

## 再審査報告書

令和2年1月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ヤーズ配合錠
有 効 成 分 名	ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデクス
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	月経困難症
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成22年7月23日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ヤーズ配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書<sup>1)</sup>において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、医薬品リスク管理計画を策定後、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動等が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>血栓症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳癌</li> <li>良性及び悪性の肝腫瘍</li> <li>子宮頸癌</li> <li>高カリウム血症</li> <li>器質性月経困難症の患者における安全性</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での月経困難症患者における有効性</li> <li>QOLに対する影響</li> </ul>		

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> <li>QOLに対する影響を検討する特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者向け資材（患者携帯カード、ヤーズ配合錠を初めてお飲みになる方へ、ヤーズ配合錠へ切り替えられる方へ、ヤーズ配合錠飲み方ハンドブック）の作成、改訂、配布</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す使用成績調査及び表4に示す特定使用成績調査が実施された。

表3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤製造販売後において、以下の事項を確認し、問題点、疑問点等を把握すること。 <ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における未知の副作用の確認</li> <li>特に、長期投与例において、懸念される重篤な副作用及びそれらの発生に関連すると疑われる事象の発生状況の確認</li> <li>安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因の確認</li> </ul>
調査方法	中央登録方式
対象患者	月経困難症患者
実施期間	平成23年5月～平成29年12月
目標症例数	3,000例
観察期間	投与開始から最大3年間

<sup>1)</sup> 平成26年1月に安全性速報（ブルーレター）の配布による安全性確保措置を行ったことに伴い、新たな安全性の懸念事項が判明したとして、医薬品リスク管理計画を策定し、同年4月に医薬品医療機器総合機構へ提出された。

実施施設数	195 施設
収集症例数	3,158 例
安全性解析対象症例数	2,832 例
有効性解析対象症例数	2,777 例

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (QOL 調査)	
目的	月経困難症患者において、健康関連のクオリティ・オブ・ライフ (Quality Of Life; QOL) が低下していると考えられることから、本剤の QOL に対する影響を評価することにより、本剤の有効性・安全性を総合的に評価するための情報を調査する。QOL 調査には、Short-Form 36-Item Health Survey version 2 <sup>**</sup> (SF-36 v2) の日本語版を使用する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である月経困難症に対し、以下の選択基準・除外基準を満たす患者を対象とする。 <選択基準> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本剤による治療が決定された患者</li> <li>• 本剤の使用成績調査に登録された患者</li> <li>• インフォームドコンセントが取得された患者</li> </ul> <除外基準> <ul style="list-style-type: none"> <li>• エストロゲン製剤 (配合剤も含む) の最終投与より 6 カ月が経過していない患者</li> </ul>
実施期間	平成 23 年 5 月～平成 29 年 12 月
目標症例数	350 例
観察期間	第 6 周期 (最大第 8 周期) まで
実施施設数	35 施設
収集症例数	512 例
QOL 解析対象症例数	186 例 <sup>**</sup>
備考	<sup>*</sup> 健康関連 QOL を測定するための包括的尺度を持つ調査票であり、身体的及び精神的な健康状態を算出するための 8 つの尺度、36 の質問項目からなる。 <sup>**</sup> 本剤投与前及び投与後の QOL 調査票の回収症例は 401 例及び 266 例であったが、第 6-8 周期に本剤投与後の調査票が回収できた 186 例を解析対象とした。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 患者向け資材の作成、改訂、配布の概要

患者向け資材 (患者携帯カード、ヤーズ配合錠を初めてお飲みになる方へ、ヤーズ配合錠へ切り替えられる方へ、ヤーズ配合錠飲み方ハンドブック) の作成、改訂、配布	
目的	本剤の服用患者に対し血栓症に関する注意事項を確実に情報提供し、注意喚起する。患者携帯カードにより、別の医療機関を受診した場合に本剤に関連した血栓症を念頭においた診察・治療が受けられるようにする。
安全性検討事項	血栓症
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 納入時等に適宜医薬情報担当者 (MR) が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>• 企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	患者携帯カードは平成 26 年 2 月から、その他の資材は平成 26 年 7 月から実施中

