

drosiprenone・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
 黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合
 子宮内膜症に伴う疼痛改善剤・月経困難症治療剤 **248**

基本添付文書 ヤーズ配合錠2020年6月改訂, フレックス配合錠2022年3月改訂

【製品】規制等：(処方, 保険通知) 《ヤーズ配合錠 2010.07.23承認》
 ドロエチ Droethi 配合錠 (あすかー武田薬品)
 ヤーズ Yaz 配合錠 フレックス配合錠 (バイエル薬品)

【組成】〔錠剤〕：1錠中、(淡赤色錠)ドロスピレノン3mg, 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0.02mg, (白色錠)プラセボ。淡赤色錠24錠, 白色錠4錠からなる28錠の製剤である

〔フレックス錠〕：1錠中, ドロスピレノン3mg, 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0.02mg

【効能・効果】〔錠剤〕月経困難症

〔フレックス錠〕①子宮内膜症に伴う疼痛の改善 ②月経困難症 ③生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整。効能関連注意 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整：妊娠率や生産率の報告を踏まえ、本剤を含む低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性及び危険性を考慮して慎重に判断する(その他の注意)①③参照

【用法・用量】〔錠剤〕：1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従い(淡赤色錠から開始)28日間連続経口投与。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。用法関連注意 ①毎日一定の時刻に服用させる ②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 ③服用開始日：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、飲みはじめての最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いる ④万一日前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

〔フレックス錠〕：①子宮内膜症に伴う疼痛の改善：1日1錠を経口投与。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与。25日目以降に3日間連続で出血(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。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。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す ②月経困難症：次のいずれかを選択する ③1日1錠を経口投与。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与。25日目以降に3日間連続で出血(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。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。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す ④1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬。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 ⑤生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整：1日1錠を14～28日間連続経口投与。用法関連注意 ①効能共通 ②毎日一定の時刻に服用させる ③万一日前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 ②子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症 ③休薬期間は4日間を超えない ④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 ⑤服用開始日：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、飲みはじめての最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いる ⑥生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整：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

【警告】本剤により、血栓症が現れ、致命的な経過をたどることがあるため、次のような症状が現れた場合は直ちに中止し、適切な処置を行う。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、構音障害、急性視力障害等〕。患者に対しても、このような症状が現れた場合は、直ちに中止し、救急医療機関を受診するよう説明する(禁忌③～④⑥、重要な基本的注意①⑤～⑧、特定背景関連注意①⑤⑥～⑧、重大な副作用参照)

【禁忌】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〕(重要な基本的注意②③～④⑥参照) 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〕(重要な基本的注意②④⑥参照) 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〕(警告、重大な副作用参照) ⑤35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〔警告、重要な基本的注意①④、特定背景関連注意①⑤⑥、重大な副作用参照) 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〔警告、重大な副作用参照) ⑦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〔警告、特定背景関連注意①④、重大な副作用参照) 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〔警告、重大な副作用参照) 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〔警告、重大な副作用参照) 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〔警告、重大な副作用参照) 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〕との報告がある〔警告、重要な基本的注意①④、重大な副作用参照) ⑫重篤な肝障害のある患者(特定背景関連注意⑤⑥参照) 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〔警告、重大な副作用参照) 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〔警告、特定背景関連注意①④、重大な副作用参照) 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、持続性痒疹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(特定背景関連注意④⑤⑥⑧参照) ⑲授乳婦(特定背景関連注意③参照) 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障害のある患者(特定背景関連注意④⑥参照)

【重要な基本的注意】①効能共通 ②避妊目的で使用しない。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 ③本剤により、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現れることがあるため、血栓症が疑われる症状が現れた場合は、中止するなど適切な処置を行う(警告、重大な副作用参照)。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 ④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、中止するなど適切な処置を行う(警告、重大な副作用参照) ⑤服用患者には、開始時及び継続時に次について説明する(警告、重大な副作用参照) ⑥血栓症は生命に関わる経過をたどることがある ⑦血栓症が疑われる症状が現れた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症

