VTE のリスクを他のホルモン配合避妊薬（CHC）の際のリスクと比較する必要がある（第 4.3 項と第 4.4 項を参照）。

4.2 用法・用量

投与経路

経口

用量

本剤の服用方法

本剤は専用の錠剤ピルディスペンサー（CLYK）と組み合わせて使用する。CLYK は使用者が処方に従って本剤を服用できるようサポートする。

CLYK は利用開始前に取扱説明書を熟読し、後に参照する場合に備え保管しておくこと。

CLYK を利用するための準備方法と錠剤の取り出し方法については、第 6.6 項を参照のこと。

毎日一定の時刻に水分とともに 1 錠服用し、少なくとも 24 日間連続投与する。

本剤は 120 日間連続して服用することができるが、その後は必ず 4 日間の休薬期間を置くこと。

本剤の服用は次の 2 つの期に分けられる。

1. 固定期 (1 日目から 24 日目まで)

本剤は服用開始から少なくとも 24 日間連続して服用する。

4 日間の休薬の可否については、Clyk によって表示される。最初の 24 日間 (固定期) は、Clyk の機能により 4 日間の休薬開始ができない仕組みになっている。

2. フレキシブル期 (25 日目から 120 日目)

25 日目から 120 日目の間は、最長 120 日目まで本剤を連続して服用することができる。この期間は、服用者が 4 日間の休薬期間を設定できる。

ただし、4 日間の休薬期間は、最初の 24 日間を連続して服用した場合に限り設定できる。

フレキシブル期は、Clyk の機能によりいつでも 4 日間の休薬期間を設定できる。

120 日間の連続投与後は、必ず 4 日間の休薬期間を置くこと。また、休薬期間は 4 日間を超えないこと。

Clyk の機能により、120 日間連続して服用し終えた時点で、自動的に 4 日間の休薬期間が開始される仕組みになっている。

4 日間の休薬期間中に通常、出血がみられ、その出血は次に本剤を服用するまでに終了しないことがある。

4 日間の休薬期間後、最短 24 日、最長 120 日の新たな服用サイクルを開始する。Clyk には、4 日間の休薬期間後に、次の周期が開始されたことや再び錠剤を毎日服用しなければならないこと等を服用者に自動的に示す機能がある。

本剤を 24 日間服用する固定期に、4 日間の休薬期間を設定することはできない。

フレキシブル期 (25 日目～120 日目) に 3 日間連続する出血及び／又は点状出血がみられた場合、4 日間の休薬期間をとることが望ましい。この休薬により、総出血日数が減少する。

4 日間の休薬期間は、最初の 24 日間を連続して服用した場合に限り設定できる。

本剤の開始方法

- 過去 1 ヶ月間にホルモン避妊薬を服用していない場合

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。月経周期 2～5 日目に本剤の服用を開始してもよいが、1 周期目の最初の 7 日間は本剤服用とバリア法の併用を推奨する。

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

本剤の服用は、先行の COC の実薬 (有効成分を含有する錠剤) 服用終了日の翌日に開始することが望ましいが、遅くとも先行の COC の休薬期間またはプラセボ錠の服用期間終了日の翌日に開始する。膣リングや経皮パッチを使用している場合、本剤の服用はこれらを除いた当日が望ましいが、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。

- 黄体ホルモン単剤投与（「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である（インプラント又は IUS からの切り替えは除去当日から、注射剤は次の注射が予定されていた日から）。ただし、いずれの場合も本剤の服用開始後 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、本剤の服用開始後 7 日間はバリア法の併用を勧めること。ただし、既に性交渉があった場合は、COC 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。

授乳婦への使用については第 4.6 項を参照のこと。

飲み忘れの対処

服用時間の遅れが **24 時間以内**の場合は、避妊効果は低下しない。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 **24 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。次の 2 つの原則に従って飲み忘れに対処する。

1. 推奨休薬期間は 4 日間とし、服用の中断が 7 日間を超えないこと。
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。

診察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 日間に性交渉が行われた場合は、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、また飲み忘れが休薬期間に近いほど、妊娠のリスクが高くなる。

8～24 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、そうでない場合、又は 2 錠以上飲み忘れた場合は、本剤を 7 日間以上連続して服用するまで他の避妊法を併用するよう指導すること。

25～120 日目

休薬期間が近いため、避妊効果の低下するリスクが生じる。ただし、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。最初の飲み忘れまでの 7 日間、正しく服用している場合、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。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よう指導すること。

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。その後、本剤を通常の時刻に7錠以上連続して服用する。
2. 飲み忘れた日数を含めて4日間休薬し、消退出血を誘発する。その後、新たに服用周期を開始する。

飲み忘れ後の休薬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。

服用後3～4時間以内に嘔吐した場合、第4.2項に記載の飲み忘れの対処に従うこと。通常の服用スケジュールの変更を望まない場合、Clykから追加の錠剤を服用しなければならない。

特殊な集団についての追加情報

小児及び青少年層

本剤の使用は初経後に適用される。

高齢患者

対象外。本剤は閉経後には適用されない。

肝機能障害患者

本剤は重度の肝機能障害患者には禁忌である。第4.3項並びに第5.2項も参照のこと。

腎機能障害患者

本剤は重度の腎障害又は急性腎不全患者には禁忌である。第4.3項並びに第5.2項も参照のこと。

4.3 禁忌

次に該当する場合にはCHCを投与しないこと。また、CHCの服用中に以下のいずれかの疾患が新たに発現した場合は、直ちにCOCの服用を中止すること。

- 静脈血栓塞栓症（VTE）又はその危険因子を有する
 - － 静脈血栓塞栓症（抗凝固剤を投与されている場合も含めて）又はその既往歴（深部静脈血栓症 [DVT]又は肺塞栓症[PE]）
 - － 活性化プロテイン C 抵抗性（第V因子変異を含む）、アンチトロンビン III 欠乏症、プロテイン C 欠乏症又はプロテイン S 欠乏症等、静脈血栓塞栓症の遺伝的又は後天的素因がある場合。
 - － 長時間の身体固定を伴う大手術（第4.4項を参照）
 - － 複数の危険因子の存在により VTE のリスクが上昇している場合（第4.4項を参照）
- 動脈血栓塞栓症（ATE）又はその危険因子を有する
 - － 動脈血栓塞栓症（心筋梗塞等）又はその前駆疾患（狭心症等）の既往歴
 - － 脳血管疾患 - 脳卒中、脳卒中又はその前駆疾患（一過性脳虚血発作[TIA]等）の既往歴
 - － 高ホモシステイン血症や抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子）等、動脈血栓塞栓症の遺伝的又は後天的素因がある場合
 - － 限局性神経症状を伴う片頭痛の既往歴
 - － 複数の危険因子の存在により ATE のリスクが上昇している（第4.4項を参照）、又は次のような高度の危険因子の存在により ATE のリスクが上昇している場合
 - 血管障害を伴う糖尿病
 - 重度の高血圧
 - 重度の異常リポ蛋白血症

- 肝機能検査値異常を伴う重度の肝疾患又はその既往歴
- 重度の腎障害又は急性腎不全
- 肝腫瘍（悪性、良性を含む）又はその既往歴
- 性ステロイド依存性悪性腫瘍又はその疑い（生殖器や乳房など）
- 診断の確定していない性器出血
- 本剤の有効成分又は第 6.1 項に記載のその他の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

- 以下の疾患又は危険因子のいずれかを有する場合には、本剤使用の適不適についてよく話し合う必要がある。
- これらの疾患又は危険因子が悪化又は新たに発現した場合には、医師に連絡すること。医師は本剤の使用を中止すべきかどうか判断すること。
- VTE 又は ATE が疑われる又は確定した場合には、CHC の使用を中止すること。抗凝固剤療法を開始する場合は、抗凝固剤療法（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。
- 循環器系疾患

静脈血栓塞栓症（VTE）のリスク

CHC の非使用者と比較して、使用者は VTE のリスクが上昇する。レボノルゲストレル、ノルゲステメート又はノルエチステロン等を含む医薬品は、VTE のリスクが最も低い。本剤を含む他の医薬品では、VTE のリスクは 2 倍ほど高い可能性がある。VTE のリスクが最小でない薬剤の使用を決定する場合には、事前に話し合い、使用者に次の事柄を確実に理解させること。

- 本剤の使用に伴う VTE のリスク
- 個々の患者が有する危険因子が VTE のリスクに与える影響
- 使用開始後最初の 1 年間で VTE のリスクが最も高い

また、4 週間以上の中断後に CHC の使用を再開させた場合にはリスクが上昇することも証明されている。

CHC 非使用で、妊娠していない女性における VTE 発現率は 10,000 婦人・年あたり 2 例であった。ただし、個々の女性で見た場合、その潜在的危険因子により、VTE のリスクははるかに高い（下方を参照）。ドロスピレノン含有 CHC 使用者における VTE 発現率は 10,000 婦人・年あたり 9～12 例と推定されている¹。これと比較して、レボノルゲストレル含有の CHC 使用者における VTE 発現率は 10,000 婦人・年あたり約 6 例であった²。

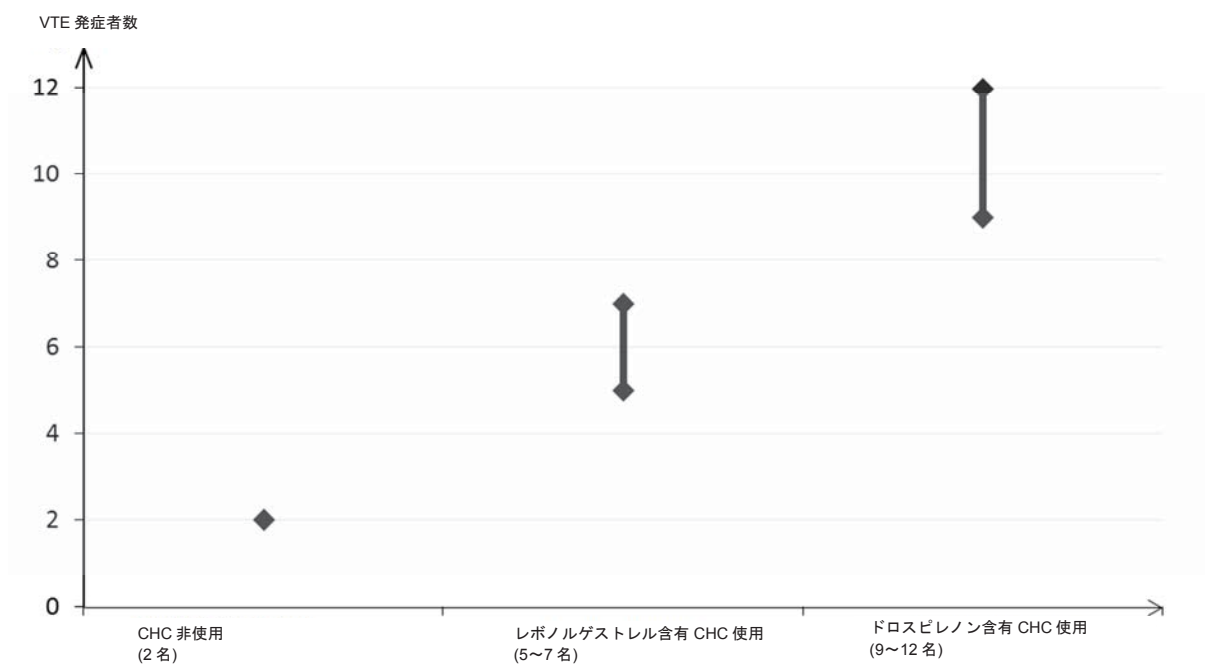
上記の両例ともに、1 年あたりの VTE 発現数は、妊娠期間中や分娩直後の時期に予想される発現数より少ない。

VTE による死亡率は症例数の 1～2%である。

¹ この発症率は疫学研究の全体的データから導き出されたものであり、レボノルゲストレル含有 CHC 使用と比較した場合のその他の CHC 製品についての相対リスクが用いられている。

² VTE 発現率 10,000 女性・年あたり 5～7 例の平均値であり、レボノルゲストレル含有 CHC 使用対 CHC 非使用の VTE 発現率（約 2.3～3.6/10000 婦人・年）の相対リスクに基づく。

グラフ 1: 10,000 婦人・年あたりの VTE 発現数



極めて稀ではあるが、CHC 使用者で、肝臓、腸間膜、腎臓、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。

VTE の危険因子

CHC 使用者で、他の危険因子を有する、特に複数の危険因子が存在している場合には、静脈血栓塞栓合併症のリスクが大幅に上昇することがある（表 1 を参照）。複数の危険因子が同時に存在し、それらにより静脈血栓症のリスクが上昇している使用者への本剤の使用は禁忌とする（第 4.3 項を参照）。複数の危険因子が存在している使用者では、個々の危険因子を総和したリスク以上に VTE のリスクが上昇する可能性もある。このような場合には、VTE の総リスクを考慮する必要がある。ベネフィット・リスクバランスが不利と考えられる場合には、CHC を処方すべきではない（第 4.3 項を参照）。

表 1: VTE の危険因子

危険因子	注釈
肥満症 (30 kg/m ² を上回る肥満指数 BMI)	BMI の上昇と共に、リスクが大幅に上昇する。 他の危険因子が存在している場合には特に重要である。
長期間の身体固定、大手術、下肢や大腿部の手術、神経外科手術又は大きな外傷 注意：特に他の危険因子を有する使用者で、4 時間を超える飛行を含む一時的な身体固定も VTE の危険因子となりうる。	このような場合には本剤の服用を中止し（待機的手術の場合は少なくとも 4 週間前から）、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。望まない妊娠を回避するために、他の避妊法を行うこと。 本剤を事前に中止できなかった場合には、抗血栓症療法を考慮に入れる必要がある。
家族歴陽性（兄弟姉妹又は親に比較的若年齢（50 歳未満）での静脈血栓塞栓症）	遺伝的素因が疑われる場合には、CHC の使用を決定する前に、医師の診察を受けること。
VTE に関連する他の疾患	癌、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群、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
加齢	特に 35 歳以上

静脈血栓症の発症又は進行における静脈瘤及び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。

妊娠期間中や特に産褥期の 6 週間は血栓塞栓症のリスクが上昇することを考慮すべきである（「妊婦と授乳婦」に関する情報については第 4.6 項を参照）。

VTE（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）の症状

症状が発現した際には、直ちに治療を受け、医師に CHC を使用していることを知らせるよう患者に指導すること。

深部静脈血栓症（DVT）の際には、次のような症状が発現することがある。

- 下肢又は／及び足部、又は下肢静脈に沿った片側性の腫脹
- 下肢の疼痛又は圧痛、これらは起立時又は歩行時にだけ認められることがある。
- 下肢の熱感、脚部皮膚の発赤又は変色

肺塞栓症（PE）の際には、次のような症状が発現することがある。

- 突然の原因不明の息切れや呼吸促迫
- 突発的咳嗽（喀血を伴うことがある）
- 激しい胸痛
- 重度の立ちくらみやめまい
- 頻脈又は不整脈

これらの症状には非特異的な症状（例えば、「呼吸促迫」、「咳嗽」）も含まれており、一般的な又は重篤ではないイベントと間違えて判断されてしまうことがある（例えば、気道感染症として）。

血管閉塞のその他の徴候として、四肢の突然の疼痛、腫脹、変色（わずかに青く変色）等がある。

眼部に血管閉塞が現れた場合には、無痛性の霧視から視力喪失に至ることがある。場合によっては、極めて突発的に視力喪失が現れることがある。

動脈血栓塞栓症（ATE）のリスク

CHC の使用が動脈血栓塞栓症（心筋梗塞）や脳卒中（一過性脳虚血発作、脳卒中等）のリスク上昇と関連づけられることが、疫学研究によって示された。動脈血栓塞栓事象は死に至る場合がある。

ATE の危険因子

動脈血栓塞栓合併症リスクや脳卒中リスクは、危険因子を有する CHC 服用患者において上昇する（表 2 を参照）。1 つでも重大な危険因子がある、又は複数の危険因子がある場合で、それが ATE のリスクを高める場合には、本剤の使用は禁忌とする（第 4.3 項を参照）。複数の危険因子を有する患者では、個々の危険因子を総和したのリスク以上に、ATE のリスクが上昇する可能性もある。このような場合には、ATE の総リスクを考慮する必要がある。リスク／ベネフィットバランスが不利と考えられる場合は、CHC を処方してはならない（第 4.3 項を参照）。

表 2: ATE の危険因子

危険因子	注釈
加齢	特に 35 歳以上
喫煙	CHC の使用を希望している患者には禁煙するよう忠告を与える。35 歳以上で、喫煙を続けている患者には、他の避妊法を用いるよう強く要請する。
高血圧	
肥満症（30 kg/m ² を上回る肥満指数 BMI）	BMI の上昇と共に、リスクが大幅に上昇する。他の危険因子が存在している場合には特に重要である。
家族歴陽性（兄弟姉妹又は親に比較的若年齢（50 歳未満）での動脈血栓塞栓症）	遺伝的素因が疑われる場合には、CHC の使用を決定する前に、医師の診察を受けること。
片頭痛	CHC 使用中に片頭痛の回数増加や重度上昇が認められた場合は（脳血管事象に先行することがある）、直ちに CHC の使用を中止する理由になりうる。
有害な血管事象に関連する他の疾患	糖尿病、高ホモシステイン血症、心臓弁障害、心房細動、異常リポ蛋白血症、全身性エリテマトーデス

ATE の症状

症状が発現した際には、直ちに治療を受け、医師に CHC を使用していることを知らせるよう患者に指導すること。

脳卒中の際には次のような症状が現れることがある。

- 特に体の片側に発現する急激な顔面・腕・下肢のしびれ感又は脱力
- 突然の歩行困難、めまい、平衡感覚喪失、協調運動障害
- 突発性の錯乱、言語障害又は理解力低下
- 片眼又は両眼における突然の視力障害
- 原因不明の急激で重度又は長時間持続性の頭痛
- 意識消失又は失神（痙攣発作を伴う場合と伴わない場合がある）

症状が一過性の場合には、一過性脳虚血発作（TIA）が示唆される。

心筋梗塞（MI）の際には次のような症状が現れることがある。

- 胸部、腕、胸骨下部等における疼痛、不快感、苦痛、重圧感、圧迫感、又は膨満感
- 背部、顎部、咽喉、腕、胃等へ放散する不快感
- 膨満感、消化不良、窒息感等
- 発汗、悪心、嘔吐又はめまい
- 極度の虚弱感、不安、息切れ
- 頻脈又は不整脈

腫瘍

COC の長期使用者（5 年以上）において、子宮頸癌リスクが上昇することがいくつかの疫学研究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。リスクの増加は 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 µg）の使用により、子宮内膜癌や卵巣癌のリスクが低下する。このことが低用量 COC にも該当するかについては、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。臨床試験では、カリウム保持性利尿薬を併用している軽度又は中等度の腎機能障害のある患者において、ドロスピレノン服用中に血清中カリウム濃度がわずかに上昇したが、大幅な上昇は認められなかった。したがって、腎機能不全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では、特にカリウム保持性利尿薬剤を併用中には、最初の服用周期中に血清中カリウム濃度の検査を行うことが推奨される。第 4.5 項も参照のこと。

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。この稀な症例についてのみ、COC の即時使用中止が認められる。高血圧の既往があり、COC 使用中に持続的な又は著しい血圧上昇がみられ、降圧治療で適切に改善されない場合は、COC の使用を中止すべきである。降圧治療により血圧が正常値に回復した場合は 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 使用との関連性を示すエビデンスは得られていない：胆汁うっ滞による黄疸及び／又は癢痒症、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回復するまで COC の投与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／又は胆汁うっ滞性癢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 (EE 含量 $50 \mu\text{g}$) 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、特に COC 使用開始初期は糖尿病の女性を注意深く観察すること。

COC 使用中に内因性うつ病、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のある女性で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ること。

本剤は 1 錠あたり乳糖 46 mg 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では、この乳糖含量を考慮すること。

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すること。禁忌 (第 4.3 項を参照) 及び警告 (第 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。患者には、他の CHC と比較した場合の本剤のリスク、VTE や ATE の症状、既知の危険因子、血栓症が疑われた場合にすべきことなどを含め、静脈血栓症並びに動脈血栓症について注意喚起しておくことが重要である。

また、使用者には使用者向け説明書を熟読し、その中に記載されている指示に従うよう指導すること。検査の頻度や種類は現行のガイドラインに従い、個々の使用者に応じて行うこと。経口避妊薬は HIV 感染症 (AIDS) や他の性感染症を予防するものではないことも説明すること。

効果の減弱

本剤の飲み忘れ (第 4.2 項を参照)、服用期間中の胃腸障害 (第 4.2 項を参照)、併用薬剤 (第 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

フレキシブル処方の目的は月経を遅らせることにある。多くの女性において、点状出血や破綻出血の発来によって月経を遅らせることができない場合がある。不正出血は予定外に起こるため、予測することは不可能である。しかし、4 日間の休薬期間後のホルモンに起因する消退出血の予定日を設定することは可能である。本剤のフレキシブル処方によりフレキシブル期に消退出血の予定日を設定することが可能になる。フレキシブル期とは 25 日目から 120 日目を指す。

他のすべての COC の場合と同様に、不正出血 (点状出血又は破綻出血) が起こることがある。特に服用開始から最初の 1 ヶ月間は、1 日目~24 日目の固定期であっても発現することがある。従って、不正出血の評価は投与開始後およそ 3 ヶ月までは意味がない。

消退出血の発来後も不正出血が持続する場合、つまり 4 日間の休薬期間後も出血が継続したり、出血量が通常より著しく多い場合は、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ではないことを確認すること。これらには掻爬も含む。

休薬期間に消退出血が発来しない女性もいる。第 4.2 項の指示通り 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通り 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。

本剤の服用期間中は、4 週間ごとの定期的な消退出血は発来しない。使用者が決定した 4 日間の休薬期間の設定時期によるが、最長で 120 日間連続服用した場合、消退出血の頻度は減少する。消退出血欠如を予想外の妊娠の兆候として使用することはできないので、予期しない妊娠に気付くことは困難であると考えられる。催奇形性の医薬品を用いている使用者にとっては、このこと

