

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本女性医学学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)		
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	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 (24錠の実薬と4錠のプラセボ錠からなる)	
	販売名	ヤーズ配合錠	
	会社名	バイエル薬品	
	国内関連学会	日本産科婦人科学会 日本産婦人科医会 日本女性医学学会 (選定理由) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会は日本の産科婦人科を代表する学会であり、日本女性医学学会は女性ヘルスケア領域を代表とする学会であるから。	
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	月経前不快気分障害 (PMDD)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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。	

	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象 患者数、推 定方法につ いても記載 する。)	該当せず <推定方法> 本邦における一般成人を対象とした PMS・PMDD の実態調査結果では、PMDD の頻度が 1.2%となっており、推定対象者数は約 32 万人と推定される[1]。	
国内の承 認内容(適 応外薬の み)	<u>効能・効果</u> 月経困難症 <u>用法・用量</u> 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。	
「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当する ものにチェ ックし、該 当すると考 えた根拠に ついて記載 する。複数 の項目に該 当する場合 は、最も適 切な 1 つに チェックす る。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) PMDD は月経前最終週より月経開始まで続き、多彩な身体的・精神的症状により女性の QOL を著しく障害する。PMDD より軽症の月経前症候群(PMS)を含めてみると、我が国の女性の約 11%が PMS・PMDD により欠勤・欠席している報告がある[1][2]。また、就労女性の約 45%が、PMS や月経痛により仕事のパフォーマンスが半分以下になると自覚している[3]。PMS としての経済損失は米国で約 10 兆円と報告されている[4]。このように、女性のパフォーマンスに大きな障害となるのにも関わらず、我が国においては適応のある薬物療法が存在せず、日常生活に著しい影響を及ぼす。	

	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在、我が国においては、アセタゾラミドが月経前緊張症の適応で使用可能であるが、利尿作用による効果を期待するもので、十分な効果を裏付けるエビデンスはなく、国内外での使用は一般的ではない。また、西洋ハーブであるチェストベリーがプレフェミンとして月経前症候群治療薬の認可を受けているが、一般用医薬品であり、投与期間3ヶ月以内の制限が付けられている。このように、PMDD および PMS に対して承認・認可された治療効果に十分なエビデンスを有する薬剤は存在しない。適応外であるが、本薬剤を治療に用いているのが現状である。</p> <p>当該薬剤に関しては、海外においていくつかのプラセボ対照二重盲検比較試験が実施されており[5-7]、コクランレビューにおいても PMDD に対する有効性が報告されている[8]。2006年には米国 FDA により PMDD 承認薬として認められている。さらに、国際月経前症候群学会 (The National Association for Premenstrual Syndrome: NAPS) [9]や英国産婦人科学会 (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists: RCOG) のガイドラインにおいて[10]、PMS と PMDD を含めた対象に対して、それぞれ推奨度 A (少なくとも良質の無作為化比較試験があるレベル) と B (症例比較研究やコホート研究に対する良質のシステマティック・レビューにより直接エビデンスが示される、あるいは無作為化比較試験に対する良質のメタアナリシスやシステマティック・レビューにより推測されるエビデンスが示されるレベル) で推奨されており、欧米では標準的療法の一つに位置づけられている。米国家庭医医学会 (American Academy of Family Physicians: AAFP) [11]や米国产科婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG) の学会誌における総説においても[12]、当該薬剤を PMS と PMDD の治療薬として推奨しており、米国の家庭医や産婦人科医における標準的療法の一つとして位置づけられている裏付けといえる。</p> <p>我が国においては、月経困難症治療薬としての十分な使用経験があ</p>
--	---

	り、すでに日本産科婦人科学会による診療ガイドラインにおいても2014年度より、PMSとPMDDの治療薬としての推奨が行われていることより[13]、国内における有用性が期待できる。以上より、「ウ」に該当すると判断した。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	PMSとPMDDを別々の疾患ととらえるのではなく、両者をまとめたPremenstrual disorders (PMDs)という概念が提唱され、2008年ころよりInternational Society for Premenstrual Disorders (ISPMD)において、世界のエキスパートによる疾患概念と研究方法の統一化が図られるようになってきた[14]。そのなかでは、PMSのうち精神症状が主体で強い場合をPMDDと位置付け、両者を連続的にとらえるようになってきた。RCOGのガイドライン、AAFPやACOGによる総説では、PMDsの視点からの記載となっており、PMSとPMDDを区別せず両者に対しての当該薬剤の推奨が記載されている。ICD-11において、PMSとPMDDが同じDiseases of the female genital systemのなかの、Premenstrual disturbancesに分類されているのも、このような流れを受けたものと考えられる。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	YAZ (Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.)
	効能・効果	避妊、 <u>避妊に経口避妊薬を選択する女性のPMDD症状治療</u> 、 <u>避妊に経口避妊薬を選択する14歳以上の女性の中等症痤瘡治療</u>	
	用法・用量	1日1錠を毎日一定の時刻に経口投与する。ブリスターパックにおいて定められた順に従って投与する。	

