

# 子宮内膜症に伴う疼痛および月経困難症患者における ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠の 安全性および有効性の検討

山本茂朋<sup>1)</sup> 後藤典光<sup>1)</sup>  
砂谷敏行<sup>2)</sup> 平野和史<sup>3)</sup>

## 要約

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠（ヤーズフレックス® 配合錠：以下、「本剤」）は、ドロスピレノン 3 mg とエチニルエストラジオール ベータデクス 0.020 mg を含有し、わが国では 2016 年 12 月に「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」および「月経困難症」を効能・効果として承認された。発売と同時に使用成績調査が開始され、国内 113 施設において登録された症例 716 例のうち、652 例を安全性および有効性の解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 652 例のうち副作用が認められた症例は 125 例（19.17%）で、5 例以上認められた副作用の発現割合は、月経中間期出血 55 例（8.44%）、悪心 14 例（2.15%）、頭痛 12 例（1.84%）、月経困難症 5 例（0.77%）であった。重篤な副作用は、深部静脈血栓症、肺塞栓症、四肢痛、末梢腫脹、薬物性肝障害および血栓症が各 1 例認められ（深部静脈血栓症および肺塞栓症、四肢痛および末梢腫脹はそれぞれ同一症例）、血栓症（転帰不明）を除く各事象の転帰は軽快または回復であり、死亡に至った

事象はなかった。

月経困難症に対して本剤が投与された 353 例の月経困難症スコアは、本剤投与開始前 2.0（1.0–4.0）（中央値[第 1 四分位–第 3 四分位]）、投与後 6 ヶ月 0.0（0.0–1.0）、投与後 12 ヶ月 1.0（0.0–1.0）、投与後 24 ヶ月 0.0（0.0–0.0）であった。

子宮内膜症に対して本剤が投与された 299 例の「出血期間中もしくは出血期間以外で、最も強く感じた骨盤痛」の Numeric Rating Scale スコアは、本剤投与開始前 5.0（2.0–8.0）、投与後 6 ヶ月 1.0（0.0–3.0）、投与後 12 ヶ月 1.0（0.0–3.5）、投与後 24 ヶ月 0.5（0.0–2.0）であった。

月経困難症および子宮内膜症症例における本剤の使用実態下における安全性・有効性を調査した。本調査では安全性・有効性に関する懸念事項は認められず、新たな安全確保措置は不要と考えられた。

## はじめに

子宮内膜症は、子宮内膜あるいはその類似組織が異所性に存在する場合と定義され<sup>1)</sup>、わが国での罹患率は、生殖年齢の 9.4%、約 260 万人

**Key words** : ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠, 使用成績調査, 子宮内膜症, 月経困難症

<sup>1)</sup> バイエル薬品株式会社メディカルアフェアーズ&ファーマコビジランス本部婦人科領域・エスタブリッシュプロダクツメディカルアフェアーズ <sup>2)</sup> バイエル薬品株式会社研究開発本部データサイエンス&アナリティクススタティスティクス&データインサイト <sup>3)</sup> バイエル薬品株式会社メディカルアフェアーズ&ファーマコビジランス本部ファーマコビジランスモニタリング&ガバナンス PMS

が有症状の子宮内膜症に罹患していると推定されている<sup>2)</sup>。系統的文献レビューによれば、慢性骨盤痛や月経困難症を有する思春期女性に腹腔鏡検査を行うと62%に子宮内膜症が認められ、特に治療抵抗性の慢性骨盤痛を有する思春期女性では75%、月経困難症を有する思春期女性においては70%に子宮内膜症が認められたとも報告されている<sup>3)</sup>。これにより米国産婦人科学会では、明らかな子宮内膜症の所見がみられなくても子宮内膜症が疑われるときは、鎮痛剤による対症療法だけでなく、診断的治療として低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬(OC/LEP)での治療開始を推奨している<sup>4)</sup>。子宮内膜症の症状は、月経時の下腹部痛や腰痛などの月経痛と不妊があげられる。確定診断された子宮内膜症患者を対象とした日本子宮内膜症協会の調査では、月経痛は88%にみられ、月経時以外の下腹部痛、腰痛、性交痛、排便痛といった疼痛症状の頻度が高いことが示されている<sup>5)</sup>。近年、子宮内膜症が女性の生活の質(QOL)に影響を及ぼすことが報告されている。Verketら<sup>6)</sup>は、QOL評価の包括的尺度であるshort form-36(SF-36)を用いて子宮内膜症患者と一般女性および46歳未満のリウマチ関節炎女性のQOLを報告している。それによると子宮内膜症患者は一般女性のみならずリウマチ関節炎女性よりもQOLが低下していた。子宮内膜症は、疼痛や妊孕性の低下だけでなく著しくQOLの低下を招き、社会的影響や経済的損失も少なくない。

一方、月経困難症は「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義され<sup>7)</sup>、月経の開始に伴って下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛みなどのいわゆる月経痛を主とする局所症状を呈する。また、嘔気、頭痛、めまい、不眠、不安/いらいら感、下痢、憂鬱などの症状を訴えることもある<sup>8)</sup>。約2万人の日本人女性を対象に行われた月経随伴症状に関する調査では、月経があると回答した19,254人中、74.0%の女性が月経随伴症状で苦しんでおり、17.2%の女性が最近3ヵ月以内に仕事、学業、家事における

労働への影響があったと回答した。これをもとに日本全国の女性への月経随伴症状による経済的負担は、年間およそ6830億円に上ると推計している<sup>9)</sup>。9歳から18歳の思春期女性2000名を対象としたトルコ共和国の横断的研究では、月経困難症を有する女性では有意に学校欠席が多く、痛みの程度が高いほど、有意に学校での成功度合が低いことが報告されており<sup>10)</sup>、月経随伴症状が女性の家事・労働・学業に及ぼす影響は大きいことが示されている。

子宮内膜症に伴う疼痛および月経困難症の薬物療法は、「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020」および「OC・LEPガイドライン2020年度版」においてOC/LEPが第一選択薬の一つとして位置づけられている<sup>11,12)</sup>。OC/LEPの一般的な処方である「28日周期処方」は、休薬により月1回の周期的な消退出血が認められる。ところが、子宮内膜症および月経困難症の主な自覚症状である疼痛の程度は、月経時あるいは消退出血時に高いことが知られている。これを軽減するためより長期間の連続投与が可能なOC/LEPの開発が進められてきた。改訂されたOC・LEPガイドライン2020年度版では、周期投与と連続投与の比較では、安全性は同等で、連続投与で休薬期間に頭痛や気分変動が起こりにくく、出血日数が少ないとしている。また、連続投与は周期投与よりも月経困難症における月経痛を有意に軽減し、子宮内膜症に伴う月経痛・月経時以外の骨盤痛・排便痛・性交痛を軽減するとし、月経困難症および子宮内膜症に伴う疼痛の治療には連続投与を推奨している<sup>12)</sup>。

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠(ヤーズフレックス®配合錠、以下、「本剤」)は、わが国において初めて連続投与が可能なOC・LEPとして開発が行われ、本剤承認時の国内第Ⅲ相臨床試験<sup>13,14)</sup>において、最長120日まで連続投与により休薬による消退出血の頻度を低減し、出血発現時には休薬期間を設けることで出血/点状出血の管理を容易にし、その頻度を低減できることが示され、2016年12月に「子

宮内膜症に伴う疼痛の改善」および「月経困難症」を効能・効果として承認された。

今回、われわれは、本剤の使用実態下における既知の副作用にかかわる発生頻度や発生傾向の確認、重篤な副作用およびそれらの発生に関連すると疑われる事象の確認、未知の副作用の把握、実臨床下における出血状況の確認および実臨床下での有効性を評価することを目的に実施された使用成績調査（以下、「本調査」）の集計および評価結果を報告する。

## I 対象と方法

本調査は、「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条の4第3項（再審査）の規定、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年12月20日付厚生労働省告示第171号）」および「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて（平成17年10月27日付薬食審査発第1027001号）」等に基づき実施した（ClinicalTrials.gov Identifier：NCT03126747）。

