

ヤーズ配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 26 年 4 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
氏 名 : バイエル薬品株式会社
代表取締役社長 カーステン・ブルン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2010年7月23日	薬効分類	872482
再審査期間	8年	承認番号	22200AMX00869
国際誕生日	2006年3月16日		
販売名	ヤーズ配合錠		
有効成分	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		
含量及び剤型	1錠中、ドロスピレノン3mg及び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0.020mgを含有する経口剤。		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	月経困難症		
承認条件	なし		
備考			

変更の履歴
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
血栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・日本人月経困難症患者を対象とした本剤の臨床試験（以下、本剤の国内臨床試験）では血栓症は認められなかったが、市販後においては血栓症の発現例が集積され、致死的な転帰をたどった症例も報告されている。・本剤と同様に黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤（EP配合剤）で効能・効果が異なる経口避妊薬（以下OC）では静脈血栓症のリスクがあることが知られており、OCの外国の疫学調査でOCを服用している女性は服用していない女性に比し、静脈血栓症のリスクが3.25～4.0倍高くなるとの報告がある。また、この疫学調査には本剤に含まれる成分の製剤は含まれていないが、その後行われた本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量が0.030mgの製剤を含む疫学調査や外国での大規模市販後調査（前向きコホート研究：EURAS study及びその追跡研究であるLASS study）の報告でもOCの静脈血栓症のリスクが報告されている。・本剤の類薬であるOCには動脈血栓症のリスクがあることが知られており、OCを服用している女性はOCを服用していない女性に比べ虚血性脳卒中のリスクは2.99倍、出血性脳卒中のリスクは1.38倍、心筋梗塞は、5.01倍との報告がある。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査（観察期間3年）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の血栓事象に関する情報を幅広く収集し、必要な安全対策を実施するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、血栓症に関する注意を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 患者向け資材の作成、改訂、配布 <ul style="list-style-type: none"> ● 患者携帯カード ● ヤーズ配合錠を初めてお飲みになる方へ ● ヤーズ配合錠へ切り替えられる方へ ● ヤーズ配合錠飲み方ハンドブック <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し血栓症に対する注意を記載して注意喚起を行うため。なお、添付文書の「警告」欄は2014年1月に新設した。</p> <p>患者携帯カードにより、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するとともに、産婦人科以外の医療機関を受診した場合でも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な記載を入れ、より一層の安全性の確保を図るため。</p> <p>「ヤーズ配合錠を初めてお飲みになる方へ」、「ヤーズ配合錠へ切り替えられる方へ」、「ヤーズ配合錠飲み方ハンドブック」といった一般的な資材でも血栓症に関する注意喚起を行うため。</p>
重要な潜在的リスク	
乳癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内臨床試験では乳癌の発現はないが、外国で行われた類薬を対象とした疫学調査の結果、類薬を服用している女性で乳癌と診断される可能性は、服用したことのない女性と比較して1.24倍であると報告されているため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査（観察期間3年）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤使用により、乳癌の発現頻度が高くなる可能性があり、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報の収集をし、発現状況の把握に努める。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、本剤の乳癌に関する注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、本剤における乳癌の発症、悪化の可能性について確実に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。また、患者に対して、定期健診や乳がんの自己検診などの注意を記載し、適正使用の理解を促す。</p>
<p>良性及び悪性の肝腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・外国での疫学調査の結果、OCの服用期間が長くなると良性肝腫瘍のリスクは上昇する（1年以下の服用者を1.0とすると、1～3年の服用で1.3、3～5年の服用で2.5）との報告がある。またOC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ため。 ・外国での疫学調査の結果、7年までのOCの服用では悪性肝腫瘍のリスクの上昇は認められなかったが、8年以上の服用者では悪性肝腫瘍の発生率が増加すると報告されているため。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加 of 医薬品安全性監視活動として、使用成績調査（観察期間3年）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤使用により、良性及び悪性の肝腫瘍の発現頻度が高くなる可能性があり、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報の収集をし、発現状況の把握に努める。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「その他の注意」の項に、本剤の良性及び悪性の肝腫瘍に関する注意を喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、本剤における良性及び悪性の肝腫瘍の発症、悪化の可能性について確実に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。また、患者に対して、定期検診に関する注意を記載し、適正使用の理解を促す。</p>
<p>子宮頸癌</p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 外国での疫学調査において、OCを服用したことがある女性はOCを服用したことがない女性と比較すると、子宮頸癌の発症リスクは1.3～2.1倍であると推定されている。ただし、子宮頸癌の発症リスクは、ヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査（観察期間3年）を実施する。 <p>【選択理由】 本剤使用により、子宮頸癌の発現頻度が高くなる可能性があり、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報の収集をし、発現状況の把握に努める。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「その他の副作用」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、本剤の子宮頸癌に関する注意を喚起する。 <p>【選択理由】 医療従事者に対して、本剤における子宮頸癌の発症、悪化の可能性について確実に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。また、患者に対して、定期検診に関する注意を記載し、適正使用の理解を促す。</p>
<p>高カリウム血症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の国内臨床試験において血中カリウム増加の発現頻度が0.2%（1/410例）であった。またドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用により理論的に高カリウム血症になる可能性がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査（観察期間3年）を実施する。 <p>【選択理由】 本剤使用により、高カリウム血症を誘発する可能性があり、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報の収集をし、発現状況の把握に努める。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」の項に高カリウム血症を誘発する可能性がある腎障害について注意を記載し、「併用注意」の項に併用により高カリウム血症を誘発する可能性のある薬剤について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、本剤による高カリウム血症誘発の可能性やその促進因子である腎障害について確実に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>器質性月経困難症の患者における安全性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内臨床試験において、器質的疾患の増悪傾向や機能性月経困難症との安全性の差は認められず、器質的疾患を伴う場合で月経困難症の諸症状の改善が優先される場合、機能性月経困難症患者に対する有用性と同等の有用性が期待できると考えられた。しかし、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、投与中に器質性疾患が増悪する可能性は否定できない。</p>
<p>—</p>	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の実薬品安全性監視活動 ● 追加の実薬品安全性監視活動として、使用成績調査（観察期間3年）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与中に器質性疾患が増悪する可能性は否定できないため、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報の収集をし、発現状況の把握に努める。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」項及び患者向実薬品ガイドに、本剤における器質性疾患の増悪の可能性について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、本剤投与中に器質性疾患が増悪する可能性について確実に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。また、患者に対して、定期検診に関する注意や不正性器出血発現時の注意を記載し、適正使用の理解を促す。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

