

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	バイエル薬品株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-98
	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
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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。)

<p>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。）</p>	<p>約 32 万人          &lt;推定方法&gt;          国内における一般成人を対象とした月経前症候群（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【要望書文献 1】。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中          [ <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中 ]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない          [ <input type="checkbox"/> 承認済み                      <input type="checkbox"/> 国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ]</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>意思          企業としての開発の</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり      <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>既存のエビデンスに基づき、公知申請として開発する意思あり。</p>
<p>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>① <u>国内ガイドライン及び用語集では、「日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」と定義される。</u></p> <p>産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020【要望書文献 25】に、『月経前症候群（Premenstrual syndrome : PMS）は「月経前 3～10 日間の黄体後期に発症する多種多様な精神的あるいは身体的症状で、月経発来とともに減弱あるいは消失するもの」とされる。主に月経開始直前のホルモン状態に起因する身体的症状（下腹部膨満感、疲労感、腰痛、頭痛、浮腫、乳房緊満感など）と、精神症状（気分の変動、易怒性、抑うつ気分など）がみられる。精神症状が主体で強い場合は月経前不快気分障害（Premenstrual Dysphoric Disorder : PMDD）と呼び、米国精神科学会は代表的精神症状、発現と消退など具体的に診断基準を示している。』と記載されている。また、同ガイドラインに記載されている PMDD の診断基準として、「症状は、臨床的に意味のある</p>

苦痛をもたらしたり、仕事、学校、通常の社会生活または他者との関係を妨げたりする（例：社会活動の回避：仕事、学校、または家庭における生産性や能率の低下）」が示されており、診断基準の観点からも、PMDDは「日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」であると考えられる。

日本産科婦人科学会編 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版【企業文献1】では、「PMDD：月経前ごとに日常生活に支障をきたす精神症状を主体とした各種症状を呈する疾患をいう」と記載されている。

② 国内における高校生を対象としたPMDDリスク因子調査の結果から、PMDDの約4割が月経前症状により学校を欠席していた。

日本人女子高校生を対象とした調査（解析対象901例、仙台の15歳～19歳の女性高校生、2009年10月）において、3.1%（28例）がPMDDであり、うち42.9%（12例）が月経前症状により学校を欠席したことがあると報告している【要望書文献2】。

③ 国内における就労女性を対象とした横断研究から、就労女性の45%がPMSや月経随伴症状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。

調査会社のパネルのモニターである全国18歳～49歳のフルタイムの正規社員・職員およびフルタイムの契約社員・職員、派遣社員・職員女性2,000名に対し、2018年2月2日～8日、インターネットによる調査を実施した。PMSや月経随伴症状といった、月経周期に伴う心身の変化による仕事のパフォーマンスの変化を比較したところ、元気な状態の仕事を10点とした場合、半分以下になると回答した人が45%であった【要望書文献3】。なお、調査対象はPMDDとは限らないものの、PMSで精神症状が主体で強い場合はPMDDと呼ぶことから、本根拠に含めた。

## 2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米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

ウ 欧米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

エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

① 米国において標準療法に位置づけられていると考えられる。

- 米国で実施されたPMDDを対象とした2つの多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（第Ⅲ相臨床試験）結果において、本剤はプラセボと比較して有意な症状改善効果を示し【要望書文献5、6】、FDAより承認されている。

1つ目の第Ⅲ相試験は、PMDDの治療における本剤の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で、米国で実施され、64例が登録された。被験者は、本剤又はプラセボを24日間投与後、プラセボ4日間投与するサイクルを1周期として、3周期のクロスオーバーによる投与を受けた（各3周期投与の間に、1周期のwash-out期を含む）。主要評価項目であるDRSP（Daily Record of Severity of Symptoms）スコアのベースラインからの平均変化量（低下）は、本剤群でプラセボ群に比し有意に大きく（本剤群-22.94、プラセボ群-10.46、群間差-12.47、95%信頼区間-18.28~-6.66、 $p < .001$ ）、PMDDに伴う症状が改善された。治験薬と関連する可能性がある有害事象が本剤群26例（48.2%）及びプラセボ群14例（28.6%）で認められた。主な有害事象（いずれかの群で発現頻度5%以上）は、吐き気（本剤群18.5%、プラセボ群10.2%、以下同様）、上気道感染症（16.7%、6.1%）、頭痛（14.8%、14.3%）、不正出血（14.8%、2.0%）、乳房の痛み（11.1%、4.1%）、緊張感（9.3%、4.1%）、無力症（7.4%、8.2%）、背中への痛み（5.6%、2.0%）、月経困難症（5.6%、2.0%）、月経異常（5.6%、0.0%）、歯の障害（1.8%、8.2%）、事故による怪我（1.8%、8.2%）、疼痛（1.8%、6.1%）、副鼻腔炎（0.0%、6.1%）であった【要望書文献5】。