### 1 対象

本剤を投与された子宮内膜症もしくは月経困難症患者とし、中央登録方式で調査を実施した。

### 2 調査期間

2017年4月から2021年10月まで調査が実施された。標準観察期間は、本剤投与開始後6ヵ月間とし、このうち本剤を継続投与する場合は可能なかぎり最長2年間とした。

### 3 調査項目

#### 1) 患者背景

身長、体重、生年月または年齢、喫煙習慣、前治療薬（他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤）服用歴（有無、ありの場合は薬剤名と最終服用日、本剤への切替の理由）、本剤の投与目的（診断名）、子宮内膜症に対する子宮・卵巣検査所見（本剤投与開始前6ヵ月以内の検査結果）、妊娠歴、分娩歴、飲酒の習慣、家族歴（血栓症、乳癌、子宮内膜癌、子宮頸癌）、既往歴、合併症、過敏性素因を調査した。

#### 2) 安全性評価項目

本剤投与中または投与終了後に発現した有害事象（臨床検査値異常を含む）を収集し、因果関係なしと判定された症例以外すべてを副作用症例として取り扱った。副作用の種類は、ICH国際医薬用語集日本語版MedDRA/J ver. 24.0を用いて集計した。

また、患者日誌を用いて、出血した日数・出血の程度の情報を収集した。出血の程度は、1. 多い：通常の月経よりも出血量が多い、2. 普通：通常の月経と同程度の出血量、3. 少ない：通常の月経よりも出血量は少ないが、生理用品を必要とする程度、4. わずかにあり：通常の月経よりも出血量が少なく生理用品（おりものシートは除く）を必要としない程度の4段階で患者日誌に患者自身が記録した。患者日誌より得られた出血の程度について、多い：高度、普通：普通、少ない：軽度、わずかにあり：点状出血、未記入：出血なしと分類した。この患者日誌から得られた情報をもとに、(1) 出血量別出血日数、(2) 前治療薬の有無別の出血日数、(3) cycle length（本剤連続投与期間+休薬期間を1 cycleとした）を評価した。

#### 3) 有効性評価項目

患者日誌を用いて、月経困難症スコア・月経痛の日数・骨盤痛および子宮内膜症に伴う疼痛・鎮痛剤の服用日数の評価を行った。

(1) 月経困難症スコアおよび月経痛の日数：月経困難症スコアは、月経困難症の程度（月経期間もしく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、なし：0点、仕事〔学業・家事〕に若干の支障あり：1点、横になって休息したくなるほど仕事〔学業・家事〕への支障をきたす：2点、1日以上寝込み、仕事〔学業・家事〕ができない：3点）と、月経期間中の鎮痛剤の使用（なし：0点、直前〔あるいは現在〕の月経期間中に、鎮痛剤を1日使用した：1点、直前〔あるいは現在〕の月経期間中に、鎮痛剤を2日使用した：2点、直前〔あるいは現在〕の月経期間中に、鎮痛剤を3日以上使用した：3点）を点数化し合計した。月

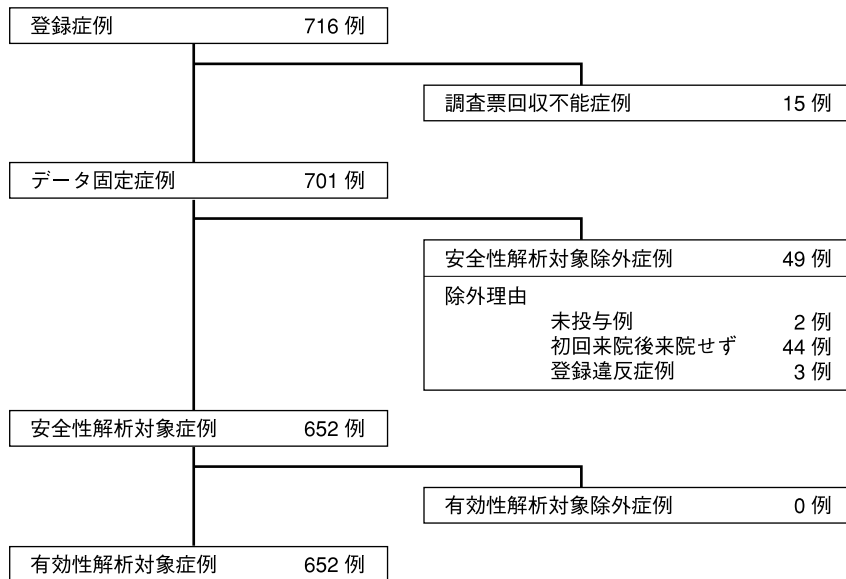


図1 症例構成図

経痛の日数は、調査期間中に患者日誌に記録した。

(2) 骨盤痛および子宮内膜症に伴う疼痛：痛みの評価は、Numeric Rating Scale (NRS) を用いた。NRS は、痛みなしを「0」、最高の痛みを「10」とする 11 段階の尺度であり、直近の 1 ヶ月において最も強く感じた出血期間中（月経時）、出血期間以外、性交時、排便時のおのおの骨盤痛の程度を、評価、記録した。

(3) 鎮痛剤の服用日数：鎮痛剤の使用があった日は患者日誌に記録し、服用日数について評価を行った。

#### 4 統計解析

本調査は実施診療に伴う使用成績調査のため記述統計とし、得られたデータは平均値±標準偏差または中央値（第 1 四分位－第 3 四分位）で表記した。

## II 結 果

国内 113 施設において登録された症例 716 例のうち、調査票が回収不能であった 15 例を除いた 701 例がデータ固定された。このうち安全性解析対象除外症例 49 例（未投与例 2 例、初回来

院後來院せず 44 例、登録違反症例 3 例）を除いた 652 例を安全性および有効性の解析対象症例とした（図 1）。

年齢  $29.9 \pm 7.4$  歳、20 歳未満の症例 37 例（5.67%）、40 歳以上 50 歳未満の症例 73 例（11.20%）、最高年齢は 51 歳であった。本剤の投与目的（診断名）は子宮内膜症に伴う疼痛の改善 299 例（45.86%）、月経困難症 353 例（54.14%）で、うち機能性月経困難症 307 例（47.09%）、器質性月経困難症 38 例（5.83%）であった。BMI (body mass index) は  $20.62 \pm 2.79$   $\text{kg}/\text{m}^2$  であり、BMI が  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$  以上  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  未満および  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  以上の肥満症例は、それぞれ 30 例（4.60%）および 6 例（0.92%）であった。前治療薬（他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤）ありが 319 例（48.93%）であった（表 1）。

本剤の投与継続率は、投与開始後 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月時点でおのおの 80.46%、67.69%、53.08% であった（図 2）。データ固定時に安全性解析対象症例 652 例中 366 例（56.13%）が投与継続中であり、286 例（43.87%）が投与終了であった。投与終了の理由は、途中

表 1 患者背景

項目		安全性解析 対象症例数 (%)	項目		安全性解析 対象症例数 (%)
全体		652	全体		652
年齢 (歳)	平均 (mean±SD)	29.9±7.4	前治療薬 (他の卵胞 ホルモン 製剤/黄体 ホルモン 製剤)	なし	333 (51.07)
	20 未満	37 (5.67)		あり	319 (48.93)
	20 以上 30 未満	307 (47.09)		薬剤名	
	30 以上 40 未満	233 (35.74)		EE/DRSP	204 (31.29)
	40 以上 50 未満	73 (11.20)		EE/NET LD	13 (1.99)
	50 以上	1 (0.15)		EE/NET ULD	32 (4.91)
	不明	1 (0.15)		ジェノゲスト	3 (0.46)
診断名	子宮内膜症に伴う 疼痛の改善	299 (45.86)	妊娠歴	なし	445 (68.25)
	月経困難症	353 (54.14)		あり	195 (29.91)
	機能性月経困難症	307 (47.09)		不明	12 (1.84)
	器質性月経困難症	38 (5.83)	分娩歴	なし	474 (72.70)
	子宮内膜症	22 (3.37)		あり	167 (25.61)
	子宮筋腫	14 (2.15)		不明	11 (1.69)
	子宮腺筋症	6 (0.92)	家族歴	なし	448 (68.71)
	その他	2 (0.31)		あり	48 (7.36)
	不明	8 (1.23)		血栓症	4 (0.61)
	不明	0 —		乳癌	5 (0.77)
		子宮内膜癌		0 —	
		子宮頸癌		0 —	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均 (mean±SD)	20.62±2.79	その他	40 (6.13)	
	18.5 未満	125 (19.17)	不明	156 (23.93)	
	18.5 以上 25 未満	430 (65.95)	合併症	なし	399 (61.20)
	25 以上 30 未満	30 (4.60)		あり	213 (32.67)
	30 以上	6 (0.92)		月経前症候群	58 (8.90)
不明	61 (9.36)	月経前気分障害		19 (2.91)	
		尋常性ざ瘡		9 (1.38)	
喫煙習慣	喫煙習慣なし	580 (88.96)	アトピー性皮膚炎	7 (1.07)	
	過去に喫煙習慣あり	17 (2.61)	喘息	8 (1.23)	
	現在喫煙習慣あり	48 (7.36)	うつ病	6 (0.92)	
	≥35 歳, ≥15 本/日	0 —	貧血	20 (3.07)	
	≥35 歳, <15 本/日	15 (2.30)	季節性アレルギー	25 (3.83)	
	<35 歳, ≥15 本/日	2 (0.31)	子宮頸部上皮異形成	9 (1.38)	
	<35 歳, <15 本/日	31 (4.75)	高血圧	3 (0.46)	
	不明	7 (1.07)	高カリウム血症	0 —	
			その他	111 (17.02)	
		不明	40 (6.13)		