	重要な不足情報とした理由：
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での月経困難症患者における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 治験時の有効性は投与開始後13周期までの結果であり、長期間の使用が予想される使用実態下において、より長期の観察期間（投与開始後39周期まで）における有効性の経時的な推移を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 月経困難症の患者を対象として、中央登録方式による症例登録を行い、最大6年間の投与時の安全性を検討するとともに、有効性に関する情報も収集する。必要に応じ、患者背景による層別解析を実施する。有効性評価項目は、「月経困難症の程度」、「月経期間中に認められる身体的・精神的な不快症状」等とした。</p>
QOLに対する影響	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 月経困難症患者においては、健康関連のクオリティ・オブ・ライフ（Quality Of Life; QOL）が低下していると考えられるため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（QOL調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査に登録された患者のうち同意を得られた患者を対象として、本剤開始投与前と本剤投与6周期目に、健康関連QOL調査票（SF-36v2 日本語版）を用いて調査する。有効性評価は、8つの下位尺度（健康概念）をスコアリングして実施する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 の医薬品安全性監視活動	
通常 の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献報告、製造販売後調査より報告される有害事象例の評価及び報告	
追加 の医薬品安全性監視活動	
月経困難症患者における使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 血栓症、乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、子宮頸癌、高カリウム血症及び器質性月経困難症における安全性</p> <p>【目的】 本調査は、使用実態下における安全性及び有効性を把握するために、以下の事項を確認し、問題点、疑問点など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ために実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下における未知の副作用 ● 特に、長期投与において、懸念される重篤な副作用及びそれらの発生に関連すると疑われる事象の発生状況 ● 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画】 実施期間： 調査期間は2011年5月より6年間、登録期間は3年間とする。 目標症例数： 3,000例 実施方法： 中央登録方式にて実施する。投与継続症例の観察期間は最大3年間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集に重点をおいた調査とすることにより調査予定症例数は3,000例とし、これにより0.1%程度の発現率の未知の副作用の収集が可能である。国内臨床試験での観察期間は13周期までであったが、使用実態下での安全性および有効性をより長期に観察するため、観察期間を39周期とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及び根拠】 最終報告書作成時： 本調査の調査票のデータを固定した段階で最終報告書を作成・提出する。 安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行う。</p>	