が特に重要となる。指示通りに本剤を服用していれば妊娠の可能性は低い、何らかの理由で妊娠が疑われた場合は、妊娠検査を行うこと。

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

性ホルモンのクリアランスを上昇させるミクロソーム酵素を誘導する薬剤と相互作用が生じる可能性がある。その結果、破綻出血及び／又は避妊失敗に至ることがある。

プロセス

服用数日後に酵素誘導が認められることがある。酵素誘導作用が最大になるのは、通常、数週間以内である。服用終了後も、酵素誘導作用は約4週間後まで持続することがある。

短期療法

肝酵素誘導性医薬品で治療を受ける使用者は、COCに加えて、バリア法や他の避妊法を一時的に併用すべきである。バリア法は、併用薬の全投与期間中並びに併用薬の投与終了から28日後まで併用すること。併用薬の服用をさらに続けなければならない場合で、COCのブリスター包装を使い終わっている場合は、通常の休薬期間を設けることなく、直接次のブリスター包装の使用を開始する。

長期療法

肝酵素誘導性医薬品が長期間投与される患者では、他の適切な非ホルモン性避妊法の利用が推奨される。

次のような相互作用が文献に記載されている。

COCのクリアランスを上昇させる薬剤（酵素の誘導によりCOCの作用を減弱させる）

バルビツレート、ボセンタン、カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、リファンピシン、HIV感染症の治療に用いられる医薬品としてリトナビル、ネビラピン、エファビレンツ、並びに相互作用の可能性の考えられる医薬品としてフェルバメート、グリセオフルビン、オキシカルバゼピン、トピラマート、並びに生薬としてセイヨウオトギリソウ含有食品も可能性がある。

COCのクリアランスに様々な影響を及ぼす薬剤

COCとの併用により、多くのHIV/C型肝炎ウイルス（HCV）プロテアーゼ阻害剤、及び非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤がエストロゲン又はプロゲステゲンの血漿中濃度を上昇又は低下させるおそれがある。これらの変動は臨床的に問題となる可能性がある。

このため、併用投与されるHIV/HCV治療薬の処方情報を参考に相互作用の可能性やその場合の推奨事項を調べる必要がある。疑わしい場合には、プロテアーゼ阻害薬や非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤の投与期間は、避妊のためにバリア法を併用させる必要がある。

COCのクリアランスを低下させる薬剤（酵素阻害薬）

酵素阻害薬との潜在的相互作用の臨床的重要性については知られていない。

強い CYP3A4 阻害薬との併用により、エストロゲン又はプロゲステロン又はその両方の血漿中濃度が増加することがある。

DRSP (3 mg/日) / EE (0.02 mg/日) 配合剤の反復投与試験において、強い CYP3A4 阻害薬のケトコナゾールを 10 日間にわたり併用したところ、ドロスピレノンの AUC (0~24h) は 2.7 倍、エチニルエストラジオールの AUC (0~24h) は 1.4 倍上昇した。

EE35 μ g 含有 COC とエトリコキシブ 1 日 60~120mg を併用投与した場合、EE の血漿中濃度をそれぞれ 1.4~1.6 倍増加させることが示されている。

本剤が他の医薬品に及ぼす影響

COC 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。

女性被験者を対象とするオメプラゾール、シンバスタチン、又はミダゾラムをマーカー基質とする *in vivo* 相互作用試験より、DRSP 3mg と他の活性物質のチトクローム P450 を介する代謝に相互作用が生じる可能性は低い。

EE は CYP1A2 基質のクリアランスを阻害するので、血漿中濃度が軽度(例えば、テオフィリン)から中等度(例えば、チザニジン)に増加することが、臨床試験から示唆された。

その他の相互作用

腎機能正常患者において、DRSP と ACE 阻害剤又は NSAIDs を併用した場合、血清中カリウムへの重大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との併用については検討されていない。この場合、初回の服用周期中に、血清中カリウム濃度の検査を実施すること(第 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。DRSP はその軽度な抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中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 妊婦および授乳婦への投与

妊婦

本剤の妊婦への投与は禁忌である。妊娠の兆候が見られる患者で、特に服薬スケジュールどおりに服用していなかった場合には、妊娠の可能性を考慮すること。本剤投与中に妊娠した場合は、投与を中止すること。大規模な疫学調査で、妊娠の前に COC を服用していた女性の出生児に先天異常のリスク増加はみられず、妊娠に気付かず妊娠初期に COC を服用していた場合でも催奇形性は認められなかった。

妊娠中及び授乳中の動物試験では、望ましくない影響が認められている(第 5.3 項を参照)。これらの動物実験データから、有効成分のホルモン作用による副作用の可能性は否定できない。しかし、妊娠中に COC を使用した場合のヒトに対する有害な作用を実際に裏づけるエビデンスは得られていない。

妊娠中の本剤服用に関するデータは限られており、妊娠、及び胎児、新生児の健康に悪影響を与えないと断定することはできない。現時点では関連する疫学データは得られていない。

本剤の服用期間中は、通常、4週間ごとに消退出血は発生せず、その間隔は最長 120 日であり、消退出血の頻度も減少する。このため、予期しない妊娠に気付くことは困難であると考えられる。何らかの理由で妊娠が疑われた場合は、妊娠検査を行うこと。

分娩後に本剤を再開する場合は、VTE リスクが上昇していることを考慮すること（第 4.2 項及び第 4.4 項を参照）。

授乳婦

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、通常、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る。量的に乳児に対し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

安全性プロファイルの総括

最も多く見られた副作用は、悪心と胸痛である。服用患者の 3%以上にこれらの副作用が認められている。

重篤な副作用は、動脈又は静脈の血栓塞栓症、乳癌、限局性結節性過形成である。

副作用の総括表

下記の表は、YAZ に関連する副作用及び Yvidually 臨床試験（N=2623）において報告された副作用の発現率をまとめたものである。両剤の臨床開発プログラムにおいて報告された副作用で、Yvidually 投与の際の発現率が高かった場合は、その発現率を記載した。

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	頻度不明（既存 のデータからは 発現率を推定で きない)
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	過敏症
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	

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	頻度不明 (既存 のデータからは 発現率を推定で きない)
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 静脈血栓塞栓症 (VTE) 動脈血栓塞栓症 (ATE)	
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	多形性紅斑
筋骨格系及び結 合組織傷害		背部痛 四肢痛 筋痙攣		

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	頻度不明 (既存 のデータからは 発現率を推定で きない)
生殖系及び乳腺 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 パパニコロース 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 プ 子宮内膜萎縮 卵巣嚢胞 子宮肥大	
全身障害及び投 与局所幼態		無力症 多汗 浮腫 (全身性浮 腫、末梢性浮腫 、顔面浮腫)	倦怠感	
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。

静脈血栓塞栓事象（深部静脈血栓症、肺塞栓症）並びに動脈血栓塞栓事象（心筋梗塞、脳卒中）、乳癌、限局性結節性過形成（良性肝腫瘍）、片頭痛等については 第 4.3 項及び第 4.4 項を参照のこと。

重大な副作用

CHC 使用者においては、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血性発作、静脈血栓症、肺塞栓症などを含む動脈又は静脈血栓塞栓事象のリスク上昇が認められており、これらについては第 4.4 項で詳しく取り扱った。

COC と関連すると考えられる副作用で、発現率が極めて低い、又は遅延性に発現する副作用を以下に列挙する（第 4.3 項及び第 4.4 項も参照）。

腫瘍

- COC 使用者において乳癌と診断される頻度はわずかに上昇する。40 歳未満の女性の乳癌は稀であるので、乳癌診断数の増加は、全体的な乳癌リスクと関連して少数である。COC 使用との因果関係は立証されていない。
- 肝腫瘍（良性及び悪性）

その他の疾患

- 結節性紅斑、多形紅斑
- 高トリグリセリド血症の患者（COC の使用により膵炎発症リスクが上昇する）
- 高血圧

- COC 使用との因果関係が確定していない疾患の発現又は悪化：胆汁うっ滞性黄疸及び/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では、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
- 肝機能障害
- 耐糖能の変化又は末梢組織のインスリン抵抗性への影響
- クロウン病、潰瘍性大腸炎
- 肝斑
- 過敏反応（皮疹や蕁麻疹などの症状を含む）

相互作用

COC と他剤との相互作用（酵素誘導剤、特定の抗生物質）により、破綻出血及び/又は避妊失敗に至ることがある（第 4.5 項を参照）。

副作用の疑いがある場合の届出

承認後に副作用の疑いがある例について届出を行うことは、当該医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的に監視するため極めて重要である。医療関係者には副作用の疑いのある例について、ドイツ連邦医薬品・医療機器庁の医薬品安全性監視部門に届出を行うことが求められる。
住所： Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, ホームページ： <http://www.bfarm.de>

4.9 過量投与

本剤の過量投与の経験はない。COC における一般的な経験に基づき、ホルモン含有製剤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、定比率

AT コード：G03AA12

欧州連合／カナダ及び米国で本剤について臨床試験が実施された際には、次のようなパール指数が示された。

欧州連合／カナダ：方法に由来する避妊失敗のパール指数：0.59（両側 95%信頼区間の上限：1.22）

総パール指数（方法由来＋患者由来）：0.63（両側 95%信頼区間の上限：1.24）

米国：総パール指数（方法由来＋患者由来）：1.65（両側 95%信頼区間の上限：2.65）

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 EE 及び黄体ホルモンの DRSP を含有する配合経口避妊薬である。治療量の DRSP 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。DRSP 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。このため、DRSP の薬理学的プロフィー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、YAZ の軽度の抗ミネラルコルチコイド特性により、軽度の抗ミネラルコルチコイド作用が認められている。

本剤は、既存のCOCとしてのYAZをベースに、服用スケジュールをフレキシブル且つ延長可能にしたCOCである。連続服用期間期間は最短24日間であり、休薬期間は4日間である。

本剤をYAZと比較する多施設無作為化オープンラベル群間比較試験では（欧州連合／カナダ）、出血のない期間を最長にする目的で、フレキシブルな服用スケジュールを採用した場合、年間の総出血日数は平均66日（YAZ）から、41日（本剤）に短縮されることが示された。

中等度の尋常性ざ瘡女性に対するYAZの有効性と安全性を評価するために、多施設無作為化プラセボ対照二重盲験試験2試験が実施された。

6ヵ月間の投与後、YAZはプラセボに比べ、炎症性病変、非炎症性病変、及びすべての病変において統計学的に有意に減少し、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（DRSP）

吸収

経口投与後、DRSPは速やかにほぼ完全に吸収される。血清中DRSP濃度は、単回投与後約1～2時間で約38 ng/mLとピークに達する。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DRSP濃度は最終半減期31時間で減少する。DRSPは血清アルブミンと結合するが、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。DRSP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。EEによるSHBGの増加は、DRSPの血清蛋白結合に影響しない。DRSPの見かけの分布容積（平均）は3.7±1.2L/kgである。

代謝

経口投与後、DRSPは広範囲に代謝を受ける。血漿中の主要代謝物は、ラクトン環の開環により生じた酸化型のDRSP及び還元と硫酸化により生成された4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfateである。DRSPはCYP3A4による酸化代謝を受ける。

In vitro 試験では、DRSPはチトクロームP450 1A1、チトクロームP450 2C9、チトクロームP450 2C19、チトクロームP450 3A4を軽度から中等度に阻害した。

排泄

血清中のDRSPの代謝クリアランスは1.5±0.2mL/min/kgであり、排泄される未変化体はごくわずかである。DRSP代謝物の尿中排泄に対する糞中排泄の比は約1.2～1.4である。また、代謝物の尿中排泄及び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、DRSPの定常状態における血清中濃度は、投与開始から約8日間で最高濃度の約70ng/mLに達する。最終半減期及び投与間隔から、血清中DRSP濃度の蓄積は約2～3倍であった。

特殊な集団

腎機能障害による影響

軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス、50～80 mL/min）を有する女性の定常状態における血清中 DRSP 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（クレアチニンクリアランス、30～50mL/min）を有する女性の血清中 DRSP 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患者における DRSP 投与の忍容性は良好であった。DRSP 投与は血清中カリウム濃度に臨床的に有意な影響はなかった。

肝機能障害による影響

単回投与試験において、中等度肝機能障害を有する女性のみかけの経口クリアランス（CL/F）は、肝機能が正常な女性と比較して約 50%低下した。中等度肝機能障害を有する女性で認められた DRSP のクリアランス低下により、血清中カリウム濃度の明らかな差が生じることはなかった。糖尿病を有し、スピロラク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が高くなる要因）、正常範囲の上限を超える血清中カリウム濃度の上昇は認められなかった。したがって、軽度又は中等度肝機能障害（Child-Pugh B）患者における DRSP の忍容性は高いと考えられた。

民族差

日本人女性と白人女性では、DRSP 及び EE の薬物動態において臨床的に重要な差は認められなかった。

● エチニルエストラジオール（EE）

吸収

経口投与後、EE 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 時間でピークの約 33pg/mL に達する。体循環到達前に抱合及び初回通過代謝を受けるため、絶対バイオアベイラビリティは約 60%である。EE 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%の患者で低下したが、それ以外の患者では変化は認められなかった。

分布

血清中 EE 濃度は二相性を示して減少し、終末相の消失半減期は約 24 時間である。EE は血清アルブミンと非特異的に結合するが、その結合率は高い（約 98.5%）。EE は、血清中の性ホルモン結合グロブリン（SHBG）濃度及びコルチコステロイド結合グロブリン（CBG）濃度を上昇させる。みかけの分布容積は約 5L/kg であった。

代謝

EE は小腸及び肝臓において強い初回通過効果を受ける。EE の代謝は主に芳香環水酸化によるが、様々な水酸化代謝物及びメチル化代謝物が生成される。これらの代謝物は遊離体、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体として存在する。EE の代謝クリアランス率は約 5mL/min/kg である。

In vitro 試験が実施された際には、EE は CYP2C19、CYP1A1、CYP1A2 を可逆的に阻害し、CYP3A4/5、CYP2C8、CYP2J2 を作用機序に基づき阻害した。

排泄

EE は未変化体としてほとんど排泄されない。EE の代謝物は尿中及び胆汁中に 4:6 の比で排泄される。代謝物の排泄半減期は約 1 日である。

定常状態

本剤の投与から約 14 日後に定常状態に達した。血清中 EE 濃度の蓄積は約 1.5～2.3 倍である。

5.3 非臨床試験の安全性データ

動物実験では、DRSP 及び EE の影響は、既知の薬理作用に基づくものに限定された。特に、実験動物を対象とする生殖毒性試験では、胚毒性及び胎仔毒性が認められたが、これは動物種に特有

のものとして判断された。本剤の常用量を超える用量の曝露により、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. 製剤学的データ

6.1 添加物一覧

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）

フィルムコーティング

ヒプロメロース（E464）

タルク（E553b）

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

3年間

開封後の使用期限：40日間

6.4 保存上の特別な注意

特別な貯法は必要ない。

ブリスター包装からカートリッジを取り出した直後に、カートリッジをピルディスペンサーに挿入し、使用する。

6.5 容器の特性及び内容量

服用開始用パッケージ

1 × フィルムコーティング錠 30 錠及びピルディスペンサー

連続服用のパッケージ

1 × フィルムコーティング錠 30 錠

3 × フィルムコーティング錠 30 錠

4 × フィルムコーティング錠 30 錠

12 × フィルムコーティング錠 30 錠

フィルムコーティング錠はカートリッジに充填されている。カートリッジは淡赤色の錠剤 30 錠入りで、冷間成形包装用フォイル（OPA/Al/PE）でブリスター包装されている。

カートリッジは白色透明で、メチルメタクリレート／アクリロニトリル／ブタジエン／スチレンポリマー（MABS）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）、ポリオキシメチレン（POM）を素材としている。

ピルディスペンサー本体（服用開始用パッケージにだけ添付されている）の素材は MABS であり、手で押さえる柔らかい部分はスチレン／エチレン／ブチレン／スチレンブロックコポリマー（SEBS）をベースとしている。カートリッジは本体内部構造の溝に押し込むが、それはポリアリルアミドとガラス繊維を素材としている。

6.6 廃棄処分上の特別な注意と取り扱い上のその他の注意

本剤は Clyk ピルディスペンサーと組み合わせて使用する。

ピルディスペンサーについては、使用前と使用中に、取扱説明書を熟読すること。

ピルディスペンサー本体



錠剤を取り出すための参照時刻の表示
錠剤を取り出すべき時刻が表示される。

表示画面
ホーム画面とメニュー画面の表示

メニューボタン
メニュー画面を操作する。

OK ボタン
メニューの確定。4 日間の休薬開始や合図音の変更など。

重要な機能

Clyk ピルディスペンサーの重要な機能は、クイックスタートガイドに概略が記載されている。

柔らかい側方部
錠剤を取り出すにはこの部分を押すこと。

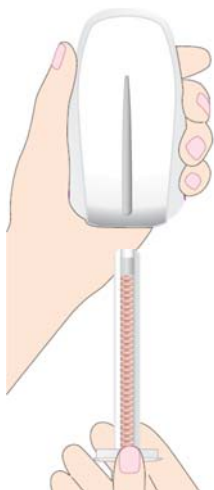
カートリッジの取り外し
カートリッジを取り外す。

錠剤を取り出す
ここから錠剤が排出される。

新しいピルディスペンサーの準備

カートリッジ（30錠入り）をパッケージから取り出し、直ちにピルディスペンサーに嵌め込む。ピルディスペンサーの背面のウインドー（並びにカートリッジ内のピル）が見えるようにして、カートリッジの細い末端部をピルディスペンサーに嵌め込む（図1を参照）。カートリッジは内部まで完全に嵌め込むこと。

図1: 使用前のピルディスペンサーの準備



ピルディスペンサーは錠剤の初回服用時刻を自動的に記憶保存し、これが参照時刻となる。このため、服用患者は次の点に注意しなければならない。

- ピルの服用を開始したいと考えている日に、カートリッジの包装を解き、嵌め込む。
- 最初のピルを取り出す時刻は、毎日服用しやすい時刻とする。

次のピルを服用すべき時刻を24時間ごとに表示する。

ピルの取り出し

ピルディスペンサーの両側の柔らかい部分を片手で同時に押し、他の片方の手の中にピルが収まるようにする。

カートリッジの交換

通常、ピルを服用している場合には、空になった時点でカートリッジを取り外す。カートリッジ取り外しボタンを押すと、空になったカートリッジを取り外すことができる。ピルディスペンサーには現在の服用周期についての情報がすべて記憶保存されている。引き続き、上記の方法により、完全に充填されている新しいカートリッジを嵌め込む。

服用しなかった医薬品や廃棄物は各地域の規定に準拠して廃棄処分する。

7. 医薬品製造販売承認取得者

Bayer Vital GmbH

D - 51368 Leverkusen

電話: (0214) 30-5 13 48

ファクシミリ: (0214) 30-5 16 03

Eメールアドレス: bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. 医薬品製造販売承認番号

83235.00.00

9. 承認日

承認日: 2013年2月01日

10. 本添付文書作成

2015年8月

11. 販売制限

処方箋医薬品

その他のデータ

	データ	旧バージョンからの変更 (x=はい)
	会社のロゴマーク	
	販売名	
バージョン	DE/6	X
添付文書の作成	2015年08月	X



Company Core Data Sheet

Yaz Flex*

Ethinylestradiol (as betadex clathrate)/Drospirenone

0.02/3 mg, Film-coated tablets

Version 

Based on GLC decision dated:   

For information only

< Italic text in brackets is explanatory only >

< Section numbering is optional >

< If a statement is valid for one indication only, this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for all indications >

* examples for national product trade names (PTN): Flexyess, Yvidually

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品としては、「子宮内膜症」の承認効能・効果を有する「ディナゲスト錠」、「ボンゾール錠」、「リュープリン注射用」、「スプレキュア点鼻液」、「ナサニール点鼻液」及び「ゾラデックスデポ」を、また、「月経困難症」の承認効能・効果を有する「ヤーズ配合錠」及び「ルナベル配合錠」を選択した。

同種同効品については表 1.7- 1、表 1.7- 2 及び表 1.7- 3 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表

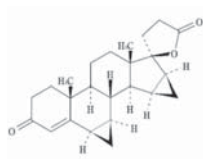
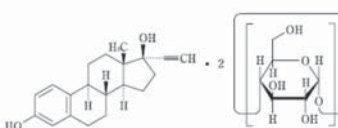
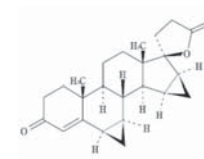
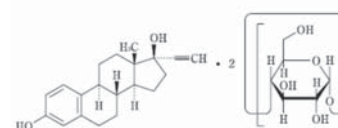
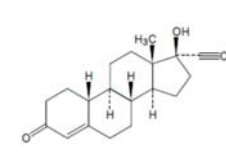
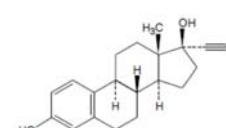
一般的名称	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
販売名	ヤーズフレックス配合錠	ヤーズ®配合錠	ルナベル®配合錠 LD ルナベル®配合錠 ULD
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社	ノーベルファーマ株式会社
承認年月日		2010年7月23日	ルナベル配合錠 LD：2013年2月15日 ルナベル配合錠 ULD：2013年6月28日
再評価年月 再審査年月	—	—	— ルナベル配合錠 LD：2016年9月
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
構造式	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 	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 	ノルエチステロン  エチニルエストラジオール 
剤形・含量	錠剤（フィルムコーティング錠） 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	錠剤（フィルムコーティング錠） 淡赤色錠：1錠中，ドロスピレノン 3mg 及び エチニルエストラジオール ベータデクス としてエチニルエストラジオール 0.020mg 含有 白色錠（プラセボ錠）：含有せず	錠剤（素錠） ルナベル配合錠 LD：1錠中日局ノルエチス テロン 1mg 及び日局エチニルエストラジ オール 0.035mg 含有 ルナベル配合錠 ULD：1錠中日局ノルエチス テロン 1mg 及び日局エチニルエストラジ オール 0.02mg 含有

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
効能・効果	子宮内膜症に伴う疼痛の改善, 月経困難症	月経困難症	月経困難症
用法・用量	<p>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。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 毎日一定の時刻に服用させること。 休薬期間は 4 日間を超えないこと。 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。 服用開始日 本剤を初めて服用させる場合、月経第 1 日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第 1 日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の 1 週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。 万一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 	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 	<p>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。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 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飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。 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。 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。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	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。	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。	
警告	本剤の服用により、血栓症があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等 患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。 〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕	本剤の服用により、血栓症があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等 患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。 〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕	—
禁忌	(次の患者には投与しないこと) (1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者 (2) エスト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	(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	(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

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>いは顕性を促すことがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>	<p>いは顕性を促すことがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>	<p>いは顕性を促すことがある。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(13) 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(16) 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>(17) 妊娠中に黄疸、持続性癢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.]</p> <p>(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]</p>	<p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(13) 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(16) 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>(17) 妊娠中に黄疸、持続性癢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.]</p> <p>(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]</p>	<p>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」(6)の項参照)]</p> <p>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。]</p> <p>13. 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>16. 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>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。]</p> <p>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)</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>(19) 授乳婦 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(22) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>	<p>(19) 授乳婦 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(22) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>	<p>与」の項参照)</p> <p>19. 授乳婦 (「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>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.]</p> <p>21. オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(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</p>