		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	豪州	販売名（企業名）	YAZ (Bayer Australia Ltd)
		効能・効果	避妊、経口避妊を希望する女性の中等症瘰癧治療、 <u>経口避妊を希望する女性の PMDD 症状治療</u>
		用法・用量	連日およそ同じ時刻にパッケージに示された順番に従って錠剤を内服する。錠剤は持続投与する。1 錠を連日 28 日間連続して内服する。前回使用したパッケージが終了するのに引き続いて新しいパッケージを使用する。
備考			
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (<u>欧米等 6 か</u>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		

<p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 無作為化比較試験については、'premenstrual dysphoric disorder' and 'drospirenone' and 'randomized controlled trial' を用いて、2020年4月16日に PubMed で検索。13件ヒットし、そのうち review 3件と英文以外の言語で記載された1件を除外した9件の内容を確認した。ethinylestradiol 30 μ g 含有のヤスミンを使用した試験を除外したところ4件の報告を認めた。さらに、内容を検討したところ、2件が過去の報告データのサブ解析であることが判明し、以下の2試験を選択した。薬物動態試験については、'Pharmacokinetics' and 'drospirenone ethinylestradiol' and 'Japanese'を用いて、2020年4月16日に PubMed で検索したところ、下記の1件をヒットした。

<海外における臨床試験等>

「無作為化比較試験」

いずれも、当該薬品（以下 DRSP-EE）、はプラセボと比較して有意な改善効果を認めた。

1) Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2005 ;106(3):492-501. [6]

米国の16施設からリクルートされた PMDD 患者 450 例を対象に、DRSP-EE の有効性を検討するため、多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。

月経周期2周期間の試験薬投与前評価と治療効果評価における月経周期3周期間の評価をおこない、PMDD の症状は Daily Record of Severity of Problems scale により連日評価をした。DRSP-EE は、通常の24日実薬投与/4日プラセボ投与レジメにより投与した。

有効性については、主要評価項目である黄体期 Daily Record of Severity of Problems スコアの投与前後変化は、DRSP-EE 群 (-37.49) に対しプラセボ群 (-29.99) で、調整平均差-7.5 (95% CI=-11.2 to -3.8; $P<.001$) と有意な改善を認めた。

2) Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005 ;72(6):414-21. [5]

米国の17施設からリクルートされた PMDD 患者 64 例を対象に、DRSP-EE の有効性を検討するため、多施設無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験が実施された。DRSP-EE は、通常の24日実薬投与/4日プラセボ投与レジメンにより投与した。

月経周期2周期間の試験薬投与前評価の後、治療効果評価における月経周期3周

期間の評価をおこない、1周期間のウォッシュアウト期間後にクロスオーバーし、再度3周期間の評価をおこなった。PMDDの症状は月経前症状評価票である Daily Record of Severity of Problems scale により連日評価をした。

有効性については、主要評価項目である黄体期 Daily Record of Severity of Problems スコアの投与前後変化は、DRSP-EE 群 (-22.94) に対しプラセボ群 (-10.46) で、調整平均差-12.47(95% CI=-18.28 to -6.66; $P<.001$)と有意な改善を認められた。

「薬物動態試験」

1) Blode H, Kowal K, Roth K, Reif S. Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 ;17(4):284-97. [15]

コーカサス人 24 人と日本人 24 人を対象に、DRSP 3 mg /EE 20 µg を 21 日間連続投与し、DRSP および EE の薬物動態の人種間での差異を検討した。人種比 (日本人/コーカサス人) AUC_{0-24h} は、DRSP (1.05, 90%CI:0.95-1.17)、EE (1.02, 90%CI:0.76-1.38) で有意差を認めなかった。これより、DRSP および EE の薬物動態に関しては、人種間での差異を認めなかった。