2 トロス

状・状態が軽度であっても直ちに中止し医師等に相談する ②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 ③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(警告, 禁忌^①, 重大な副作用参照) ④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、服用患者には禁煙するよう指導する(警告, 禁忌^②, 特定背景関連注意^{①②③}, 重大な副作用参照) ⑤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(経口避妊剤等)を使用している場合は、本剤の開始前に中止させる。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 ⑥子宮内膜症に伴う疼痛の改善, 月経困難症 ⑦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。投与中は6ヵ月ごとの検診を行い、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。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮する(禁忌^{②③}, 特定背景関連注意^{①②}参照) ⑧乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導する(禁忌^②, 特定背景関連注意^{①②③}参照) ⑨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、定期的な内診及び超音波検査等による診察を行う。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。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(禁忌^{②③}参照) ⑩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 ⑪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(禁忌^{②③}参照) ⑫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 ⑬本剤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。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中止など適切な処置を行う ⑭〔フレックス錠〕生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整 ⑮不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用する。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行う ⑯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、予定した時期に消退出血が発来しない可能性があるため、医師に相談する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②子宮筋腫のある患者：定期的な内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与する。筋腫の腫大を促すことがある(重要な基本的注意^{②③}参照) ③40歳以上の患者(ただし、1日15本以上の喫煙者には投与しない)：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(警告, 禁忌^②, 重要な基本的注意^{①②}, 重大な副作用参照) ④乳癌の既往歴のある患者：乳癌が再発するおそれがある(重要な基本的注意^{②③}参照) ⑤乳癌の家族歴又は乳房に結核のある患者：定期的な乳房検診を行うなど慎重に投与する。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(重要な基本的注意^{②③}参照) ⑥喫煙者(ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者には投与しない)：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(警告, 禁忌^②, 重要な基本的注意^{①②}, 重大な副作用参照) ⑦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(警告, 重大な副作用参照) ⑧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(警告, 重大な副作用参照) ⑨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(警告, 重大な副作用参照) ⑩心臓弁膜症の患者(ただし、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には投与しない)：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(警告, 禁忌^②, 重大な副作用参照) ⑪軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)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、症状が増悪することがある(警告, 禁忌^②, 重大な副作用参照) ⑫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)：十分コントロールを行いながら投与する。耐糖能が低下することがある ⑬ポルフィリン症の患者：症状が増悪することがある 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てんかん患者：症状が増悪することがある ⑯テタニールのある患者：症状が増悪することがある ⑰腎機能障害患者 ⑱重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者：投与しない。ドロスビレンノンの弱い抗ミネルア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(禁忌^②参照) ⑲腎障害のある患者(重篤な腎障害又は急性腎障害のある患者を除く)：ドロスビレンノンの弱い抗ミネルア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 ⑳肝機能障害患者 ㉑重篤な肝障害のある患者：投与しない。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(禁忌^②参照) ㉒肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)：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 ㉓生殖能を有する者：子宮内膜症に伴う疼痛の改善, 月経困難症 ㉔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(禁忌^②, 特定背景関連注意^{②③}参照) ㉕⑦〔錠剤〕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(禁忌^②, 特定背景関連注意^{②③}参照) ㉖〔フレックス錠〕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。なお、月経困難症に対し28日周期で正しく服用しているにもかかわらず、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(禁忌^②, 特定背景関連注意^{②③}参照) ㉗妊娠を希望する場合には、本剤を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい ㉘妊婦 ㉙妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。妊娠が確認された場合には中止する(禁忌^②, 特定背景関連注意^{②③④}参照) ㉚卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後陸上皮膚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、児の成長後陸上皮膚の悪性変性を認めたとの報告がある ㉛授乳婦：投与しない。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。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^②参照) ㉜小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない

【相互作用】併用注意

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増加するおそれがある	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	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
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常が現れたとの報告がある	機序不明
Gn-RH誘導体	これらの薬剤の作用を	これらの薬剤は性ホル