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>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。]</p> <p>(5) 喫煙者 [「禁忌」(5)の項参照]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(9) 心臓弁膜症の患者 [「禁忌」(7)の項参照]</p> <p>(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]</p> <p>(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。]</p> <p>(12) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>(13) 肝障害のある患者 [「禁忌」(12)の項参照]</p> <p>(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。]</p>	<p>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。]</p> <p>(5) 喫煙者 [「禁忌」(5)の項参照]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(9) 心臓弁膜症の患者 [「禁忌」(7)の項参照]</p> <p>(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]</p> <p>(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。]</p> <p>(12) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>(13) 肝障害のある患者 [「禁忌」(12)の項参照]</p> <p>(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。]</p>	<p>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。]</p> <p>(5) 喫煙者 (「禁忌」の項参照)</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(9) 心臓弁膜症の患者 (「禁忌」の項参照)</p> <p>(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」の項参照)</p> <p>(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。]</p> <p>(12) ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>(13) 肝障害のある患者 (「禁忌」の項参照)</p> <p>(14) 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。]</p>

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>(15) 腎障害のある患者 [「禁忌」(21)の項参照]</p> <p>(16) てんかん患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>(17) テタニーのある患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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.]</p> <p>(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(3) 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。</p>	<p>(15) 腎障害のある患者 [「禁忌」(21)の項参照]</p> <p>(16) てんかん患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>(17) テタニーのある患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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.]</p> <p>(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(3) 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。</p>	<p>(15) てんかん患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>(16) テタニーのある患者 [症状が増悪することがある.]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を避妊目的で使用しないこと。</p> <p>(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 緊急対応を要する血栓症の主な症状 下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等 患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</p> <p>(3) 本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。 <p>(5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。 [「禁忌」(11)の項参照]</p> <p>(6) 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が增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]</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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カ月毎の検診を行い、1年に1回以</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。 <p>(5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。 [「禁忌」(11)の項参照]</p> <p>(6) 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が增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]</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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カ月毎の検診を行い、1年に1回以</p>	<p>下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等</p> <p>(4) 血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。 ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。 ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。 <p>(6) 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、血栓症の予防に十分配慮すること。（「禁忌」の項参照）</p> <p>(7) 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增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</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>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.</p> <p>(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.</p> <p>(10) 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.</p> <p>(11) 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.</p> <p>(12) 用法・用量に従って服用しても, 性器</p>	<p>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.</p> <p>(9) 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.</p> <p>(10) 本剤投与中は経過を十分に観察し, 期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず, 他の適切な治療を考慮すること.</p> <p>(11) 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.</p> <p>(12) 服用中に不正性器出血が発現した場</p>	<p>参照)</p> <p>(8) 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. 本剤投与中は6 ヶ月毎の検診を行い, 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.</p> <p>(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.</p> <p>(10) 本剤投与中の器質的疾患を伴う月経困難症患者では, 不正性器出血の発現に注意するとともに定期的に内診及び超音波検査等を実施して, 器質的疾患の増悪の有無を確認すること. 特に, 子宮内膜症性卵巣嚢胞 (卵巣チョコレート嚢胞) は, 自然経過において悪性化すること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. 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は, 他の治療法も勘案したうえで投与継続の可否を判断すること.</p> <p>(11) 本剤投与中は経過を十分に観察し, 期</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>出血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。</p> <p>(13) 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。</p> <p>(14) 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。</p> <p>(15) 服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。</p> <p>(16) 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。</p> <p>(17) 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</p>	<p>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。</p> <p>(13) 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。</p> <p>(14) 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。</p> <p>(15) 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、投与継続に先だつて妊娠していないことを確認すること。</p> <p>(16) 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。</p> <p>(17) 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</p>	<p>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。</p> <p>(12) 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。</p> <p>(13) ルナベル配合錠 ULD のエチニルエストラジオールの用量はルナベル配合錠 LD より低用量であり、臨床試験においてルナベル配合錠 LD と比較して不正性器出血の発現率が高いことを踏まえ、症状や治療目標に応じて治療薬を選択すること。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(14) 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。</p> <p>(15) 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。</p> <p>(16) 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</p>

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>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。</p> <p>3. 相互作用</p>	<p>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。</p> <p>3. 相互作用</p>	<p>あらかじめ十分に説明し、通常 of 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。</p> <p>(17) 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。</p> <p>(18) 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きたすことがあり、妊娠する可能性が高くなるので注意すること。</p> <p>(19) 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。</p> <p>(20) 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、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する薬剤（経口避妊薬等）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。</p> <p>3. 相互作用</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)																																													
	<p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="405 451 936 983"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス</td> <td>エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="405 1018 936 1380"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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 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>テオフィリン チザニジン塩酸塩</td> <td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。	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 オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。	テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻	<p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="943 451 1473 983"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス</td> <td>エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="943 1018 1473 1380"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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 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>テオフィリン チザニジン塩酸塩</td> <td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。	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 オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。	テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻	<p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="1480 451 2031 957"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)</td> <td>エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1480 992 2031 1380"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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>チザニジン</td> <td></td> <td>本剤は肝の薬物代謝酵素 (CYP1A2) を阻</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。	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。	チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素 (CYP1A2) を阻
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																														
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。	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 オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。																																														
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻																																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																														
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。	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 オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。																																														
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻																																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																														
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。	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。																																														
チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素 (CYP1A2) を阻																																														

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)		
	る。 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。 リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタル等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	害すると思われる。 これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。		る。 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。 リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタル等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	害すると思われる。 これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。		る。 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。 リファンピシン リファブチン	害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる。	
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。	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。	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。	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。	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。	カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	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。	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		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。	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。	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。	
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つ		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。	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	機序不明	

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)		
			てこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。			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	報告がある。 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。	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。
	テラプレビル	本剤の作用が減弱するおそれがある。	ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールの AUC 減少が報告されている。	テラプレビル	本剤の作用が減弱するおそれがある。	ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールの AUC 減少が報告されている。	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。
	HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル (リトナビル併用時)、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。	HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル (リトナビル併用時)、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。	テラプレビル	エチニルエストラジオールの AUC が低下するおそれがある。	機序不明
							HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンブレナ	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)		
HIV プロテアーゼ 阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度 が上昇するおそ れがある。	これらの薬剤は 本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻 害すると考えら れる。	HIV プロテアーゼ 阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度 が上昇するおそ れがある。	これらの薬剤は 本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻 害すると考えら れる。	ビル (リトナビ ル併用時)			
非ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		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。	非ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		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。	リトナビル ダルナビル(リト ナビル併用時)		リトナビルは薬 物代謝酵素を誘 導し、本剤の代 謝を促進すると 考えられる。	
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。	ロビナビル・リ トナビル配合剤		この薬剤は薬物 代謝酵素を誘導 し、本剤の代謝 を促進すると考 えられる。	
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。	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。	非ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明	
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。	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。	HIV プロテアーゼ 阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度 が上昇するおそ れがある。	これらの薬剤は 本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻 害すると考えら 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。	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。	非ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		この薬剤は本剤 の代謝酵素 (CYP2C9) 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。	ポリコナゾール	本剤の血中濃度 が上昇するおそ れがある。 ポリコナゾール の血中濃度が上 昇するおそれが ある。	ポリコナゾール は本剤の代謝酵 素 (CYP3A4) を 阻害すると考え られる。 本剤がポリコナ ゾールの代謝酵 素 (CYP2C19) を阻害すると考 えられる。	アプレピタント ホスアプレピタ ント	本剤の効果が減 弱されるおそ れがある。	機序は解明され ていないが、こ れらの薬剤との 併用により本剤 の代謝が亢進す 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 (CYP2C9) を 阻害すると考え 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 (CYP2C9) を 阻害すると考え 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	

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)		
	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。	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。		れがある。	素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。
	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。	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。	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。
カリウム製剤 塩化カリウム, グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル, エナラプリル等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム, カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン, トリアムテレン, カンレノ	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	カリウム製剤 塩化カリウム, グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル, エナラプリル等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム, カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン, トリアムテレン, カンレノ	カリウム製剤 塩化カリウム, グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル, エナラプリル等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム, カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン, トリアムテレン, カンレノ	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	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。
							ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	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。	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 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)			ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)		
	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			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				ソウ含有食品を 摂取しないよう 注意すること。	
	<p>4. 副作用 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与例（プラセボから本剤への切り替え症例を含む）346例中231例（66.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は性器出血99例（28.6%）、プラスミノゲン上昇58例（16.8%）、不規則な子宮出血44例（12.7%）、悪心35例（10.1%）、頭痛25例（7.2%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇23例（6.6%）、フィブリンDダイマー上昇15例（4.3%）であった。（申請時）</p> <p>副作用の発現頻度は上記2試験に基づく。本剤の海外臨床試験のみで認められた副作用及び本剤と同一成分・含量の製剤の添付文書に記載のある副作用は頻度不明とした。なお、本剤と同一成分・含量の製剤は24日間の実薬と4日間のプラセボの服用を繰り返す用法である。</p>			<p>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%）、プラスミノゲン上昇21例（5.12%）であった。（承認時）</p>			<p>4. 副作用 〔ルナベル配合錠LD〕 子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした臨床試験では、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） 機能性月経困難症を対象とした臨床試験では、57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（57症例）の80.7%（46例）に認められた。主なものは不正性器出血37例（64.9%）、悪心8例（14.0%）、希発月経7例（12.3%）、下腹部痛4例（7.0%）、上腹部痛3例（5.3%）、頭痛3例（5.3%）、過少月経3例（5.3%）、頻発月経3例（5.3%）、血中フィブリノゲン増加3例（5.3%）であった。（効能追加時）</p>		

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
			<p>子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（4,081例）の19.3%（788例）に認められた。主なものは不正性器出血187例（4.6%）、悪心147例（3.6%）、頭痛60例（1.5%）であった。（再審査終了時）</p> <p>子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした特定使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（1,733例）の16.7%（290例）に認められた。主なものは不正性器出血49例（2.8%）、頭痛33例（1.9%）、子宮平滑筋腫29例（1.7%）であった。（再審査終了時）</p> <p>機能性月経困難症を対象とした使用成績調査では、副作用（臨床検査値異常を含む）は、安全性解析対象例（652例）の13.2%（86例）に認められた。主なものは不正性器出血22例（3.4%）、悪心21例（3.2%）、浮腫9例（1.4%）、嘔吐8例（1.2%）、頭痛7例（1.1%）であった。（再審査終了時）</p> <p>【ルナベル配合錠 ULD】</p> <p>月経困難症を対象とした臨床試験では、256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（254例）の94.9%（241例）に認められた。主なものは</p>

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)																																												
	<p>(1) 重大な副作用 血栓症 (0.6%) : 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, 下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>(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.</p> <table border="1" data-bbox="405 1321 936 1377"> <tr> <td></td> <td>5%以上</td> <td>1~5%未満</td> <td>1%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td>性器出血,</td> <td>月経過多</td> <td></td> <td>月経痛,</td> </tr> </table>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	生殖器	性器出血,	月経過多		月経痛,	<p>(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, 下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>(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.</p> <table border="1" data-bbox="949 1321 1480 1377"> <tr> <td></td> <td>5%以上</td> <td>1~5%未満</td> <td>1%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td>不正子宮</td> <td>月経過多,</td> <td>月経前症候</td> <td>過少月</td> </tr> </table>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	生殖器	不正子宮	月経過多,	月経前症候	過少月	<p>不正性器出血 206 例 (81.1%)、希発月経 91 例 (35.8%)、頭痛 44 例 (17.3%)、悪心 31 例 (12.2%)、月経過多 30 例 (11.8%)、過少月経 29 例 (11.4%)、頻発月経 28 例 (11.0%)、乳房不快感 16 例 (6.3%)、下腹部痛 15 例 (5.9%) であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 血栓症 (0.1%^{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, 下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 2) アナフィラキシー (頻度不明^{注2)}) : アナフィラキシー (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.</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1494 1217 2029 1377"> <tr> <td>頻度種類</td> <td>5%以上^{注3}</td> <td>0.1~5%未満^{注3}</td> <td>0.1%未満</td> <td>頻度不明^{注3}</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注4}</td> <td></td> <td>発疹, 薬疹, 顔面浮腫</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>浮腫, 体重増加,</td> <td>高脂血</td> <td></td> </tr> </table>					頻度種類	5%以上 ^{注3}	0.1~5%未満 ^{注3}	0.1%未満	頻度不明 ^{注3}	過敏症 ^{注4}		発疹, 薬疹, 顔面浮腫			血液		貧血			内分泌		浮腫, 体重増加,	高脂血	
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																											
生殖器	性器出血,	月経過多		月経痛,																																											
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																											
生殖器	不正子宮	月経過多,	月経前症候	過少月																																											
頻度種類	5%以上 ^{注3}	0.1~5%未満 ^{注3}	0.1%未満	頻度不明 ^{注3}																																											
過敏症 ^{注4}		発疹, 薬疹, 顔面浮腫																																													
血液		貧血																																													
内分泌		浮腫, 体重増加,	高脂血																																												

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)				ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)				ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)				
		不規則な子宮出血			下腹部痛, 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	出血, 性器出血, 月経痛, 下腹部痛	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	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, 卵巣腫, 出血性卵巣嚢胞, 腔感染, 外陰腔瘡痒症	経, 性器分泌物, 腔炎, 腔乾燥	代謝 ^{注5)}		体重減少, 高プロラクチン血症	症 ^{注1)}
	乳房	乳房痛	乳房不快感, 乳腺線維腺腫	乳腺症, 線維嚢胞性乳腺疾患	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	乳房腫痛	乳房腫大, 乳汁分泌	精神神経	頭痛	けん怠感、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、異常感、知覚過敏、睡眠障害	振戦 ^{注1)}	神経過敏、頭重、しびれ感
	消化器	悪心	上腹部痛	腹部不快感, 嘔吐, 便秘, 下痢, 胃炎, 胃腸炎, 口内炎	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	眼 ^{注5)}		霧視		網膜血流障害による視力障害
	精神神経系	頭痛	傾眠	片頭痛, 浮動性めまい, 回転性めまい	精神神経系	頭痛	傾眠, 不眠症, 浮動性めまい, 回転性めまい	耳鳴, 抑うつ気分, うつ病, 気力低下	循環器		血圧上昇、動悸、ほてり、末梢性浮腫、起立性低血圧		
	呼吸器			鼻咽頭炎	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、腸炎、腹部不快感、消化不良、胃腸炎、食欲不振 ^{注1)}	消化不良, 鼓腸	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、腸炎、腹部不快感、消化不良、胃腸炎、食欲不振 ^{注1)}		口渇、胸やけ
	腎臓			尿中蛋白陽性	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	情動不安定, リビドー減退, 錯覚, 神経過敏, 片頭痛	肝臓 ^{注5)}		肝機能異常		黄疸
	血液	プラスミノーゲン上	フィブリンDダイマー上	フィブリンDダイマー上	循環器			動悸, 高血圧	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	脱毛症 ^{注1)}	結節性紅斑

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)				ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)				ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)							
		昇, トロン ビン・アン チトロン ビンⅢ複合体 上昇	昇, 凝固検 査異常, プ ロテイン S 低下	昇	間短縮, 血清鉄低 下	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				症、紅斑、そう痒 症、皮膚乾燥、紫 斑、色素沈着 ^{注1, 注6}			
	内分泌・ 代謝系		トリグリセ リド上昇		肝 臓			肝機能検査 異常, Al-P 低下, γ- GTP 上昇				筋・骨 格	下肢痛、背部痛	筋痙縮 ^{注1D} 、 筋骨格 硬直 ^{注1D}		
	筋・骨 格系			四肢痛	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			腎・尿 路	尿道炎、尿中蛋白 陽性			
	皮 膚			発疹, 痙 瘡	皮膚							卵巣	出血性卵巣嚢胞、 卵巣新生物、卵巣 嚢胞、卵巣血腫、 卵巣出血			
	その他		浮腫, 倦怠 感	発熱	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 スミノー 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				子宮	不正性 器出血 (破綻 出血、 点状出 血)、 子宮類 線維腫 の変性、 子宮平 滑筋腫、 子宮頸 管ポー リーブ、 月経前 症候群、 子宮出 血	無月経、不規則月 経、性器分泌物、 子宮肥大、消退出 血不規則、性交出 血、子宮頸管腫 の増大、子宮平滑 筋腫、子宮頸管ポ リーブ、月経過多、 下腹部 痛、過 少月 経、頻 発月 経	経血 量 の 変 化、 帯 下 の 増 加	
	注 1) : 長時間太陽光を浴びないように注意すること。				電解質 代謝		末梢性浮腫	顔面浮腫, 浮腫				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		
					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	筋痙縮	
					皮 膚		痙瘡, 湿 疹, 蕁 麻疹	発疹				皮膚	瘙癢症, 多形紅斑			
					臨床検								AST (GOT) 増加、 フィブ			

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表（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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)																									
	<p>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。</p>	<table border="1" data-bbox="952 416 1487 646"> <tr> <td></td> <td></td> <td>疹、色素沈着^{注1)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>アレルギー性結膜炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感、CRP 上昇、体重増加</td> <td>膀胱炎、発熱</td> <td>無力症、ほてり、多汗、体重減少</td> </tr> </table> <p>注1)：長時間太陽光を浴びないように注意すること。</p> <p>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。</p>			疹、色素沈着 ^{注1)}			眼			アレルギー性結膜炎		その他		倦怠感、CRP 上昇、体重増加	膀胱炎、発熱	無力症、ほてり、多汗、体重減少	<table border="1" data-bbox="1500 416 2031 1013"> <tr> <td>査</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加、プラスミノーゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中フィブリノーゲン増加、血中鉄減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常</td> <td>リンDダイマー増加^{注D)}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、帯状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腔乾燥、アレルギー性鼻炎</td> <td>多汗^{注D)}</td> <td></td> </tr> </table> <p>注1) 発現頻度は子宮内膜症に伴う月経困難症の使用成績調査、特定使用成績調査、機能的月経困難症の使用成績調査を合算した結果（製造販売後の調査）に基づき記載した。 注2) 自発報告又は同一成分の製剤の添付文書内容に基づき記載した。 注3) 発現頻度は用量追加の承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。 注4) 投与を中止すること。 注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注6) 長時間太陽光を浴びないように注意すること。</p> <p>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。</p>	査		ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加、プラスミノーゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中フィブリノーゲン増加、血中鉄減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常	リンDダイマー増加 ^{注D)}		その他		性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、帯状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腔乾燥、アレルギー性鼻炎	多汗 ^{注D)}	
		疹、色素沈着 ^{注1)}																										
眼			アレルギー性結膜炎																									
その他		倦怠感、CRP 上昇、体重増加	膀胱炎、発熱	無力症、ほてり、多汗、体重減少																								
査		ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加、プラスミノーゲン増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、血中フィブリノーゲン増加、血中鉄減少、血小板数増加、血中ビリルビン増加、血中鉄増加、子宮頸部スミア異常	リンDダイマー増加 ^{注D)}																									
その他		性欲減退、熱感、胸部不快感、炎症性疼痛、帯状疱疹、副鼻腔炎、齲歯、カンジダ症、鼻炎、髄膜腫、発熱、耳鳴、外陰腔乾燥、アレルギー性鼻炎	多汗 ^{注D)}																									

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>(2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートか</p>	<p>(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生しなかった場合、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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートか</p>	<p>(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生しなかった場合、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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートか</p>

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>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。]</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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 年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に服用を再開した時又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後 3 ヶ月間が特に高いとの報告がある。</p> <p>外国での大規模市販後調査における 2 年以上の追跡調査の結果、本剤と同一成分・含量の製剤の静脈血栓症の発現率は 10,000 婦人年当たり 7.2 件であり、静脈血栓症のリスクは類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊</p>	<p>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。]</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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 年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に服用を再開した時又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後 3 ヶ月間が特に高いとの報告がある。</p> <p>外国での大規模市販後調査における 2 年以上の追跡調査の結果、本剤の静脈血栓症の発現率は 10,000 婦人年当たり 7.2 件であり、静脈血栓症のリスクは類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）と同等であることが報</p>	<p>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。]</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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 年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊薬の服用を開始した時だけでなく、4 週間以上の中断後に服用を再開した時又は 4 週間以上の中断後に別の経口避妊薬へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後 3 ヶ月間が特に高いとの報告がある。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>剤) と同等であることが報告されている。なお、外国での少数例又は後ろ向き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もある。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(5) 外国で、類薬 (経口避妊剤) の服用に</p>	<p>告されている。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もある。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

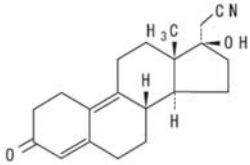
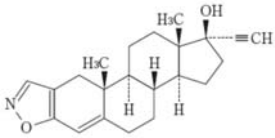

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (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 ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ドロスピレノン/ エチニルエストラジオール ベータデクス (Drospirenone/Ethinylestradiol Betadex)	ノルエチステロン/ エチニルエストラジオール (Norethisterone/Ethinylestradiol)
	<p>より全身性エリテマトーデス (SLE) の悪化, アナフィラキシー, 溶血性尿毒症症候群 (HUS) があらわれたとの報告がある.</p> <p>(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.</p>	<p>悪化, アナフィラキシー, 溶血性尿毒症症候群 (HUS) があらわれたとの報告がある.</p> <p>(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.</p>	
添付文書の 作成年月		2016年5月	2016年10月
備考		対照薬	対照薬

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)
販売名	ディナゲスト錠 1mg ディナゲスト OD 錠 1mg	ボンゾール®錠 100mg	リュープリン®注射用 1.88mg リュープリン®注射用 3.75mg リュープリン®注射用キット 1.88mg リュープリン®注射用キット 3.75mg
会社名	持田製薬株式会社	田辺三菱製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	ディナゲスト錠 1mg : 2007年10月19日 ディナゲスト OD 錠 1mg : 2014年8月18日	1995年8月18日	2015年2月2日 (販売名変更による)
再評価年月 再審査年月	—	— 2004年3月	— 2008年2月
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
構造式			
剤形・含量	ディナゲスト錠 1mg : フィルムコーティング錠 1錠中ジェノゲスト 1mg 含有 ディナゲスト OD 錠 1mg : 口腔内崩壊錠 1錠中ジェノゲスト 1mg 含有	フィルムコーティング錠 1錠中日局 ダナゾール 100mg 含有	リュープリン注射用 1.88mg、3.75mg : 持続性注射剤 1 バイアル中にリュープロレリン酢酸塩 1.88mg 又は 3.75mg 含有 リュープリン注射用キット 1.88mg、3.75mg : 持続性注射剤、懸濁用液及び専用注射器よ りなるキット製剤 1 容器中にリュープロレリン酢酸塩 1.88mg 又は 3.75mg 含有
効能・効果	子宮内膜症	子宮内膜症、乳腺症	リュープリン注射用 1.88mg、リュープリン 注射用キット 1.88mg :