2つ目の第Ⅲ相試験は、PMDDの治療における本剤の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照試験で、米国で実施され、450例が登録された。被験者は、24日間投与後4日間プラセボ投与するサイクルを1周期として、3周期投与を受けた。主要評価項目であるDRSPスコアのベースラインからの平均変化量（低下）は、本剤群でプラセボ群に比し有意に大きく（本剤群-37.49、プラセボ群-29.99、群間差-7.5、95%信頼区間-11.2~-3.8、 $p < .001$ ）、PMDDに伴う症状が改善された。治験薬と関連する可能性がある有害事象が本剤群118例（51.1%）、プラセボ群66例（30.3%）で認められた。主な有害事象（いずれかの群で発現頻度5%以上）は、不正出血（25.1%、4.6%）、頭痛（19.5%、20.2%）、吐き気（18.6%、5.0%）、乳房の痛み（13.4%、5.0%）、上気道感染症（10.0%、11.0%）、無力症（8.2%、3.7%）、腹痛（5.2%、2.8%）、副鼻腔炎（3.9%、5.0%）であった。治験薬と関連する可能性がある重篤な有害事象（異形成）が本剤投与群1例で認められた。死亡例はなかった【要望書文献6】。

- Cochrane Database of Systematic reviewsにおいて、「ドロスピレノン3mgとエチニルエストラジオール20 $\mu$ gはPMDDの治療に役立つ可能性がある」と推奨されている【要望書文献8】。
- 米国家庭医学会（American Academy of Family Physicians：AAFP）

は、key recommendations for practice として「PMS/PMDD に対する経口避妊薬（エビデンスレベル A）」を推奨している。また、Cochrane review を引用し「ドロスピレノン配合ピルは PMDD における生産性及び社会的機能障害を改善した」と言及している【要望書文献 11】。

② 豪州において標準治療に位置づけられていると考えられる。

- 米国で実施された PMDD を対象とした 2 つの多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験結果において、本剤はプラセボと比較して有意な症状改善効果を示し【要望書文献 5、6】、豪州で承認されている。
- オーストラリア・ニュージーランド産婦人科学会 混合型ホルモン避妊薬（The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists）において、混合型ホルモン避妊薬は PMDD の管理に使用できると記載されており、米国で実施された本剤の PMDD を対象とした 2 つの多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験結果【要望書文献 5、6】及び Cochrane review【要望書文献 8】が引用されている【要望書文献 23】。

③ 英国において未承認であるが、標準治療に位置づけられていると考えられる。

- 英国産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（NICE accredited Royal College of Obstetricians & Gynecologists、Management of Premenstrual Syndrome）において、ドロスピレノン含有経口避妊薬は推奨度 B（根拠として、対象集団に適用可能なエビデンスレベル 2++の試験結果があり概して一貫性のある結果が得られていること、又はエビデンスレベル 1++又は 1+の試験結果が外挿可能であること）であり、米国で実施された本剤の PMDD を対象とした 2 つの多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験【要望書文献 5 及び企業文献 2】がエビデンスレベル 1+（適切に実施されたメタアナリシス、無作為化比較試験、又はバイアスリスクが低い無作為化比較試験の系統的レビュー）として引用されている【要望書文献 10】。

④ 海外の教科書 Berk & Novak' s Gynecology において、推奨されている【要望書文献 16】。

- 経口避妊薬の選択：低用量エストロゲン・ドロスピレノン配合薬は PMDD の治療薬として FDA より承認されており、症状を有しホルモン経口避妊を望む女性への使用を考慮すべきである。