EE/DRSP：ドロスピレノン・エチニルエストラジオール配合錠，EE/NET：ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠



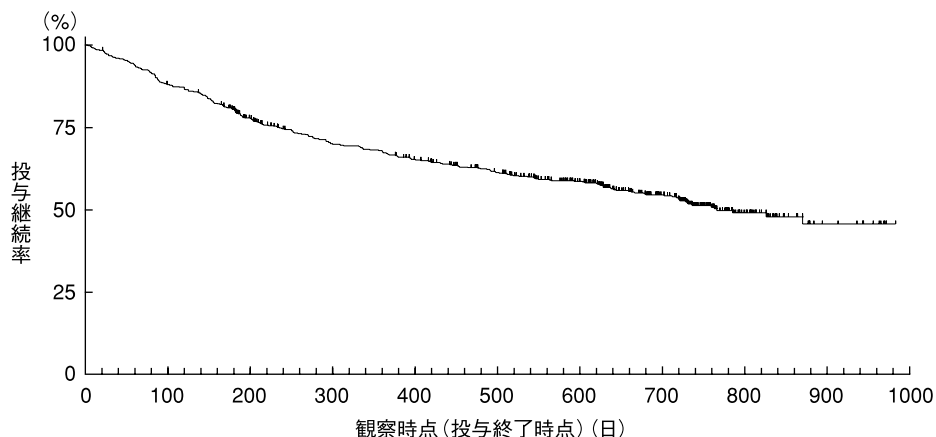


図2 投与継続症例割合の経時推移

から来院せずが133例 (20.40%), 有害事象の発現が58例 (8.90%), 効果不十分が18例 (2.76%), 軽快/回復が6例 (0.92%), その他が79例 (12.12%)であった。

### 1 安全性評価項目

#### 1) 副作用・感染症の発現状況

安全性解析対象症例652例のうち副作用が認められた症例は125例 (19.17%)で、5例以上認められた副作用の発現割合は、月経中間期出血55例 (8.44%), 悪心14例 (2.15%), 頭痛12例 (1.84%), 月経困難症5例 (0.77%)であった (表2)。

重篤な副作用は、深部静脈血栓症、肺塞栓症、四肢痛、末梢腫脹、薬物性肝障害および血栓症が各1例認められ (深部静脈血栓症および肺塞栓症、四肢痛および末梢腫脹はそれぞれ同一症例)、血栓症 (転帰不明)を除く各事象の転帰は軽快または回復であり、死亡に至った事象はなかった。承認時の臨床試験で認められず、本調査で新たに2例以上認められた副作用は、月経困難症5例、骨盤痛4例、下腹部痛、外陰部腫カンジダ症および閃輝暗点各3例、うつ病、異常感、子宮内膜症、消退出血、前兆を伴う片頭痛、体重増加、腹痛および腔分泌物各2例であり、いずれも非重篤であった。

重要な潜在的リスクの「器質性疾患の増悪」は4例収集され、担当医より有害事象と判断さ

れなかった症例が1例、本剤との関連なしと判断された症例が2例 (報告事象名: 右卵巣子宮内膜症増大, 子宮筋腫の増悪, いずれも非重篤)、本剤との関連ありと判断された症例が1例 (報告事象名: 右卵巣子宮内膜症性のう胞, 非重篤)であった。その他の重要な潜在的リスクの「乳癌」, 「良性および悪性の肝腫瘍」, 「子宮頸癌」および「高カリウム血症」は収集されなかった。

#### 2) 出血量別出血日数

患者日誌により収集できた本剤投与と患者における出血日数を図3に示す。1ヵ月あたりの平均出血日数は、本剤投与開始前 $5.0 \pm 3.8$ , 投与後1ヵ月 $5.5 \pm 7.4$ , 投与後3ヵ月 $3.9 \pm 5.4$ , 投与後6ヵ月 $3.3 \pm 4.7$ , 投与後12ヵ月 $2.1 \pm 4.2$ , 投与後24ヵ月 $1.7 \pm 3.4$ であった。

出血量が「多い」「普通」「少ない」と患者日誌に記入された平均出血日数は、本剤投与開始前に比し投与1ヵ月以降減少し、投与後6ヵ月、12ヵ月、24ヵ月ではおのおの $0.2/0.7/1.2$ ,  $0.1/0.4/0.8$ ,  $0.1/0.4/0.6$ であった。一方、出血量「わずかにあり」は、本剤投与開始前1.1, 投与後1ヵ月2.3, 投与後2ヵ月1.9と投与開始直後に一過性の増加はみられたが、投与後6ヵ月以降は投与前と同程度かそれ以下の日数で推移した。

表2 副作用・感染症の発現状況

	製造販売後調査等の状況		副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
安全性解析対象症例数	652		胃腸障害	24	(3.68%)	
副作用等の発現症例数	125		上腹部痛	2	(0.31%)	
副作用等の発現割合	19.17%		便秘	3	(0.46%)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)		下痢	3	(0.46%)	
			悪心	14	(2.15%)	
			嘔吐	2	(0.31%)	
感染症および寄生虫症	6	(0.92%)	肝胆道系障害	1	(0.15%)	
膀胱炎	1	(0.15%)	薬物性肝障害	1	(0.15%)	
陰部ヘルペス	1	(0.15%)				
外陰部膣カンジダ症	3	(0.46%)	皮膚および皮下組織障害	4	(0.61%)	
細菌性外陰膣炎	1	(0.15%)	皮膚乾燥	1	(0.15%)	
血液およびリンパ系障害	1	(0.15%)	湿疹	1	(0.15%)	
貧血	1	(0.15%)	発疹	1	(0.15%)	
			蕁麻疹	1	(0.15%)	
代謝および栄養障害	1	(0.15%)	筋骨格系および結合組織障害	6	(0.92%)	
高脂血症	1	(0.15%)	背部痛	1	(0.15%)	
精神障害	5	(0.77%)	四肢痛	4	(0.61%)	
うつ病	2	(0.31%)	筋骨格硬直	1	(0.15%)	
易刺激性	1	(0.15%)				
リビドー減退	1	(0.15%)	生殖系および乳房障害	68	(10.43%)	
無為	1	(0.15%)	乳房痛	1	(0.15%)	
感情不安定	1	(0.15%)	月経困難症	5	(0.77%)	
神経系障害	19	(2.91%)	性交困難	1	(0.15%)	
浮動性めまい	3	(0.46%)	子宮内膜症	2	(0.31%)	
頭痛	12	(1.84%)	月経中間期出血	55	(8.44%)	
片頭痛	3	(0.46%)	骨盤痛	4	(0.61%)	
前兆を伴う片頭痛	2	(0.31%)	月経前症候群	1	(0.15%)	
傾眠	1	(0.15%)	陰部そう痒感	1	(0.15%)	
前兆を伴わない片頭痛	1	(0.15%)	膣分泌物	2	(0.31%)	
眼障害	4	(0.61%)	消退出血	2	(0.31%)	
眼瞼浮腫	1	(0.15%)	乳房不快感	4	(0.61%)	
閃輝暗点	3	(0.46%)	性器出血	1	(0.15%)	
耳および迷路障害	1	(0.15%)	一般・全身障害および投与部位の状態	8	(0.61%)	
耳鳴	1	(0.15%)	異常感	2	(0.31%)	
血管障害	4	(0.61%)	倦怠感	2	(0.31%)	
高血圧	1	(0.15%)	浮腫	1	(0.15%)	
血栓症	1	(0.15%)	発熱	2	(0.31%)	
深部静脈血栓症	1	(0.15%)	末梢腫脹	1	(0.15%)	
ほてり	1	(0.15%)	臨床検査	9	(1.38%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.31%)	フィブリンDダイマー増加	2	(0.31%)	
呼吸困難	1	(0.15%)	肝機能検査異常	1	(0.15%)	
肺塞栓症	1	(0.15%)	プロトロンビン時間短縮	1	(0.15%)	
胃腸障害	24	(3.68%)	子宮頸部スミア異常	1	(0.15%)	
腹痛	2	(0.31%)	体重増加	2	(0.31%)	
下腹部痛	3	(0.46%)	血中アルカリホスファターゼ減少	1	(0.15%)	
			肝酵素上昇	1	(0.15%)	

