

## 再審査報告書

令和 4 年 6 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ヤーズフレックス配合錠
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 子宮内膜症に伴う疼痛の改善</li> <li>・ 月経困難症</li> </ul>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>&lt;子宮内膜症に伴う疼痛の改善&gt;            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>&lt;月経困難症&gt;            下記のいずれかを選択する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 1 日 1 錠を 24 日間連続経口投与し、4 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。</li> </ul>
承 認 年 月 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 平成 28 年 12 月 19 日*</li> <li>・ 令和元年 5 月 15 日（「月経困難症」の効能又は効果に対する用法及び用量の追加）</li> </ul>
再 審 査 期 間	4 年（平成 28 年 12 月 19 日～令和 2 年 12 月 18 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	<p>*初回承認時の用法・用量は以下のとおり。            「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>

提出された資料から、本品目について、カテゴリ 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、並びに追加の医薬品安全性監視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

ヤーズフレックス配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、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、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>器質性疾患の増悪</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での子宮内膜症に伴う疼痛、月経困難症に対する有効性</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> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者向け資材（患者携帯カード、ヤーズフレックス配合錠を処方された方へ）の作成、改訂、配布</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	<p>本剤の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とともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 未知の副作用等</li> <li>2) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握</li> <li>3) 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因</li> </ol> <p>また、子宮内膜症患者及び月経困難症患者における健康関連の Quality of Life（以下、「QOL」）を本剤治療前後で比較し、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。</p>
安全性検討事項	<p>&lt;重要な特定されたリスク&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓症<sup>※1</sup></li> </ul> <p>&lt;重要な潜在的リスク&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・乳癌<sup>※2</sup></li> <li>・良性及び悪性の肝腫瘍<sup>※3</sup></li> <li>・子宮頸癌<sup>※4</sup></li> <li>・高カリウム血症<sup>※5</sup></li> <li>・器質性疾患の増悪</li> </ul>
有効性に関する検討事項	使用実態下での子宮内膜症に伴う疼痛、月経困難症に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	子宮内膜症又は月経困難症の患者
実施期間	平成 29 年 4 月～令和 2 年 3 月

目標症例数	安全性解析対象症例数として 600 例 (子宮内膜症患者：300 例、月経困難症患者：300 例)
観察期間	標準観察期間は本剤投与開始後 6 カ月間 本剤を継続投与する場合の観察期間は最長 2 年間とする。
実施施設数	111 施設
収集症例数	701 例
安全性解析対象症例数	652 例
有効性解析対象症例数	652 例
備考	<p>※<sup>1</sup> MedDRA 標準検索式 (以下、「SMQ」) 塞栓および血栓に包含される基本語 (以下、「PT」)</p> <p>※<sup>2</sup> MedDRA SMQ 悪性および詳細不明の乳房新生物 (狭域) に包含される PT</p> <p>※<sup>3</sup> MedDRA SMQ 良性肝新生物 (嚢胞およびポリープを含む) 及び悪性および詳細不明の肝新生物に包含される PT</p> <p>※<sup>4</sup> MedDRA 高位語 (HLT) 子宮頸部新生物</p> <p>※<sup>5</sup> 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</p>

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材 (患者携帯カード、ヤーズフレックス配合錠を処方された方へ) の作成、改訂、配布の概要

患者向け資材 (患者携帯カード、ヤーズフレックス配合錠を処方された方へ) の作成、改訂、配布	
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	平成 29 年 4 月～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 652 例のうち 125 例に副作用が認められ、発現した副作用は、月経中間期出血 55 例、悪心 14 例、頭痛 12 例等であった。本調査における副作用発現割合は 19.2% (125/652 例) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験 2 試験併合) における副作用発現割合 66.8% (231/346 例) に比べて高くなかった。

使用成績調査において、安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクである血栓症に関する副作用は 2 例に 3 件 (いずれも重篤) 認められたが、発現割合は 0.3% (2/652 例) であり、承認時までの臨床試験での発現割合 (0.9% (3/346 例)) と比べて高くなかった。本剤の重要な潜在的リスクである乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、子宮頸癌及び高カリウム血症に関する副作用は認められなかった。使用成績調査の安全性解析対象症例のうち 4 例に器質性疾患の増悪が報告されたが、このうち調査担当医師が副作用と判断したのは 1 例のみであった。以上のことから、安全性検討事項に関して、新たな対策を講じる必要はないと判断した。

### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、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 120 例 153 件、予測できない重篤な副作用は 162 例 175 件、予測できない非重篤な副作用は 1,453 例 1,831 件であった。なお、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」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 20 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。いずれの副作用についても、情報が不足しているために本剤との関連性を評価することが困難な例が多く、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