⑤ 国内における有用性が期待できると考えられる。

- 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2014 年【要望書文献 13】  
「中等度以上の月経前症候群および月経前不快気分障害には選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）またはドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠（ヤーズ配合錠®）を用いる。（B：実施するこ

と等が勧められる)」

「中等症以上の PMS あるいは PMDD の場合、欧米では SSRI (Selective Serotonin Reuptake inhibitors : fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalopram など) が第一選択である。ドロスピレノン・エストラジオール錠 (ヤーズ配合錠<sup>®</sup>) も有効である。」

「ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠は身体症状、精神症状双方に有効性が認められている。」

「月経前症候群、月経前不快気分障害の薬物療法：症状＝身体症状、作用＝低用量ピル、エスロトゲン-プロゲスチン配合錠、商品名＝一般的 OC、ルナベル、ヤーズ。下線は PMDD で FDA 承認薬 (本邦においては、ルナベルは機能性月経困難症あるいは子宮内膜症による月経困難症、ヤーズは月経困難症が適応病名である)」

● 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2017【要望書文献 24】

「中等度以上の月経前症候群および月経前不快気分障害には選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) またはドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠を用いる。(B：実施すること等が勧められる)」

「本邦では月経困難症に適用のあるドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠は身体症状、精神症状双方に有効性が認められており、FDA では PMDD 治療承認を得ているが、わが国では PMS/PMDD の診断では保険適用外である。」

「月経前症候群、月経前不快気分障害の処方例 (注：いずれも本邦では保険適用外)：症状＝身体症状全般、作用＝排卵抑制、内因性ホルモン抑制、商品名＝低用量ピル (トリキュラー<sup>®</sup>、アンジュ<sup>®</sup>、ラベルフィーユ<sup>®</sup>、マーベロン<sup>®</sup>、ファボワール<sup>®</sup>、オーソ<sup>®</sup>、シンフェーズ<sup>®</sup>)、LEP 製剤 (ルナベル<sup>®</sup>、ヤーズ<sup>®\*\*</sup>)。\*\*精神症状にも有効。」

● 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020【要望書文献 25】

「ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠などの低用量エストロゲン・プロゲスチン配合錠を処方する。(B：実施すること等が勧められる)」

「ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠は、PMDD に有効性が認められているが、現在のところ日本での適応症はともに月経困難症のみであり、軽症 PMS では改善効果や他の配合錠との差異は評価不明である。」

● OC・LEP ガイドライン日本産科婦人科学会編 2015【要望書文献 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。(C：実施すること等が考慮される)」

「現在、PMDD の薬物療法で有効とされているのは、選択的セロトニン受容体阻害薬 (SSRI) とドロスピレノン含有 LEP である」

「2006 年に米国においてドロスピレノン 3mg/EE20  $\mu$ g 配合薬が PMDD

への適応を承認されている。二重盲検試験にて PMDD における精神・身体症状ともに有意に改善することが確認されている。」

- 女性アスリートのヘルスケアに関する管理指針 2017(日本産婦人科学会・日本女性医学学会編)【要望書文献 27】

「Q5 月経前症候群の管理の留意点は？ ANSWER 2. OC・LEP を用いる。」

「中等度以上の PMS や PMDD には、一般における標準治療としては、抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) とドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠が推奨されるが、アスリートの場合にはパフォーマンス障害の点から SSRI の使用は困難である。ドロスピレノンはスピロラクトンから誘導された黄体ホルモンであり、弱い利尿作用をもつが、ドーピング禁止物質ではない。文献的には従来からの低用量 OC は身体症状改善には有効であるが、精神症状改善の有効性は証明されていない。ドロスピレノンを含む OC の PMDD 患者に対する海外における検討では、精神身体症状ともにプラセボと比較して有意な改善効果を確認する。」

- 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 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費研究)【要望書文献 28】

「経口避妊薬のエチニル・エストラジオール (20  $\mu$ g) + ドロスピレノン (3mg) が、プラセボと比較して、有意に PMDD の症状を改善させるという報告が知られている。」

「経口避妊薬のエチニル・エストラジオール + ドロスピレノンは、有効性の面で 1 つの大規模プラセボ対照 RCT の結果によるエビデンスをもつ。安全性の面では、血栓症などの有害作用を起こしうるといった若干の問題があると考えられることにより、推奨度はレベル 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 RCT 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。また、有効性の面ではレベル A だが、安全性に若干以上の問題があると考えられるもの) であると考えられる。」