MedDRA/J version (24.0)

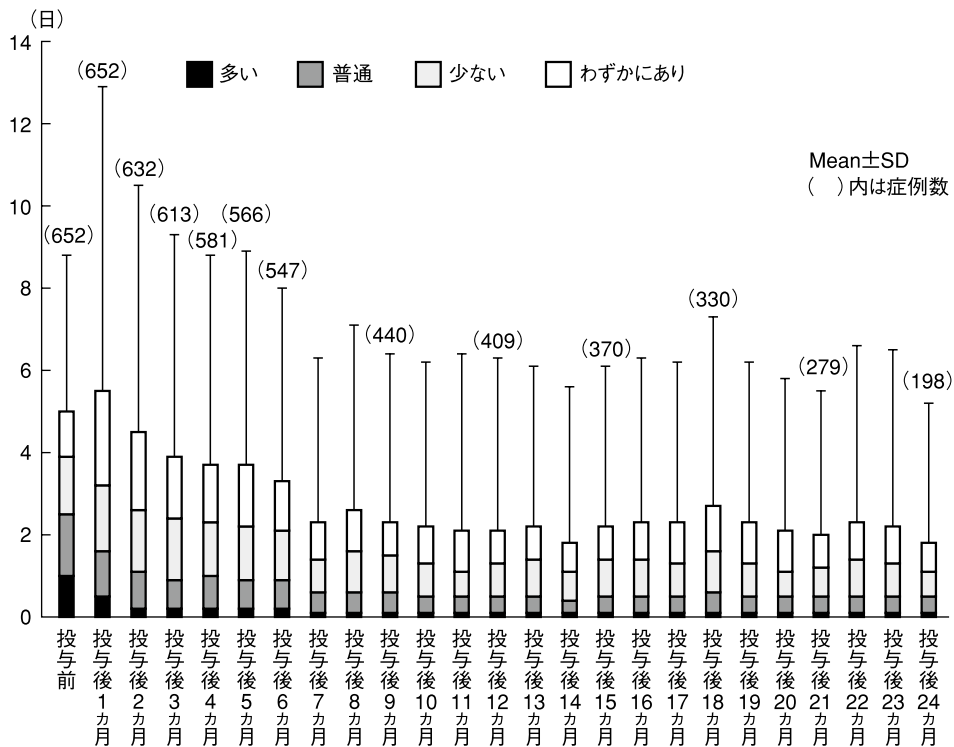


図3 出血量別出血日数

3) 他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤による前治療の有無別の出血日数

前治療薬の有無別の平均出血日数（出血および点状出血）を図4に示す。月経困難症症例、子宮内膜症症例ともに本剤と同様の作用機序の前治療薬からの切替えにもかかわらず、投与後に出血日数の減少が観察された。前治療薬のない新規の症例では、投与後に一過性の出血日数の増加が対象疾患を問わず観察されたが、その後徐々に出血日数は減少した。

4) cycle length

cycle length (日)の中央値は、前治療薬なしは第1 cycle 48.0 (34.0—116.0), 第5 cycle 56.5 (32.5—124.0), および前治療薬ありは第1 cycle 60.0 (38.0—116.0), 第5 cycle 64.0 (39.0—123.5)であった(図5)。

5) 特定の背景を有する患者

小児：安全性解析対象症例 652 例のうち、15 歳未満の小児は 3 例であり、いずれも月経困難

症患者であった。副作用は 1 例で認められ、湿疹および眼瞼浮腫が各 1 件であった。いずれも非重篤で転帰は回復であった。

高齢者：安全性解析対象症例 652 例のうち、高齢者（65 歳以上）はいなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例 652 例のうち、妊産婦はいなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例 652 例のうち、腎機能障害を有する患者は 2 例であった。2 例ともに月経困難症患者で、1 例は、合併症として IgA 腎症を有しており、プレドニゾロン、カンデサルタンシレキセチル、アルファカルシドール、ファモチジンおよびアスピリンを併用していた。有害事象は認められなかった。もう 1 例は、既往歴、合併症としてネフローゼ症候群を有しており、本剤投与開始 152 日後に高血圧（非重篤）が発現し、本剤の投与は一時中止、その後再開された。発現から 197 日目の時点で転帰は回復であり、担当医は



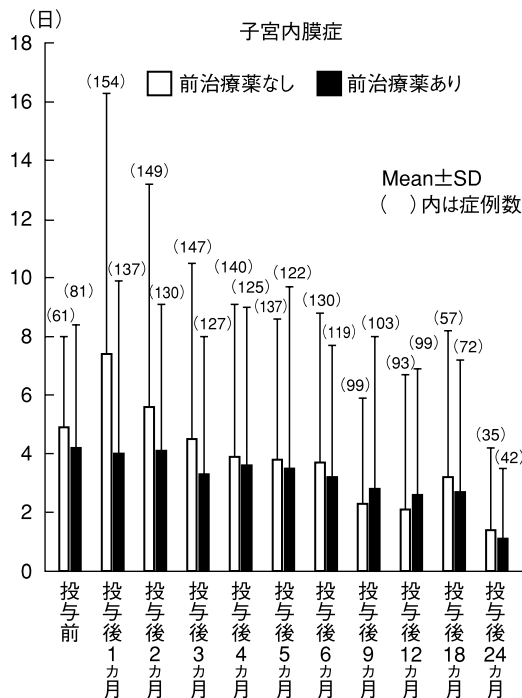
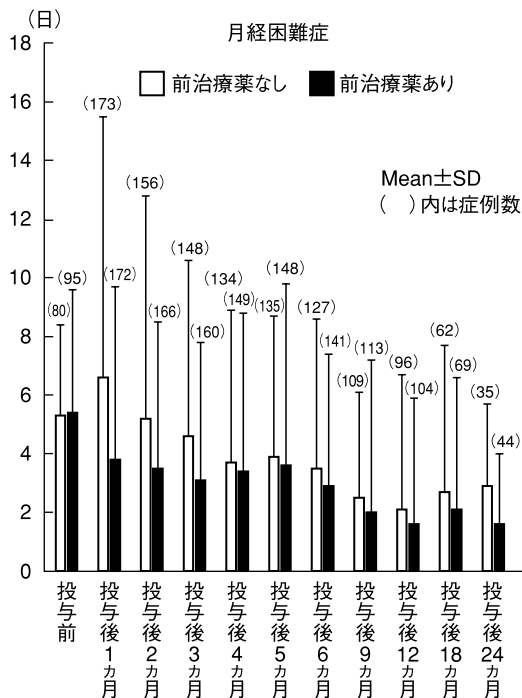


図4 他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤の前治療薬有無別の出血日数（出血および点状出血）