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)				
			<p>子宮内膜症 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う 子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の 改善 中枢性思春期早発症</p> <p>リュープリン注射用 3.75mg、リュープリン 注射用キット 3.75mg : 子宮内膜症 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う 子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の 改善 閉経前乳癌 前立腺癌 中枢性思春期早発症</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <table border="1" data-bbox="1503 975 2024 1310"> <tr> <td data-bbox="1503 975 1630 1198">子宮筋腫 の場合</td> <td data-bbox="1630 975 2024 1198">本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1503 1198 1630 1310">閉経前乳癌 の場合</td> <td data-bbox="1630 1198 2024 1310">本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。</td> </tr> </table>	子宮筋腫 の場合	本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。	閉経前乳癌 の場合	本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
子宮筋腫 の場合	本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。						
閉経前乳癌 の場合	本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。						

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)
用法・用量	<p>通常、成人にはジェノゲストとして1日2mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 [ディナゲスト錠1mg] 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期2～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 [ディナゲストOD錠1mg]</p> <p>1. 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期2～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>2. 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収による効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項(2)参照)</p>	<p>子宮内膜症： 通常、成人にはダナゾールとして1日200～400mgを2回に分け、月経周期第2～5日より、約4カ月間連続経口投与する。症状により増量する。</p> <p>乳腺症： 通常、成人にはダナゾールとして1日200mgを2回に分け、月経周期第2～5日より、4～6週間連続経口投与する。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 女性胎児の男性化を起こすことがあるので、以下の点に留意すること。 (1) 本剤の投与開始は妊娠していないことを確認し、必ず月経周期第2～5日目より行うこと。 (2) 治療期間中はホルモン剤以外の方法で避妊させること。</p>	<p>○子宮内膜症の場合 通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。ただし、体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。</p> <p>○子宮筋腫の場合 通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。</p> <p>○前立腺癌、閉経前乳癌の場合 通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。</p> <p>○中枢性思春期早発症の場合 通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。</p> <p>バイアル品の投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液1mLで泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。</p> <p>キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)				
			<p>キット品は投与量の調節が不可能なため、1回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>全効能疾患共通</p> <p>本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。</p> <table border="1" data-bbox="1496 799 2024 1378"> <tr> <td data-bbox="1496 799 1630 1353">子宮内膜症 子宮筋腫 の場合</td> <td data-bbox="1630 799 2024 1353"> <p>(1) 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。(【臨床成績】の項参照)</p> <p>(2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1~5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>(3) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと (6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない)。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1496 1353 1630 1378">閉経前乳癌</td> <td data-bbox="1630 1353 2024 1378">(1) 治療に際しては妊娠していないこと</td> </tr> </table>	子宮内膜症 子宮筋腫 の場合	<p>(1) 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。(【臨床成績】の項参照)</p> <p>(2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1~5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>(3) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと (6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない)。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p>	閉経前乳癌	(1) 治療に際しては妊娠していないこと
子宮内膜症 子宮筋腫 の場合	<p>(1) 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。(【臨床成績】の項参照)</p> <p>(2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1~5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>(3) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと (6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない)。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p>						
閉経前乳癌	(1) 治療に際しては妊娠していないこと						

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)						
			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1496 379 1630 582">の場合</td> <td data-bbox="1630 379 2024 582">を確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1496 582 1630 715">中枢性思春期早発症の場合</td> <td data-bbox="1630 582 2024 715">キット品の適用にあたっては、患者の体重や症状等から適切と考えられた用量を超えないように注意して使用すること。</td> </tr> </table>	の場合	を確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。	中枢性思春期早発症の場合	キット品の適用にあたっては、患者の体重や症状等から適切と考えられた用量を超えないように注意して使用すること。		
の場合	を確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。								
中枢性思春期早発症の場合	キット品の適用にあたっては、患者の体重や症状等から適切と考えられた用量を超えないように注意して使用すること。								
警告	—	血栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	—						
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 診断のつかない異常性器出血のある患者 [類似疾患 (悪性腫瘍等) のおそれがある。] 2. 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(1)参照) 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 血栓症の既往歴のある患者 [血栓症を起こすおそれがある。] (2) アンチトロンビンⅢ, プロテイン C, プロテイン S などの凝固制御因子の欠損又は減少のある患者 [血栓症を起こすおそれがある。] (3) 重篤な肝障害, 肝疾患のある患者 [原疾患が悪化するおそれがある。] (4) 重篤な心疾患, 腎疾患のある患者 [浮腫等の症状が強くなるおそれがある。] (5) ポルフィリン症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] (6) アンドロゲン依存性腫瘍のある患者 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="1496 895 1630 1118">子宮内膜症 子宮筋腫 中枢性思春期早発症の場合</td> <td data-bbox="1630 895 2024 1118"> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) (3) 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性がある。] </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1496 1118 1630 1286">閉経前乳癌の場合</td> <td data-bbox="1630 1118 2024 1286"> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1496 1286 1630 1375">前立腺癌の場合</td> <td data-bbox="1630 1286 2024 1375">本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者</td> </tr> </table>	子宮内膜症 子宮筋腫 中枢性思春期早発症の場合	<ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) (3) 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性がある。] 	閉経前乳癌の場合	<ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 	前立腺癌の場合	本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者
子宮内膜症 子宮筋腫 中枢性思春期早発症の場合	<ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) (3) 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性がある。] 								
閉経前乳癌の場合	<ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 								
前立腺癌の場合	本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者								

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)						
		<p>[症状を悪化させるおそれがある.]</p> <p>(7) 診断のつかない異常性器出血のある患者 [このような患者では悪性腫瘍の疑いがあるため.]</p> <p>(8) 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)</p> <p>(9) 授乳婦 (「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)</p>							
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者 [出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項(4)参照)</p> <p>(2) うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者 [更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。]</p> <p>(3) 肝障害のある患者 [代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与に際しては、類似疾患 (悪性腫瘍等) との鑑別に留意し、投与中に腫瘍が増大したり、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。</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害, 肝疾患のある患者 [原疾患が悪化するおそれがある。]</p> <p>(2) 心疾患, 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [浮腫等の症状が強くあらわれるおそれがある。]</p> <p>(3) てんかん患者, 片頭痛のある患者 [浮腫等により症状が強くあらわれるおそれがある。]</p> <p>(4) 糖尿病患者 [耐糖能の異常がみられるおそれがあるので, 十分コントロールを行いながら投与すること。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 投与にあたり, 既往歴・家族歴を十分に聴取し, 血栓症の発生に十分配慮すること。血栓症を起こしやすい因子・合併症を有する患者に投与する場合は, 末梢血液一般検査 (血小板数, へ</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <table border="1" data-bbox="1503 767 2022 1050"> <tr> <td data-bbox="1503 767 1630 879">子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合</td> <td data-bbox="1630 767 2022 879">粘膜炎下筋腫のある患者 [出血症状が増悪することがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1503 879 1630 1050">前立腺癌 の場合</td> <td data-bbox="1630 879 2022 1050">脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者 [初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。]</td> </tr> </table> <p>2. 重要な基本的注意</p> <table border="1" data-bbox="1503 1201 2022 1394"> <tr> <td data-bbox="1503 1201 1630 1394">子宮内膜症 の場合</td> <td data-bbox="1630 1201 2022 1394"> <p>(1) 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍等) との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用</p> </td> </tr> </table>	子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合	粘膜炎下筋腫のある患者 [出血症状が増悪することがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)	前立腺癌 の場合	脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者 [初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。]	子宮内膜症 の場合	<p>(1) 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍等) との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用</p>
子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合	粘膜炎下筋腫のある患者 [出血症状が増悪することがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)								
前立腺癌 の場合	脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者 [初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。]								
子宮内膜症 の場合	<p>(1) 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍等) との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用</p>								

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)
	<p>(2) 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を示唆する報告があるので、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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血の程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合や一度に大量の出血が生じる場合もあるので、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。</p> <p>2) 不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。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、輸血等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 貧血の発現率は、子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者では、ない患者と比較し、高い傾向が認められている。</p> <p>(5) 本剤を長期投与する場合には以下の点</p>	<p>マトクリット値等) を行うことが望ましい。</p> <p>(2) 血栓症の危険性は高齢者、特に 40 歳以上で高くなる。また外国では、喫煙が類薬 (経口避妊薬) による重篤な副作用 (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により増大すると報告されている。</p> <p>(3) 投与により、血栓症を引き起こすおそれがあるので、下肢の疼痛・浮腫、激しい頭痛、嘔吐、吐き気、めまい等の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。</p> <p>(4) 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍、子宮筋腫等) との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。</p> <p>(5) 乳腺症における本剤の投与に際しては、月経前又は月経中を避けて診断を行い、症状 (自発痛、圧痛、腫瘍・硬結) が持続性であることを確認すること。また症状が消失した場合は投与を中止すること。</p> <p>(6) 定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。</p>	<p>による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。</p> <p>(3) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。 (「重大な副作用」の項参照)</p> <p>子宮筋腫の場合</p> <p>(1) 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍等) との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。</p> <p>(2) 粘膜下筋腫の患者に投与する場合は、出血症状が増悪することがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。</p> <p>(3) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。</p> <p>(4) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。 (「重大な副作用」の項参照)</p> <p>閉経前乳癌の場合</p> <p>(1) 本剤は内分泌療法剤であり、閉経前乳癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤</p>

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)						
	<p>に注意すること。</p> <p>1) 不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患（悪性腫瘍等）に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。</p> <p>2) 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、定期的に臨床検査（血液検査、骨塩量検査等）等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。</p> <p>(6) 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。</p>		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1496 379 1630 826"></td> <td data-bbox="1630 379 2031 826"> <p>による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。</p> <p>(3) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。</p> <p>(4) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1496 826 1630 1329">前立腺癌の場合</td> <td data-bbox="1630 826 2031 1329"> <p>(1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1496 1329 1630 1385">中枢性思春期早発症</td> <td data-bbox="1630 1329 2031 1385"> <p>(1) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用</p> </td> </tr> </table>		<p>による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。</p> <p>(3) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。</p> <p>(4) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>	前立腺癌の場合	<p>(1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p>	中枢性思春期早発症	<p>(1) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用</p>
	<p>による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。</p> <p>(3) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。</p> <p>(4) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>								
前立腺癌の場合	<p>(1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p>								
中枢性思春期早発症	<p>(1) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用</p>								

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)																										
	<p>3. 相互作用 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される(「薬物動態」の項参照)。 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="405 791 931 1377"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール 等</td> <td>[ディナゲスト錠 1mg] 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(本剤とクラリスロマイシンの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ単独投与時の 20% 及び 86% 増加した。) [ディナゲスト OD 錠 1mg] 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(ジェノゲストとクラリスロマイシンの併用に</td> <td>これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素である CYP3A4 を阻害することによって考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール 等	[ディナゲスト錠 1mg] 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(本剤とクラリスロマイシンの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ単独投与時の 20% 及び 86% 増加した。) [ディナゲスト OD 錠 1mg] 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(ジェノゲストとクラリスロマイシンの併用に	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素である CYP3A4 を阻害することによって考えられる。	<p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="954 719 1480 1391"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>ワルファリン カリウム</td> <td>出血傾向(血尿・吐血等)を増強することが考えられる。</td> <td>肝細胞でクマリンのレセプター部位への親和性増加と、ビタミン K 依存性因子の産生阻害・異化促進によりワルファリンカリウムの作用が増強するためと考えられる。また、ダナゾールが抗凝血性を高めるとの報告もある。</td> </tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td> <td>カルバマゼピンの作用を増強することが考えられる。</td> <td>カルバマゼピンの代謝を抑制するためと考えられる。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>シクロスポリンの作用を増強することが考えら</td> <td>機序は明らかにされていないがシクロスポリン</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ワルファリン カリウム	出血傾向(血尿・吐血等)を増強することが考えられる。	肝細胞でクマリンのレセプター部位への親和性増加と、ビタミン K 依存性因子の産生阻害・異化促進によりワルファリンカリウムの作用が増強するためと考えられる。また、ダナゾールが抗凝血性を高めるとの報告もある。	カルバマゼピン	カルバマゼピンの作用を増強することが考えられる。	カルバマゼピンの代謝を抑制するためと考えられる。	シクロスポリン	シクロスポリンの作用を増強することが考えら	機序は明らかにされていないがシクロスポリン	<table border="1" data-bbox="1503 379 2020 635"> <tr> <td>の場合</td> <td>による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (2) 治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。</td> </tr> </table> <p>3. 相互作用 子宮内膜症・子宮筋腫の場合 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1503 756 2020 1177"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、 エストリオール誘導体、 結合型エストロゲン製剤、 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、 両性混合ホルモン剤 等</td> <td>本剤の効果を減弱することがある。</td> <td>本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	の場合	による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (2) 治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、 エストリオール誘導体、 結合型エストロゲン製剤、 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール 等	[ディナゲスト錠 1mg] 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(本剤とクラリスロマイシンの併用により、本剤の Cmax 及び AUC はそれぞれ単独投与時の 20% 及び 86% 増加した。) [ディナゲスト OD 錠 1mg] 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(ジェノゲストとクラリスロマイシンの併用に	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素である CYP3A4 を阻害することによって考えられる。																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
ワルファリン カリウム	出血傾向(血尿・吐血等)を増強することが考えられる。	肝細胞でクマリンのレセプター部位への親和性増加と、ビタミン K 依存性因子の産生阻害・異化促進によりワルファリンカリウムの作用が増強するためと考えられる。また、ダナゾールが抗凝血性を高めるとの報告もある。																											
カルバマゼピン	カルバマゼピンの作用を増強することが考えられる。	カルバマゼピンの代謝を抑制するためと考えられる。																											
シクロスポリン	シクロスポリンの作用を増強することが考えら	機序は明らかにされていないがシクロスポリン																											
の場合	による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (2) 治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、 エストリオール誘導体、 結合型エストロゲン製剤、 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。																											

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)		ダナゾール (Danazol)		リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)		
		より、ジェノゲストの Cmax 及び AUC はそれぞれ単独投与時の 20% 及び 86% 増加した。))			れる。	の血中濃度が上昇すると報告されている。	
	CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 等	本剤の血中濃度が低下することにより本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素である CYP3A4 を誘導することによって考えられる。	タクロリムス水和物	タクロリムスの作用を増強することが考えられる。	タクロリムスの脱メチル及び水酸化による代謝を抑制するためと考えられる。	
	卵胞ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤 等	本剤の効果が減弱する可能性がある。	子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、卵胞ホルモン含有製剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性がある。	インスリン製剤 (ヒトインスリン等)	高血糖症状があらわれることがある。	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。	
	黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤 メドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤 ノルエチステロン製剤 ジドロゲステロン製剤	プロゲステロン作用が増強する可能性がある。	ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性を示すことから、プロゲステロン作用が相加的に増強する可能性がある。	アルファカルシドール	血中カルシウム値が上昇したとの報告がある。	機序不明	
				シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物	ミオパシー、横紋筋融解症が発現したとの報告がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、これらの血中濃度が上昇する可能性がある。	

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)																		
	<p>等</p> <p>4. 副作用 [ディナゲスト錠 1mg] 子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験 (5 試験) において、総症例 528 例中、409 例 (77.5%) に副作用が認められている。その主なものは不正出血 (60.6%)、ほてり (16.3%)、頭痛 (13.6%)、悪心 (6.6%) 等であった。(承認時) 製造販売後調査において、総症例 2,870 例中、1,242 例 (43.3%) に副作用が認められている。その主なものは不正出血 (34.6%)、ほてり (2.6%)、頭痛 (2.1%)、悪心 (1.4%) 等であった。(第 7 回安全性定期報告時) [ディナゲスト OD 錠 1mg] 子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験 (5 試験) において、総症例 528 例中、409 例 (77.5%) に副作用が認められている。その主なものは不正出血 (60.6%)、ほてり (16.3%)、頭痛 (13.6%)、悪心 (6.6%) 等であった。(ディナゲスト錠 (普通錠) 承認時) 製造販売後調査において、総症例 2,870 例中、1,242 例 (43.3%) に副作用が認められている。その主なものは不正出血 (34.6%)、ほてり (2.6%)、頭痛 (2.1%)、悪心 (1.4%) 等であった。(ディナゲスト錠 (普通錠) 第 7 回安全性定期報告時)</p>	<p>4. 副作用 子宮内膜症： 総症例数 3,665 例中 2,101 例 (57.3%) 5,349 件の副作用が報告されている。主な副作用は痒瘡 812 件 (22.2%)，ALT (GPT) 上昇 666 件 (18.2%)，浮腫 503 件 (13.7%)，肩こり 481 件 (13.1%)，皮脂の分泌増加 441 件 (12.0%)，AST (GOT) 上昇 425 件 (11.6%) 等であった。(カプセル剤承認時から錠剤承認時まで) 乳腺症： 総症例数 1,368 例中 201 例 (14.7%) 269 件の副作用が報告されている。主な副作用は体重増加 49 件 (3.6%)，性器出血 35 件 (2.6%)，浮腫 16 件 (1.2%)，ALT (GPT) 上昇 15 件 (1.1%)，嘔吐 13 件 (1.0%)，発疹 10 件 (0.7%)，AST (GOT) 上昇 10 件 (0.7%) 等であった。(再審査終了時)</p>	<p>4. 副作用 各効能疾患別及び調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は次表のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="1496 568 2029 911"> <thead> <tr> <th>効能疾患</th> <th>承認時までの調査</th> <th>製造販売後の使用成績調査</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>子宮内膜症</td> <td>86.3% [472/547]</td> <td>31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>子宮筋腫</td> <td>83.5% [344/412]</td> <td>19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>閉経前乳癌</td> <td>64.0% [64/100]</td> <td>11.6% [34/292] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>前立腺癌</td> <td>47.5% [75/158]</td> <td>10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>中枢性思春期早発症</td> <td>20.8% [22/106]</td> <td>3.5% [3/85] (再審査終了時点)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[] 内：副作用発現症例数/安全性評価対象症例数</p> <p>以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。</p>	効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査	子宮内膜症	86.3% [472/547]	31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)	子宮筋腫	83.5% [344/412]	19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)	閉経前乳癌	64.0% [64/100]	11.6% [34/292] (再審査終了時点)	前立腺癌	47.5% [75/158]	10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)	中枢性思春期早発症	20.8% [22/106]	3.5% [3/85] (再審査終了時点)
効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査																			
子宮内膜症	86.3% [472/547]	31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)																			
子宮筋腫	83.5% [344/412]	19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)																			
閉経前乳癌	64.0% [64/100]	11.6% [34/292] (再審査終了時点)																			
前立腺癌	47.5% [75/158]	10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)																			
中枢性思春期早発症	20.8% [22/106]	3.5% [3/85] (再審査終了時点)																			

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 不正出血 (1%未満)、貧血 (1%未満) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、必要に応じて血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。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、輸血等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) アナフィラキシー (頻度不明) アナフィラキシー (呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、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。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 血栓症 (頻度不明) : 脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症、網膜血栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 心筋梗塞 (頻度不明) : 心筋梗塞が発生したとの報告がある。</p> <p>3) 劇症肝炎 (頻度不明) : 劇症肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肝腫瘍、肝臓紫斑病 (肝ペリオシス) (いずれも頻度不明) : 長期投与により肝腫瘍、肝臓紫斑病 (肝ペリオシス) が発生したとの報告があるので定期的に肝超音波検査等の画像診断を実施することが望ましい。</p> <p>5) 間質性肺炎 (頻度不明) : 間質性肺炎が発生したとの報告がある。</p>	<p>(1) 重大な副作用 全効能疾患共通</p> <p>1) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) アナフィラキシー (0.1%未満) があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>3) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 糖尿病の発症又は増悪 (頻度不明) 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適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 下垂体卒中 (頻度不明) が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症 (頻度不明) があ</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)																																													
	<p>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="405 1182 934 1385"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低エストロゲン症状</td> <td>ほてり、頭痛、めまい、抑うつ</td> <td>動悸、不安、不眠、発汗</td> <td></td> </tr> <tr> <td>子宮</td> <td>不正出血</td> <td></td> <td>腹痛</td> </tr> <tr> <td>乳房</td> <td></td> <td>乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	1%未満	頻度不明	低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、抑うつ	動悸、不安、不眠、発汗		子宮	不正出血		腹痛	乳房		乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌		<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="952 1114 1480 1394"> <thead> <tr> <th>頻度 種類</th> <th>10%以上</th> <th>0.5~10% 未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓^{注1)}</td> <td>ALT (GPT) 上昇</td> <td>LDH 上昇, AST (GOT) 上昇</td> <td>黄疸, AL-P 上昇</td> <td>γ-GTP 上昇</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>痤瘡</td> <td>発疹^{注1)}, 色素沈着, 皮脂の分泌増加</td> <td>脱毛, 紅斑 (多形滲出性紅斑等), はだあれ, 蕁麻疹</td> <td>光線過敏症^{注1)}</td> </tr> </tbody> </table>	頻度 種類	10%以上	0.5~10% 未満	0.5%未満	頻度不明	肝臓 ^{注1)}	ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇, AST (GOT) 上昇	黄疸, AL-P 上昇	γ-GTP 上昇	皮膚	痤瘡	発疹 ^{注1)} , 色素沈着, 皮脂の分泌増加	脱毛, 紅斑 (多形滲出性紅斑等), はだあれ, 蕁麻疹	光線過敏症 ^{注1)}	<p>らわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1498 520 2027 1050"> <tbody> <tr> <td>子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合</td> <td>エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。</td> </tr> <tr> <td>前立腺癌 の場合</td> <td>1) うつ状態 (0.1%未満) があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。 2) 下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫 (5%以上) がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。 3) 心不全 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) その他の副作用 子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合</p> <table border="1" data-bbox="1498 1182 2027 1385"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) 低エストロゲン症状</td> <td>ほてり、熱感、のぼせ、肩こ</td> <td>性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合	エストロゲン低下作用に基づく 更年期障害様のうつ状態 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。	前立腺癌 の場合	1) うつ状態 (0.1%未満) があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。 2) 下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞 あるいは 脊髄圧迫 (5%以上) がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。 3) 心不全 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*	1) 低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こ	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		
	1%以上	1%未満	頻度不明																																													
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、抑うつ	動悸、不安、不眠、発汗																																														
子宮	不正出血		腹痛																																													
乳房		乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌																																														
頻度 種類	10%以上	0.5~10% 未満	0.5%未満	頻度不明																																												
肝臓 ^{注1)}	ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇, AST (GOT) 上昇	黄疸, AL-P 上昇	γ-GTP 上昇																																												
皮膚	痤瘡	発疹 ^{注1)} , 色素沈着, 皮脂の分泌増加	脱毛, 紅斑 (多形滲出性紅斑等), はだあれ, 蕁麻疹	光線過敏症 ^{注1)}																																												
子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合	エストロゲン低下作用に基づく 更年期障害様のうつ状態 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。																																															
前立腺癌 の場合	1) うつ状態 (0.1%未満) があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。 2) 下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞 あるいは 脊髄圧迫 (5%以上) がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。 3) 心不全 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。																																															
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*																																												
1) 低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こ	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定																																														