- 今日の治療指針 (医学書院) 2018 年度版の「月経前症候群」の項【要望書文献 18】

「処方例 ; 下記 1)、2) のいずれかを用いる。1) ヤーズ配合錠 1 回 1 錠 1 日 1 回 28 日間投与 (保外)、経口避妊薬、エストロゲン・プロゲステリン配合薬に共通の副作用である、血栓症に十分留意する」

「ヤーズ配合錠・SSRI とともに日本における PMS に対する保険適用はないが、海外での治療効果が十分証明された薬剤である。」

- 産科婦人科疾患 最新の治療 2019-2021 (南江堂) の「月経異常 月経前症候群」の項【要望書文献 19】

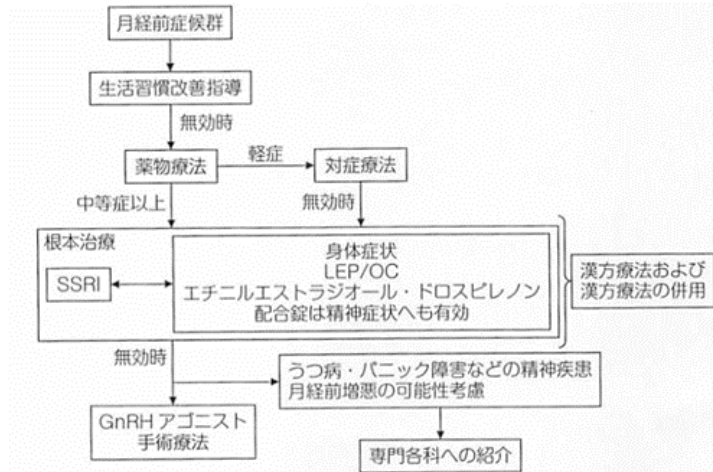


図1 治療フローチャート

「エチニルエストラジオール・ドロスピレノン配合錠は、精神・身体症状ともに改善効果を認める。OC/LEP 製剤全般に共通する副作用として、発生頻度は極めて低いが重篤な合併症を引き起こす血栓症に留意し、リスク・ベネフィットを考慮した投薬が必要である。」

「処方例；下記のいずれかを用いる。ヤーズフレックス配合錠 1回1錠、1日1回、120日間フレックス投与（保険適用外）」

- 女性内分泌科クリニカルクエスチョン 90（診断と治療社）【要望書文献 20】

「Q43 月経前症候群にはホルモン療法が有効か？ A 排卵抑制による治療目的で、LEP・OC 製剤が用いられる。エチニルエストラジオール・ドロスピレノン錠（ヤーズ®配合錠）には、身体症状改善効果だけでなく精神症状改善効果も認める。」

「ドロスピレノンを含むOCであるエチニルエストラジオール・ドロスピレノン（YAZ）のPMDD患者に対する海外における検討では、精神身体症状ともにプラセボと比較して有意な改善効果を認める。YAZは日本においては、月経困難症治療薬の低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬（low dose estrogen progestin：LEP）であるヤーズ®配合錠として販売されているが、月経困難症患者におけるPMS症状改善の有効性が報告されている。」

- 「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（メディカルレビュー社）【要望書文献 21】

「ドロスピレノンを含むOCであるYAZのPMDD患者に対する海外における検討では、精神・身体症状ともにプラセボと比較して有意な改善効果を認めています。YAZは、日本においては月経困難症治療薬のドロスピレノン・エチニルエストラジオール（ヤーズ®配合錠）として販売されており、月経困難症患者におけるPMS症状改善の有効性が報告されています。」