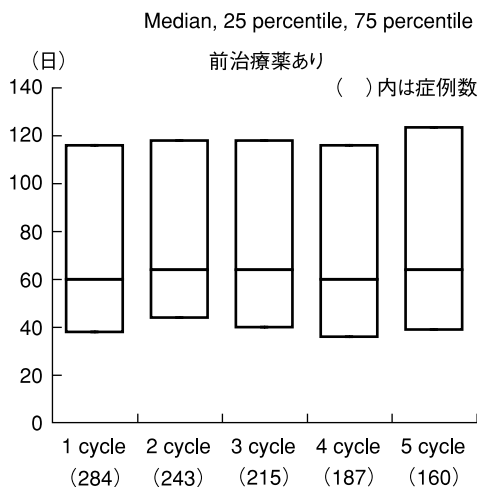
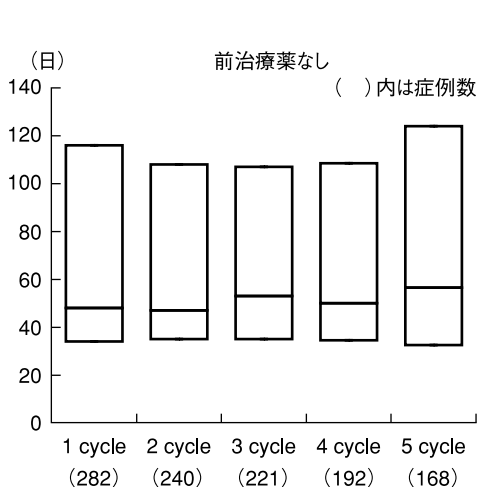


図5 他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤の前治療薬有無別の cycle length

本剤との因果関係はなしと報告したが、企業は否定できないと判断した。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例 652 例のうち、肝機能障害を有する患者は 2 例であった。2 例ともに子宮内膜症患者で、1 例

は合併症としてアルコール性肝障害を有していた。有害事象は本剤投与開始から 480 日後に腹痛（非重篤）が発現し、本剤は中止され、他剤に変更された。発現から 146 日目の時点で転帰は軽快であり、本剤との因果関係は否定されな

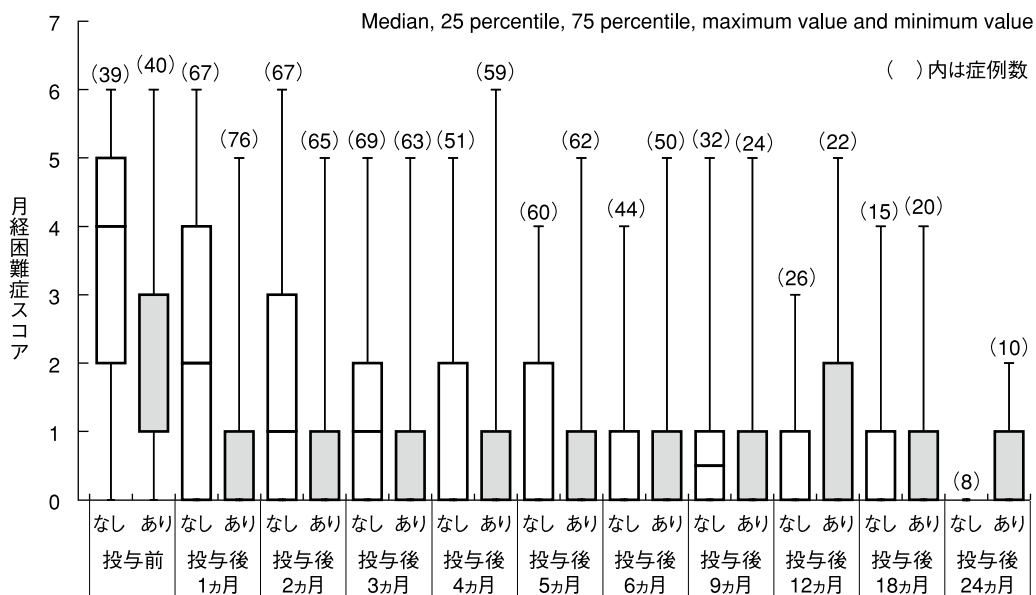


図6 月経困難症例における他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤の前治療薬有無別の月経困難症スコア推移

かった。もう1例は合併症として非アルコール性脂肪性肝炎を有しており、本剤投与開始179日後に薬物性肝障害(重篤)が発現し、本剤の投与は中止された。発現から88日目の時点で転帰は軽快であり、本剤との因果関係は否定されなかった。

## 2 有効性評価項目

### 1) 月経困難症スコア

有効性解析対象症例652例のうち、月経困難症に対して本剤が投与された353例の月経困難症スコアの中央値は、本剤投与開始前2.0(1.0-4.0)、投与後1ヵ月1.0(0.0-3.0)、投与後3ヵ月0.0(0.0-1.5)、投与後6ヵ月0.0(0.0-1.0)、投与後12ヵ月1.0(0.0-1.0)、投与後24ヵ月0.0(0.0-0.0)であった。

前治療薬の有無別の月経困難症スコアの推移を図6に示す。前治療薬なし(174例)の月経困難症スコア中央値は、本剤投与開始前4.0(2.0-5.0)、投与後1ヵ月2.0(0.0-4.0)、投与後3ヵ月1.0(0.0-2.0)に減少し、投与後4ヵ月以降は50%以上の患者の月経困難症スコアは投与後9ヵ月を除き0で推移した。前治療薬

あり(179例)の月経困難症スコアは、投与後1ヵ月で50%以上の患者のスコアが0になり、24ヵ月後までそのまま推移した。

### 2) 月経痛の日数

月経困難症に対して本剤が投与された353例の1ヵ月あたりの月経痛の平均日数は、本剤投与開始前 $2.3 \pm 2.9$ 、投与後1ヵ月 $1.2 \pm 2.4$ 、投与後3ヵ月 $0.7 \pm 1.7$ 、投与後6ヵ月 $0.6 \pm 1.6$ 、投与後12ヵ月 $0.3 \pm 0.9$ 、投与後24ヵ月 $0.2 \pm 0.6$ であった。

前治療薬の有無別の1ヵ月あたりの月経痛の平均日数の推移を図7に示す。前治療薬なし(174例)の月経痛の日数は、本剤投与開始前 $2.7 \pm 2.1$ から投与後1ヵ月 $1.8 \pm 2.6$ 、投与後3ヵ月 $0.9 \pm 1.8$ に減少し、投与後4ヵ月以降は前治療薬ありと同様の月経痛の日数を示した。前治療薬あり(179例)の1ヵ月あたりの月経痛の日数は、本剤投与開始前 $2.0 \pm 3.5$ から投与後1ヵ月 $0.7 \pm 2.0$ へ半減し、投与後5ヵ月以降は0.4以下で推移した。

### 3) 骨盤痛および子宮内膜症に伴う疼痛

有効性解析対象症例652例のうち、子宮内膜

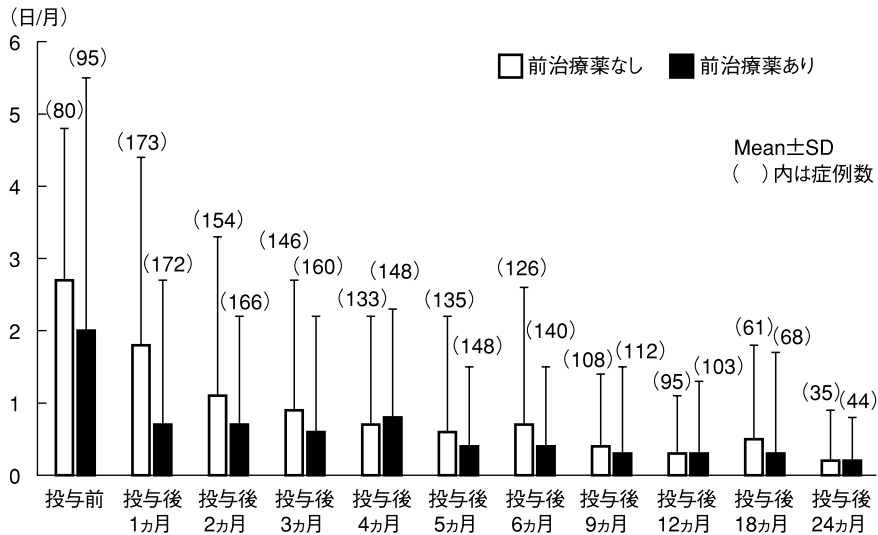


図7 月経困難症例における他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤の前治療薬の有無別の月経痛日数の推移