<日本における臨床試験等※>

1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Publication date 10 年以内で、'premenstrual dysphoric disorder' and 'drospirenone' and 'review' を用いて、2020 年 4 月 16 日に PubMed で検索。6 件がヒットし、内容を確認して、ACOG の学会誌に掲載された総説である 1)と DRSP 含有経口避妊薬の月経前症候群に対する治療効果に関する最新のコクランレビューである 3)を選択した。1)の文献を掲載した PubMed 上での Similar Articles に文献 2)が掲載されていた。内容的には上記検索内容に合致しており、かつ米国家庭医医学学会誌に掲載された一般家庭医向けの総説であるため追加した。

1) Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. Am J Obstet Gynecol. 2018 ;218(1):68-74. [12]

ACOG の学会誌に掲載された総説である。

PMS・PMDD への治療への経口避妊薬のなかで、最も効果の確立された方法として、24 日実薬投与/4 日プラセボ投与レジメにより投与する DRSP・EE

製剤を推奨している。特に、避妊を希望する女性への投与を推奨している。

2) Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 2016 ;94(3):236-40. [11]

米国家庭医医学会 (American Academy of Family Physicians: AAFP) の学会誌に掲載された総説である。

経口避妊薬を、PMS・PMDD への治療に推奨度 A (一貫した、良質の患者志向のエビデンス) で推奨している。解説文中に、下記のコクランレビューの結果を引用し、DRSP 含有経口避妊薬は、PMDD 患者の生産性・社会生活障害を改善すると述べている。

3) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing

drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ;15;(2). [8]

DRSP 含有経口避妊薬の月経前症候群に対する治療効果に関するコクランレビューである。

5 の臨床試験からの 1920 名の女性を対象としている。そのなかの PMDD を対象とする 2 つのプラセボ対照試験の結果からは、DRSP3mg/EE20 μ g の 3 周期投与は、黄体期 Daily Record of Severity of Problems スコアによる評価で、プラセボ投与に比較してより月経前症状を改善した (平均差-7.92; 95% CI -11.16 to -4.67)。生産性障害 (平均差-0.31; 95% CI -0.55 to -0.08)、社会生活障害 (平均差-0.29; 95% CI -0.54 to -0.04)、人間関係障害 (平均差-0.30; 95% CI -0.54 to -0.06) に関しても、それぞれの項目の黄体期 Daily Record of Severity of Problems スコアによる評価で、DRSP 投与群においてプラセボ群に比較して有意な改善を認めた。全体の結論としては、DRSP3mg/EE20 μ g の 3 周期投与は、PMDD 症状改善に寄与するかもしれないとされている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Berk & Novak's Gynecology 「Premenstrual Syndrome」中に PMS・PMDD に対する治療として推奨[16]。「Hormonal Contraception」中に当該薬剤が FDA により PMDD 治療に認可された薬剤であることが記載されている [17]。

＜日本における教科書等＞

- 1) 今日の治療指針 (医学書院) 2014 年度版以降において、産科婦人科領域「月経前症候群」の項目において、PMS・PMDD に対する治療薬として推奨。[18]
- 2) 「月経異常 月経前症候群」産科婦人科疾患 最新の治療 2019-2021 南江堂 P163-165. PMS・PMDD に対する治療薬として推奨。[19]
- 3) 「月経前症候群にはホルモン療法が有効か？」女性内分泌クリニカルクエスチョン 90 診断と治療社 P102-105 2017. PMS・PMDD に対する治療薬として推奨。[20]
- 4) 「月経前の心身の変調に悩む女性のカタ」産婦人科へつなぐ 日常診療での女性のカタ メディカルレビュー社 P12-19 2016. PMS・PMDD に対する治療薬として推奨。[21]
- 5) 「月経前症候群の治療」基礎からわかる女性内分泌 診断と治療社 P183-185 2016. PMS・PMDD に対する治療薬として推奨[22]。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

- 1) 国際月経前症候群学会 月経前症候群ガイドライン (米国) The National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS), Guidelines on Premenstrual Syndrome. [9]