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基礎からわかる女性内分泌（診断と治療社）の「月経前症候群の治療」の項【要望書文献 22】  「新しい世代のプロゲスチンであるドロスピレノン（drospirenone）を含有した OC である YAZ（日本での商品名ヤーズ®）を用いた PMDD 患者に対する検討では、自覚症状、QOL、他覚評価ともにプラセボと比較して有意な改善効果を認めている。2006 年に米国食品医薬品局（FDA）は避妊を希望する PMDD 患者に対する YAZ の使用を認可した。YAZ は日本では月経困難症治療薬の低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen progestin：LEP）として認可されている。日本人の月経困難症患者における PMS 症状に対する YAZ の有効性が報告されている。OC 全体に共通する副作用であるが、発生頻度はきわめて低い重篤な合併症を引き起こす血栓症に留意し、リスクベネフィットを考慮した投薬が必要である。」</li> </ul>
備考	産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020【要望書文献 25】によると、PMS で精神症状が主体で強い場合は PMDD と呼ばれている。本企業見解では PMDD に限定しない PMS の情報も含む点に留意する必要がある。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 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 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）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名（企業名）		
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u>  <u>み、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。）</u></p>	<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〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
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	
	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>

要望書記載内容とは別に、海外及び国内における臨床試験成績、薬物動態試験等の新規公表文献及び要望書記載以外の文献の有無を確認するため、以下の検索を行った（2020年10月28日に実施）。

臨床試験成績に関しては、薬学・医学文献を網羅的に収録するデータベースである、EMBASE と MEDLINE の情報が統合された Embase を用い、以下の検索式で文献検索を行ったところ32件ヒットした。

drospirenone and (premenstrual dysphoric disorder or PMDD) and (randomized controlled trial or randomized clinical trial or randomized study)

日本語文献に関しては医中誌 Web で以下の検索式により検索したが、該当文献はなかった。

(月経前不快気分障害 or premenstrual dysphoric disorder or PMDD) and (ドロスピレノン or drospirenone or DRSP) and (randomized controlled trial or randomized clinical trial or randomized study or 臨床研究 or 原著論文)

検索でヒットした文献の内訳は、レビュー・総論(20報)、他剤(Yasmin:5報、UC1010:1報)、過去報告文献のサブ解析(2報)、中国語文献・ガイドライン・他疾患(各1報)及びヤーズ配合錠(2報)であった。ヤーズ配合錠の文献はいずれも既に要望書で挙げられている文献であった。

薬物動態試験に関しては、Embase を用い以下の検索式で文献検索を行ったところ3件がヒットした。検索結果の文献タイトル及びアブストラクト、必要に応じて原文を確

認したが、要望書に記載のある1文献に追加すべき薬物動態試験はなかった。

Drospirenone and Pharmacokinetics and ethnic

<海外における臨床試験等>

1) 上記検索結果から、要望書の記載から追加すべきものはなかった。

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

1) 上記検索結果から、要望書の記載から追加すべきものはなかった。

※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

1) 要望書記載内容とは別に、メタ・アナリシス等のレビュー文献新規公表や要望書記載以外の文献の有無を確認するため、Publication date 10年以内で、以下の検索を行った(2020年10月28日に実施)。3.(1)と同様、Embaseを用い、以下の検索式で文献検索を行ったところ7件ヒットした。

drospirenone and (premenstrual dysphoric disorder or PMDD) and (systematic review or meta analysis)

検索結果の文献タイトル及びアブストラクト、必要に応じて原文を確認したが、要望書に記載のある3文献に追加すべきレビュー文献はなかった。

なお、要望書9頁の記載内容において修正すべき箇所がみられたため、補足として修正内容を改めて以下に示す。

<要望書9頁修正後内容(該当部分のみ抜粋)>

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

AGOS<sup>注1)</sup>の学会誌に掲載された総説である。

注1) 要望書ではACOGとなっていたが、AGOSが正しい。

## (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) 要望書の記載から追加すべきものはなかった。

<日本における教科書等>

1) 要望書の記載から追加すべきものはなかった。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

要望書記載内容とは別に、海外及び日本それぞれにおけるガイドライン等に関する新規公表文献や要望書記載以外の文献の有無を確認するため、3. (1) と同様、Embaseを用い、以下の検索式で文献検索を行ったところ 10 件ヒットした。(2020 年 10 月 28 日実施)。検索結果の文献タイトル及びアブストラクト、必要に応じて原文を確認したが、要望書に記載のあるガイドラインに追加すべきガイドラインはなかった。

drospirenone and (premenstrual dysphoric disorder or PMDD) and guideline

日本語文献に関しては医中誌 Web で以下の検索式により検索したが、該当文献はなかった。

(月経前不快気分障害 or premenstrual dysphoric disorder or PMDD) and (drospirenone or DRSP) and ガイドライン