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 2,832 例のうち、522 例に 707 件の副作用が認められ、主な副作用

用は不正子宮出血 168 例、悪心 74 例及び頭痛 57 例であった。副作用発現割合は 18.4% (522/2,832 例) であり、承認時までの臨床試験 (第Ⅱ/Ⅲ相試験 2 試験) における副作用発現割合 90.5% (371/410 例) に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであった。

承認時の治験での副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 6 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	2,832 例	
	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
血栓症 <sup>※1</sup>	3 (0.1%)	0 (0%)
重要な潜在的リスク		
乳癌 <sup>※2</sup>	4 (0.1%)	0 (0%)
良性及び悪性の肝腫瘍 <sup>※3</sup>	0 (0%)	1 (0.0%)
子宮頸癌 <sup>※4</sup>	0 (0%)	0 (0%)
高カリウム血症 <sup>※5</sup>	0 (0%)	0 (0%)
器質性月経困難症の患者における安全性 <sup>※6</sup>	14 (2.1%)	149 (22.5%)

下記において、標準検索式を「SMQ」、高位語を「HLT」、基本語を「PT」とする。

※1: MedDRA SMQ 塞栓および血栓に包含されるPT

※2: MedDRA SMQ 悪性および詳細不明の乳房新生物 (狭義) に包含されるPT

※3: MedDRA SMQ 良性肝新生物 (嚢胞およびポリープを含む)、悪性および詳細不明の肝新生物に包含されるPT

※4: MedDRA HLT 悪性子宮頸部新生物に包含されるPT

※5: MedDRA PT 高カリウム血症、血中カリウム増加、血中カリウム異常

※6: 器質性月経困難症の患者 661 例を母数として副作用発現割合を算出した。

## 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 412 例 557 件、予測できない重篤な副作用は 263 例 323 件であった。また、再審査期間中に収集した再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 1,864 例 2,330 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用 557 件のうち 546 件は血栓症に関連する事象であり、主な内訳は深部静脈血栓症 140 件、肺塞栓症 122 件、四肢静脈血栓症 80 件であった。血栓症に関連する副作用については、承認時より、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」項において注意喚起を行っていたが、本剤との因果関係が否定できない血栓症による国内死亡例が報告されたことから、平成 25 年 8 月及び 10 月の 2 度にわたり「適正使用のお願い」の配布、平成 26 年 1 月に安全性速報 (ブルーレター) 及び「国民 (患者) 向け情報」の配布を行った。また、安全性速報 (ブルーレター) 配布と同時に、リスク最小化活動として本剤の服用者に対し、血栓症が疑われる症状と発現時の対応を記した「患者携帯カード」の配布を開始した。さらに、現在まで血栓症の重症化防止のための注意喚起を繰り返し行っている。上述の安全対策以降に血栓症関連事象による死亡例は 3 例あったが、それぞれ、冠動脈の陳旧性石灰化が一因となった可能性、無症候性の肺塞栓症であった可能性、肺塞栓症の治療により起こった脳出血が死因であった可能性が考えられており、平成 29 年以降は血栓症関連事象による死亡例の報告はない。また、再審査期間中に収集された本剤による血栓症に関連する副作用の報告頻

