

- 適正使用のお願い -

ヤーズ®配合錠をより安全にお使いいただくために
(血栓塞栓症について)

2013年10月
バイエル薬品株式会社

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

月経困難症治療剤ヤーズ®配合錠におきまして2013年6月、血栓症・血栓塞栓症（静脈性及び動脈性）に関連する副作用（以下、血栓塞栓症）による国内初の死亡症例が報告され、2013年8月には適正使用のお願い文書第一版の配布を行いました。

この度、第一版の配布以前に発現した国内死亡症例が報告されました。この2例目の報告症例は肺塞栓症での死亡例で、10歳代後半の症例でした（詳細はp.2の症例票をご覧ください）。

本剤を処方する際には、血栓塞栓症のリスクについてご説明をいただくとともに、症状が認められた場合には、ただちに本剤の服用を中止し、すぐに医師に相談するよう、あらかじめ患者の皆様へのご指導をお願いいたします。

患者携帯カードの配布について

今回、下記“患者携帯カード”を作成し、配布させていただくことにいたしました。

患者さんに血栓塞栓症を疑う症状や血栓症のリスクが高まる状態を認識いただき、そのような場合は処方医の先生にすぐご連絡いただくように注意を促すとともに、血栓塞栓症の疑いで他院を受診された際に受診先での診断および治療に役立てていただくためのものです。

本剤の処方時には、本カードを患者さんへお渡しいただき、ご指導をお願いいたします。

<p>患者携帯カード ヤーズ®配合錠を服用している方へ</p> <ul style="list-style-type: none">● ヤーズ®配合錠(月経困難症治療薬)を服用すると、血栓症(血管内に血のかたまりが詰まる病気)を発現する可能性があります。● 下記のような症状が現れた場合には飲むのをやめてすぐに医師(処方医等)に連絡してください。● 症状が非常に重い場合は、すぐに、救急医療機関を受診してください。● 定期的な診察を受けてください。 <p>◆ふくらはぎの痛み・むくみ…握ると痛い、赤くなっている ◆胸の痛み…押しつぶされるような痛み、痛みが続く、息苦しい ◆頭痛…激しい痛み、前兆のある痛み(キラキラした光やギザギザの光が見える、半身の脱力やしびれ感、しゃべりにくい) ◆視覚障害…見えにくいところがある、視野が狭くなる ◆その他…めまい、舌のもつれ、失神、けいれん、意識障害、手足のしびれ、腹痛</p> <p>他の診療科、病医院を受診する際にはこのカードを必ず提示してください</p>	<p>受診医療機関の先生へのお願い</p> <ul style="list-style-type: none">● 患者さんがカード表面に記載されている症状を訴えて受診した場合には、エストロゲン・プロゲステン配合剤に関連した血栓症・血栓塞栓症*の可能性を念頭においた診断・治療をお願い致します。※主に下肢静脈血栓症、肺血栓塞栓症、まれに頭蓋内静脈洞血栓症、脳梗塞、腸間膜血栓症、網膜血栓症、心筋梗塞等● 異常な症状があれば主治医にご相談下さい。 <p>ヤーズ®配合錠服用開始日 年 月 日</p> <p>ヤーズ®配合錠に関するお問い合わせ バイエル薬品株式会社 ぐすり相談 ヤーズ専用ダイヤル:0120-113-225 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く)</p> <p>資料記号 YAZ-13-1005</p>
---	--

1. ヤーズ®配合錠の国内における死亡症例

2 例目の報告症例（肺塞栓症）

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由	実薬 24 錠： ドロスピレ ノン 3mg エチニルエ ストラジオ ール 0.02mg 偽薬 4 錠 526 日	経過及び処置		転帰	
女 10 歳代 後半	月経困難症 子宮内膜症		投与開始日	BMI：22.7、喫煙：なし、家族歴：なし。 血栓性素因：問診上なし（線溶凝固系マーカーの測定なし）。前治療薬なし。未妊。 月経困難症および子宮内膜症の治療のため、本剤（1 錠 / 日）の投与開始。同日ロキソプロフェンナトリウム水和物とレバミピド（いずれも 7 日分）も処方された。		死亡
			投与 499 日後	最終処方日：本剤を 2 シート（56 錠）処方。		
		投与 526 日後	外出後 21 時頃下宿に帰宅。その後連絡が途絶えた。			
			投与 529 日後	家族より連絡を受けた管理人が安否確認のため訪室し、室内で倒れているのを発見（投与 526 日目の外出時と同じ服装）。本剤の残り錠数は 36 錠であった。		
既往歴	合併症	解剖結果	死亡推定日：投与 526 日目			
なし	なし		死因：肺動脈塞栓症（肺動脈の本幹に血栓あり、下肢に肉眼的な血栓なし。） 併用薬：なし 既往歴：なし 喫煙：なし アルコールは検出されなかった。奇形及び外傷なし。 死後 5 日以上経過していたものの、血液検査さらには死後 CT 撮影も施行したが、特に顕著な所見は認められなかった。			
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド（処方開始時～7 日間のみ）						