<海外におけるガイドライン等>

1) 上記検索結果から、要望書の記載から追加すべきものはなかった。

<日本におけるガイドライン等>

1) 上記検索結果から、要望書の記載から追加すべきものはなかった。

なお、要望書 11～12 頁の<海外におけるガイドライン等>の記載内容において修正すべき箇所がみられたため、補足としてその修正内容を改めて以下に示す。

<要望書 11 頁【文献 9】修正後内容（該当部分のみ抜粋）>

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

推奨度 A<sup>注2)</sup>

注1) 要望書では米国となっていたが、英国が正しい。

注2) 要望書では推奨度 Bとなっていたが、推奨度 Aが正しい。

#### (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) 上記文献検索結果より、要望書上の本項内容に追加すべきものはなかった。

#### (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>

米国及び豪州で承認された効能・効果は、それぞれ「避妊に経口避妊薬を選択する女性の月経前不快気分障害症状治療」及び「経口避妊を希望する女性の月経前不快気分

障害症状治療」であるが、国内におけるヤーズ配合錠には避妊の適用がないこと、また、国内添付文書の使用上の注意として以下の記載があることから、要望された効能・効果である「月経前不快気分障害」とすることは妥当と考える。

ヤーズ配合錠 国内添付文書（使用上の注意）

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.4. 生殖能を有する者

9.4.3. 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

#### <要望用法・用量について>

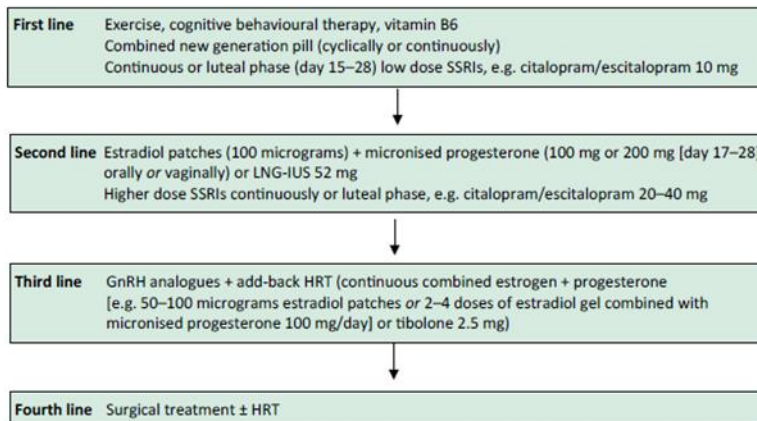
米国で実施された PMDD に対するプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験【要望書文献 5, 6】で有効性及び安全性が確認され、米国及び豪州で承認された用法・用量は、国内におけるヤーズ配合錠の月経困難症に対する既承認用法・用量と表現は異なるものの相違はない。また、ヤーズ配合錠は 2010 年 11 月に発売され、月経困難症に対して当該用法・用量にて広く使用されており、安全性に関する十分な知見が得られていると考える。したがって、ヤーズ配合錠の既承認用法・用量と同一である以下の要望用法・用量は妥当と考える。

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。

#### <臨床的位置づけについて>

英国産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【要望書文献 10】によると、PMS に対する第一選択治療には、運動、認知行動療法、ビタミン B6、配合新世代ピル（周期的又は連続投与）、低用量 SSRI（連続又は黄体期 [day15-28] のみの投与、citalopram/escitalopram 10mg など）、第二選択治療はエストラジオールパッチ（100  $\mu$ g）+微粉化されたプロゲステロン（100mg 又は 200mg [day 17-28]、経口又は経膈投与）又は LNG-IUS 52mg、高用量 SSRI（連続又は黄体期投与、citalopram/escitalopram 20-40mg）、第三選択治療には GnRH アナログ+add-back HRT（エストロゲン・プロゲステロン配合薬の連続投与 [50-100  $\mu$ g エストラジオールパッチ又はエストラジオールジェル 2-4 回投与と微粉化されたプロゲステロン 100mg/day の併用など）又は tibolone 2.5mg、第四選択治療に手術±HRT がある。英国において、本剤は PMDD に対し未承認ではあるものの、臨床試験において有効性が確認されている PMDD に対する第一選択治療の一つであると考えられる。