度<sup>2)</sup>は8.2件/10,000婦人年であり、年別報告頻度は、安全性速報（ブルーレター）が発出された平成26年では18.1件/10,000婦人年と一時的に上昇したが、平成23年～25年及び平成27年～30年は約4.3～8.6件/10,000婦人年であった。外国での大規模市販後調査では、本剤投与時の静脈血栓症の発現率は7.2件/10,000婦人年であったが、経口避妊薬（以下、「OC」）投与時の静脈血栓症の発現頻度は3～9件/10,000婦人年（FDA Drug Safety Communication. 2012.04.10）及び8～9件/10,000婦人年（Contraception 2007; 75: 328-336）との報告がある。以上を考慮すると、本邦における本剤による血栓症に関連する副作用の報告頻度は、外国における本剤での報告頻度、及び本剤と同様にエストロゲンとプロゲステンを含有するOCでの報告頻度と比較しても同程度であり、血栓症に対する注意喚起は周知され、安全性の確保は十分に図られてきていると考えることから、現時点で更なる対応は不要と考える。なお、本邦のガイドライン（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監修））では、本剤を含めたOC及び低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤（以下、「LEP」）全般で、血栓症のリスク因子の問診、血栓症の症状及び徴候に関する患者への説明に加え、患者が産婦人科以外の診療科を受診した際の診断の助けとなるよう患者携帯カードを持参させることが推奨されていることから、今後も本剤のみならずOC/LEP全体で実施すべき安全対策である血栓症に関する患者への情報提供及び患者携帯カードの提供は継続するとともに、本剤と血栓症リスクに関する情報の収集に努める。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数10件以上収集された副作用は表7のとおりであった。また、乳癌に関連する事象は7件、良性及び悪性の肝腫瘍として肝新生物が1件報告されたが、子宮頸癌及び高カルシウム血症は報告されなかった。いずれの副作用に関しても、本剤との直接的な関連性が強く示唆された症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	2,081	2,653	263	323	1,864	2,330
感染症および寄生虫症	70	75	23	25	48	50
インフルエンザ	19	19	0	0	19	19
免疫系障害	26	26	2	2	24	24
季節性アレルギー	22	22	0	0	22	22
代謝および栄養障害	96	98	4	4	92	94
食欲減退	38	38	1	1	37	37
食欲亢進	28	28	0	0	28	28
脱水	10	10	0	0	10	10
精神障害	64	74	10	13	57	61
ストレス	13	13	0	0	13	13
不安	17	17	0	0	17	17
神経系障害	228	250	52	61	179	189
構語障害	22	22	0	0	22	22

<sup>2)</sup> 本剤の販売数から算出した推定婦人年（1シート28錠、年間13シート使用として算出）で、報告された血栓症に関連する副作用症例数を除いた値として算出した。

	視野欠損	34	35	2	2	32	33
	振戦	25	25	0	0	25	25
	体位性めまい	24	24	0	0	24	24
	頭部不快感	15	15	0	0	15	15
眼障害		234	261	8	9	226	252
	眼痛	25	25	0	0	25	25
	視力障害	76	78	1	1	75	77
	視力低下	18	18	0	0	18	18
	閃輝暗点	45	48	0	0	45	48
	霧視	36	38	0	0	36	38
耳および迷路障害		59	63	13	14	47	49
	耳管開放	18	19	0	0	18	19
	耳不快感	16	16	0	0	16	16
心臓障害		38	41	20	23	18	18
	頻脈	10	10	0	0	10	10
血管障害		66	67	9	9	57	58
	末梢冷感	20	20	0	0	20	20
呼吸器、胸郭および縦隔障害		314	331	13	13	301	318
	過換気	12	12	0	0	12	12
	咳嗽	35	35	0	0	35	35
	呼吸困難	187	187	4	4	183	183
	鼻出血	11	11	0	0	11	11
	鼻漏	26	26	0	0	26	26
胃腸障害		81	87	30	31	53	56
	歯痛	12	12	0	0	12	12
皮膚および皮下組織障害		155	158	16	16	140	142
	紫斑	13	13	0	0	13	13
	脱毛症	57	58	0	0	57	58
	皮膚乾燥	14	14	0	0	14	14
	皮膚変色	10	10	0	0	10	10
筋骨格系および結合組織障害		276	293	7	7	270	286
	関節痛	66	67	0	0	66	67
	筋骨格痛	23	23	0	0	23	23
	筋骨格不快感	11	11	0	0	11	11
	筋肉疲労	78	79	0	0	78	79
	筋力低下	37	37	1	1	36	36
	頸部痛	27	27	0	0	27	27
腎および尿路障害		44	45	7	7	37	38
	頻尿	20	20	0	0	20	20
一般・全身障害および投与部位の状態		487	517	9	9	479	508
	悪寒	11	11	0	0	11	11
	異常感	66	66	0	0	66	66
	胸痛	207	208	0	0	207	208
	胸部不快感	95	95	0	0	95	95
	疲労	36	36	0	0	36	36
	歩行障害	16	16	0	0	16	16
	冷感	13	13	0	0	13	13
	疼痛	20	20	0	0	20	20

