

1

月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による 血栓症について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	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	ヤーズ配合錠（バイエル薬品）
薬効分類等	混合ホルモン剤	
効能・効果	月経困難症	

1. はじめに

ヤーズ配合錠（以下「本剤」という。）は、合成黄体ホルモンであるドロスピレノン3mgと合成卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオール0.02mgが配合された製剤であり、国内においては平成22年7月に「月経困難症」の効能・効果で承認され、製造販売業者の推計では約187,000婦人年^{注)}の患者に使用されています。

今般、本剤投与後に血栓症を発現し、死亡に至った症例が国内で報告され、血栓症が疑われる症状が認められていたにもかかわらず適切な診断・治療が行われていなかった可能性があつたことなどから、厚生労働省は、使用上の注意の改訂を指示するとともに、安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介いたします。

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

2. 経緯

本剤の血栓症に関する注意喚起は、製造販売開始時より、他の経口女性ホルモン配合剤（避妊薬や月経困難症治療薬等の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの配合剤）と同様に行われてきましたが、平成25年6月に、本剤との因果関係が否定できない血栓症による1例目の国内死亡例（20代）が報告されたことを受け、製造販売業者は、症例紹介及び血栓症に関する注意喚起を目的とした医療関係者向けの資材を同年8月より配布しました。

その後、同年9月に、同年6月以前の、本剤との因果関係が否定できない血栓症による国内死亡例（10代）が1例報告されたため、製造販売業者は、1例目と同様に医療関係者向けの資材を同年10月より配布しました。また、この2例を受け、本剤を服用している患者が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て診察・治療がなされるよう、患者携帯カードを配布しました。

こうした中、平成26年1月に本剤との因果関係が否定できない血栓症の患者（40代）が死亡したと報告されました。1）本剤による血栓症のリスクは添付文書で既に注意喚起されていますが、この症例を含め死亡例が3例集積し、いずれも本剤との因果関係が否定できない症例であったこと、2）3例中2例の症例は、死亡に至る前に血栓症が疑われる症状について処方医や他の医療機関を受診しており、適切な診断・治療が行われていれば救命できた可能性があったこと、3）3例中2例は20代以下で、血栓症のリスク因子（喫煙、肥満、既往歴、家族歴等）は認められていなかったことから、厚生労働省は、その緊急性を鑑み本剤の製造販売業者に対し、平成26年1月17日付で、使用上の注意の改訂をし血栓症に関する警告欄を設けるとともに、迅速に注意喚起の内容を伝達するため安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しました。

3. 本剤の血栓症の発現状況について

本剤の販売が開始された平成22年11月から、平成26年1月17日までに、死亡例3例を含む140例の重篤な血栓症関連の副作用症例が報告されています。以下に、血栓症による死亡例3例のうち2例の経過を紹介します。

症例の概要

No.	患者		1シートの構成 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		症状・経過及び処置
1	女 20代	月経困難症 ざ瘡 不規則月経 (貧血)	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	頭蓋内静脈洞血栓症 BMI：17.3、喫煙：なし、家族歴：祖父（脳梗塞）。前治療薬なし。未経妊。 処方10日前 A病院に初回来院。ホルモンレベル検査：正常。 処方日 本剤をA病院にて処方される。 投与開始日 本剤の投与開始（1錠/日）。 投与3日目 頭痛が発現。 処方7日目* 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、ビオヂアスター投与。足に痙攣なし。麻痺なし。 処方10日目 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。 処方11日目 体動困難となる。 処方12日目 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。 処方13日目 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（-）。 処方14日目 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。