Appendix IV: How PMS is treated – a decision-making algorithm<sup>132</sup>



米国家庭医学会（American Academy of Family Physicians : AAFP）【要望書文献 11】によると、PMS に対する第一選択治療は SSRI（連続又は黄体期投与）で、経口避妊薬及びカルシウムも使用可能、ビタミン D、ハーブ療法又は鍼治療を推奨する十分なエビデンスはなく、認知行動療法の有用性を示唆するデータがあるとされている。また、Key recommendations practice として「SSRI は PMS/PMDD の重度の症状の第一選択治療として使用可能」「経口避妊薬は PMS/PMDD に有効」が同じエビデンスレベル A で推奨されている。American Gynecological & Obstetrical Society の学会誌における総説【要望書文献 12】には、英国産婦人科学会グリーントップガイドラインにおける第一選択治療は運動、ビタミン B6、認知行動療法、経口避妊薬、SSRI であること、経口避妊薬で最も効果が高いのは本剤であること、これら第一選択治療が無効な場合は GnRH アゴニストを考慮すること、が記載されている。これらのことから、米国においても、本剤は臨床試験において有効性が確認されている PMDD に対する第一選択治療の一つであると考えられる。

国内においては、ガイドライン及び教科書などにおける記載から、PMS には最初に生活指導が、無効時には薬物療法が実施される。PMS 軽症には漢方などの対症療法が、PMS 中等症以上には SSRI 又は本剤による根本治療が行われ、無効時には、GnRH アゴニストや手術療法が考慮される。これら治療の流れは欧米と同様である。国内において、本剤は PMDD に対し未承認ではあるものの、海外臨床試験で有用性が確認されていることに基づき、PMDD に対する第一選択治療の一つとしてみなされていると考えられる。このような適応外使用の実態を解消するため、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本女性医学学会から要望された本剤の効能・効果の追加は、臨床的に意義があると考えられる。

- 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020【要望書文献 25】において、月経前症候群に対し、本剤の処方が、カウンセリング・生活指導・運動療法、SSRI と同じ推奨レベル B（実施すること等が勧められる）で推奨されている。
- OC・LEP ガイドライン日本産科婦人科学会編 2015【要望書文献 26】において、「現



在、PMDDの薬物療法で有効とされているのは、選択的セロトニン受容体阻害薬（SSRI）とドロスピレノン含有LEPである」と記載されている。

- 女性アスリートのヘルスケアに関する管理指針 2017（日本産婦人科学会・日本女性医学学会編）【要望書文献 27】において、「中等度以上のPMSやPMDDには、一般における標準治療としては、抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）とドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠が推奨される」と記載されている。
- 今日の治療指針（医学書院）2018年度版の「月経前症候群」の項【要望書文献 18】において、「最初に生活指導を行い、次に薬物治療を組み合わせる」、「1. 対症療法 軽症例に使用」、「2. 根本的治療 中等度以上に使用。排卵抑制目的の経口避妊薬あるいはセロトニン系をターゲットとした選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）を使用する」、「処方例；下記 1）、2）のいずれかを用いる。1）ヤーズ配合錠 1回1錠1日1回 28日間投与（保外）、経口避妊薬、エストロゲン・プロゲステロン配合薬に共通の副作用である、血栓症に十分留意する、2）レキサプロ錠（10mg）1回1錠 1日1回夕食後（保外）、黄体期のみの投与でも良い。効果が不十分であれば連日投与に変更する」、「挙児希望がある際には、ヤーズ配合錠やSSRIは使用できず、漢方治療を中心とした対症療法となる」と記載されている。
- 産科婦人科疾患 最新の治療 2019-2021（南江堂）の「月経異常 月経前症候群」の項において、下記のとおり推奨されている。ただし、処方例としてはヤーズフレックス配合錠が記載されている【要望書文献 19】：