症に伴う疼痛に対して本剤が投与された299例の骨盤痛および子宮内膜症に伴う疼痛をNRSにより評価した。

「出血期間中もしくは出血期間以外で、最も強く感じた骨盤痛」のNRSスコアは、本剤投与開始前5.0 (2.0—8.0), 投与後1ヵ月3.0 (0.0—7.0), 投与後3ヵ月1.0 (0.0—4.0), 投与後6ヵ月1.0 (0.0—3.0), 投与後12ヵ月1.0 (0.0—3.5), 投与後24ヵ月0.5 (0.0—2.0)であった。前治療薬の有無別の「出血期間中もしくは出血期間以外で、最も強く感じた骨盤痛」のNRSスコアの推移を図8に示す。前治療薬なし (159例) のNRSスコアは、本剤投与開始前6.5 (4.5—8.0)であったが、投与後3ヵ月には2.0 (0.0—4.0)に低下し、その効果は投与後24ヵ月まで維持された。前治療薬あり (140例) のNRSスコアは、本剤投与開始前4.0 (1.0—7.0)から投与後1ヵ月2.0 (0.0—4.5), 投与後3ヵ月時点0.0 (0.0—3.0)と速やかに低下し、その効果は投与後24ヵ月まで維持された。

「出血期間中、最も強く感じた骨盤痛」および「出血期間以外で、最も強く感じた骨盤痛」のNRSスコアの推移を図9に示す。「出血期間中、

最も強く感じた骨盤痛」のNRSスコアは、本剤投与開始前6.0 (2.0—8.0), 投与後1ヵ月3.0 (1.0—7.0), 投与後3ヵ月2.0 (0.0—4.0)と低下し、その後NRSスコアの中央値は0.5から2.0の範囲で投与後24ヵ月まで推移した。「出血期間以外で、最も強く感じた骨盤痛」のNRSスコアは、本剤投与開始前1.0 (0.0—4.0), 投与後1ヵ月1.0 (0.0—3.0)で、投与後3ヵ月以降のNRSスコアの中央値は0.0で推移した。

「この1ヵ月の間にあった性交で、性交中または性交後のいずれかに最も強く感じた骨盤痛」および「この1ヵ月の間にあった排便で排便中または排便後のいずれかに最も強く感じた骨盤痛」のNRSスコアの推移を図10に示す。投与後3ヵ月以降、おのおの骨盤痛のNRSスコア第3四分位数は、性交痛の投与後3ヵ月、9ヵ月のNRSスコアを除き0.0で推移した。

#### 4) 鎮痛剤の服用日数

有効性解析対象症例652例において、月経困難症、子宮内膜症に対して本剤が投与されたおのおの353, 299例の1ヵ月ごとの鎮痛剤服用日数の推移を図11に示す。いずれの疾患においても本剤投与開始前の1ヵ月間で平均1.4日の