MedDRA/J version 21.0

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

本剤投与前及び投与後の各周期における月経困難症の程度を、患者への問診に基づき調査担当医師が表 8 の定義に従い「重度」、「中等度」、「軽度」及び「なし」で判定し、スコア化した。本剤投与前及び投与後の月経困難症の程度のスコア及びその本剤投与前からの変化量は表 9 のとおりであった。月経困難症の程度のスコアは、第 1 周期において本剤投与前開始前と比べて明確な減少を示し、それ以降も経時的な減少が認められた。

表 8 月経困難症の程度

月経困難症の程度*	内容	スコア
なし	支障なし	0
軽度	学業、仕事、家事に若干の支障あり	1
中等度	横になって休息したくなるほど学業、仕事、家事への支障をきたす	2
重度	1 日以上寝込み、学業、仕事、家事ができない	3

\* 全体としての学業、家事、労働等、日常生活への支障の程度。

表 9 月経困難症の程度（スコア）の推移

	本剤投与前	第 1 周期	第 2 周期	第 3 周期	第 4-6 周期
スコア	1.73±0.70 (2,777)	0.99±0.79 (1,734)	0.73±0.71 (1,653)	0.60±0.64 (1,322)	0.44±0.60 (1,852)
変化量		-0.74±0.74 (1,734)	-1.00±0.75 (1,653)	-1.15±0.74 (1,322)	-1.32±0.77 (1,852)

	第 7-13 周期	第 14-19 周期	第 20-26 周期	第 27-32 周期	第 33-39 周期
スコア	0.40±0.60 (1,506)	0.32±0.54 (1,004)	0.29±0.53 (738)	0.25±0.48 (537)	0.24±0.47 (385)
変化量	-1.35±0.84 (1,506)	-1.41±0.80 (1,004)	-1.46±0.79 (738)	-1.48±0.77 (537)	-1.48±0.77 (385)

スコア及び変化量：平均値±標準偏差（例数）

### 5.2. 特定使用成績調査（QOL 調査）

本調査では SF-36 v2 日本語版を使用して患者の QOL を調査し、8 つの尺度（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）をスコア化した（各尺度：0～100）。各尺度におけるスコア及びその本剤投与前からの変化量は表 10 のとおりであり、いずれの尺度についても、投与前値と比べて増加していた。

表 10 本剤投与前後の QOL スコア及び変化量

尺度	投与前	投与後	変化量
身体機能	91.9±13.2 (186)	93.8±12.1 (186)	1.9±7.9 (186)
日常役割機能（身体）	83.4±18.2 (186)	89.5±15.4 (186)	6.1±15.2 (186)
体の痛み	53.8±26.6 (186)	71.3±22.6 (186)	17.5±22.3 (186)
全体的健康感	61.0±17.4 (184)	66.7±16.8 (186)	5.6±13.1 (184)
活力	55.9±20.0 (186)	61.1±16.7 (186)	5.2±15.7 (186)
社会生活機能	78.8±19.3 (186)	85.7±17.9 (186)	6.9±18.9 (186)
日常役割機能（精神）	79.7±21.4 (186)	86.3±18.3 (186)	6.6±18.4 (186)
心の健康	63.2±18.2 (186)	68.8±16.9 (186)	5.6±13.5 (186)