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)			ダナゾール (Danazol)			リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)								
皮膚			痤瘡、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注1)} 、皮膚乾燥、脱毛			疹、点状出血			り、頭痛、不眠、めまい、発汗						
	精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛	男性化現象 ^{注1)}		嗄声、多毛	陰核肥大								
					電解質代謝 ^{注1)}	浮腫	体重増加								
	過敏症 ^{注2)}		発疹、癢痒感等	子宮		性器出血	帯下の増加、無月経			2) 女性生殖器		不正出血、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮			
	肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常	乳房		乳房変化(乳房縮小、乳頭痛等)									
					血液 ^{注1)}			白血球減少	白血球増多、赤血球増多、血小板増多、血小板減少		3) 筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症		
	消化器	悪心、腹痛		嘔吐、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎	消化器		悪心・嘔吐、胃不快感、胃痛、便秘、食欲亢進	下痢、食欲不振、口内炎、口渇			4) 皮膚		痤瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
		貧血		白血球減少	筋肉		筋肉痛、関節痛、しびれ、肩こり	筋拘縮、痙攣、四肢の感覚異常	手根管症候群、CK(CPK)上昇		5) 精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常		
	筋骨格系			背部痛、肩こり、骨塩量低下、関節痛	精神神経系		神経過敏、頭痛、めまい、けん怠感	眠気、耳鳴、不眠、精神不安	良性頭蓋内圧亢進 ^{注2)} 、抑うつ		6) 過敏症		発疹、癢痒		
		けん怠感、体重増加		疲労、浮腫、コレステロール上昇、発熱、血糖値上昇、耳鳴	低エストロゲン症状		熱感	癢痒、発汗、顔面潮紅、膣炎、乾燥感			7) 肝臓 ^{注3)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	黄疸	
その他				その他			心悸亢進、眼精疲労、味覚異常、	耐糖能の異常、立ちくら		8) 消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇			
										9) 循環器		心悸亢進、血圧上昇			
										10) 血液		赤血球増多、貧			

注1) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。
 注2) こ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。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)				リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)				
				性欲減退, 性欲亢進, コレステロ ール上昇	み, 血圧 上昇			血、白血球減少、 血小板減少、部分 トロンボプラスチ ン時間延長		
		注 1) このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					11) 泌尿器系	頻尿、排尿困難、 BUNの上昇		
		注 2) 頭痛、悪心・嘔吐、一過性視力障害や複視があらわれることがある。このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					12) 投与部位 ^{注 3, 4)}	疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、 掻痒、肉芽腫、腫 瘤、熱感、壊死等 の注射部位反応
						13) その他	疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDL コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常	痙攣	
		<p>※製造販売後の自発報告のため頻度不明</p> <p>注 3) 観察を十分に行うこと。</p> <p>注 4) 中枢性思春期早発症患者において 90 μg/kg を超えて投与した場合、74 例中 8 例 (10.8%) で注射部位反応がみられたとの報告がある。</p>								

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)				
			前立腺癌の場合				
				5% 以上	0.1~5%未満	0.1% 未満	頻度 不明※
			1) 肝臓 ^{注3)}	LDH 上昇	黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AL-P の上昇		
			2) 内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感		
			3) 筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下	
			4) 皮膚		皮膚炎、頭部発毛		
			5) 泌尿器系		頻尿、血尿、BUN の上昇		
			6) 循環器		心電図異常、心胸比増大		
			7) 血液		貧血、血小板減少		
			8) 消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
			9) 過敏症		発疹、癢疹		
			10) 投与部位 ^{注3)}		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、癢疹、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)			
	<p>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>(1) 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。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット、ウサギ)において、受胎阻害、胚死亡率の増加及び流産等が認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 [動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが報告されてい</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量(例えば1日100mg)するなど注意すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 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。[女性胎児の男性化を起こすことが報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、母乳中へ移行することが報告されている。]</p>	<p>11) その他</p>	<p>浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇</p>	<p>脱力感</p>	<p>位反応 痙攣</p>
			<p>※製造販売後の自発報告のため頻度不明 注3) 観察を十分に行うこと。</p>			
			<p>子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 中枢性思春期早発症 の場合</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。[LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値(ラット、ウサギ)並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]</p>		

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)
	<p>る。]</p> <p>6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 適用上の注意 [ディナゲスト錠 1mg] 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）。 [ディナゲスト OD 錠 1mg] (1) 薬剤交付時 1) 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）。 2) 本剤は高湿度で硬度が低下するため、服用直前に PTP シートから取り出すよ</p>	<p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、テストステロン又は血漿蛋白の臨床検査結果に影響を及ぼすおそれがある。</p> <p>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。〕</p>	<p>6. 小児等への投与 中枢性思春期早発症の場合 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。</p> <p>7. 適用上の注意 全効能疾患共通 (1) 投与経路：皮下注射のみに使用すること。 〔静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。〕 (2) 投与方法： 1) 注射針は 25 ゲージ又はそれよりも太いものを用いること（キット品には 25 ゲージの注射針が装着されている）。 2) 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。 ①注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。 ②注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。 ③注射針が血管内に入っていないことを確認すること。 ④注射部位をもまないように患者に指</p>

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ジェノゲスト (Dienogest)	ダナゾール (Danazol)	リュープロレリン酢酸塩 (Leuprorelin Acetate)
	<p>う指導すること。</p> <p>(2) 服用時</p> <p>1) 本剤を水なしで服用する場合には、舌上で唾液を浸潤させ、唾液とともに飲み込むこと。また、水で服用することもできる。</p> <p>2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>本剤の使用によって子宮内膜症治療患者における卵巣癌発現のリスクが増大するとの報告がある。</p>	<p>示すること。</p> <p>(3) 調製法：</p> <p>1) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。</p> <p>2) バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>全効能疾患共通</p> <p>ラットにリュープロレリン酢酸塩として本剤 0.8、3.6 及び 16mg/kg/4 週を 1 年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤 0.6、1.5 及び 4mg/kg/日を 2 年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月	<p>ディナゲスト錠 1mg：2013 年 5 月</p> <p>ディナゲスト OD 錠 1mg：2014 年 8 月</p>	2015 年 4 月	2016 年 10 月

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 3 同種同効品一覧表

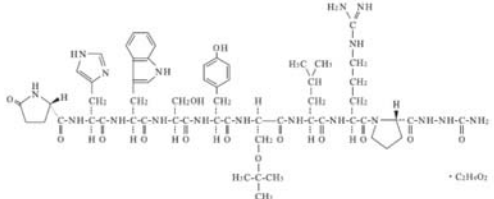
一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)
販売名	スプレキュア®点鼻液 0.15%	ナサニール®点鼻液 0.2%	ゾラデックス®1.8mg デポ
会社名	サノフィ株式会社	ファイザー株式会社	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	2006年2月27日	2009年1月6日 (販売名変更による)	2000年7月3日
再評価年月 再審査年月	— 2005年9月	— 2009年3月	— 2009年12月
規制区分	処方箋医薬品	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方箋医薬品
構造式	H-5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(<i>t</i> -C ₄ H ₉)-Leu-Arg-Pro-NHC ₂ H ₅ ·CH ₃ COOH	pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ala(C ₁₀ H ₇)-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂ ·xCH ₃ COOH·yH ₂ O (1 ≤ x ≤ 2, 2 ≤ y ≤ 8)	
剤形・含量	点鼻液剤 1瓶 10mL 中ブセレリン酢酸塩 15.75mg (ブセレリンとして15mg) 含有	点鼻液 1瓶 5mL 中酢酸ナファレリン (ナファレリンとして10mg) を含有する。	皮下埋入用注射剤 1筒中にゴセレリン 1.8mg (ゴセレリン酢酸塩として1.9mg) を含有
効能・効果	子宮内膜症、中枢性思春期早発症 子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血	子宮内膜症 子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血	子宮内膜症
用法・用量	〔子宮内膜症及び子宮筋腫〕 通常、成人には1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ (ブセレリンとして300μg) を1日3回、月経周期1~2日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 本剤及び他の GnRH 誘導体製剤の長期投与により骨塩量の低下がみられることがあるの	通常、成人には1回あたり片側の鼻腔内に1噴霧 (ナファレリンとして200μg) を1日2回、月経周期1~2日目より投与する。	通常、成人には本剤1筒 (ゴセレリンとして1.8mg 含有) を前腹部に4週 (28日) ごとに1回皮下投与する。なお、初回投与は必ず月経中に行うこと。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 1. 治療に際しては妊娠していないことを確認し、初回投与は必ず月経中に行う

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)
	<p>で、GnRH 誘導体制剤の 6 ヶ月を超える継続投与は原則として行わないこと。</p> <p>【中枢性思春期早発症】 左右の鼻腔に各々1噴霧投与（ブセレリンとして 300μg）を 1 回投与とし、通常 1 日 3～6 回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。</p> <p>本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与 2 週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。</p>		<p>こと。また、治療期間中はホルモン剤以外の避妊法で避妊させること。</p> <p>2. 本剤の 6 ヶ月投与により、エストロゲン低下作用による骨塩量の低下がみられている。本剤は 6 ヶ月を超える使用経験及び治療再開に伴う再投与の使用経験がないため、本剤の長期投与又は再投与を行う場合は、本剤投与の有益性が骨塩量の低下の危険性を上回ると主治医が判断した場合に限ること。また、その際には骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 診断のつかない異常性器出血のある患者 [類似疾患 (悪性腫瘍など) のおそれがある。] 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [妊娠状態の継続ができないおそれがある。「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 3. 授乳期の患者 [動物実験で母乳への移行が認められている。「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 4. 本剤の成分又は他の GnRH 誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 診断のつかない異常性器出血のある患者 [異常性器出血の原因疾患を悪化させるおそれがある。] (2) 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] (3) 授乳期の患者 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (4) 本剤の成分又は他の Gn-RH 誘導体に対して過敏症の既往歴のある患者 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 診断のつかない異常性器出血の患者 [異常性器出血の原因疾患を悪化させる可能性がある。] 2. 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) 3. 授乳中の婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 4. 本剤の成分又は LH-RH 作動薬に対して過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝障害のある患者 [肝機能が悪化するおそれがある。] 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 粘膜下筋腫のある患者 [出血症状を増悪させることがある。] 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 代謝性骨疾患のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)
	<p>(2) うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者 [更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。]</p> <p>(3) 粘膜下筋腫のある患者 [出血症状の増悪、あるいは大量出血のおそれがある。]</p> <p>(4) 高血圧症の患者 [血圧を上昇させるおそれがあるので患者の血圧に注意すること。]</p> <p>(5) 糖尿病の患者 [耐糖能が悪化するおそれがあるので患者の血糖値に注意すること。]</p> <p>(6) 脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 [血管病変が進行し、これらの疾患が増悪することがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意 〔子宮内膜症〕</p> <p>(1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1~2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。</p> <p>(2) 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍など) との鑑別に留意し、投与中腫瘍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。</p> <p>(3) 本剤及び他の GnRH 誘導体制剤の長期投与により、エストロゲン低下作用に基</p>	<p>2. 重要な基本的注意 〔子宮内膜症の場合〕</p> <p>(1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1~2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>(2) 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍など) との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。</p> <p>(3) 本剤の長期投与において、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみ</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍など) の鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。</p> <p>(2) 本剤の 6 ヶ月投与により、エストロゲン低下作用による骨塩量の低下がみられている。本剤は 6 ヶ月を超える使用経験及び治療再開に伴う再投与の使用経験がないため、本剤の長期投与又は再投与を行う場合は、本剤投与の有益性が骨塩量の低下の危険性を上回ると</p>

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)
	<p>づく骨塩量の低下がみられることがある。GnRH 誘導体制剤をやむを得ず 6 ヶ月を超えて投与する場合や、再投与が必要な場合には可能な限り骨塩量の検査を行い、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。</p> <p>(4) 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。</p> <p>(5) 脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>【子宮筋腫】</p> <p>(1) 手術が適応となる患者の手術までの保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。</p> <p>(2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1~2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。</p> <p>(3) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘍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。</p> <p>(4) 本剤及び他の GnRH 誘導体制剤の長期投</p>	<p>られるとの報告があるので、6 カ月以上は投与しないことが望ましい。また、再治療を行う場合は、骨塩量の低下に留意しながら、慎重に投与すること。</p> <p>(4) マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。</p> <p>【子宮筋腫の場合】</p> <p>(1) 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。</p> <p>(2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1~2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>(3) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。</p> <p>(4) 本剤の長期投与において、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみ</p>	<p>主治医が判断した場合に限ること。また、その際には骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p> <p>(3) 初回投与初期に、下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲンの一過性の上昇に伴い、臨床症状の一過性の悪化が認められることがあるが、通常、治療を継続することにより消失する。</p> <p>(4) 本剤は 4 週間持続の徐放性製剤であり、4 週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により血清エストロゲン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4 週に 1 回の用法を遵守すること。</p> <p>(5) 本剤投与部位周囲から出血し、出血性ショックに至った例が報告されているので、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 血管を損傷する可能性の少ない部位を選択すること。</p> <p>2) 易出血状態の患者（抗凝固剤を投与している患者等）については、本剤投与の可否を慎重に判断すること。</p>

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)												
	<p>与により、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがある。GnRH 誘導体制剤をやむを得ず 6 ヶ月を超えて投与する場合や、再投与が必要な場合には可能な限り骨塩量の検査を行い、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。</p> <p>(5) 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。</p> <p>(6) 脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>【中枢性思春期早発症】</p> <p>(1) 治療中は定期的に GnRH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合、あるいは血中性ステロイドが抑制されない場合には速やかに皮下注射に切り替えること。</p> <p>(2) 脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="405 1267 934 1378"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>性ホルモン製剤 エストラジオール誘</td> <td>本剤の効果を減弱する</td> <td>本剤は性ホルモンの分泌を低下</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	性ホルモン製剤 エストラジオール誘	本剤の効果を減弱する	本剤は性ホルモンの分泌を低下	<p>られることがあるので、6 カ月を超える投与は原則として行わないこと [6 カ月を超える投与の安全性は確立していない]。</p> <p>(5) 本剤の再投与については、安全性が確立していない。やむを得ず再投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p> <p>(6) マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。</p> <p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="952 1267 1480 1378"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>性ホルモン製剤 エストラジオール誘</td> <td>本剤の効果を減弱する</td> <td>本剤は性ホルモンの分泌を低下</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	性ホルモン製剤 エストラジオール誘	本剤の効果を減弱する	本剤は性ホルモンの分泌を低下	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
性ホルモン製剤 エストラジオール誘	本剤の効果を減弱する	本剤は性ホルモンの分泌を低下													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
性ホルモン製剤 エストラジオール誘	本剤の効果を減弱する	本剤は性ホルモンの分泌を低下													

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)			酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)			ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)
	導体 エストリオール誘導 体 結合型エストロゲン 製剤 卵胞ホルモンと黄体 ホルモンの合剤 両性混合ホルモン剤 等	ことがあ る。	させることによ り薬効を示す。 従って、性ホル モンの投与は本 剤の治療効果を 減弱する可能性 がある。	導体 エストリオール誘導 体 結合型エストロゲン 製剤 卵胞ホルモンと黄体 ホルモンの合剤 両性混合ホルモン剤 等	ことがあ る。	させることによ り薬効を示す。 従って、性ホル モンの投与は本 剤の治療効果を 減弱する可能性 がある。	
	糖尿病薬 インスリン製剤 トルブタミド グリベンクラミド 等	糖尿病薬の 作用を減弱 するおそれ がある。	機序は不明であ るが、本剤は耐 糖能を悪化させ ることがある。	<p>4. 副作用</p> <p>【子宮内膜症の場合】 臨床試験における安全性評価対象例数 294 例中 235 例 (79.9%)、676 件の副作用が報告された。(承認時) 調査症例数 3,719 例中、副作用発現症例は 919 例 (24.8%) であり、副作用発現件数は 1,587 件であった。 (市販後の使用成績調査の累計)</p> <p>【子宮筋腫の場合】 臨床試験における安全性評価対象例数 361 例中 204 例 (56.5%)、367 件の副作用が報告された。(承認時) 調査症例数 2,194 例中、副作用発現症例は 347 例 (15.8%) であり、副作用発現件数は 573 件であった。 (市販後の使用成績調査の累計)</p>			
	<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの調査及び使用成績調査 7,935 例中、1,336 例 (16.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、ほてり 426 件 (5.4%)、肩こり 343 件 (4.3%)、頭痛 309 件 (3.9%)、不正出血 232 件 (2.9%) であった。(再審査結果時)</p>			<p>3. 副作用</p> <p>総計 268 例中 201 例 (75.0%) に臨床検査値の異常を含む副作用が 438 件認められた。主な副作用は、のぼせ・ほてり (67.5%)、肩こり (26.5%)、頭痛 (16.4%) 等であった。これらの症状は更年期に頻発する症状であり、本薬の卵巣機能抑制作用に起因すると考えられる。(承認時) 使用成績調査での副作用発現率は安全性解析対象症例 3,220 例中 814 例 (25.3%) であった。主な副作用は、ほてり (16.1%)、頭痛 (3.6%)、筋骨格硬直 (肩こり) (3.5%)、性器出血 (3.4%) 等であった。(再審査終了時)</p>			

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状… ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、熱感、全身紅潮、血圧低下等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) うつ症状…更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。</p> <p>3) 脱毛…脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>4) 狭心症、心筋梗塞、脳梗塞…狭心症、心筋梗塞、及び脳梗塞の報告があるので、本剤の使用に際しては患者の状態に注意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>5) 血小板減少、白血球減少…血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) うつ状態 (0.1~5%未満) : エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>2) 血小板減少 (0.1%未満) : 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害 (0.1~5%未満)、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 不正出血 (0.1~5%未満) : 大量の不正出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 卵巣嚢胞破裂 (頻度不明) : 子宮内膜症患者において、卵巣嚢胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、腹部膨満感、下腹部痛(圧痛等)等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬)</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー (0.1%未満) : アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 血栓塞栓症 (0.1%未満) : 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)																																							
	<p>6) 不正出血…大量の不正出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 卵巣のう胞破裂…卵巣のう胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、膨満感、下腹部痛（圧痛等）等の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。</p> <p>8) 肝機能障害、黄疸…AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 糖尿病の発症又は増悪…糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>アナフィラキシー様症状：他の Gn-RH 誘導体制剤でアナフィラキシー様症状（呼吸困難、熱感、全身紅潮等）があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、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。</p>																																								
	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="405 1182 934 1377"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明又は3%以上</th> <th>0.1~3%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低エストロゲン症状</td> <td>ほてり、膣炎、性交痛、視力異常、眼精疲労</td> <td></td> <td>リビドー減退、外陰部そう痒感、膣乾燥</td> </tr> <tr> <td>子宮・卵巣</td> <td>卵巣機能不全</td> <td>帯下</td> <td>子宮萎縮、</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明又は3%以上	0.1~3%未満	0.1%未満	低エストロゲン症状	ほてり、膣炎、性交痛、視力異常、眼精疲労		リビドー減退、外陰部そう痒感、膣乾燥	子宮・卵巣	卵巣機能不全	帯下	子宮萎縮、	<p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="952 1182 1480 1377"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低エストロゲン症状</td> <td>ほてり</td> <td>膣乾燥</td> <td>リビドー減退、膣炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>子宮・卵巣</td> <td></td> <td>帯下</td> <td>卵巣過剰刺激症状</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	低エストロゲン症状	ほてり	膣乾燥	リビドー減退、膣炎		子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状		<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1498 1182 2024 1377"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内分泌</td> <td>ほてり</td> <td>性器出血</td> <td>乳房緊満感、膣乾燥感、性欲減退</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	内分泌	ほてり	性器出血	乳房緊満感、膣乾燥感、性欲減退	肝臓		AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、	
	頻度不明又は3%以上	0.1~3%未満	0.1%未満																																							
低エストロゲン症状	ほてり、膣炎、性交痛、視力異常、眼精疲労		リビドー減退、外陰部そう痒感、膣乾燥																																							
子宮・卵巣	卵巣機能不全	帯下	子宮萎縮、																																							
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																						
低エストロゲン症状	ほてり	膣乾燥	リビドー減退、膣炎																																							
子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状																																							
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満																																							
内分泌	ほてり	性器出血	乳房緊満感、膣乾燥感、性欲減退																																							
肝臓		AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、																																								