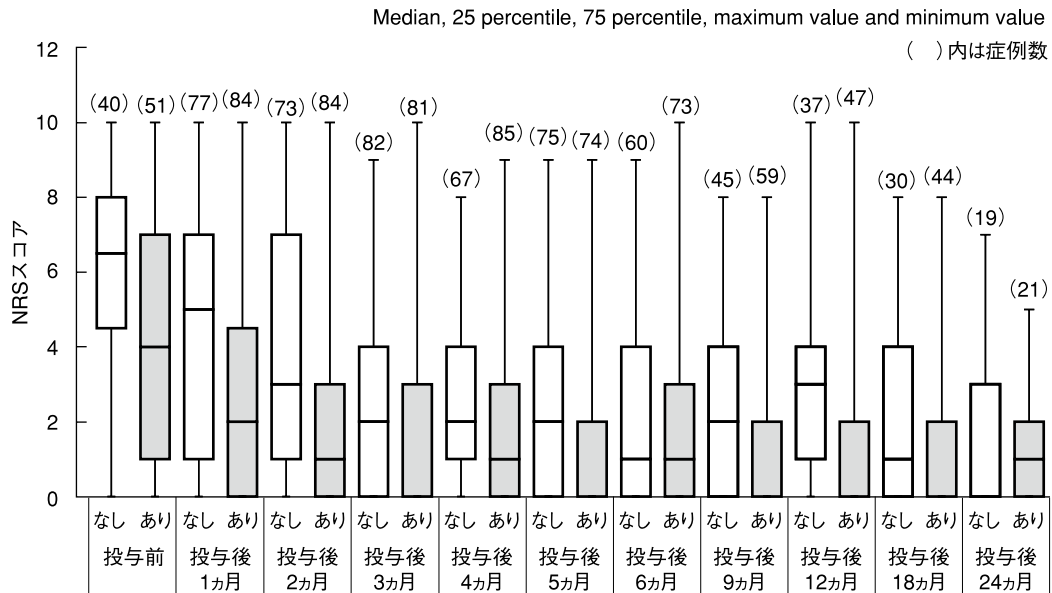


図 8 子宮内膜症例における NRS スコア（出血期間中もしくは出血期間以外で最も強く感じた骨盤痛）の前治療薬有無別の推移

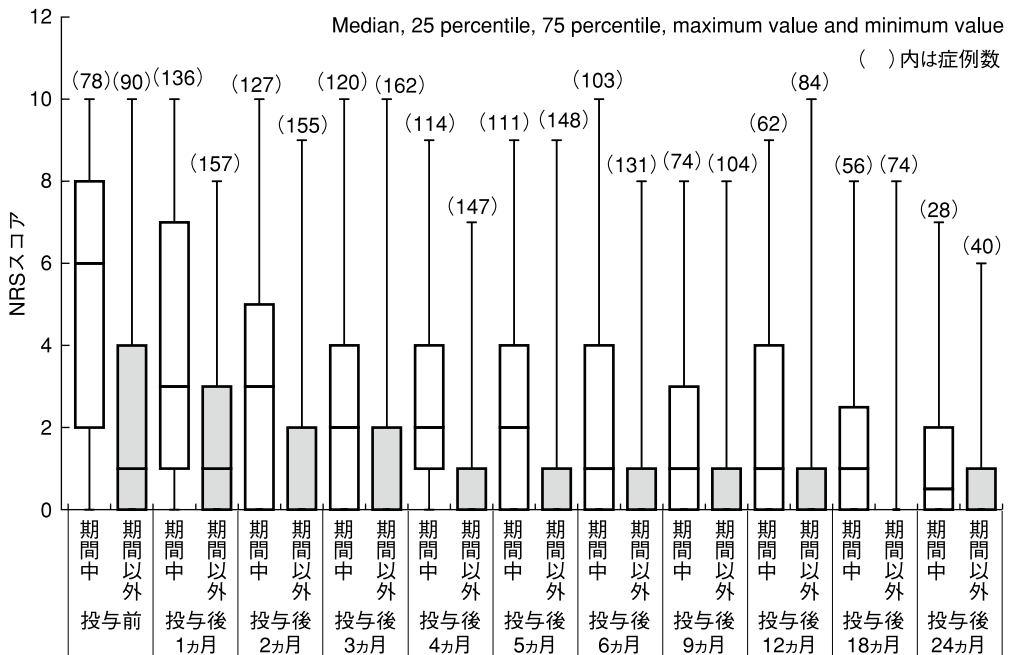


図 9 子宮内膜症例における NRS スコア（出血期間中、最も強く感じた骨盤痛および出血期間以外で最も強く感じた骨盤痛）の推移

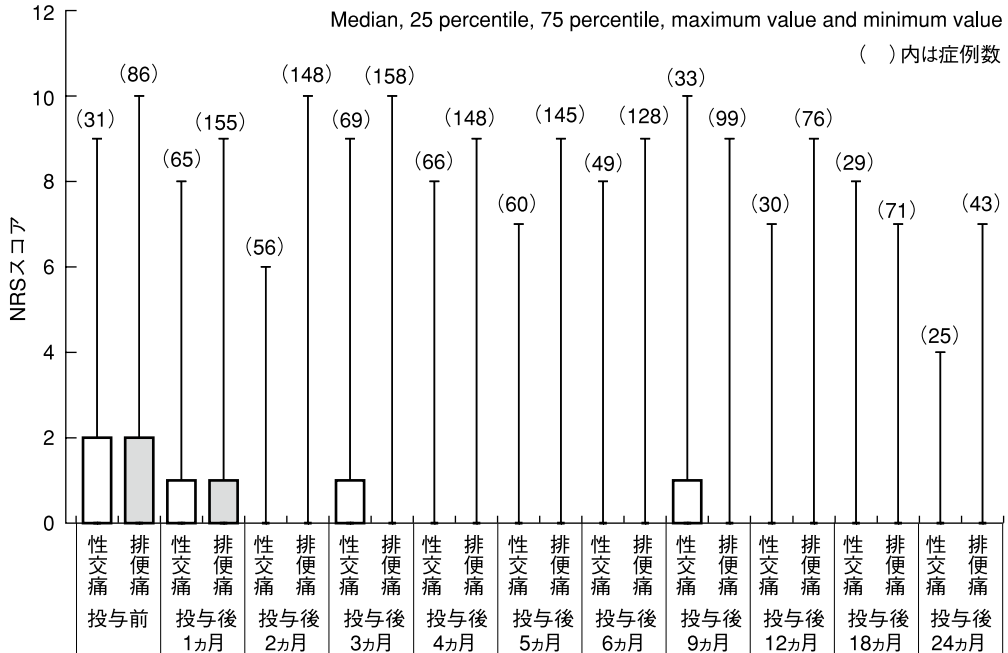


図 10 子宮内膜症例における NRS スコア (この 1 ヶ月の間にあった性交で、性交中または性交後のいずれかに最も強く感じた骨盤痛、およびこの 1 ヶ月の間にあった排便で排便中または排便後のいずれかに最も強く感じた骨盤痛) の推移

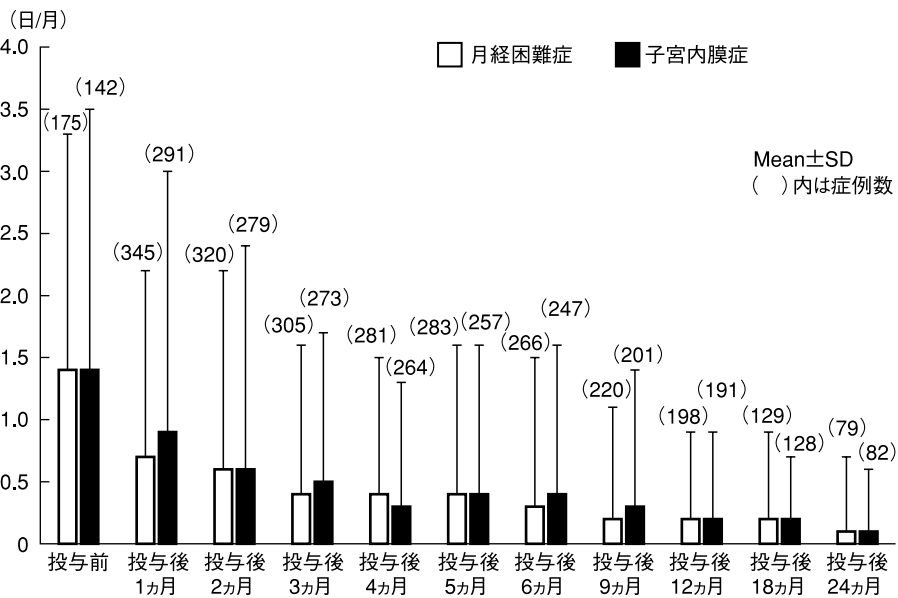


図 11 子宮内膜症、月経困難症例における鎮痛剤の服用日数の推移



鎮痛剤服用日があったが、投与後に鎮痛剤服用日数は減少し、投与後3ヵ月以降の平均鎮痛剤服用日数は0.5日以下で推移した。

### III 考 察

本調査には、2017年4月から2019年3月までの登録期間に716例が登録され、本剤投与開始後最長2年間の観察が行われた。調査票が回収不能であった15例を除いた701例がデータ固定され、安全性解析対象除外症例49例(未投与例2例、初回来院後来院せず44例、登録違反症例3例)を除いた652例が安全性および有効性の解析対象症例とされた。

本剤投与開始後6ヵ月、12ヵ月、24ヵ月の投与継続率はそれぞれ80.46%、67.69%、53.08%であった。月経痛により生活に支障があると感じている女性を対象にしたアンケート調査報告<sup>15)</sup>では、84.5%の女性が月経頻度を月1回より減少したいという意向を示しており、本剤の連続投与という投与方法が比較的高い投与継続率をもたらしたと示唆される結果であったが、周期投与との継続率を比較した研究実施が望まれる。

安全性解析対象症例652例のうち125例(19.17%)に副作用が認められたが、承認時の国内第Ⅲ相臨床試験<sup>13,14)</sup>における副作用発現割合66.76%(231/346例)と比べて高くなかった。本剤の医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとされている「血栓症」は2例(3件)収集された。2例とも原疾患は月経困難症であった。1例は、本剤投与開始621日後に深部静脈血栓症および肺塞栓症が発現した。本剤の投与は中止され、薬剤治療(リバーロキサバン)により発現から5日後に軽快した。担当医は、本剤以外の要因として合併症の抗リン脂質抗体症候群をあげ、本剤との因果関係はなしと報告したが、企業は否定できないと判断した。もう1例は、本剤投与開始547日後に血栓症が発現し、本剤の投与は中止された。その後の経過、転帰は不明であるが、担当医は、本剤以外の要因として帯状疱疹による不動、水分不

足が考えられると報告した。本剤承認時の国内第Ⅲ相臨床試験<sup>13,14)</sup>で認められた血栓症の発現割合は0.87%(3/346例)。深部静脈血栓症2例、肺塞栓症1例)であり、本調査における血栓症の発現割合0.46%(3/652例)。深部静脈血栓症、肺塞栓症、血栓症、各1例)は、承認時の臨床試験と比較して高いものでないと考えられた。重要な潜在的リスクとされている「器質性疾患の増悪」は4例収集され、本剤との関連ありと判断された症例は1例であった。当該症例は、原疾患が子宮内膜症で、右卵巣子宮内膜症性のう胞の最大径が本剤投与約3ヵ月後に増大(1.6cm→2.0cm)したことから、担当医は有害事象として「右卵巣子宮内膜症性のう胞」(非重篤、関連あり)と報告したが、特に処置なく軽快(1.2cm)した。本症例では他に細菌性外陰炎、消退出血が認められたが、いずれも重篤なものではなく薬剤治療もしくは本剤の休薬で軽快、回復した。その他の重要な潜在的リスクの「乳癌」、「良性および悪性の肝腫瘍」、「子宮頸癌」および「高カリウム血症」は収集されなかった。本調査において新たに追加の安全性対策措置を行うことを必要とする情報は得られず、本剤の忍容性は良好であることが示された。

出血量別出血日数は、多い(通常の間月よりも出血量が多い)および普通(通常の間月と同程度の出血量)は本剤の投与に伴い減少したが、わずかにあり(通常の間月よりも出血量が少なく生理用品[おりものシートは除く]を必要としない程度、点状出血)は、本剤投与開始後に一過性に増加した。OC/LEPは、服用者の約20%が不正出血を経験するが、不正出血は服用継続とともにしだいに減少することが多いとされている<sup>16,17)</sup>。本調査の結果もこれを反映しているものと思われた。前治療薬あり319例のうち薬剤名が不明(その他)の71例を除いた248例中245例が28日周期LEPで、うち204例が本剤と同成分・同用量の28日周期製剤であるドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠(ヤーズ配合錠<sup>®</sup>)であったにもかかわらず本剤に切替え後に出血日数は減少しており、連続投

