2.2 緒言

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[1]、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[2]。国内では、生殖年齢の女性の 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[3]。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。その治療は、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手術療法[4]と、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する薬物療法に大別される。薬物療法では、対症療法としての非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）のほか、低用量経口避妊薬を含むエストロゲン・プロゲスチン（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）アゴニストなどによる内分泌療法が選択肢となる。当該適応症で承認された低用量 EP 配合剤はないものの、「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」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[5]ことから、低用量 EP 配合剤は長期にわたり投与が可能な治療選択肢として期待される。

一方、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[6]、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。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[7]。国内では、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[8]。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。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[9]。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（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）である。

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、プロゲストゲン作用、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 EP 配合剤の卵胞ホルモン成分である。BAY 86-5300 錠（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[10, 11]。フレキシブル処方[a]は、周期の延長により、従来の 28 日間周期処方に比べ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で出血／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）時に高いことから、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、患者の負担の軽減が期待される。

---

[a] 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

国内では、子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 15457）及び月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 16114）の 2 試験を実施した。第Ⅲ相比較試験の用量はヤーズ配合錠の承認用量である DRSP 3mg/EE 0.020mg とし、用法は処方の検討を行った国外臨床試験に基づきフレキシブル処方とした。その結果、試験 15457 において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。試験 16114 では、既存の 28 日周期処方製剤に比べて月経痛を伴う日数を減少させ、一方、月経困難症の症状改善及び疼痛緩和については 28 日周期処方製剤と同様の効果が示された。また、本剤をフレキシブル処方で投与したときの安全性は、既存の EP 配合剤と同様に良好であり、新たな問題点は認められなかった。

以上、子宮内膜症患者及び月経困難症患者に対する本剤の有用性が確認できたことから、表 2.2- 1に示す内容にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 2.2- 1　承認申請の概略表

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。

2.2.1 参考文献

1) 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)

2) 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)

3) 百枝幹雄, 産科と婦人科 2005:72(3)294-301 (5.4.4に添付)

4) 松本貴ら, 産科と婦人科 2008:75(1):62-71 (5.4.8に添付)

5) 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)

6) 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)

7) 岩佐弘一ら, 臨床婦人科産科 2005:59(7):990-993 (5.4.14に添付)

8) 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)

9) 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)

10) 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 2015年度版:31-40

11) 今日の治療薬2015, 南江堂:386-387