推奨度 B

PMS 治療において、ドロスピレノン含有避妊ピルは、薬物治療の第 1 選択の 1 つとなることが記載されている。

PMDD 治療における 2 つの前向きランダム化試験の結果で、YAZ がプラセボよりも有効である結果をえていると記載があるが、具体的な根拠論文掲載はなし。

- 2) 英国産科婦人科学会 グリーントップガイドライン 月経前症候群管理 (英国) Management of Premenstrual Syndrome (Green-top Guideline No.48, 2017, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists) .[10]

推奨度 B

PMS 治療において、ドロスピレノン含有避妊ピルは、薬物治療の第 1 選択の 1 つとなることが記載されている。

Drospirenone 3 mg /ethinylestradiol 20 µg が PMDD 治療において有効である以下の根拠論文の説明が記載されている。PMS に対するガイドラインで

あるが、内容的には PMS と PMDD を連続した病態として捉える PMDs (premenstrual disorders)の疾患概念から記載されたガイドラインである。根拠論文は、どちらも PMDD を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である。

① Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72: 414-21. [5]

② Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinyl estradiol 20µg/drospirenone 3 mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:103-7. [7]

3) オーストラリア・ニュージーランド産科婦人科学会 経口避妊薬 (豪州)
(The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. College Statements & Guidelines. Combined hormonal contraceptives) .[23]<https://ranzcog.edu.au/statements-guidelines>

経口避妊薬の利点として、PMS および PMDD の管理に使用できると記載があるが用法・用量の記載なし。文献において、Drospirenone 3 mg /ethinylestradiol 20 µg が PMDD 治療において有効である下記 2 件の文献が示されている。

① Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2). [8]

② Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72: 414-21. [5]

③ Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2005 ;106(3):492-501. [6]

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2014, 2017、2020 (日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編) [13, 24, 25]

中等症以上の PMS と PMDD に対する使用を推奨 (推奨度 B: 実施すること等が勧められる)。ただし、2011 年版では、ヤーズ配合錠が発売前のため

記載なし。

2) OC・LEP ガイドライン 2015 年度版 (日本産科婦人科学会編) [26]
ドロスピレノン含有の LEP は PMDD に有効であり、PMS への効果も期待できる (推奨度 C: 実施すること等が考慮される)。

3) 女性アスリートのヘルスケアに関する管理指針 2017 (日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編) [27]

中等症以上の PMS と PMDD に対する使用を推奨 (推奨度記載なし)。

4) エビデンスに基づいた月経前不快気分障害 (PMDD) の薬物治療ガイドライン (平成 20~22 年厚生労働省精神・神経疾患研究委託費研究) [28]

PMDD に対する使用を推奨 (推奨度 B: 中規模プラセボ対照 RCT や複数の小規模のプラセボ対照ランダム化試験の結果によるエビデンスがあるもののうち、安全性の面でもほとんど問題がないと考えられるもの)。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) Effectiveness of ethinylestradiol/drospirenone for premenstrual symptoms in Japanese patients with dysmenorrhea: Open-label pilot study.

The journal of obstetrics and gynaecology research 2015 ;41(10) 1584-1590. [29]

日本人月経困難症患者 48 名において、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール配合錠投与を 6 周期間行ったところ、PMS・PMDD に認められる PMS 症状の投与前後での有意な改善を認めた。

臨床使用実態に関する報告は認められない。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 月経前不快気分障害

<要望用法・用量について>

1) 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。1 錠 (ドロスピレノン 3mg, エチニルエストラジオール 20μ) を連日 24 日間投与、プラセボ 4 日間投与する。

<臨床的位置づけについて>

- 1) すでに米国の FDA 等により、PMDD に対する投与が認可されていることから、欧米においては PMDD 治療の標準治療の一つとして考えられる。
 - 2) 我が国においても、産婦人科を代表する学会である日本産婦人科学会が編集にあたったガイドライン 3 編において、中等症以上の PMS と PMDD に対する使用を推奨しており、我が国においてもかなりの割合で、PMDD に対する治療に用いられていることが推測される。
 - 3) さらに実臨床で標準的に参照される今日の治療指針等の多くの書物における当該薬剤に対する推奨記載をみても、すでに治療におけるある程度確立された位置づけとなっていることが推測できる。
- 以上のことより、当該薬剤の適応は現状では月経困難症に限られているが、PMDD に対する適応拡大は妥当であると判断する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) すでに、月経困難症の適応での多くの使用実績があり、安全性に関しては十分な知見が得られていると考えられる。
 - 2) さらに、月経困難症と PMS・PMDD との合併は多く、重度の月経痛を認める者の約 25%において、中等度以上の PMS・PMDD を合併することから、PMDD を投与対象者とした場合でも、すでに安全性に関しては十分な知見が得られていると考えられる。
 - 3) 海外での PMDD に対する有効性は確立されたものであり、また国内においてもすでに PMS・PMDD に対する治療に用いられている。
 - 4) コーカサス人と日本人における薬物動態には有意差がなく、同様の効果が期待できる。
- 以上の理由により、これ以上の試験の実施は必要ないとする。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Takeda, T., et al., *Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women*. Arch Womens Ment Health, 2006. **9**(4): p. 209-12.
2. Tadakawa, M., et al., *The prevalence and risk factors of school absenteeism due to premenstrual disorders in Japanese high school students-a school-based cross-sectional study*. Biopsychosoc Med, 2016. **10**: p. 13.