併用薬：クロチアゼパム

*投与開始日が不明のため、処方日を用い表した。

症例の概要

No.	患者		1シートの構成 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		症状・経過及び処置
2	女 40代	月経困難症 (子宮筋腫)	実葉24錠： ドロスピレノン 3mg エチニルエストラジオール 0.02mg 偽葉 4錠 約 1 年	<p>肺塞栓症、下肢深部静脈血栓症</p> <p>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）。前治療歴なし。 子宮頸部細胞診：NILM、直径4.5cmの筋腫核存在。</p> <p>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。ジクロフェナクナトリウム処方。</p> <p>処方開始日* 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。ジクロフェナクナトリウム、テプレノン処方。</p> <p>処方47日目 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。</p> <p>処方127日目 本剤3シート、ジクロフェナクナトリウム、テプレノン処方。</p> <p>処方208日目 右足がつるとの訴えがあるが、把握痛なし。 経腔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、ジクロフェナクナトリウム、テプレノン処方。 頻尿の訴えもあるため、コハク酸ソリフェナシン処方。</p> <p>処方223日目 コハク酸ソリフェナシン処方。</p> <p>処方255日目 コハク酸ソリフェナシン処方。</p> <p>処方295日目 経腔超音波施行。超音波上は子宮筋腫の増大などなし。本剤3シート処方。</p> <p>投与中止日から 2～3週間前 処方370日目 呼吸苦を訴え、救急搬送。 (投与中止日) 意識レベルJCS: I-3、頻呼吸、呼吸苦、血圧94/74、HR126、 SpO₂100%（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°C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。</p> <p>中止1日後 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。</p> <p>中止6日後 腎不全が穏やかに進行。尿量低下。フロセミド使用。</p> <p>中止7日後 持続血液透析濾過法を開始。両側胸水をドレナージ。</p> <p>中止9日後 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。</p> <p>中止16日後 脳死と判断して矛盾の無い臨床的状態となる。</p> <p>中止19日後 心停止、呼吸停止、瞳孔散大、対光反射なし。死亡確認。</p>

併用薬：ジクロフェナクナトリウム、テプレノン、コハク酸ソリフェナシン

*投与開始日が不明のため、処方日を用い表した。

4. 血栓症に対する注意事項について

医療関係者におかれでは、以下の点について十分注意ください。

- 1) 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、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、適切な処置を行ってください。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してください。

【緊急対応を要する血栓症の主な症状】

下肢の急激な疼痛・腫脹、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

2) 本剤の服用により、年齢、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、次のような症状・状態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ってください。

【血栓症が疑われる症状】

下肢の腫脹・疼痛・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

【血栓症のリスクが高まる状態】

体を動かせない状態、顕著な血圧上昇、脱水等

3) 本剤を服用する患者には、患者携帯カード²⁾を必ずお渡しいただき、投与開始時及び継続時に以下について十分説明してください。

- ・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には、患者携帯カード²⁾を必ず提示すること。

5. おわりに

製造販売業者への安全性速報（ブルーレター）の配布指示と同時に添付文書の使用上の注意の改訂内容は本誌p26（「4. 重要な副作用等に関する情報」）に掲載していますので、ご参照ください。

また、血栓症に関するリスクは本剤に限らず、他の避妊又は月経困難症の効能・効果を有する経口女性ホルモン配合剤においても知られており、添付文書で既に注意喚起されています。厚生労働省は、本剤の注意喚起を契機として、これらの経口女性ホルモン配合剤の血栓症に関するリスクを見直し、本剤と同様に血栓症が発現する可能性があると判断したことから、血栓症に関して更なる注意喚起を追記するよう平成26年2月に使用上の注意の改訂を指示しました。（本誌p30をご参照ください）

本剤を含め避妊又は月経困難症の効能・効果を有する経口女性ホルモン配合剤の使用にあたっては、血栓症のリスクを患者に十分説明した上で、血栓症が疑われる症状が認められた場合は、速やかに対処していただくよう、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

〈参考文献〉

- 1) 安全性速報（ブルーレター）：月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について
http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu20140117_1.pdf
- 2) ヤーズ配合錠患者携帯カード
http://gynecology.bayer.jp/static/pdf/YAZ_patients_Card.pdf