与により服用者の負担が軽減することが示唆された。

本剤投与後初の cycle length は、前治療薬ありおよび前治療薬なしともに第1 cycle から第5 cycle へとわずかに延長した。いずれの第1 cycle length とも第3四分位値は100日を超えており、1/4以上の服用者は本剤服用開始直後の cycle から100日以上連続服用が可能であったことを示している。一方、第1四分位値は40日を下回っており、服用する女性によって、cycle length は大きく異なることが明らかになった。避妊を対象とした米国での臨床試験<sup>18)</sup>における cycle length は、全試験期間の cycle 集計で中央値72.0日、約20%の cycle は124日の最長 cycle に達したと報告しており、本調査でも類似した結果が得られた。

有効性解析対象症例652例のうち、月経困難症に対して本剤が投与された353例の月経困難症スコアおよび月経痛日数について評価した。2009年のコクランレビュー<sup>19)</sup>では、原発性月経困難症に対してOC/LEPを用いた無作為化割付試験のメタ解析で、OC/LEPはプラセボもしくは無治療群に比し疼痛改善効果が高いことが示されているが、本調査でも前治療薬なしの月経困難症スコアおよび月経痛日数が減少することが示された。さらに、他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤（主に28日周期LEP）からの切替えにおいても、月経困難症スコアおよび月経痛日数が減少することが示され、国内第Ⅲ相臨床試験<sup>14)</sup>の結果と同様の臨床的意義を示したものと考えられる。

子宮内膜症に伴う疼痛に対して本剤が投与された299例の種々の骨盤痛についてNRSスコアを用いて評価した。国内第Ⅲ相臨床試験<sup>13)</sup>において、本剤はプラセボに比し骨盤痛・性交痛・排便痛など種々の子宮内膜症に伴う疼痛を改善することが示されていたが、本調査でも同様に前治療薬なしで疼痛の改善が観察された。Vercelliniら<sup>20)</sup>は、子宮内膜症の術後に再発した月経困難症でOC/LEPの28日周期投与が無効であった症例について、OC/LEP連続投与への切替えて

疼痛が有意に改善したと報告している。本調査299例の検討でも、他の卵胞ホルモン製剤/黄体ホルモン製剤からの切替えにおいて、種々の疼痛の軽減が観察されており、Vercelliniらの報告が再確認された。

OC・LEPガイドライン2020年度版<sup>12)</sup>では、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験<sup>14)</sup>やVercelliniら<sup>20)</sup>の報告を引用し、連続投与は周期投与よりも月経困難症における月経痛を有意に軽減し、子宮内膜症に伴う月経痛・月経時以外の骨盤痛・排便痛・性交痛を軽減するとし、月経困難症および子宮内膜症に伴う疼痛の治療には連続投与を推奨しているが、本調査は日本人女性652例のリアルワールドデータにおいて、ガイドラインの推奨と矛盾しない臨床結果が示されたと考える。

## 結 論

月経困難症および子宮内膜症症例における本剤の使用実態下における安全性・有効性を調査した。本調査において安全性・有効性に関する懸念事項は認められず、新たな安全確保措置は不要と考えられた。

**【利益相反】** 本調査および論文作成はバイエル薬品株式会社が実施したものであり、著者の山本茂朋、後藤典光、砂谷敏行、平野和史はバイエル薬品株式会社の社員である。

**【謝 辞】** 本調査の実施にあたり、貴重なデータをご提供いただきました先生方に深く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 日本産科婦人科学会. 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 杏林舎; 2018. p.133.
- 2) 百枝幹雄. 子宮内膜症の疫学. 産科と婦人科 2005;72:294-301.
- 3) Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Hum Reprod Update 2013;19:570-82.
- 4) ACOG Committee Opinion No. 760. Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. Obstet Gynecol

- 2018;132:e249-58.
- 5) 日本産科婦人科学会. 子宮内膜症取扱い規約 第2部 診療編 第3版. 金原出版; 2021. p.2-3.
  - 6) Verket NJ, Uhlig T, Sandvik L, Andersen MH, Tanbo TG, Qvigstad E. Health-related quality of life in women with endometriosis, compared with the general population and women with rheumatoid arthritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:1339-48.
  - 7) 日本産科婦人科学会. 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 杏林舎; 2018. p.60.
  - 8) Deligeoroglou E. Dysmenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:237-44.
  - 9) Tanaka E, Momoeda M, Osuga Y, Rossi B, Nomoto K, Hayakawa M, et al. Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study. *J Med Econ* 2013;16:1255-66.
  - 10) Yücel G, Kendirci M, Gül Ü. Menstrual characteristics and related problems in 9- to 18-year-old Turkish school girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31:350-5.
  - 11) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020. 杏林舎; 2020. p.80-107.
  - 12) 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会. OC・LEPガイドライン 2020年度版. 杏林舎; 2021. p.7-42.
  - 13) Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2017;108:798-805.
  - 14) Momoeda M, Kondo M, Elliesen J, Yasuda M, Yamamoto S, Harada T. Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study. *Int J Womens Health* 2017;9:295-305.
  - 15) 山本茂朋, 伊藤良, 本間麻里子, 河田陽子. 月経困難症に関するアンケート調査報告. *新薬と臨牀* 2017;66:388-408.
  - 16) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance, Management of Unscheduled Bleeding in Women Using Hormonal Contraception. 2009. (RCOG Guideline) <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/unscheduled-bleeding23092009.pdf> (2022年1月31日閲覧)
  - 17) Comparato MR, Yabur JA, Bajares M. Contraceptive efficacy and acceptability of a monophasic oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel in Latin American women. *Adv Contracept* 1998;14:15-26.
  - 18) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, Marr J, Trummer D, Elliesen J. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:73-83.
  - 19) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009:CD002120.
  - 20) Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560-3.

# Safety and Effectiveness of Drospirenone/Ethinyl Estradiol Combined Tablets for Endometriosis-associated Pelvic Pain and Dysmenorrhea in Real-world Clinical Practice

Data from Post-marketing Surveillance in Japan

Shigetomo Yamamoto<sup>1)</sup>, Norimitsu Gotoh<sup>1)</sup>, Toshiyuki Sunaya<sup>2)</sup> and Kazufumi Hirano<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Medical Affairs Women's Health & Established Products, Medical Affairs & Pharmacovigilance, Bayer Yakuhin, Ltd.

<sup>2)</sup>Statistics & Data Insights, Data Science & Analytics, Research & Development Japan, Bayer Yakuhin, Ltd.

<sup>3)</sup>PMS, Pharmacovigilance & Medical Governance, Medical Affairs & Pharmacovigilance, Bayer Yakuhin, Ltd.

**Background:** YazFlex<sup>®</sup> Combination Tablets (this drug), containing 3 mg drospirenone and 0.020 mg ethinyl estradiol betadex, was approved in Japan for the treatments of “endometriosis associated pain” and “dysmenorrhea” in December 2016.

**Object/Method:** This post-marketing surveillance has been conducted to evaluate safety and effectiveness of this drug. The safety was evaluated by incidence of adverse drug reactions (ADRs). The effectiveness was evaluated by dysmenorrhea score, the days of menstrual pain and Numeric Rating Scales (NRS).

**Results:** Of the 716 patients in 113 sites, 652 patients were included in the safety and effectiveness analysis. ADRs were observed in 125 patients (19.17%). The most common ADR was 55 patients (8.44%) of intermenstrual bleeding. Serious ADRs were deep vein thrombosis, pulmonary embolism, meralgia, peripheral swelling, drug-induced liver injury and thrombosis in 1 patient each (deep vein thrombosis and pulmonary embolism, meralgia and peripheral swelling are the same case). The medians of dysmenorrhea score were 2.0 (1.0–4.0) (median [25th–75th percentile]) at baseline, 0.0 (0.0–1.0) at 6 months, 1.0 (0.0–1.0) at 12 months and 0.0 (0.0–0.0) at 24 months after treatment in 353 patients of dysmenorrhea.

The NRS (severest endometriosis-associated pelvic pain during or outside the bleeding period) were 5.0 (2.0–8.0) at baseline, 1.0 (0.0–3.0) at 6 months, 1.0 (0.0–3.5) at 12 months and 0.5 (0.0–2.0) at 24 months after treatment in 299 patients of endometriosis.

**Conclusion:** No new safety and effectiveness concerns were found in Japanese patients with “endometriosis associated pain” and “dysmenorrhea” in this surveillance. It was considered that no new safety measures were required.

<2022年2月17日 受稿>