

2014年1月
13-02号

安全性速報

月経困難症治療剤ヤーズ®配合錠による 血栓症について

2010年11月16日の販売開始以降、2014年1月7日までの間に、本剤（ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠）との因果関係が否定できない血栓症による死亡が3例報告されております（推定使用患者187,000婦人年^注）。このような状況を考慮し、本剤の「使用上の注意」に「警告」を新設し注意喚起することに致しました。

注）婦人年：1人の女性が1年間に本剤（1シート28錠）13シートを使用したと仮定して算出した推定使用患者数

本剤のご使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

- **血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

血栓症が疑われる症状

- 下肢の急激な疼痛・浮腫
- 突然の息切れ、胸痛
- 激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害
- 急性視力障害
等

- 本剤の服用患者には、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明して下さい。
- 本剤の服用患者には、患者携帯カードを必ずお渡しいただき、他の診療科、医療機関を受診する際には提示するよう説明してください。

「警告」を新設し、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

お問い合わせ先につきましては4頁をご参照ください。

<症例 1> 頭蓋内静脈洞血栓症

| 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： ドロスプレ 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 ざ瘡 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。ドンペリドン、レバミピド、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。 | | 死亡 |
| 既往歴 | 合併症 | | 処方 9 日後 | | | |
| なし | 貧血 | | 処方 10 日後 処方 11 日後 | | | |
| 併用薬 | | | 処方 12 日後 処方 13 日後 | | | |
| 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。

<症例 2> 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： ドロスプレ 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：問診なし（線溶凝固系マーカーの測定なし）。 前治療薬なし。未妊妊。 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。 最終処方日：本剤を 2 シート（56 錠）処方。 外出後 21 時頃下宿に帰宅。その後連絡が途絶えた。 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。 死亡推定日：投与 526 日目 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。 | | 死亡 |
| 既往歴 | 合併症 | | 投与 499 日後 投与 526 日後 投与 529 日後 | | | |
| なし | なし | | 解剖結果 | | | |
| 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） | | | | | | |

<症例 3> 肺塞栓症・下肢深部静脈血栓症

| 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | | |
|--------------------------------|-------|--|---------------------|--|----|
| 性・年齢 | 使用理由 | 経過及び処置 | | | 転帰 |
| 女 40歳代 | 月経困難症 | 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 約 1年 | 処方開始日* | BMI：23.6、家族歴：なし、喫煙：なし、経妊：2回。 血栓性素因や血栓症の既往歴：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。 子宮筋腫細胞診：NILM、直径 4.5cm の筋腫核存在。 月経困難症の治療のため、子宮筋腫による貧血が無い場合、ヤーズの内服を提案。シクロフェナクナトリウム処方。 貧血がないことを確認し、月経困難症の治療のため本剤 1シート処方。シクロフェナクナトリウム、テブレノン処方。 本剤を服用して、特に副作用の訴えがないことから、本剤を3シート処方。 本剤3シート、シクロフェナクナトリウム、テブレノン処方。 右足がつるとの訴えがあるが、把握痛なし。 経膈超音波にて子宮筋腫のフォローアップを施行。子宮全体で7cm程度と少し増大していた。症状の改善を図るために手術療法が望ましいと話したが、積極的でなかった。 本剤3シート、シクロフェナクナトリウム、テブレノン処方。頻尿の訴えもあるため、コハク酸ソリフェナシン処方。 コハク酸ソリフェナシン処方。 コハク酸ソリフェナシン処方。 経膈超音波施行。超音波上は子宮筋腫の増大などなし。本剤3シート処方。 右足の腫れ・痛みを訴え、整形外科を受診。 呼吸苦を訴え、救急搬送。 意識レベル JCS: I-3、頻呼吸、呼吸苦、血圧 94/74、HR126、SpO2 100%（酸素投与下）。救急車内収容時、上肢屈曲、下肢伸展、強直。車内にて心肺停止。病院到着後、心拍再開。以降2回心停止。その都度蘇生させたが、意識回復せず。脳保護のため、低体温療法で 34℃に達したが、出血傾向が著明にて、同療法を断念。RCC 7単位、FFP 8単位輸血。 RCC 3単位輸血。 造影 CTにて肺塞栓症、下肢深部静脈血栓症、胸水を確認。 ヘパリンおよびワルファリンによる抗凝固療法を開始。 腎不全が穏やかに進行。尿量低下。フロセミド使用。 持続血液透析濾過法を開始。両側胸水をドレナージ。 瞳孔散大、血圧急上昇。脳虚血に由来する脳圧亢進と考え、濃グリセリン、果糖配合製剤投与。 脳死と判断して矛盾の無い臨床的状態となる。 心停止、呼吸停止、瞳孔散大、対光反射なし。死亡確認。 | 死亡 |
| 既往歴 | 合併症 | | 処方 46日後 | | |
| なし | 子宮筋腫 | | 処方 126日後 | | |
| 併用薬 | | | 処方 207日後 | | |
| シクロフェナクナトリウム、テブレノン、コハク酸ソリフェナシン | | | 処方 222日後 | | |
| | | | 処方 254日後 | | |
| | | | 処方 294日後 | | |
| | | | 投与中止日から 2~3週間前 | | |
| | | | 処方 369日後 (投与中止日) | | |
| | | | 中止 1日後 | | |
| | | | 中止 6日後 | | |
| | | | 中止 7日後 | | |
| | | | 中止 9日後 | | |
| | | | 中止 16日後 | | |
| | | | 中止 19日後 | | |