3. 日本医療政策機構, *働く女性の健康増進調査 2018*. 2018.
4. Borenstein, J., et al., *Estimating Direct and Indirect Costs of Premenstrual Syndrome*. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2005. **47**(1): p. 26-33.
5. Pearlstein, T.B., et al., *Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation*. Contraception, 2005. **72**(6): p. 414-21.
6. Yonkers, K.A., et al., *Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder*. Obstet Gynecol, 2005. **106**(3): p. 492-501.
7. Marr, J., et al., *Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen*. Contraception, 2011. **84**(1): p. 81-6.
8. Lopez, L.M., A.A. Kaptein, and F.M. Helmerhorst, *Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(2): p. CD006586.
9. *Guidelines on Premenstrual Syndrome* The national association for premenstrual syndrome.
10. *Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48*. BJOG, 2017. **124**(3): p. e73-e105.
11. Hofmeister, S. and S. Bodden, *Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder*. Am Fam Physician, 2016. **94**(3): p. 236-40.
12. Yonkers, K.A. and M.K. Simoni, *Premenstrual disorders*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **218**(1): p. 68-74.
13. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編, *CQ419 月経前症候群の診断・管理は？*. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編, 2014.
14. O'Brien, P.M., et al., *Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus*. Arch Womens Ment Health, 2011. **14**(1): p. 13-21.
15. Blode, H., et al., *Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2012. **17**(4): p. 284-97.
16. Berek, J.S., *Premenstrual Syndrome*. 15th ed. Berk & Novak's Gynecology. 2012: Wolters Kluwer. 311-312.
17. Berek, J.S., *Hormonal Contraception*. 15th ed. Berk & Novak's Gynecology.

- 2012: Wolters Kluwer. 238.
18. 武田 卓., 月経前症候群, 今日の治療指針, 福井次矢他監修. 2018, 医学書院. p. 1279.
 19. 武田 卓., 月経前症候群, 産科婦人科疾患 最新の治療 2019-2021. 2019, 南江堂. p. 163-165.
 20. 武田 卓., 月経前症候群にはホルモン療法が有効か?, 女性内分泌クリニカルケースション 90. 2017, 診断と治療社. p. 102-105.
 21. 武田 卓., 月経前の心身の変調に悩む女性のミカタ, 産婦人科へつなぐ 日常診療での女性のミカタ. 2016, メディカルレビュー社. p. 12-19.
 22. 武田 卓., 月経前症候群の治療, 基礎からわかる女性内分泌. 2016, 診断と治療社. p. 183-185.
 23. *Combined hormonal contraceptives*, in *College Statements & Guidelines*. . 2019, The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. .
 24. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編, *CQ409 月経前症候群の診断・管理は?*. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編, 2017.
 25. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編, *CQ404 月経前症候群の診断・管理は?*. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編, 2020.
 26. *PMS* や *PMDD* に対する効果の説明は?, in *OC・LEP ガイドライン*, 日本産科婦人科学会編. 2015.
 27. *月経前症候群の管理の留意点は?*, 女性アスリートのヘルスケアに関する管理指針 2017, 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編. 2017.
 28. 山田 和男, エビデンスに基づいた月経前不快気分障害 (*PMDD*) の薬物治療ガイドライン. 臨床精神医学, 2011. **40**(2): p. 217-226.
 29. Takeda, T., et al., *Effectiveness of ethinylestradiol/drospirenone for premenstrual symptoms in Japanese patients with dysmenorrhea: Open-label pilot study*. J Obstet Gynaecol Res, 2015. **41**(10): p. 1584-90.