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)				酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)				ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)				
					卵巣過剰刺激症状、卵巣のう胞	乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛				LDH 上昇
	乳房	乳汁分泌	乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	皮膚		瘡瘡、脱毛	皮膚乾燥、脂漏、多毛		皮膚		発疹、蕁麻疹	皮膚乾燥、ざ瘡、脱毛
	皮膚 ^{注)}	多毛、皮膚乾燥	瘡瘡	爪のわれ	過敏症 ^{注)}		発疹、胸痛	湿疹、蕁麻疹、そう痒、息切れ		精神神経系		頭痛、めまい、不眠、しびれ感、いらいら感、不安、抑うつ	幻覚、妄想
	過敏症 ^{注)}		発疹、蕁麻疹	湿疹、そう痒	消化器		便秘、下痢、口渇、食欲減退、腹痛、悪心・嘔吐	胃部不快感、食欲亢進		循環器		心悸亢進、冷感	高血圧、低血圧などの血圧の変動 ^{注1)}
	消化器		食欲亢進、嘔気・嘔吐、腹痛、腹部膨満感、食欲減退、便秘、下痢、口渇	口内炎	筋骨格系	肩こり	疼痛（四肢・肩・腰等）、血清リン上昇、関節痛	筋肉痛		消化器		嘔気、嘔吐	
	肝臓 ^{注)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ビリルビン上昇	AL-P、γ-GTP 上昇	精神神経系	頭痛	めまい、神経過敏、しびれ感、傾眠、不安、発汗、立ちくらみ、耳鳴、不眠	感覚異常	手指のこわばり	筋・骨格系		肩こり、関節痛、腰痛	骨塩量の低下、血清カルシウム値上昇、血清リン上昇
	筋骨格系	肩こり、骨・四肢等の疼痛	関節痛、腰痛、頸・背部痛	痙攣、筋肉痛、胸痛	循環器		心悸亢進、四肢冷感、血圧上昇			血液			血小板減少
	精神神経系	頭痛、昏迷、片頭痛	めまい、多汗、神経過敏、傾眠、不眠、しびれ感	嘔声、不安、健忘	鼻		鼻腔粘膜刺激症状、鼻炎			注射部位		出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等の注射部位反応	
	循環器		動悸、浮腫	四肢冷感、血圧上昇	血液			白血球減少		その他		けん怠感、浮腫、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、発汗、更年期様症状	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、卵巣嚢胞、下垂体卒中、下垂体腺腫、体重増加
	呼吸器	咽頭痛、喘息様症状 ^{注)}	鼻炎	鼻出血、呼吸困難	その他	β-リボ蛋白上昇	浮腫、体重増加、咽喉刺激、けん怠感、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇	味覚異常、顔面浮腫、体重減少、嗅覚異常		発現頻度は再審査終了時集計より算出した。なお、再審査終了時で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。 注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置をとること。			
	血液			貧血	注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。								
	その他	甲状腺腫大、下垂体腺腫、難聴	体重増加、疲労、けん怠、トリグリセライド上昇、耳鳴	咳、耐糖能の悪化、体重減少、悪寒、発熱、コレステロール上									

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)				
	<table border="1" data-bbox="405 384 934 469"> <tr> <td data-bbox="405 384 524 469"></td> <td data-bbox="524 384 665 469"></td> <td data-bbox="665 384 806 469"></td> <td data-bbox="806 384 934 469">鼻、脱力感、味覚・嗅覚異常</td> </tr> </table> <p data-bbox="405 469 934 555">注) このような症状、あるいは異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="405 571 934 603">5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p data-bbox="405 603 934 774">(1) 他の GnRH 誘導体による流産の報告があるので、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。[妊娠状態の継続ができないおそれがある。]</p> <p data-bbox="405 774 934 877">(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験で母乳への移行が認められている。]</p> <p data-bbox="405 1002 934 1034">6. 小児等への投与</p> <p data-bbox="405 1034 934 1137">低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> <p data-bbox="405 1157 934 1189">7. 適用上の注意</p> <p data-bbox="405 1189 934 1260">服薬時：投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の注意をすること。</p>				鼻、脱力感、味覚・嗅覚異常	<p data-bbox="952 571 1480 603">5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p data-bbox="952 603 1480 774">(1) 妊婦等：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。[他の Gn-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。]</p> <p data-bbox="952 774 1480 877">(2) 授乳婦：授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p data-bbox="952 1002 1480 1034">6. 小児等への投与</p> <p data-bbox="952 1034 1480 1106">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。)</p> <p data-bbox="952 1157 1480 1189">7. 適用上の注意</p> <p data-bbox="952 1189 1480 1292">投与前：投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の指導をすること。</p>	<p data-bbox="1498 571 2027 603">4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p data-bbox="1498 603 2027 877">(1) 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。治療に際して妊娠していないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。[動物実験で流産もしくは分娩障害が認められており、また他の LH-RH 作動薬による流産の報告がある。]</p> <p data-bbox="1498 877 2027 981">(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験で乳汁移行が報告されている。]</p> <p data-bbox="1498 1002 2027 1034">5. 小児等への投与</p> <p data-bbox="1498 1034 2027 1137">低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p> <p data-bbox="1498 1157 2027 1189">6. 適用上の注意</p> <p data-bbox="1498 1189 2027 1396">(1) 必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。 (2) 皮下投与にあたっては次の点に注意する。 1) 血管を損傷する可能性の少ない投与部位を慎重に選択すること。</p>
			鼻、脱力感、味覚・嗅覚異常				

表 1.7- 3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ブセレリン酢酸塩 (buserelin acetate)	酢酸ナファレリン (nafarelin acetate)	ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate)
	<p>8. その他の注意 ブセレリン酢酸塩の徐放性製剤を、ラットに6ヶ月間皮下投与した実験で、下垂体腺腫が認められたとの報告がある。</p>	<p>8. その他の注意 海外で、本剤投与の初期において卵巣嚢腫(胞)(ovarian cyst)があらわれたとの報告があるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>2) 投与部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わないこと。</p> <p>7. その他の注意 外国において子宮筋腫の患者で、筋腫変性によると考えられる大量の子宮出血、下腹痛等の症状があらわれたとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月	2015年6月	2009年6月	2015年1月

最新の添付文書を参照すること

2010年0月作成（第1版）

子宮内膜症に伴う疼痛・月経困難症治療剤

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品^注

ヤーズフレックス配合錠

（ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠）

日本標準商品分類番号	872482
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2012年2月



Yaz Flex

(案)

D1

■ 警告

本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。




〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
- (2) エスト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、持続性痒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。〕
- (22) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

■ 組成・性状

販売名	ヤーズフレックス配合錠
成分・含量	1錠中、ドロスピレノン 3mg 及びエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール 0.020mg 含有
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三酸化鉄
色・剤形	淡赤色フィルムコーティング錠
外形（識別コード）	  
直径(mm)	6
厚さ(mm)	2.90
重さ(mg)	83.0

■ 効能・効果

子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症

■ 用法・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。

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. 休薬期間は4日間を超えないこと。
3. 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 服用開始日

本剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の1週間にはホルモン剤以外の避妊法を用いること。

5. 万日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)

- (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.]
- (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.]

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、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず**血栓症**があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
血栓症が疑われる症状
下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等
- (3) 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等)が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。
・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。

・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。

・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭において診察を受けられるようにすること。

- (5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。[「禁忌」(11)の項参照]
- (6) 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には**禁煙**するよう指導すること。[「禁忌」(5)の項参照]
- (7) 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。
- (8) 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カ月毎の検診**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。
- (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) 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。
- (11) 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。
- (12) 用法・用量に従って服用しても、性器出血が長期間持続する場合は、腔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。
- (13) 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。
- (14) 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。
- (15) 服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。
- (16) 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。
- (17) 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

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス	エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約 2 週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明

(2) 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 プレドニゾン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		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
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、ビッ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。
テラプレビル	本剤の作用が減弱するおそれがある。	ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールの AUC 減少が報告されている。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル (リトナビル併用時)、ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビルン		エトラビル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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。 本剤がポリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、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

4. 副作用

子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与例（プラセボから本剤への切り替え症例を含む）346 例中 231 例(66.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は性器出血 99 例(28.6%)、プラスミノゲン上昇 58 例(16.8%)、不規則な子宮出血 44 例(12.7%)、悪心 35 例(10.1%)、頭痛 25 例(7.2%)、トロンビン・アンチ

トロンビンⅢ複合体上昇 23 例(6.6%)、フィブリン D ダイマー上昇 15 例(4.3%)であった。(申請時)

副作用の発現頻度は上記 2 試験に基づく。本剤の海外臨床試験のみで認められた副作用及び本剤と同一成分・含量の製剤の添付文書に記載のある副作用は頻度不明とした。なお、本剤と同一成分・含量の製剤は 24 日間の実薬と 4 日間のプラセボの服用を繰り返す用法である。

(1) 重大な副作用

血栓症(0.6%)：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、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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	性器出血、不規則な子宮出血	月経過多		月経痛、下腹部痛、機能性子官出血、消退出血、無月経、外陰部腫カンジダ症、子宮平滑筋腫
乳房		乳房痛	乳房不快感、乳腺線維腺腫	乳腺症、線維嚢胞性乳腺疾患
消化器	悪心	上腹部痛	腹部不快感、嘔吐、便秘、下痢、胃炎、胃腸炎、口内炎	腹痛
精神神経系	頭痛	傾眠	片頭痛、浮動性めまい、回転性めまい	情動不安定、うつ病、抑うつ気分、リビドー減退、不眠症、感覚鈍麻
呼吸器				鼻咽頭炎
腎臓				尿中蛋白陽性
血液	プラスミノゲン上昇、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇	フィブリン D ダイマー上昇、凝固検査異常、プロテイン S 低下	フィブリンゲン上昇	プロトロンビン時間短縮、血清鉄低下
内分泌・代謝系		トリグリセリド上昇		コレステロール上昇
筋・骨格系			四肢痛	背部痛
皮膚			発疹、痒疹	湿疹、蕁麻疹、色素沈着 ^{注1)} 、多形紅斑
その他		浮腫、倦怠感	発熱	急性胆嚢炎、CRP 上昇、体重増加

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。〔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 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。〕

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年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。
外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤と同一成分・含量の製剤の静脈血栓症の発現率は10,000婦人年当たり7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬(レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤)と同等であることが報告されている。なお、外国での少数例又は後ろ向き疫学調査において、結果の評価は確立していないが、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg製剤の服用者での静脈血栓症のリスクは、類薬(レボノルゲストレ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もある。
- (2) 外国での疫学調査の結果、類薬(経口避妊剤)の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。
- (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) 卵巣ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腫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、児の成長後腫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、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(Cmax)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Cmax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⁾。

	Cmax (ng/mL)	tmax (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, tmax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⁾。

	Cmax (ng/mL)	tmax (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, tmax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

1. 第Ⅲ相比較試験（子宮内膜症に伴う疼痛の改善）⁴⁾

子宮内膜症患者（本剤フレキシブル処方群：平均 35.7 歳，22～47 歳，プラセボ群：平均 35.3 歳，20～49 歳）を対象とし，プラセボ対照二重盲検及び実薬（ジエノゲスト）対照非盲検の比較試験を実施した．有効性についてはプラセボを対照とし，最も高度な骨盤痛を視覚的アナログスケール（VAS）を用いて評価した．最も高度な骨盤痛について，投与前から投与開始後 17～24 週までの VAS 値の変化量（平均値±標準偏差）は，本剤フレキシブル処方群（114 例）で -36.6 ± 23.9 mm，プラセボ群（117 例）で -10.7 ± 18.0 mm であった．群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は -26.3 mm [-31.6 mm, -20.9 mm] であり，本剤フレキシブル処方群のプラセボ群に対する優越性が示された [片側 $p < 0.0001$ ，投与群及びベースライン観察期における VAS (60 mm 未満，60 mm 以上) を固定効果とした分散分析] ．

2. 第Ⅲ相比較試験（月経困難症）⁵⁾

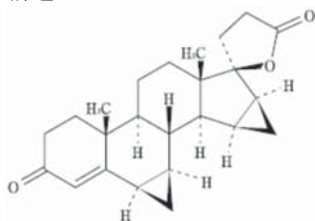
月経困難症患者（本剤フレキシブル処方群：平均 28.9 歳，20～46 歳，本剤 28 日周期処方群：平均 30.4 歳，20～45 歳）を対象とし，実薬対照非盲検の比較試験を実施した．有効性については，治験薬投与開始後 25 日目からの 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数により評価した．140 日間における月経痛を伴う日数（平均値±標準偏差）は，本剤フレキシブル処方群（99 例）で 11.9 ± 9.4 日，本剤 28 日周期処方群（91 例）で 15.3 ± 11.8 日であった．群間差の平均値 [95%信頼区間] は -3.4 日 [-6.5 日, -0.3 日] であり，本剤フレキシブル処方群の本剤 28 日周期処方群に対する優越性が示された ($p=0.0300$ ，二標本 t 検定) ．

■ 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，月経困難症や子宮内膜症における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：ドロスピレノン (Drospirenone) JAN

化学名：3-Oxo-6 β , 7 β :15 β , 16 β -dimethano-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone

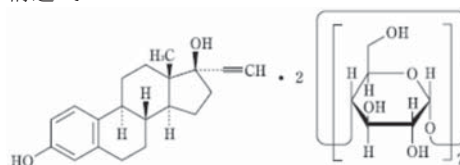
分子式：C₂₄H₃₀O₃

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解やすく，メタノールにやや溶解やすく，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：エチニルエストラジオール ベータデクス (Ethinylestradiol Betadex) JAN

化学名：19-Nor-17 α -pregna-1, 3, 5 (10)-triene-20-yne-3, 17-diol-di- β -cyclodextrin

分子式：C₂₀H₂₄O₂ · 2C₄₂H₇₀O₃₅

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×12

■ 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) Elliesen, J. : バイエル薬品社内資料 [子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験] (2015)
- 5) Elliesen, J. : バイエル薬品社内資料 [月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験] (2015)

■ 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・メディカルインフォメーション
〒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 ☎ 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

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1	効能・効果及びその設定根拠.....	2
1.8.1.2	用法・用量及びその設定根拠.....	4
1.8.1.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.1.4	参考文献.....	21

1.8.1.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1.1 効能・効果（案）

効能・効果	子宮内膜症に伴う疼痛の改善，月経困難症
-------	---------------------

1.8.1.1.2 設定根拠

1.8.1.1.2.1 子宮内膜症

参照項目：2.5.1、2.5.4、2.5.5、2.5.6

子宮内膜症患者における本剤の有効性は、子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）において検討した。子宮内膜症に伴う疼痛は多岐にわたり、本剤はそれらの改善を目的として処方される薬剤であることから、本試験では子宮内膜症に伴う疼痛緩和を多面的に評価した。

試験 15457 は、子宮内膜症患者 312 例を対象とし、プラセボ対照二重盲検及び実薬（ジェノゲスト）対照非盲検の比較試験とした〔試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、及び非盲検、実薬対照（ジェノゲスト）並行群間比較試験（24 週間の比較試験期）、並びにそれに続く 28 週間の非盲検、実薬対照（ジェノゲスト）、長期継続投与試験〕。

有効性の主要評価項目である「最も高度な骨盤痛〔Visual Analogue Scale (VAS) で評価した下腹部痛・腰痛〕の変化量（平均値±標準偏差）」は、本剤フレキシブル処方群 -36.6 ± 23.9 mm（114 例）、プラセボ群 -10.7 ± 18.0 mm（117 例）であった。分散分析に基づく群間差は -26.3 mm（95%信頼区間： -31.6 mm、 -20.9 mm）であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（片側 $p < 0.0001$ ）。副次的評価項目では、子宮内膜症に伴う疼痛〔月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）、月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）、性交痛、排便痛等〕を多面的に評価した結果、いずれの項目においても、本剤フレキシブル処方群での改善の程度はプラセボ群を数値的に上回った。婦人科的検査に関する項目（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限等）では子宮内膜症所見の改善等に有効であることが示された。その他、生理活性に関する項目（血清エストラジオール濃度、血清プロゲステロン濃度等）、生活の質に関する項目（鎮痛薬の使用、日常活動及び睡眠に対する障害）、治療の評価に関する項目（臨床的全般改善度、臨床的全般満足度等）においても良好な結果が得られた。これらのことから、本剤の子宮内膜症に伴う疼痛に対する幅広い改善効果が示された。

24 週間の比較試験期における治験薬と関連のある主な Treatment-emergent adverse event (TEAE)（発現割合 5.0%以上）は、性器出血（21.5%）、プラスミノゲン増加（10.8%）、悪心（10.0%）、不正子宮出血（7.7%）、頭痛（6.2%）であり、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。また、長期安全性（52 週間）は、2 試験〔試験 15457 及び試験 16114（月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）〕の本剤フレキシブル処方群の併合成績を用いて評価した。治験薬と関連のある主な TEAE（発現割合 5.0%以上）は、性器出血（30.2%）、プラスミノゲン増加（20.9%）、不正子宮出血（11.9%）、悪心（10.6%）、頭痛（9.4%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加（6.8%）、フィブリン D ダイマー増加（5.1%）であり、既存の EP 配合剤で知られている事象と同様であった。特に遅延して発現する傾向を示す有害事象は認められず、長期投与においても忍容性は良好であった。

以上より、国内Ⅲ相試験において、子宮内膜症に伴う疼痛全般についての改善が示され、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、申請効能・効果を「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」と設定した。

1.8.1.1.2.2 月経困難症

参照項目：2.5.1、2.5.4、2.5.5、2.5.6

月経困難症患者における本剤の有効性は、月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）において検討した。本試験は、フレキシブル処方の特徴である消退出血とそれに伴う諸症状の発現頻度の低減を確認することを目的に、月経困難症を効能・効果として既に承認されている 28 日間周期処方（ヤーズ配合錠）と直接比較した。

試験 16114 は、月経困難症患者 216 例を対象とし、実薬（ヤーズ配合錠）対照非盲検の比較試験とした〔試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（24 週間の治療期）、並びにそれに続く 28 週間の本剤フレキシブル処方群の長期投与試験〕。

有効性の主要評価項目である「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（平均値±標準偏差）」は、本剤フレキシブル処方群及び 28 日間周期処方群で各々 11.9 ± 9.4 日（99 例）及び 15.3 ± 11.8 日（91 例）であった。群間差は -3.4 日（95%信頼区間： -6.5 日、 -0.3 日）であり、28 日間周期処方群に比べてフレキシブル処方群で有意に少なく（ $p=0.03$ ）、フレキシブル処方の優越性が検証された。副次的評価項目では、月経困難症の症状緩和効果（月経困難症スコア及び月経痛の VAS 値のベースラインからの変化）に両処方間で差は認められず、出血／点状出血の日数は、両群でほぼ同様であることが示された。また、月経痛の頻度に関する多面的評価（140 日間の評価期間中における中等度以上の月経痛を伴う日数等）では、いずれの項目においても、フレキシブル処方群での月経痛を伴う日数は 28 日間周期処方群を下回った。さらに、鎮痛薬の使用、月経痛により日常活動に支障のあった日数、出血パターン、生理活性に関する項目（血清エストロジオール濃度及び血清プロゲステロン濃度等）、治療の評価に関する項目（臨床的全般改善度、臨床的全般満足度）では、フレキシブル処方群でより好ましい傾向が示された。

24 週間の治療期における治験薬と関連のある主な TEAE（発現割合 5.0%以上）は、性器出血（35.2%）、プラスミノゲン増加（20.0%）、不正子宮出血（11.4%）、悪心（9.5%）、頭痛（8.6%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加（7.6%）、フィブリン D ダイマー増加（6.7%）であり、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。また、長期安全性（52 週間）は、1.8.1.1.2.1 で述べたとおりであり、安全性上の新たな問題点は認められなかった。

以上より、国内第Ⅲ相試験において、フレキシブル処方は 28 日間周期処方に比べ月経痛を伴う日数の低減が可能であるのみならず、月経困難症の症状及び月経痛の緩和効果は 28 日間周期処方に匹敵することが示され、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、申請効能・効果を「月経困難症」と設定した。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.1.2.1 用法・用量（案）

用法・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。
-------	---

1.8.1.2.2 設定根拠

1.8.1.2.2.1 用法・用量（案）の設定根拠

参照項目：2.5.1、2.5.4、2.5.5、2.5.6

国内第Ⅲ相試験（試験 15457 及び試験 16114）では、本剤の用量をヤーズ配合錠の既承認用量である DRSP 3mg/EE 0.020mg とし、用法についてはフレキシブル処方を採用した。

Bayer 社は本剤の処方に関する検討を行い、28日間周期処方とフレキシブル処方及び延長周期処方を比較した国外第Ⅲ相試験（試験 308683、試験 311642、試験 310882）を実施した。健康成人女性を対象に避妊効果を確認した試験 308683 及び試験 311642 では、28日間周期処方に比べてフレキシブル処方で出血日数の減少が検証された。月経困難症患者を対象とした試験 310882 では、28日間周期処方に比べてフレキシブル処方で月経困難症の疼痛を認めた日数の減少が示された。また、安全性においても、28日間周期処方と比べてフレキシブル処方で大きな問題は認められなかった。

国外第Ⅲ相試験結果を踏まえ、子宮内膜症患者及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15457 及び試験 16114）を以下の用法・用量で計画し、各々の疾患に対するフレキシブル処方で投与した本剤の有有用性について検討した。

- 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、各サイクルの投与開始後 25 日目から 120 日目の間で少なくとも 3 日間の連続する出血又は点状出血が認められた場合には、その時点で 4 日間の休薬を行い、次のサイクルに入る。なお、休薬期間は 4 日間を超えてはならない。

試験 15457 では、本剤の子宮内膜症に伴う疼痛に対する幅広い緩和効果が示され、試験 16114 では、フレキシブル処方は 28 日周期処方に比べて月経痛を伴う日数を有意に減少させ、28 日間周期処方と同程度の月経困難症症状及び月経痛の緩和効果を示した。これらの試験から、本剤の安全性は既存の EP 配合剤で知られているものと同様であり、安全性上の新たな問題点は認められなかった。また、本剤は、投与初期の出血／点状出血の日数が対照薬のジェノゲストに比べて少なく、一定期間あたりの出血の日数が 28 日間周期処方に比べて少なかったことから、出血パターンに関して好ましい用法であることが示された。

以上より、国内第Ⅲ相試験においてフレキシブル処方の有用性を確認できたことから、以下の 6 点を考慮して用法・用量（案）を設定した。

- 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）が認められた場合は、その時点で投与を中止し、4日間休薬する
- 25日目以降に、3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められない場合は、120日間の連続投与後、4日間休薬する
- 休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する
- 以後、同様に連続投与と休薬を繰り返す

1.8.1.2.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

用法・用量に関連する使用上の注意（案）	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、国内臨床試験においても毎日一定の時刻に服用するように指示した。他のEP配合剤と同様、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。
2. 休薬期間は4日間を超えないこと。	国内外臨床試験において、休薬期間は4日間と規定していたことから、設定した。休薬期間を4日間とすることで、休薬期間中の卵巣発育抑制を維持し、ホルモンの変動が少なくなることによりホルモン消退時の症状（下腹部痛、頭痛等）が軽減すると考えられている。
3. 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。	本剤の服用が適切でないと、不正性器出血の発現や、妊娠のリスクが高まる。これらのリスクを最小限にするため、本剤の飲み忘れ等がないよう服用方法を患者に十分指導する必要がある。
4. 服用開始日 本剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。	本剤は妊娠している患者には禁忌である。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、その周期は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。
5. 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。	飲み忘れにより不正性器出血及び妊娠のリスクが高くなる。それらのリスクを最小限にするため、本剤を飲み忘れた場合の処置について記載した。