表 5 「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	1,586	2,006	162	175	1,453	1,831
感染症および寄生虫症	74	75	14	14	61	61
インフルエンザ	24	24	0	0	24	24
免疫系障害	36	36	2	2	34	34
季節性アレルギー	25	25	0	0	25	25
代謝および栄養障害	67	72	2	2	65	70
食欲減退	33	33	0	0	33	33
精神障害	51	54	7	7	44	47
不安	21	21	0	0	21	21
眼障害	98	116	9	10	92	106
視力障害	23	23	1	1	22	22
呼吸器、胸郭および縦隔障害	187	201	3	3	184	198
咳嗽	22	22	0	0	22	22
呼吸困難	114	115	1	1	113	114
皮膚および皮下組織障害	89	94	6	7	83	87
脱毛症	21	21	0	0	21	21
皮膚乾燥	27	27	0	0	27	27
筋骨格系および結合組織障害	192	207	1	1	191	206
関節痛	45	46	1	1	44	45
筋力低下	33	35	0	0	33	35
筋肉疲労	59	59	0	0	59	59
一般・全身障害および投与部位の状態	516	557	2	2	514	555
胸部不快感	54	56	0	0	54	56
胸痛	95	95	0	0	95	95
疲労	57	58	0	0	57	58
異常感	56	58	0	0	56	58
疼痛	27	27	0	0	27	27
体調不良	185	185	1	1	184	184

MedDRA/J version 23.1

## 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

有効性解析対象 652 例のうち、299 例で子宮内膜症に対して本剤が投与され、353 例で月経困難

症に対して本剤が投与された。それぞれの患者での月経困難症スコア（月経困難症の程度のスコア<sup>1)</sup>及び鎮痛剤の使用状況のスコア<sup>2)</sup>の和)の推移は表6及び表7のとおりであった。いずれの患者に関しても、月経困難症スコアは本剤服薬開始日前1カ月に比べ開始後1カ月から24カ月までの各評価期間で減少傾向が認められており、現時点では特段の対策を講じる必要はないと判断した。

表6 月経困難症スコアの推移（子宮内膜症）

		服薬開始日前 1カ月	服薬開始後 1カ月	服薬開始後 3カ月	服薬開始後 6カ月	服薬開始後 9カ月	服薬開始後 12カ月	服薬開始後 18カ月	服薬開始後 24カ月
スコア	症例数	68	128	117	96	70	62	51	27
	平均値	2.6	1.8	1.0	0.9	0.8	0.6	0.5	0.4
	標準偏差	2.1	1.9	1.5	1.4	1.2	1.0	0.8	1.0
変化量	症例数	—	46	39	30	22	24	18	8
	平均値	—	-0.6	-1.5	-1.7	-1.1	-1.8	-1.6	-1.8
	標準偏差	—	1.6	2.0	2.3	2.3	2.2	1.8	2.1

症例数：算出に用いた各時点でデータが得られている症例数

表7 月経困難症スコアの推移（月経困難症）

		服薬開始日前 1カ月	服薬開始後 1カ月	服薬開始後 3カ月	服薬開始後 6カ月	服薬開始後 9カ月	服薬開始後 12カ月	服薬開始後 18カ月	服薬開始後 24カ月
スコア	症例数	79	143	132	94	56	48	35	18
	平均値	2.7	1.5	1.0	0.7	0.8	0.9	0.7	0.3
	標準偏差	1.9	1.7	1.4	1.1	1.2	1.3	1.2	0.7
変化量	症例数	—	49	31	24	16	10	6	2
	平均値	—	-1.0	-1.8	-1.8	-2.1	-2.4	-1.8	-0.5
	標準偏差	—	1.6	2.2	1.9	1.8	2.8	1.8	2.1

症例数：算出に用いた各時点でデータが得られている症例数

- 1) 患者自身が患者日誌に月経期間又は消退出血期間中に月経痛が仕事（学業・家事）に影響を及ぼした程度を4段階で評価し、該当するものを記録する。患者は患者日誌を各来院時に調査担当医師へ手交する。なお、スコアは以下の通りとする。月経困難症の程度：

程度	定義
なし	なし
軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり
中等度	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す
高度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない

スコア分類：

程度	なし	軽度	中等度	高度
スコア	0	1	2	3

- 2) 患者自身が患者日誌に鎮痛剤を使用した日を記録する。患者は患者日誌を各来院時に調査担当医師へ手交する。なお、スコアは以下の通りとする。

鎮痛剤の使用状況：

程度	定義
なし	なし
軽度	直近1カ月の月経期間中に鎮痛薬を1日使用した
中等度	直近1カ月の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した
高度	直近1カ月の月経期間中に鎮痛薬を3日使用した

スコア分類：

程度	なし	軽度	中等度	高度
スコア	0	1	2	3

## 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、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は3件、研究報告は1件であった（表8）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）による欧州製品概要の改訂勧告（ホルモン避妊薬における自殺企図等のリスク上昇、C型肝炎抗ウイルス薬との併用禁忌等、閉経後ホルモン補充療法における乳癌リスク等）（3件）
研究報告	① デンマークで実施されたホルモン避妊薬と乳癌の発現リスクとの関連性を検討したコホート研究報告（平成29年12月）

## 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、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、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上