* 投与日が不明のため、処方日を用い表した。

NILM：Negative for intraepithelial Lesion and malignancy（子宮頸部細胞診におけるベセスダシステムに基づく分類で正常な細胞のみという診断結果）

JCS：Japan Coma Scale（意識障害の評価法であり、I、II、IIIの3段階に分類し、さらにそれぞれを3段階に細分化して、全部で9段階での評価を行う）

改訂内容（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂）

| 改 訂 後 | 改 訂 前 |
|--|---|
| <p>■警告 <u>本剤の服用により、血栓症があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u> <u>血栓症が疑われる症状</u> <u>下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等</u> <u>患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。</u> <u>〔「禁忌」、 「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」の項参照〕</u></p> | <p>←新設</p> |
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 本剤の服用により、年齢（40歳以上）、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず<u>血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u> <u>血栓症が疑われる初期症状</u> <u>嘔吐・吐き気、頭痛、下肢の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感等</u></p> <p>(3) <u>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、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p>(4) 本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。 <u>・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。</u> <u>・血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。</u> <u>・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。</u></p> <p>(5) 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、<u>血栓症の予防に十分配慮すること。</u>〔「禁忌」(11)の項参照〕</p> <p>(6) 以降省略</p> | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) (略)</p> <p>(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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(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、血栓症血栓症の予防に十分配慮すること。〔「禁忌」(11)の項参照〕</p> <p>(4) 以降省略</p> |
| <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>血栓症（頻度不明）：<u>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、下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p> | <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>血栓症（頻度不明）：<u>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。</u></p> |

————— : 下線部追加改訂箇所 ————— : 削除箇所

●改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No. 227（2014年3月）に掲載される予定です。

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
24時間365日対応致します

月経困難症治療剤ヤーズ®配合錠を服用される 患者様とご家族の皆様へ

～重篤化を防ぐためには、早期発見がとても大切です～

血栓症（手足・脳・肺・網膜などの血管内に血のかたまりが詰まる病気）になり致死的な経過をたどる可能性があります。

- 下記のような症状があらわれた場合には飲むのをやめてすぐに救急医療機関を受診してください。

手足・・・足の突然の痛み・むくみ、脱力・まひ

胸・・・突然の息切れ、押しつぶされるような痛み

頭・・・激しい頭痛

口・・・舌のもつれ・しゃべりにくい

目・・・突然の視力障害

など

他の診療科、医療機関を受診する時には、本剤を服用している旨を伝えてください。その際、患者携帯カードを提示してください。

患者携帯カードの情報：<http://byl.bayer.co.jp/scripts/pages/jp/yaz-bhv2.html>

患者向医薬品ガイド

ヤーズ配合錠に関する患者の皆様やご家族の皆様向けとして「患者向医薬品ガイド」が下記に掲載されております。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「医薬品医療機器総合機構ホームページ」

URL: <http://www.info.pmda.go.jp/>

患者向医薬品ガイド (http://www.info.pmda.go.jp/guide_ippan/guide.html)

このお薬についてのお問い合わせ先

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

24時間365日対応致します

(別添3)

薬食安発0117第5号
平成26年1月17日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長
(公 印 省 略)

医薬品の「使用上の注意」の改訂及び安全性速報の配布等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料を基に評価・検討を行い、整備を図っているところです。

今般、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（販売名：ヤーズ配合錠）について、「使用上の注意」の改訂並びに安全性速報及び国民（患者）向け情報の配布が必要と考えますので、速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対して周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成16年4月1日付け薬食安発第0401001号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」（以下「安全対策課長通知」という。）に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を平成26年2月16日までに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて提出願います。

本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨に鑑み、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同機構安全第一部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

なお、本件については、別途、バイエル薬品株式会社あて連絡することとしていますので、念のため申し添えます。

【医薬品名】 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

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[警告] の項を新たに設け、

「本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。」

血栓症が疑われる症状

下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

を追記し、[重要な基本的注意]の項の血栓症に関する記載を

「本剤の服用により、年齢（40歳以上）、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」

血栓症が疑われる初期症状

嘔吐・吐き気、頭痛、下肢の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感等

「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、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」

と改め、

「本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。」

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにするこ

と。」

を追記し、本剤服用中の手術に関する記載を

「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、血栓症の予防に十分配慮すること。〔「禁忌」の項参照〕」

と改め、〔副作用〕の「重大な副作用」の項を

「血栓症：

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、下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。」

と改める。

（注）医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。