【当該医薬品安全監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

月経困難症患者における使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
月経困難症患者における本剤の QOL に対する影響を検討する特定使用成績調査	
	<p>【目的】 QOLに対する有効性を評価することを目的とする。QOL評価にはShort-Form 36-Item Health Survey version 2 (SF-36 v2) の日本語版を使用し、本剤投与前と投与第6周期での評価結果を比較する。</p> <p>【実施計画】 調査対象：使用成績調査に登録される患者で、本剤を含めたエストロゲン製剤（配合剤も含む）の最終投与より6ヶ月以上経過している月経困難症患者 調査予定症例数：350例 実施方法：使用成績調査と同じEDC システムを用いた中央登録方式。観察期間は6 周期。 調査実施予定期間：2011年5月16日～2015年1月15日 登録予定期間：2011年5月16日～2014 年5月15日</p> <p>【設定根拠】 調査予定症例数は、SF-36 v2 の下位尺度（QOL の 8 つの健康概念）に対して、本剤投与前後での比較評価に十分な症例数を求めるよう検討した上で設定した。350 例の症例数に対して、本剤投与 6 周期目の継続率及び調査票回収率をそれぞれ 70%及び 80%とすると、本剤投与前後での比較可能症例数は 196 症例となる。これは、ある下位尺度（健康概念）のスコアの差を 2、標準偏差を 10 とした場合、Student の t 検定法によって、その差は有意水準（両側）5%で検出可能（検出力 79%）な症例数である。観察期間は、治験時の結果より 4 周期以上の長期間があれば差を検出可能であると考えられるが、使用成績調査票の調査票（分冊 1）の回収時期に合わせ、6 周期とした。</p>

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材（患者携帯カード、ヤーズ配合錠を初めてお飲みになる方へ、ヤーズ配合錠へ切り替えられる方へ、ヤーズ配合錠飲み方ハンドブック）の作成，改訂，配布	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>血栓症</p> <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">● 納入時等に適宜 MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。● 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる処置】</p> <p>安全性定期報告及び調査結果が得られた各時点において、血栓症の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
月経困難症患者における 使用成績調査	3,000 例	①安全性定期 報告時 ②最終報告書 作成時	実施中	①2014 年 6 月、以降 1 年 毎 ②調査開始 後 6 年

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
月経困難症患者における 使用成績調査	3,000 例	①安全性定期 報告時 ②最終報告書 作成時	実施中	①2014 年 6 月、以降 1 年 毎 ②調査開始 後 6 年
月経困難症患者における 本剤の QOL に対する影響 を検討する特定使用成績 調査	350 例	①安全性定期 報告時 ②目標症例数 200 に達した 時（中間報告） ③最終報告書 作成時	①③実施中 ②2013 年 4 月、実施済み	①2014 年 6 月、以降 1 年 毎 ②調査開始 後 6 年

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改定するとともに情報提供を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材の作成、配布 ● 安全性速報	—	終了
医療従事者向け資材の作成、配布 ● 適正使用のお願い	—	終了
患者向け資材の作成、配布 ● 安全性速報 [国民（患者）向け]	—	終了
患者向け資材の作成、改訂、配布 ● 患者携帯カード	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材の作成、改訂、配布 ● ヤーズ配合錠を初めてお飲みになる方へ	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材の作成、改訂、配布 ● ヤーズ配合錠へ切り替えられる方へ	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材の作成、改訂、配布 ● ヤーズ配合錠飲み方ハンドブック	安全性定期報告提出時	実施中