・ブセレリン酢酸塩等	減弱するおそれがある	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 ・スルホニル尿素系製剤 ・スルホンアミド系製剤 ・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
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 非ス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	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある	本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる
非スクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ・エトラピリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある	エトラピ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
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 サルチル酸	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 アンギオテンシン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 ・トリウムテレン ・カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤	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

・インドメタシン等		
-----------	--	--

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 血栓症(四肢、肺、心、脳、網膜等)(錠剤：頻度不明、フレックス錠：0.3%)：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現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う(警告、禁忌②～④⑤⑥、重要な基本的注意①②～④、特定背景関連注意①②③～④参照)

②その他の副作用 ③錠剤

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	不正子宮出血(25.4%)、性器出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、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	月経前症候群、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、卵巣嚢腫、出血性卵巣嚢胞、膣感染、外陰腫瘍痒症	過少月経、性器分泌物、膣炎、膣乾燥
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	乳房腫瘍	乳房腫大、乳汁分泌
消化器	悪心(29.8%)	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、う歯	消化不良、鼓腸
精神神経系	頭痛(41.0%)	傾眠、不眠症、浮動性めまい、回転性めまい、感覚鈍麻	耳鳴、抑うつ気分、うつ病、気力低下	情動不安定、リビドー減退、錯感覚、神経過敏、片頭痛
循環器			動悸、高血圧	静脈瘤
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	
肝臓			肝機能検査異常、AI-P低下、γ-GTP上昇	
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
血液	凝固検査異常(20.2%)、トロロンビン・アンチトロロンビンⅢ複合体上昇、プラスミノーゲン上昇	プロテインS低下、フィブリノーゲン上昇、フィブリンドライマー上昇、プロロンビン時間短縮、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	
電解質代謝		末梢性浮腫	顔面浮腫、浮腫	
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	筋痙攣
皮膚		痒疹、湿疹、蕁麻疹、色素沈着*	発疹	痒疹症、多形紅斑
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

*：長時間太陽光を浴びないように注意する

③フレックス錠

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	性器出血(23.7%)、不規則な	月経過多、機能性子宮出血	外陰部腫カンジダ症、無月	過少月経、膣炎、膣乾燥

4 トロス

	子宮出血, 月経痛, 下腹部痛	経, 消退出血, 子宮平滑筋腫, 骨盤痛, 月経前症候群, CA125上昇, 細胞診異常, 子宮頸部上皮異形成, 出血性卵巣嚢腫, 子宮頸管ポリープ, 卵巣嚢腫, 膣感染, 外陰腫瘍痒症, 性器分泌物	
乳房	乳房不快感, 乳房痛, 乳腺線維腺腫	乳腺症, 線維囊胞性乳腺疾患, 乳房腫瘍, 乳汁分泌	乳房腫大
消化器	悪心(20.8%)	嘔吐, 腹部不快感, 便秘, 下痢, 上腹部痛, 胃炎, 口内炎	鼓腸
精神神経系	頭痛(25.5%)	傾眠, 浮動性めまい, 不眠症, 回転性めまい	錯感覚, 神経過敏
循環器			動悸, 高血圧
呼吸器		鼻咽頭炎, アレルギー性鼻炎, 気管支炎, 喘息, 口腔咽頭痛	静脈瘤
肝臓		肝機能検査異常, Al-P低下, γ -GTP上昇	
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
血液	凝固検査異常, 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, プロテインS低下, フィブリンノーゲン上昇, 血清鉄低下	プロトロンビン時間短縮, 鉄欠乏性貧血, 白血球増加, 血小板減少, プロテインC上昇, 血清鉄上昇
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, 筋痙攣
皮膚		瘡瘡	湿疹, 発疹, 尋麻疹, 色素沈着*
眼			アレルギー性結膜炎
その他		浮腫, 倦怠感	発熱, CRP上昇, 体重増加, 膀胱炎, 顔面浮腫, ほてり