1 例目の報告症例（頭蓋内静脈洞血栓症）：第一版でお知らせした症例（再掲）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由	実薬 24 錠： ドロスピレ ノン 3mg エチニルエ ストラジオ ール 0.02mg 偽薬 4 錠 7 日	経過及び処置	転帰
女 20 歳代	月経困難症 び瘡 不規則月経		処方 10 日前 処方日 投与開始日 投与 2 日後 処方 6 日後*	BMI：17.3、喫煙：なし、家族歴：祖父（脳梗塞）。 前治療薬なし。未妊。 A 病院に初回来院。ホルモンレベル検査：正常。 本剤を A 病院にて処方される。 本剤の投与開始（1 錠/日）。 頭痛が発現。 体調不良のため、B 病院内科受診。主訴として朝から頭痛、吐 き気、動悸あり。血圧 105/68、心電図、血液検査問題なし 。貧血がひどい状態であった。点滴実施。ドンパリドン、レ ハミピド、ピオチアスターゼ投与。足に痙攣なし。麻痺なし。 B 病院内科再診。頭痛あり、血圧 103/70。異常所見な し。クロチアゼパムを頓服で処方。貧血状態悪く婦人科へ 相談することを患者は勧められた。 A 病院（処方医）再診。患者主訴：「具合が悪い」。嘔気、 食欲低下を認める。バイタルサイン正常。ケトン体尿検査 (-)。補液施行後、頭痛を訴えたため、処方医は脳外科へ の受診を勧める。（本剤の総投与量は 7 錠、即時内服を 中止した）。 患者は C 病院脳外科を受診。診察時点では、明らかな麻 痺症状など認められず、検査予約をして帰宅。 嘔吐、歩行困難あり。 体動困難となる。 朝、母親にベッド上で失禁した状態で発見され、D 病院へ 搬送。CT、MRI 撮影。E 病院へ紹介搬送。E 病院搬送時、 意識レベル（JCS Ⅲ-300）、痙攣あり。CT 所見より脳 静脈洞血栓と診断した。同日緊急入院となり、ヘパリンで 治療開始した。 水頭症が悪化し呼吸不全となったために、気管挿管を行っ た。抗リン脂質抗体(-)、ANCA(-)。 死亡。同日解剖。目立った外傷はなく、心筋梗塞並びに先 天異常を示唆する所見も認めなかった。
既往歴	合併症			
なし	貧血			
処方 9 日後				
処方 10 日後				
処方 11 日後				
処方 12 日後				
処方 13 日後				
併用薬：クロチアゼパム				

* 投与日が不明のため、処方日を用い表した。

2. 血栓塞栓症に関する「使用上の注意」の記載事項（抜粋）

血栓塞栓症について、本剤の「禁忌」を含め「使用上の注意」の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の注意」の項に下記内容を記載し、注意喚起を行っております。「禁忌」項目に 1 項目でも該当する場合は、本剤の投与は避けてください。また、本剤処方中は、定期的に診察や検査を行うなど、慎重な観察をお願いします。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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 [血液凝固能が進まれ，これらの症状が増悪することがある.]
- (5) 35 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.]
- (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.]
- (7) 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 [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.]
- (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.]
- (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.]
- (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.]
- (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 [血液凝固能が進まれ，心血管系の副作用の危険性が高くなることがある.]
- (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.]
- (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.]

【慎重投与】（次の患者には慎重に投与すること）

- (2) 40 歳以上の患者 [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.]
- (5) 喫煙者 [「禁忌」5. の項参照]
- (6) 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.]
- (7) 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.]
- (8) 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.]
- (9) 心臓弁膜症の患者 [「禁忌」7. の項参照]
- (10) 軽度の高血圧（妊娠中の高血圧の既往も含む）のある患者 [「禁忌」15. の項参照]

【重要な基本的注意】

- (2) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、本剤服用患者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- 1) 血栓症の初期症状
下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等
 - 2) 血栓症のリスクが高まる状態
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等
- (3) 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓塞栓症の予防に十分配慮すること。〔禁忌 11. の項参照〕
- (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増大するとの報告がある。従って、本剤服用患者には禁煙するよう指導すること。〔禁忌〕5. の項参照〕

【重大な副作用】

血栓症（頻度不明）：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【その他の注意】

- (1) 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。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がある。一方、外国での大規模市販後調査の結果、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1年以上の服用者における静脈血栓症の発現率は、10,000婦人年当たり9～10であり、類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）におけるリスクと同等であることが報告されている。

本剤の使用に際しては、【禁忌】を含む「使用上の注意」全文をご確認ください。

連絡先

バイエル薬品株式会社 くすり相談 ヤーズ[®]専用ダイヤル 0120-113-225
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く）