1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1 警告

警告（案）	設定根拠
<p>本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>緊急対応を要する血栓症の主な症状</p> <p>下肢の急激な疼痛・腫脹，突然の息切れ，胸痛，激しい頭痛，四肢の脱力・麻痺，構語障害，急性視力障害等</p> <p>患者に対しても，このような症状があらわれた場合は，直ちに服用を中止し，救急医療機関を受診するよう説明すること。</p> <p>〔「禁忌」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>本剤はヤーズ配合錠の実薬錠と同じ組成・含量の製剤であり、血栓症に関してヤーズ配合錠と同様の注意喚起が必要であると考え設定した。</p>

1.8.1.3.2 禁忌

禁忌（案）	設定根拠
(1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者	一般的な使用上の注意の記載に準じて、本剤の成分に過敏性素因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。]	乳癌や子宮内膜癌の増殖に対して、卵胞ホルモンは促進効果を示すことが知られている。また、EP 配合剤である経口避妊薬の服用により、子宮頸癌のリスクが上昇したとの報告もある。乳癌や子宮内膜癌、子宮頸癌等に罹患している場合は、本剤の服用により、これらの腫瘍が悪化するおそれがある。
(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。]	異常性器出血の原因のひとつに性器癌があり、性器癌に罹患している場合は、本剤の服用により増悪するおそれがあることから、性器癌でないことが確定するまで、投与を差し控える必要がある。
(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。]	EP 配合剤である経口避妊薬の服用により、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.]	EP 配合剤である経口避妊薬の服用により、前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べて脳血管障害(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.]	EP 配合剤である経口避妊薬の服用により、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.]	EP 配合剤である経口避妊薬の服用により、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も、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.]	EP 配合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。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.]	EP 配合剤の服用により、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.]	EP 配合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.]	EP 配合剤の服用により、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.]	EP 配合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、EP 配合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.]	EP 配合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。
(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 EP 配合剤であるため、妊娠又は妊娠している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り、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.]	本剤に含まれる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、腎機能に疾患を有する患者の場合、抗カリウム血症のリスクがある。
(22) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤を投与中の患者[「相互作用」の項参照]	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤の海外臨床試験において、エチニルエストラジオール含有製剤との併用例で ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められたとの報告があることから、本剤においても注意喚起することとした。

1.8.1.3.3 慎重投与

慎重投与（案）	設定根拠
(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患者は家族歴のない患者に比べて、乳癌のリスクの上昇が報告されている。また、EP 配合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	血栓症の家族歴のある患者は家族歴のない患者

血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある.]	に比べて、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 EP 配合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。
(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.]	EP 配合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.]	EP 配合剤の服用により、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.]	EP 配合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.]	EP 配合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.]	EP 配合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。

1.8.1.3.4 重要な基本的注意

重要な基本的注意（案）	設定根拠
(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.]	本剤は国外では主に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設定した。
(2) 本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず 血栓症 があらわれることがあるので、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 血栓症が疑われる症状 下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等	警告の項参照

(3) 血栓症のリスクが高まる状態(体を動かせない状態, 顕著な血圧上昇, 脱水等)が認められる場合は, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと.	警告の項参照
(4) 本剤服用患者には, 投与開始時及び継続時に以下について説明すること. <ul style="list-style-type: none"> ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること. ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や, 血栓症のリスクが高まる状態になった場合は, 症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること. ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は, 本剤の使用を医師に告知し, 本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること. 	警告の項参照
(5) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には, 血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
(6) 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある. 従って, 本剤服用患者には 禁煙 するよう指導すること. [「禁忌」(5)の項参照]	禁忌の項参照
(7) 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 EP 配合剤であり、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必要がある。
(8) 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 カ月毎の検診 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 ヶ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、EP 配合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を考慮することも必要である。
(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.	乳癌の早期発見は予後に重大な影響をもたらす。EP 配合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るため、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。

<p>(10) 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。</p>	<p>器質的疾患を有する患者に本剤を投与する際の注意事項を記載した。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本剤の使用を継続したりしないよう、不正性器出血の発現に注意し、定期的に検査を実施する必要がある。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ない。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⁾についても注意を記載した。</p>
<p>(11) 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。</p>	<p>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は他の治療法を考慮する必要がある。</p>
<p>(12) 用法・用量に従って服用しても、性器出血が長期間持続する場合は、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。</p>	<p>用法・用量に従って服用しても性器出血が長期間持続する場合は、子宮頸癌等の悪性疾患による可能性も排除できないため、検査により確認する必要がある。</p>
<p>(13) 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。</p>	<p>本剤服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合は、本剤の吸収不良により有効性が減弱するおそれがある。また、本剤服用中の妊娠は避ける必要があるが、その周期の排卵を抑制することができず、妊娠する可能性がある。</p>
<p>(14) 本剤投与により希発月経等々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。</p>	<p>本剤投与によりみられる月経異常や不正性器出血について、予め患者への説明を行う必要がある。本剤での治療中に通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合や、月経の発来がない等、診察の必要がある場合には相談に来るよう患者に指導しておくことが重要である。また、検査等の結果に基づき、本剤の投与を中止するなど適切な処置が必要である。</p>
<p>(15) 服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう指導し、妊娠の有無について確認すること。</p>	<p>本剤が適切に服用されている場合は妊娠の可能性はほとんどないが、飲み忘れ等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、医師へ相談するよう患者に指導し、妊娠の有無を確認する必要がある。</p>

<p>(16) 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。</p>	<p>本剤は排卵抑制作用を有するため、患者が妊娠を希望する場合、本剤の服用を中止する必要がある。経口避妊薬の添付文書では、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。</p>
<p>(17) 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。</p>	<p>本剤は EP 配合剤であるため、経口避妊薬などの他の EP 配合剤や、黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを含有する製剤との併用を避けるとともに、患者への指導を行う必要がある。</p>

1.8.1.3.5 相互作用

相互作用（案）			設定根拠
(1) 併用禁忌（併用しないこと）			<p>ヤーズ配合錠の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>薬剤名等</p>	<p>臨床症状・措置方法</p>	<p>機序・危険因子</p>	
<p>オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 ヴィキラックス</p>	<p>エチニルエストラジオール含有経口避妊剤を併用した患者において ALT (GPT) 上昇が高頻度に認められている。 なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。</p>	<p>機序不明</p>	
(2) 併用注意（併用に注意すること）			
<p>薬剤名等</p>	<p>臨床症状・措置方法</p>	<p>機序・危険因子</p>	
<p>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 シクロスボリン オメプラゾール</p>	<p>これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。</p>	<p>本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。</p>	
<p>テオフィリン チザニジン塩酸塩</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>本剤がこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP1A2) を阻害すると考えられる。</p>	

<p>リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート</p>	<p>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。</p>	<p>これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。</p>	
<p>----- 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</p>		<p>----- 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。</p>	
<p>テルビナフィン塩酸塩</p>	<p>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。</p>	<p>機序不明</p>	
<p>Gn-RH 誘導体 ブセレリン酢酸塩等</p>	<p>これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。</p>	<p>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。</p>	
<p>血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォニアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等</p>	<p>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。</p>	<p>本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を増強させると考えられる。</p>	
<p>テラプレビル</p>	<p>本剤の作用が減弱するおそれがある。</p>	<p>ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールのAUC減少が報告されている。</p>	
<p>HIV プロテアーゼ阻害剤</p>	<p>本剤の作用が減弱するおそれがある。</p>	<p>エチニルエストラジオールのAUCが</p>	

ネルフィナビルメシル酸塩, リトナビル, ダルナビル, ホスアンプレナビル (リトナビル併用時), ロピナビル・リトナビル配合剤等 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン	る.	減少する.	
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある.	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる.	
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		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	

	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 スピロノラクトン, 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	

1.8.1.3.6 副作用

副作用（案）	設定根拠
<p>子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与例（プラセボから本剤への切り替え症例を含む）346 例中 231 例(66.8%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は性器出血 99 例(28.6%)、プラスミノゲン上昇 58 例(16.8%)、不規則な子宮出血 44 例(12.7%)、悪心 35 例(10.1%)、頭痛 25 例(7.2%)、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇 23 例(6.6%)、フィブリン D ダイマー上昇 15 例(4.3%)であった。（申請時）</p> <p>副作用の発現頻度は上記 2 試験に基づく。本剤の海外臨床試験のみで認められた副作用及び本剤と同一成分・含量の製剤の添付文書に記載のある副作用は頻度不明とした。なお、本剤と同一成分・含量の製剤は 24 日間の実薬と 4 日間のプラセボの服用を繰り返す用法である。</p>	<p>子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15457）及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 16114）の本剤投与例（プラセボから本剤への切り替え症例を含む）において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）のうち、主な副作用を記載した。</p> <p>発現頻度は、2 試験の本剤投与例 346 例（試験 15457 の本剤フレキシブル処方群 130 例及びプラセボ群で本剤へ切り替えた症例 111 例、並びに試験 16114 の本剤フレキシブル処方群 105 例）を基に算出した。</p>
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>血栓症(0.6%)：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、下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p>	<p>EP 配合剤は血栓症のリスクを有することが知られている。</p> <p>試験 15457 の本剤フレキシブル処方群において、血栓症関連の副作用が 1 例 2 件（肺塞栓症、深部静脈血栓症）報告された。また、同試験で、24 週目以降にプラセボから本剤フレキシブル処方に切替えた症例で、本剤投与後に深部静脈血栓症が 1 例報告された。</p>

(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	性器出血，不規則な子宮出血	月経過多		月経痛，下腹部痛，機能性子宮出血，消退出血，無月経，外陰部腫カンジダ症，子宮平滑筋腫
乳房		乳房痛	乳房不快感，乳腺線維腺腫	乳腺症，線維嚢胞性乳腺疾患
消化器	悪心	上腹部痛	腹部不快感，嘔吐，便秘，下痢，胃炎，胃腸炎，口内炎	腹痛
精神神経系	頭痛	傾眠	片頭痛，浮動性めまい，回転性めまい	情動不安定，うつ病，抑うつ気分，リビドー減退，不眠症，感覚鈍麻
呼吸器				鼻咽頭炎
腎臓				尿中蛋白陽性
血液	プラスミノーゲン上昇，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇	フィブリンDダイマー上昇，凝固検査異常，プロテインS低下	フィブリノゲン上昇	プロトロンビン時間短縮，血清鉄低下
内分泌・代謝系		トリグリセリド上昇		コレステロール上昇
筋・骨格系			四肢痛	背部痛
皮膚			発疹，痤瘡	湿疹，蕁麻疹，色素沈着 ^{注1)} ，多形紅斑
その他		浮腫，倦怠感	発熱	急性胆嚢炎，CRP上昇，体重増加

注1)：長時間太陽光を浴びないように注意すること。

「その他の副作用」については、「重大な副作用」に記載した事象を除き、上記2試験の本剤投与例（プラセボから本剤への切り替え症例を含む）で2例以上認められた副作用、本剤のCCDSに記載されている海外臨床試験で認められた副作用、及び本剤と同一有効成分であるヤーズ配合錠の「その他の副作用」に記載している副作用を記載した。

本剤の海外臨床試験でみられているが、上記2試験で認められなかった副作用（情動不安定、うつ病、抑うつ気分、リビドー減退、急性胆嚢炎）は頻度不明とした。

また、ヤーズ配合錠の「その他の副作用」に記載している比較的高い頻度で認められた副作用（1%以上）及びヤーズ配合錠のCCDSに記載されている副作用について記載したが、「不正子宮出血」については、臨床的観点より「不規則な子宮出血」に含まれると考えられることから、また「末梢性浮腫」は「浮腫」に含まれると考えられることから、追記は行わなかった。

- 1%未満欄〔ヤーズ配合錠の国内第Ⅲ相臨床試験で報告されており、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験でも各1例（0.3%）報告されている〕：便秘、下痢、胃炎、胃腸炎、口内炎、痤瘡
- 頻度不明欄〔ヤーズ配合錠の国内第Ⅲ相臨床試験で報告されているが、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験で報告されていない〕：月経痛、下腹部痛、機能性子宮出血、消退出血、無月経、外陰部腫カンジダ症、子宮平滑筋腫、乳腺症、線維嚢胞性乳腺疾患、腹痛、不眠症、感覚鈍麻、鼻咽頭炎、尿中蛋白陽性、プロトロンビン時間短縮、血清鉄低下、コレステロール上昇、背部痛、湿疹、蕁麻疹、色素沈着、CRP上昇、体重増加
- 頻度不明欄〔ヤーズ配合錠の国内第Ⅲ相臨床試験での報告はないが、ヤーズ配合錠のCCDSに記載されている〕：多形紅斑

表 1.8.1- 1 試験 15457（本剤フレキシブル処方群及びプラセボから本剤への切り替え症例）及び試験 16114（本剤フレキシブル処方群）で報告された副作用（n=346、発現例数 2 例以上）

副作用*	発現例数	発現頻度(%)
性器出血	97	28.0
プラスミノーゲン増加〔プラスミノーゲン上昇〕	58	16.8
不正子宮出血〔不規則な子宮出血〕	41	11.8
悪心	35	10.1
頭痛	25	7.2
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〕	23	6.6
フィブリン D ダイマー増加〔フィブリン D ダイマー上昇〕	15	4.3
凝固検査異常	14	4.0
末梢性浮腫〔浮腫〕	7	2.0
月経過多	6	1.7
プロテイン S 減少〔プロテイン S 低下〕	5	1.4
乳房痛	5	1.4
上腹部痛	4	1.2
倦怠感	4	1.2
血中トリグリセリド増加〔トリグリセリド上昇〕	4	1.2
傾眠	4	1.2
血中フィブリノゲン増加〔フィブリノゲン上昇〕	3	0.9
浮動性めまい	3	0.9
回転性めまい	3	0.9
片頭痛	3	0.9
乳房不快感	3	0.9
凝血異常〔凝固検査異常〕	3	0.9
腹部不快感	3	0.9
嘔吐	3	0.9
不規則月経〔不規則な子宮出血〕	3	0.9
発熱	2	0.6
四肢痛	2	0.6
乳腺線維腺腫	2	0.6
子宮出血〔性器出血〕	2	0.6
発疹	2	0.6
深部静脈血栓症〔血栓症〕	2	0.6
浮腫	1	0.3
末梢腫脹〔浮腫〕	1	0.3
肺塞栓症〔血栓症〕	1	0.3

*：副作用名は MedDRA/J 18.0 の基本語で集計した。〔 〕内の表示は添付文書で使用している副作用名を記載した。

1.8.1.3.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）	設定根拠
(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。〔妊娠中の服用に関する安全性は確立していない。〕	禁忌及び重要な基本的注意の項参照
(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

1.8.1.3.8 小児等への投与

小児等への投与（案）	設定根拠
小児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。

1.8.1.3.9 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす影響（案）	設定根拠
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。	エチニルエストラジオール含有製剤の国内添付文書の記載を参考に設定した。

1.8.1.3.10 適用上の注意

適用上の注意（案）	設定根拠
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。〕	一般の PTP 包装製剤と同様の注意を記載した。

1.8.1.3.11 その他の注意

その他の注意（案）	設定根拠
(1) 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリス	EP 配合剤である経口避妊薬の添付文書の記載

<p>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年間において最も高くなるとの報告がある。さらに、外国での大規模市販後調査の結果、初めて経口避妊剤の服用を開始した時だけでなく、4週間以上の中断後に服用を再開した時又は4週間以上の中断後に別の経口避妊剤へ切り替えた時にも静脈血栓症のリスクが上昇し、そのリスクは服用開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある。</p> <p>外国での大規模市販後調査における2年以上の追跡調査の結果、本剤と同一成分・含量の製剤の静脈血栓症の発現率は10,000婦人年当たり7.2件であり、静脈血栓症のリスクは類薬(レボノルゲストレル等を含む経口避妊剤)と同等であることが報告されている。なお、外国での少数例又は後ろ向き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む経口避妊剤)の服用者より高かったとの報告もある。</p>	<p>を参考に設定した。また、ヤーズ配合錠の外国での大規模市販後調査報告²⁾及び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/EE 0.030mg)の疫学調査の文献報告^{3,4)}から静脈血栓症のリスクについて記載した。</p>
<p>(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。</p>	<p>EP 配合剤である経口避妊薬の添付文書の記載を参考に設定した。</p>
<p>(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。</p>	
<p>(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悪性変性を示唆する結果が報告されている。</p> <p>また、新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後膈上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。</p>	
<p>(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、溶血性尿毒症症候群(HUS)</p>	

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.	

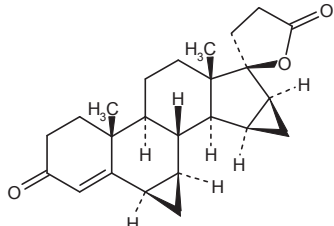
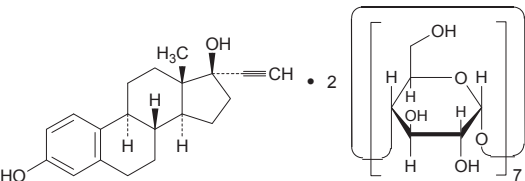
1.8.1.4 参考文献

- 1) 子宮内膜症取り扱い規約 第2部 治療編・診療編, 日本産婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:91-93
- 2) Dinger J et al., Contraception 2014;89(4):253-263 (5.4.58 に添付)
- 3) Lidegaard O et al., BMJ 2009;339:b2890:1-8 (5.4.59 に添付)
- 4) van Hylckama Vlieg A et al., BMJ:2009:339:b2921:1-8 (5.4.60 に添付)

1.9 一般的名称に係る文書

既承認ヤーズ配合錠 CTD 第 1 部 1.9 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [現行]

化学名・別名	3-オキソ-6 β , 7 β :15 β , 16 β -ジメ タノ-17 α -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-17 α -プレグナ-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 (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	該当せず。																																			
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	<p><u>ドロスピレノン (DRSP)</u></p> <p>急性</p> <table border="1"> <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> <p>亜急性</p> <table border="1"> <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> <tr> <td>ラット (♀)</td> <td>14週</td> <td>経口</td> <td>1、3、10</td> <td>10</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: 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、膈上皮角化細胞減少</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	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、膈上皮角化細胞減少
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																															
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、膈上皮角化細胞減少																															

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・膣・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
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
<u>エチニルエストラジオール (EE)</u>					
急性					
LD ₅₀ (mg/kg)			経口		
ラット ♂			>3010		
ラット ♀			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、卵巣重量減少、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、卵巣囊拡張 高用量：子宮水腫 (1 例のみ)、下垂体好酸性細胞増加

毒性 (続き)	亜急性 (続き)					
	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	0.01、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、卵巣閉鎖卵胞 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、卵巣重量減少、膈上皮角化亢進
	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・骨髓の組織変化
	<u>DRSP/EE 配合剤</u>					
	急性					
	概略の致死量 (mg/kg)			経口		
	ラット 雌			>2000 (DRSP/EE 1980.2/19.8)		

毒性 (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
	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、卵巣重量減少、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、卵巣嚢拡張、卵巣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・卵巣・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、卵巣重量減少、膣の組織変化
	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
	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 0-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

毒性（続き）	慢性（続き）					
	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	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、骨髄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
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					

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [追加]

化学名・別名																																					
構造式																																					
効能・効果	子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症																																				
用法・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。																																				
劇薬等の指定																																					
市販名及び有効成分・分量	ヤーズフレックス配合錠（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																																					
副作用	<p>子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与例（プラセボから本剤への切り替え症例を含む）346例中231例（66.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。</p> <p>231/346=66.8%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性器出血</td> <td>99例</td> <td>プラスミノーゲン増加</td> <td>58例</td> </tr> <tr> <td>不正子宮出血</td> <td>41例</td> <td>トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加</td> <td>23例</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>35例</td> <td>フィブリンDダイマー増加</td> <td>15例</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>25例</td> <td>凝固検査異常</td> <td>17例</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>7例</td> <td>プロテインS減少</td> <td>5例</td> </tr> <tr> <td>月経過多</td> <td>6例</td> <td></td> <td>等</td> </tr> <tr> <td>乳房痛</td> <td>5例</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>等</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数	性器出血	99例	プラスミノーゲン増加	58例	不正子宮出血	41例	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	23例	悪心	35例	フィブリンDダイマー増加	15例	頭痛	25例	凝固検査異常	17例	末梢性浮腫	7例	プロテインS減少	5例	月経過多	6例		等	乳房痛	5例				等		
副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数																																		
性器出血	99例	プラスミノーゲン増加	58例																																		
不正子宮出血	41例	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	23例																																		
悪心	35例	フィブリンDダイマー増加	15例																																		
頭痛	25例	凝固検査異常	17例																																		
末梢性浮腫	7例	プロテインS減少	5例																																		
月経過多	6例		等																																		
乳房痛	5例																																				
	等																																				
会社																																					

添付資料番号	タイトル	略称	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.1.1	Description of the Drug Product / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.1.01#006272679-01	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.1.2	Composition of the Drug Product / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.1.02#010591515-01	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.2.2.1.1	Pharmaceutical Development - Drug Product / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.2.2.01#005046760-04	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.2.3.01#010350614-02	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1	Manufacturing Sites / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.3.1.01#010324753-01	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	Batch Formula / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.3.2.01#010398743-05	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1	Manufacturing Process / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.3.3.01#010556892-02	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.2	Packaging Process / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g (Blister in wallet)	P.3.3.04#011470153-01	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1	Process Validation and/or Evaluation / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.3.5.01#010202141-01	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	Shelf Life Specification / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.5.1.02#008942468-01	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.5.2.1	Test Procedure / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μ g	P.5.2.01#008942019-01	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.5.2.2	Specification and Testing of Reference Standard / Betadex chemical	S.5.06#011496351-01	■■■■■	20■■-■■	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	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.5.2.3	Specification and Testing of Reference Standard - Impurities / Ethinylestradiol () drug substance (impurity: ())	S.5.07#011497841-01	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.5.4.1	Batch Analyses - Development / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μg	P.5.4.02#011177500-02	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.2	Batch Analyses / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μg	P.5.4.01#008954485-02	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6.1	Specification and Testing of Reference Standard / Drospirenone () drug substance	S.5.06#011497836-01	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.7.1	Packaging Materials / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μg	P.7.01#006106795-01	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.7.2	Description of Primary Packaging Material / Foil μm PVC colorless transparent () packaging	P.7.02#003450236-02	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.7.3	Packaging - Specification and Test Procedure / Foil μm PVC colorless transparent () packaging	P.7.03#003442671-03	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.7.4	Description of Primary Packaging Material / Foil μm Al sealable to PVC/() () packaging	P.7.02#003443144-03	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.7.5	Packaging - Specification and Test Procedure / Foil μm Al sealable to PVC/() () packaging	P.7.03#003450612-04	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料
3.2.P.8.3.1	Stability Data / Drospirenone + Ethinylestradiol coated tablet 3 mg + 20 μg	P.8.3.01#008983059-03	()	20 -	Bayer Pharma社	海外	社内報告書	参考資料