*: 長時間太陽光を浴びないように注意する
【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, チ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 **【その他の注意】**
①臨床使用に基づく情報 **②**⑦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。更に, 外国での大規模市販後調査の結果, 初めて経口避妊剤を開始した時だけでなく, 4週間以上の中断後に再開した時又は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静脈血栓症のリスクが上昇し, そのリスクは開始後3ヵ月間が特に高いとの報告がある **④**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 **①**外国での疫学調査の結果, 類薬(経口避妊剤)の服用により乳房及び子宮頸痛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**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)が現れたとの報告がある **⑤**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**【フレックス錠】調節卵巣刺激の前周期に低用量黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤を投与した場合の生産率や継続妊娠率は, 投与しなかった場合と比較して低かったとの報告がある(効能関連注意参照) **②**(保険給付上の注意)生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整: 保険給付の対象とならない(薬価標準未収載)【保存等】室温保存。有効期間: 36ヵ月 **【承認条件】**【フレックス錠】子宮内膜症に伴う疼痛の改善, 月経困難症: 医薬品リスク管理計画を策定の上, 適切に実施する

【薬物動態】**①**血中濃度〔健康女性, t_{max}は中央値(範囲)] **②**単回投与: 18例に単回経口投与時の薬物動態パラメータは, 次表のとおり。血清中ドロスピレノン(DRSP)濃度は1.5時間後に最高血清中濃度(C_{max})に達し, その後二相性に消失。血清中エチニルエストラジオール(EE)濃度は1.5時間後にC_{max}に達した後, 速やかに消失し, 6~48時間後には定量限界以下

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC* (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	-

*: DRSPはAUC(0-∞), EEはAUC(0-t_{last})

③反復投与: 24例に計21日間反復投与時の薬物動態パラメータは, 次表のとおり。血清中DRSP濃度は8日後に定常状態に達し, 21日目の蓄積率は3.0。血清中EE濃度の21日目の蓄積率は2.5

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (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	-

④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(外国人データ)。DRSPは, *in vitro*で薬物代謝酵素CYP3A4により僅かに代謝された。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 **⑤**排泄(外国人データ): 健康閉経後女性に¹⁴C-DRSPを経口投与後, 放射活性は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かった。糞尿中に排泄された未変化体は僅か。健康女性に³H-EEを経口投与後, 放射活性は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 **【臨床成績】**有効性及び安全性に関する試験 **①**【フレックス錠】子宮内膜症に伴う疼痛の改善 **②**国内第Ⅲ相比較試験: 子宮内膜症患者(最大124日周期群: 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(ジェノゲスト)対照非盲検の比較試験を実施。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。最も高度な骨盤痛について, 投与前から開始後17~24週までのVAS値の変化量は, 最大124日周期群(114例)で-36.6±23.9mm, プラセボ群(117例)で-10.7±18.0mm。群間差の最小二乗平均値[95%信頼区間]は-26.3mm[-31.6mm, -20.9mm]であり, 最大124日周期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(60mm未満, 60mm以上)を固定効果とした分散分析) ①副作用(臨床検査値異常を含む)は241例中151例(62.7%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は, 性器出血59例(24.5%), プラスミノゲン上昇32例(13.3%), 不正子宮出血29例(12.0%), 悪心25例(10.4%)等 ②月経困難症 ③〔フレックス錠〕国内第Ⅲ相比較試験 ④月経困難症患者(最大124日周期群:平均28.9歳, 20~46歳, 28日周期群^{*1}: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。有効性については, 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。140日間における月経痛を伴う日数は, 最大124日周期群(99例)で11.9±9.4日, 28日周期群(91例)で15.3±11.8日。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, 最大124日周期群の28日周期群に対する優越性が示された(p=0.0300, 二標本t検定) ⑤副作用(臨床検査値異常を含む)は105例中80例(76.2%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は, 性器出血40例(38.1%), プラスミノゲン上昇26例(24.8%), 不正子宮出血15例(14.3%)等 ⑥国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験 ⑦月経困難症患者(28日周期群^{*1}:平均30.8歳, 20~48歳)を対象とし, プラセボ対照二重盲検比較試験を実施。月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用日数を指標とした月経困難症スコア^{**2}を用いた。その結果, 最終評価時(最大4周期投与後)の投与前からの変化量はプラセボ群(58例, 投与前:4.0±0.96, 変化量:-1.0±1.53)と比較し28日周期群(61例, 投与前:4.0±0.91, 変化量:-1.9±1.63)において有意に大きいことが示された。月経困難症スコア^{**2}は次表のとおり