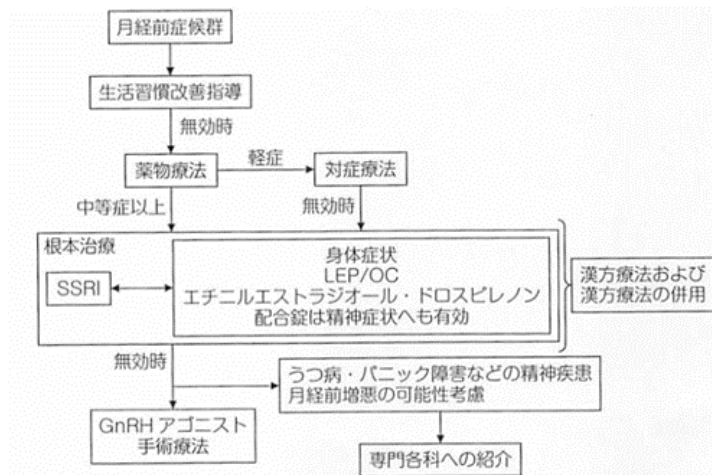


図1 治療フローチャート

「エチニルエストラジオール・ドロスピレノン配合錠は、精神・身体症状ともに改善効果を認める。」「処方例；下記のいずれかを用いる。ヤーズフレックス配合錠 1回1錠、1日1回、120日間フレックス投与（保険適用外）」

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

下記理由により、本剤をPMDDに対し開発する上で、新たな臨床試験は不要と考える。

- 本剤は国内外でPMDDに対する第一選択の一つとして使用されている。

- 国内【要望書文献 25】及び英国ガイドライン【要望書文献 10】には、PMDD の診断基準として米国精神科学会の診断基準（DSM-V）が記載されており、日米欧で PMDD の診断基準は同じである。
- 米国臨床試験において本剤の PMDD に対する有用性が確認されている【要望書文献 5、6】。
- 日本人と白人女性を対象とした薬物動態試験 3 試験において、本剤又はドロスピレノン 1、3、6mg を単独投与したとき、両民族共に、ドロスピレノンの C<sub>max</sub> 及び全身曝露量は投与量に比例して増加し、ドロスピレノン 3mg の薬物動態パラメーターにエチニルエストラジオール併用投与による影響は認められなかった。本剤を 21 日間反復投与したとき、両民族共にドロスピレノンの濃度は投与約 8 日目に定常状態に達し、その蓄積は約 3 倍であった。投与 21 日目におけるエチニルエストラジオールの蓄積は約 2 倍であった。21 日目における AUC (0-24h) の幾何平均値の比（日本人/白人）は、ドロスピレノンでは 1.05（90%信頼区間：0.95～1.17）、エチニルエストラジオールでは 1.02（90%信頼区間：0.76～1.38）であり、全身曝露量に違いは認められなかった【要望書文献 15】。ドロスピレノン及びエチニルエストラジオールの薬物動態に人種間での差異は認められず、米国臨床試験で認められた同様の効果が日本人においても認められることが期待できる。
- 国内臨床試験において、PMS/PMDD に認められる月経前症状を有する日本人月経困難症患者 48 名において、本剤の 6 周期投与により、PSQ スコアの有意な改善が認められた。PMDD の主な 4 症状（抑うつ気分、不安又は緊張、涙もろくなる、怒り又はいらだたしさ）においても改善が認められている【要望書文献 29】ことから、本剤は、日本人 PMDD 患者に対しても症状改善効果を示すと考えられる。
- 月経困難症の適応で 2010 年に発売されて以降、多くの使用実績があり、日本人における本剤の安全性に関しては十分な知見が得られていると考える。再審査報告書には、血栓症に関する管理は、「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」と記載されている【企業文献 3】。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

<企業見解で追加した文献>

1) 日本産科婦人科学会編 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第 4 版

2) Marr, J., et al., 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. <sup>注1)</sup>

3) ヤーズ配合錠 再審査報告書 2020 年 1 月 10 日

なお、要望書の「6. 参考文献一覧」の記載内容において修正すべき箇所がみられたため、補足としてその修正内容を改めて以下に示す。

< 要望書の「6. 参考文献一覧」修正後内容（該当部分のみ抜粋） >

7. Marr, J., et al., 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.<sup>注2)</sup>

注1) 要望書 15 頁の英国産科婦人科学会 グリーントップガイドライン 月経前症候群管理の引用文献[7]は、本来の引用文献ではなかったため、改めて企業見解参考文献として追記した。

注2) 論文タイトル及び書誌事項に誤記がみられた。