1.12 モジュール4 添付資料一覧 (PDF 形式)

該当資料なし

添付資料番号	初回 (0000) 提出時からの 変更	タイトル	略称	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	新規追加	Method development and partial validation of radioimmunoassay for the determination of ZK 30595 in human serum	A29436	■■■■■	2005.06 - 2005.09	Schering Oy社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4.2	新規追加	Validation of a GC/MS method for the determination of ethinylestradiol and norgestrel in human plasma and human serum, Part A: Human serum	A26119	■■■■■	2004.07 - 2004.07	AAI Deutschland社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.1	変更なし	Open-label, cross-over, parallel group study to evaluate the effect of repeated oral administration of 200 mg ketoconazole (KTZ) twice daily on the steady-state pharmacokinetics of orally administered drospirenone (DRSP) in combination with ethinylestradiol (EE) or estradiol (E2) after repeated applications of DRSP/EE (containing 3 mg DRSP and 0.02 mg EE) or DRSP/E2 (containing 3 mg DRSP and 1.5 mg E2) in healthy young women	PH-37358	■■■■■	2012.09 - 2013.04	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.1	変更なし	Population pharmacokinetic analysis of SH T 00186 D based on data from the phase III trial 308683	A47605	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.1	変更なし	A multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled, and open-label, activecontrolled, parallel-group comparative study to assess efficacy and safety of an extended flexible regimen of BAY 86-5300 [0.02 mg ethinylestradiol (β -CDC) and 3 mg drospirenone] in the patients with endometriosis	PH-38012	■■■■■	2012.10- 2014.12	Bayer HealthCare社/バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	15457_add	15457_add	-	-	Bayer HealthCare社/バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3	変更なし	A multi-center, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group comparative study to assess efficacy and safety of a flexible extended regimen of BAY 86-5300 (0.02 mg ethinylestradiol [β -CDC] and 3 mg drospirenone) compared to the 28-day (24 + 4-day) regimen of BAY 86-5300 in the treatment of dysmenorrhea for 24 weeks	PH-38457	■■■■■	2013.07- 2015.08	Bayer HealthCare社/バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回(0000)提出時からの変更	タイトル	略称	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
5.3.5.1.4	変更なし	16114_add	16114_add	-	-	Bayer HealthCare社/バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.1	変更なし	A multi-center, open-label, randomized, controlled, parallel-group study to assess efficacy and safety of an extended flexible regimen of the combined oral contraceptive SH T00186D (0.02 mg ethinylestradiol as beta-cyclodextrin clathrate and 3 mg drospirenone) compared to the conventional regimen of SH T00186D in the treatment of primary dysmenorrhea	A47505	■■■■■	2007.12-2009.12	Bayer Schering Pharma社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.2	変更なし	A multicenter, open, randomized, parallel-group comparison to assess the safety and efficacy of the oral contraceptive SH T00186D (0.02 mg ethinylestradiol as betadex clathrate and 3 mg drospirenone) in two variations of an extended regimen vs. a standard regimen (24 + 4 days) in 1122 healthy female volunteers for one year, followed by a one-year safety extension	A40196	■■■■■	2005.12-2008.10	Bayer Schering Pharma社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.3	変更なし	A multicenter, open-label, three-arm, active-controlled study to assess the efficacy and safety of the oral contraceptive SH T00186D (0.02 mg ethinyl estradiol as betadex clathrate and 3 mg drospirenone) in two flexible extended regimens and a conventional regimen of Yaz in 1756 healthy females for 1 year	A48294	■■■■■	2007.10-2009.11	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.4	変更なし	A multicenter, open-label, randomized, controlled, two-arm study to assess compliance with daily tablet intake of women on treatment with the oral contraceptive SHT00186D/BAY 86-5300 (0.02 mg ethinyl estradiol as betadex clathrate and 3 mg drospirenone) in a flexible extended regimen supported by a dispenser (CADDY) with a reminder function over 12 months	PH-36986	■■■■■	2010.12-2012.09	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.5	変更なし	J-CTD_reference	J-CTD_reference	-	-	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	初回(0000)提出時からの変更	タイトル	略称	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
5.3.5.3.1	変更なし	15457と16114の併合解析	IA_15457/16114	-	-	Bayer HealthCare社/バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.6.1	変更なし	PBRER Ver. 18	PBRER Ver. 18	-	2014.09-2015.09	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	評価資料
5.3.6.2	変更なし	第8回新医療用医薬品に関する安全性定期報告 調査単位期間 2015.03.16-2015.09.06	第8回安全性定期報告	-	2015.03-2015.09	Bayer HealthCare社/バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.7.1	変更なし	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	症例一覧	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考資料
5.3.7.2	変更なし	実施されたすべての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	有害事象症例一覧	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考資料
5.3.7.3	変更なし	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	重篤有害事象一覧	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考資料
5.3.7.4	変更なし	実施されたすべての臨床試験において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	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考資料
5.3.7.5	変更なし	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	臨床検査値変動図	-	-	-	-	社内報告書	評価/参考資料
5.4.1	改訂	産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版	産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版, 日本産科婦人科学会編 2013:214	日本産科婦人科学会	-	-	-	産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版, 2013:214	参考資料
5.4.2	変更なし	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:1-2	日本産科婦人科学会	-	-	-	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 2010:1-2	参考資料
5.4.3	変更なし	Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis	Treloar SA et al., Am J Obstet Gynecol 2010:202:534. e1-e6	Treloar SA	-	-	-	Am J Obstet Gynecol 2010:202:534. e1-e6	参考資料
5.4.4	変更なし	子宮内膜症の疫学	百枝幹雄, 産科と婦人科 2005:72(3)294-301	百枝幹雄	-	-	-	産科と婦人科 2005:72(3)294-301	参考資料
5.4.5	変更なし	子宮内膜症の診断	小畑孝四郎, 産科と婦人科 2005:72(3):302-309	小畑孝四郎	-	-	-	産科と婦人科 2005:72(3):302-309	参考資料

添付資料番号	初回(0000)提出時からの変更	タイトル	略称	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
5.4.6	変更なし	子宮内膜症の診断と治療	谷口文紀ら, 産婦人科治療 2011:102(3):221-228	谷口文紀	-	-	-	産婦人科治療 2011:102(3):221-228	参考資料
5.4.7	変更なし	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:15-16	日本産科婦人科学会	-	-	-	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 2010:15-16	参考資料
5.4.8	変更なし	子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術のコツと実際	松本貴ら, 産科と婦人科 2008:75(1):62-71	松本貴	-	-	-	産科と婦人科 2008:75(1):62-71	参考資料
5.4.9	変更なし	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:38-42	日本産科婦人科学会	-	-	-	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編 2010:38-42	参考資料
5.4.10	変更なし	子宮内膜症の再発とその対策	木村文則ら, 産婦人科治療 2011:102(3):249-254	木村文則	-	-	-	産婦人科治療 2011:102(3):249-254	参考資料
5.4.11	変更なし	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版)	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版) 日本産科婦人科学会 2015:40	日本産科婦人科学会	-	-	-	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版) 2015:40	参考資料
5.4.12	変更なし	Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Review)	Davis L et al., Cochrane Database Syst Rev 2008:3:1-30	Davis L	-	-	-	Cochrane Database Syst Rev 2008:3:1-30	参考資料
5.4.13	改訂	産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版	産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版, 日本産科婦人科学会編 2013:175	日本産科婦人科学会	-	-	-	産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版, 2013:175	参考資料
5.4.14	変更なし	月経痛の鑑別診断	岩佐弘一ら, 臨床婦人科産科 2005:59(7):990-993	岩佐弘一	-	-	-	臨床婦人科産科 2005:59(7):990-993	参考資料

添付資料番号	初回(0000)提出時からの変更	タイトル	略称	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
5.4.15	変更なし	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 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	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 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 2001:503-550	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 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 2001:503-550	参考資料
5.4.16	変更なし	Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study	Tanaka E et al., J Med Econ 2013;16(11):1255-1266	Tanaka E	-	-	-	J Med Econ 2013;16(11):1255-1266	参考資料
5.4.17	変更なし	機能性月経痛への対処法—生活指導と対処療法	南佐和子, 臨床婦人科産科 2005:59(7):994-997	南佐和子	-	-	-	臨床婦人科産科 2005:59(7):994-997	参考資料
5.4.18	変更なし	産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014	産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014, 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修 113-114	日本産科婦人科学会	-	-	-	産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014, 113-114	参考資料
5.4.19	変更なし	Menstruation: choosing whether...and when	Kaunitz AM et al., Contraception 2000;62:277-284	Kaunitz AM	-	-	-	Contraception 2000;62:277-284	参考資料
5.4.20	変更なし	Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women?	Thomas SL et al., Lancet 2000;355:922-924	Thomas SL	-	-	-	Lancet 2000;355:922-924	参考資料
5.4.21	変更なし	Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen	Vercellini P et al., Fertil Steril 2003;80(3):560-563	Vercellini P	-	-	-	Fertil Steril 2003;80(3):560-563	参考資料
5.4.22	変更なし	Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen	Loudon NB et al., Br Med J 1977;2:487-490	Loudon NB	-	-	-	Br Med J 1977;2:487-490	参考資料
5.4.23	変更なし	Long-cycle treatment with oral contraceptives	Wiegratz I et al., Drugs 2004;64(21):2447-2462	Wiegratz I	-	-	-	Drugs 2004;64(21):2447-2462	参考資料

添付資料番号	初回(0000)提出時からの変更	タイトル	略称	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
5.4.24	変更なし	Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives	Archer DF, Contraception 2006:74:359-366	Archer DF	-	-	-	Contraception 2006:74:359-366	参考資料
5.4.25	変更なし	The clinical rationale for menses-free contraception	Lin K et al., J Womens Health 2007:16(8):1171-1180	Lin K	-	-	-	J Womens Health 2007:16(8):1171-1180	参考資料
5.4.26	変更なし	Continuous oral contraception: changing times	Sulak PJ, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008:22(2):355-374	Sulak PJ	-	-	-	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008:22(2):355-374	参考資料
5.4.27	変更なし	Ovarian follicular dynamics during conventional vs. continuous oral contraceptive use	Birtch RL et al., Contraception 2006:73:235-243	Birtch RL	-	-	-	Contraception 2006:73:235-243	参考資料
5.4.28	変更なし	Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users	Sulak PJ et al., Obstet Gynecol 2000:95(2):261-266	Sulak PJ	-	-	-	Obstet Gynecol 2000:95(2):261-266	参考資料
5.4.29	変更なし	Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives	Wiegratz I et al., Contraception 2004:69:37-42	Wiegratz I	-	-	-	Contraception 2004:69:37-42	参考資料
5.4.30	変更なし	Attitudes and prescribing preferences of health care professionals in the United States regarding use of extended-cycle oral contraceptives	Sulak PJ et al., Contraception 2006:73:41-45	Sulak PJ	-	-	-	Contraception 2006:73:41-45	参考資料
5.4.31	変更なし	Extended cycling of combined hormonal contraceptives in adolescents: physician views and prescribing practices	Gerschultz KL et al., J Adolesc Health 2007:40:151-157	Gerschultz KL	-	-	-	J Adolesc Health 2007:40:151-157	参考資料
5.4.32	変更なし	難治性子宮内膜症に対するOral Contraceptive Pills の有用性の検討	黒田恵司ら, エンドメトリオーシス研究会誌 2007:137-143	黒田恵司	-	-	-	エンドメトリオーシス研究会誌 2007:137-143	参考資料
5.4.33	変更なし	マーベロン(R) 21連続投与による子宮内膜症治療の試み	北麻里子ら, 日エンドメトリオーシス会誌 2010:31:225-227	北麻里子	-	-	-	日エンドメトリオーシス会誌 2010:31:225-227	参考資料

添付資料番号	初回(0000)提出時からの変更	タイトル	略称	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
5.4.34	変更なし	Outcomes of extended oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval to manage breakthrough bleeding	Sulak PJ et al., Contraception 2004;70:281-287	Sulak PJ	-	-	-	Contraception 2004;70:281-287	参考資料
5.4.35	変更なし	Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen	Sulak PJ et al., Am J Obstet Gynecol 2006;195:935-941	Sulak PJ	-	-	-	Am J Obstet Gynecol 2006;195:935-941	参考資料
5.4.36	変更なし	Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial	Harada T et al., Fertil Steril 2008;90(5):1583-1588	Harada T	-	-	-	Fertil Steril 2008;90(5):1583-1588	参考資料
5.4.37	変更なし	機能的および器質性月経困難症の治療	百枝幹雄ら, 産科と婦人科 2010;77(8):977-988	百枝幹雄	-	-	-	産科と婦人科 2010;77(8):977-988	参考資料
5.4.38	変更なし	Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study	Klipping C et al., J Fam Plann Reprod Health Care 2012;38:73-83	Klipping C	-	-	-	J Fam Plann Reprod Health Care 2012;38:73-83	参考資料
5.4.39	変更なし	Efficacy of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen in women with moderate-to-severe primary dysmenorrhoea: an open-label, multicentre, randomised, controlled study	Strowitzki T et al., J Fam Plann Reprod Health Care 2012;38:94-101	Strowitzki T	-	-	-	J Fam Plann Reprod Health Care 2012;38:94-101	参考資料
5.4.40	変更なし	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(R)配合錠)の第III相長期投与臨床試験	百枝幹雄ら, 産科と婦人科 2008;75(9):1165-1181	百枝幹雄	-	-	-	産科と婦人科 2008;75(9):1165-1181	参考資料
5.4.41	変更なし	Does the presence of coexisting diseases modulate the effectiveness of a low-dose estrogen/progestin, ethinylestradiol/drospirenone combination tablet in dysmenorrhea? Reanalysis of two randomized studies in Japanese women	Momoeda M et al., Int J Womens Health 2014;6:989-998	Momoeda M	-	-	-	Int J Womens Health 2014;6:989-998	参考資料
5.4.42	変更なし	低用量ピルによる治療	久慈直昭, 産科と婦人科 2008;75(1):39-43	久慈直昭	-	-	-	産科と婦人科 2008;75(1):39-43	参考資料
5.4.43	変更なし	低用量ピル	百枝幹雄, 産科と婦人科 2010;77(7):821-826	百枝幹雄	-	-	-	産科と婦人科 2010;77(7):821-826	参考資料

添付資料番号	初回 (0000) 提出時からの 変更	タイトル	略称	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
5.4.44	変更なし	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:18	日本産科婦人科学会	-	-	-	子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編, 2010:18	参考資料
5.4.45	変更なし	The effect of oral contraceptives on uterine contractility and menstrual pain: an assessment with cine MR imaging	Kido A et al., Human Reproduc 2007;22(7):2066-2071	Kido A	-	-	-	Human Reproduc 2007;22(7):2066-2071	参考資料
5.4.46	変更なし	Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives	Hoogland HJ et al., Contraception 1993;47(6):583-590	Hoogland HJ	-	-	-	Contraception 1993;47(6):583-590	参考資料
5.4.47	変更なし	SOGC clinical practice guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: no. 252, December 2010	Reid R et al., Int J Gynaecol Obstet 2011;112(3):252-256	Reid R	-	-	-	Int J Gynaecol Obstet 2011;112(3):252-256	参考資料
5.4.48	変更なし	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	Dinger JC et al., Contraception 2007;75(5):344-354	Dinger JC	-	-	-	Contraception 2007;75(5):344-354	参考資料
5.4.49	変更なし	Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study	Klipping C et al., J Fam Plann Reprod Health Care 2012;38(2):84-93	Klipping C	-	-	-	J Fam Plann Reprod Health Care 2012;38(2):84-93	参考資料
5.4.50	変更なし	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版)	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版) 日本産科婦人科学会 2015 ; 36	日本産科婦人科学会	-	-	-	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版) 2015 ; 36	参考資料
5.4.51	変更なし	Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness	Biberoglu KO et al., Am J Obstet Gynecol 1981 : 139:645-654	Biberoglu KO	-	-	-	Am J Obstet Gynecol 1981 : 139:645-654	参考資料

添付資料番号	初回 (0000) 提出時からの 変更	タイトル	略称	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
5.4.52	変更なし	Clinical Study Report No. A32473	Palombo-Kinne E, Clinical Study Report No. A32473, 29 Oct 2007: 89-92	Palombo-Kinne E	-	-	-	Clinical Study Report No. A32473, 29 Oct 2007: 89-92	参考資料
5.4.53	変更なし	Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial	Harada T et al., Fertil Steril 2009;91(3):675-681	Harada T	-	-	-	Fertil Steril 2009;91(3):675-681	参考資料
5.4.54	変更なし	The Risk of Venous Thromboembolism in OC Users: Time Patterns after Initiation of Treatment	Dinger J et al., Abstracts of the 26th ICPE 2010, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010;19:S214-215. Abstract 507	Dinger J	-	-	-	Abstracts of the 26th ICPE 2010, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010;19:S214-215. Abstract 507	参考資料
5.4.55	変更なし	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版)	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版) 日本産科婦人科学会 2015 ; 72	日本産科婦人科学会	-	-	-	低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン (2015年度版) 2015 ; 72	参考資料
5.4.56	変更なし	Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives	Seeger JD et al., Obstet Gynecol 2007;110:587-593	Seeger JD	-	-	-	Obstet Gynecol 2007;110:587-593	参考資料
5.4.57	変更なし	Long-Term Active Surveillance Study for Oral Contraceptives (LASS): Final Results on Cardiovascular Safety	Heinemann K et al., Abstracts of the 28th ICPE 2012, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012:169. Abstracts 360	Heinemann K	-	-	-	Abstracts of the 28th ICPE 2012, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012:169. Abstracts 360	参考資料
5.4.58	変更なし	Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives	Dinger J et al., Contraception 2014;89(4):253-263	Dinger J	-	-	-	Contraception 2014;89(4):253-263	参考資料

添付資料番号	初回 (0000) 提出時からの 変更	タイトル	略称	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
5.4.59	変更なし	Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study	Lidegaard O et al., BMJ 2009:339:b2890:1-8	Lidegaard O	-	-	-	BMJ 2009:339:b2890:1-8	参考資料
5.4.60	変更なし	The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study	van Hylckama Vlieg A et al., BMJ:2009:339:b2921:1-8	van Hylckama Vlieg A	-	-	-	BMJ:2009:339:b2921:1-8	参考資料
5.4.61	変更なし	Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study	Dinger J et al., J Fam Plann Reprod Health Care 2010:36:123-129	Dinger J	-	-	-	J Fam Plann Reprod Health Care 2010:36:123-129	参考資料
5.4.62	変更なし	Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data	Jick SS et al., BMJ 2011:340:d2151:1-8	Jick SS	-	-	-	BMJ 2011:340:d2151:1-8	参考資料
5.4.63	変更なし	Venous thromboembolism: a public health concern	Beckman MG et al., Am J Prev Med 2010:38, 4S:S495-S501	Beckman MG	-	-	-	Am J Prev Med 2010:38, 4S:S495-S501	参考資料
5.4.64	変更なし	Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)	Geerts WH et al., Chest 2008:133, 6S:381S-453S	Geerts WH	-	-	-	Chest 2008:133, 6S:381S-453S	参考資料
5.4.65	変更なし	Risk factors for venous thromboembolism	Anderson FA Jr et al., Circulation 2003:107, 23S:I9-I16	Anderson FA Jr	-	-	-	Circulation 2003:107, 23S:I9-I16	参考資料
5.4.66	変更なし	Evaluation of the long-term safety of a 91-day extended regimen oral contraceptive with low-dose estrogen in place of placebo	Davis M et al., Reproductive Health 2007 Scientific Abstracts Minneapolis, MN, Contraception 2007:76:172. Abstract P42	Davis M	-	-	-	Reproductive Health 2007 Scientific Abstracts Minneapolis, MN, Contraception 2007:76:172. Abstract P42	参考資料
5.4.67	変更なし	A look at the long-term safety of an extended-regimen OC	Davis MG et al., J Fam Pract 2010:59(5):E9-E13	Davis MG	-	-	-	J Fam Pract 2010:59(5):E9-E13	参考資料

添付資料番号	初回(0000)提出時からの変更	タイトル	略称	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
5.4.68	変更なし	The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 µg/levonorgestrel 100 µg + ethinyl estradiol 10 µg	Krishnan S et al., Int J Womens Health 2010;2:235-239	Krishnan S	-	-	-	Int J Womens Health 2010;2:235-239	参考資料
5.4.69	変更なし	Effects of conventional or extended-cycle regimen of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on various hemostasis parameters	Wiegratz I et al., Contraception 2008;78:384-391	Wiegratz I	-	-	-	Contraception 2008;78:384-391	参考資料
5.4.70	変更なし	肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)	安藤大三ら、日本循環器学会等の合同研究班：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)	安藤大三	-	-	-	日本循環器学会等の合同研究班：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)	参考資料
5.4.71	変更なし	静脈血栓塞栓症予防のガイドライン	中村真潮、静脈血栓塞栓症予防のガイドライン、EBNURSING 2007;7(3):298-305	中村真潮	-	-	-	静脈血栓塞栓症予防のガイドライン、EBNURSING 2007;7(3):298-305	参考資料
5.4.72	変更なし	Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis	Vercellini P et al., Fertil Steril 2002;77(1):52-61	Vercellini P	-	-	-	Fertil Steril 2002;77(1):52-61	参考資料
5.4.73	変更なし	A new oral contraceptive regimen for endometriosis management: preliminary experience with 24/4-day drospirenone/ethinilestradiol 3 mg/20 mcg	Mabrouk M et al., Gynecol Endocrinol 2011:1-4	Mabrouk M	-	-	-	Gynecol Endocrinol 2011:1-4	参考資料
5.4.74	変更なし	Evaluation and management of women with endometriosis	Winkel CA, Obstet Gynecol 2003;102(2):397-408	Winkel CA	-	-	-	Obstet Gynecol 2003;102(2):397-408	参考資料

添付資料番号	初回 (0000) 提出時からの 変更	タイトル	略称	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
5.4.75	変更なし	An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea	Andersch B et al., Am J Obstet Gynecol. 1982:144:655-660	Andersch B	-	-	-	Am J Obstet Gynecol. 1982:144:655-660	参考資料
5.4.76	新規追加	Comparative study of electronic vs. paper VAS ratings:a randomized, crossover trial using healthy volunteers	Jamison RN et al., Pain 2002:99:341-347	Jamison RN	-	-	-	Pain 2002:99:341-347	参考資料