

- 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8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。

本文書は、月経困難症治療剤ヤーズ®配合錠をより安全にお使いいただくため、既に添付文書では十分注意喚起しておりますが、特に血栓塞栓症（静脈性及び動脈性）に関連する副作用（以下、血栓塞栓症）に関しまして、医療従事者の方々へ適正使用のご協力をお願いするものであります。

本剤におきまして、2013年6月に国内初の死亡症例が報告されました。当該症例は頭蓋内静脈洞血栓症での死亡例であり、20歳代の症例でした（詳細はp.2の症例票をご覧ください）。

なお、2010年11月16日の本邦における販売開始以降、推定142,636婦人年^注)に使用され、上記死亡1例を含め血栓塞栓症発現例が87例報告されております（2013年6月30日現在）。

注) 推定婦人年：1人の女性が1年間に本剤（1シート28錠）13シートを使用した場合の推定使用患者数。

□ 処方時にご留意いただきたい点

- 下記のような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ご指導いただくことをお願いいたします。
 - ▷ 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
- EP 配合剤* 服用開始から最初の3ヵ月間に血栓塞栓症の発現が多く報告されているため、特に注意して観察してください。

*: EP 配合剤：卵胞ホルモン(Estrogen)・黄体ホルモン(Progestin)配合剤

1. ヤーズ®配合錠の国内における血栓塞栓症の発現症例

死亡例（頭蓋内静脈洞血栓症）

年齢の若い症例です。

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由	1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 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	<p>BMI：17.3、喫煙：なし、家族歴：祖父（脳梗塞）。 前治療薬なし。未妊。</p> <p>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（JCSⅢ-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。</p>	
既往歴	合併症	なし	貧血		
併用薬：クロチアゼパム					

症状発現から診断までに時間を要した症例（深部静脈血栓症、肺塞栓症）

VTE 初期症状の発現後、医療機関への受診が遅れ、早期診断・治療ができなかった症例です。

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由	1錠 98日	経過及び処置			転帰
女 40歳代	月経困難症		投与開始日	BMI: 23.1、喫煙: なし。 本剤（1錠/日）の投与開始。		回復
既往歴	合併症		投与 89日後	右下肢の腫脹・疼痛を発現。		
なし	子宮内膜症 子宮腺筋症		投与 98日後 (投与中止日)	9:00 当科外来受診。 病変部静脈エコー、造影CT(部位:胸腹骨盤)、胸部X線、 心電図、血液検査(プロトロンビン時間・トロンボプラスチン・D-ダイマー)を施行。右深部静脈血栓症、肺塞栓症と診断される。 13:00 当院循環器内科に入院。下大静脈フィルター留置、弾性ストッキング装着。ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウムの投与開始。 本剤の投与中止。		
		中止 6日後	心エコーを施行。			
		中止 14日後	下肢深部静脈血栓症、肺塞栓症は、回復。退院。			
併用薬: ロキソプロフェンナトリウム水和物						
臨床検査値:						
検査項目	正常範囲		投与中止日	中止 2日後	中止 4日後	
	低値	高値				
D-Dimer($\mu\text{g}/\text{dL}$)	0.0	0.9	10.6	10.8	11.0	

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「慎重投与」項目に該当する場合は、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 [血液凝固能亢進され，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 [血液凝固能亢進され，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.]

【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）