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内においては、再審査期間中に1件の安全性速報（ブルーレター）の配布による措置を行った（平成26年1月）。「血栓症」について死亡例が3例報告されたため、平成26年1月に本剤の添付文書の「使用上の注意」に「警告」の項を新設するとともに、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を改訂した。同時に、安全性速報（ブルーレター）及び「国民（患者）向け情報」を配布した。「血栓症」は承認時より本剤の添付文書から予測できる事象であったが、重大な措置が必要となったことから、新たな安全性の懸念事項が判明したとして、医薬品リスク管理計画書を作成し、同年4月に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ提出した。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は9件、研究報告は5件であった（表11）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、現時点对対応中の事案はない。

表11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① ニュージーランドの医薬品副作用委員会（MARC）が、ドロスピレノン含有経口避妊薬（以下、「DRSP-COC」）の静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）リスクは第二世代経口避妊薬と同等であるとの結論を報告（平成23年3月）</li> <li>② VTEリスクに関して米国添付文書が改訂（2件）</li> <li>③ European Union（以下、「EU」）の医薬品安全性監視作業部会（以下、「PhVWP」）が、すべてのDRSP-COCの欧州製品概要のVTEリスクに関する記載の改訂を決定（平成23年5月）</li> <li>④ 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が、FDA出資の疫学研究におけるDRSP-COCの血栓リスク増加の可能性に関する結果を報告（平成23年9月）</li> <li>⑤ Health CanadaはDRSP-COCはレボノルゲストレルを含有する他の経口避妊薬と比べてVTEリスクが高いと結論（平成23年12月）</li> <li>⑥ フランス医薬品・保健製品安全庁（ANSM）がウェブ上で公表している、エストロゲン・progesterone 経口避妊薬とVTEリスクに関する資料を更新（平成25年4月）</li> <li>⑦ 欧州医薬品庁（以下、「EMA」）により、配合型ホルモン避妊薬（CHCs）におけるVTEリスクに関するレビュー結果が公表された（平成25年10月）</li> <li>⑧ スイス当局が、VTEリスク及びびざ瘡の効能・効果の削除を理由として、2通のDirect Healthcare Professional Communication レターをスイス国内で配布した（平成27年12月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国、イギリス及びデンマークの各コホート研究で、DRSP-COCの非致死性VTEのリスクがレボノルゲストレル含有経口避妊薬（以下、「LNG-COC」）より高かったとの報告（3件）</li> <li>② イスラエルのコホート研究で、DRSP-COCの深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスクが第二、第三世代の経口避妊薬より高いことが示されたとの報告（平成23年11月）</li> <li>③ デンマークのコホート研究で、ホルモン避妊薬使用歴のある女性では、ホルモン避妊薬使用歴のない女性より乳癌のリスクが高いことが示されたとの報告（平成29年12月）</li> </ul>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動等が適切に実施されたものと判断した。なお、平成26年に安全性速報（ブルーレター）が発出され、それ以降、患者携帯カードの提供を含む患者への情報提供等の安全対策が実施されてきた血栓症に関する副作用につい



ては、以下の点を踏まえると、患者携帯カードの提供や患者への情報提供に資する資材の作成・配布は今後も継続されることが重要であるが、本剤に係る更なる追加の安全対策は必要ないと判断した。

- 再審査申請時における血栓症に関する副作用の報告件数は、安全性速報配布時よりも多くな  
く、申請者の説明によると、副作用報告頻度は本剤と配合されたエストロゲン及びプロゲス  
チンの種類及び量が異なる OC 使用時も含めた文献での発現頻度と同程度であること。
- 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）  
（編集・監修 日本産科婦人科学会）及び産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編 2017（日  
本産科婦人科学会／日本産婦人科以外編）において、配合されたエストロゲン及びプロゲス  
チンの種類及び量によらず、OC 及び LEP 全般で血栓症に関する患者への情報提供が徹底さ  
れており、当該安全対策が実臨床において定着していると考えること。

以上