程度:スコア	内容
月経困難症の程度	
なし:0	なし
軽度:1	仕事(学業・家事)に若干の支障あり
中等度:2	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
重度:3	1日以上寝込み, 仕事(学業・家事)ができない
鎮痛薬の使用	
なし:0	なし
軽度:1	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を1日使用した
中等度:2	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した
重度:3	直前(あるいは現在)の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した

①副作用(臨床検査値異常を含む)は61例中57例(93.4%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は, 悪心17例(27.9%), 頭痛15例(24.6%), 凝固検査異常13例(21.3%), 性器出血13例(21.3%), 月経痛9例(14.8%), 不正子宮出血8例(13.1%), 下腹部痛7例(11.5%)等 ⑧国内第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験 ⑨月経困難症患者(28日周期群^{*1}:平均29.3歳:20~44歳)を対象とし, 28日周期群の24週間(6周期)投与における月経中間期出血に対する有効性及び52週間(13周期)投与における安全性を評価することを目的とした長期投与試験を実施した結果, 月経中間期出血の発現率(12.6%, 95%信頼区間:8.57~17.53%)は許容範囲内であり, 長期投与における安全性が確認された。また, 月経困難症に対する有効性は投与中持続することが示された ⑩副作用(臨床検査値異常を含む)は349例中314例(90.0%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は, 頭痛153例(43.8%), 悪心105例(30.1%), 不正子宮出血96例(27.5%), 凝固検査異常70例(20.1%), 月経痛68例(19.5%), 性器出血67例(19.2%), 下腹部痛39例(11.2%)等。^{*1}:ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠を24日間連続投与後, プラセボ錠を4日間投与する28日間を1周期とする。^{**2}ノーベルファーマ株式会社:Prog Med.2005;25:739-758 【薬効薬理】作用機序 ①子宮内膜症に伴う疼痛の改善, 月経困難症: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 ②〔フレックス錠〕生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整:本剤を一定期間投与し, 内因性の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの分泌を抑制した上で, 本剤の有効成分である合成卵胞ホルモンと合成黄体ホルモンの血中濃度を一定期間維持し, 中止によりそれらの血中濃度を急激に低下させることで子宮内膜がはく落し, 生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期を規定する消退出血が生じる

(性状)ドロスピレノン(JAN)は白色の粉末である。アセトニトリル又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく, メタノールにやや溶けやすく, 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

エチニルエストラジオール パータデクス(JAN)は白色の粉末である。水

に溶けにくい。吸湿性である

〔保険通知〕平成22年9月17日保医発0917第1号 一部改訂

平成26年3月5日保医発0305第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について(平成22年9月17日保医発0917第1号の改訂) ヤーズ配合錠 ①本製剤の効能・効果は, 「月経困難症」であること ②本製剤が避妊の目的で処方された場合には, 保険給付の対象とはしないこと ③本製剤は1シートに有効成分を含有する錠剤(実薬錠)を2錠及び有効成分を含有しない錠剤(プラセボ錠)を4錠, 合計28錠を含む製剤であり, その用法・用量から, 原則, シートの形態で処方されるものであるため, 実薬錠及びプラセボ錠の区別無く, 本製剤の1日あたりに算定した額を用いて, 以下に示す例を参考に請求を行うこと。例)ヤーズ配合錠1錠1日1回28日分

平成29年2月14日保医発0214第3号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ヤーズフレックス配合錠 ①本製剤の効能・効果は, 「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」及び「月経困難症」であること ②本製剤が避妊の目的で処方された場合には, 保険給付の対象とはしないこと