

—適正使用のお願い—

ディナゲスト錠 1mg をより安全にお使い頂くために (重篤な不正出血について)

2013年5月
持田製薬株式会社

<ディナゲスト錠 1mg をより安全にお使い頂くためのお願い>

ディナゲスト錠 1mg は、2008年1月に子宮内膜症治療剤として販売開始以降、**重篤な不正出血発現例が54例報告されております** (2013年4月1日時点)。このうち、**患者背景として、48例が子宮腺筋症を合併する症例**であり、また、**高度の子宮腫大あるいは重度の貧血の既往又は合併のある症例**が報告されております。

本剤の投与開始に先立ち、あらかじめ患者様の状態をご確認頂き、異常が認められた場合には早めに受診されるよう、患者様へのご指導をお願いいたします。また、本剤投与中は注意深く観察をして頂き、必要に応じて検査や処置の実施をお願いいたします。

今後とも適正なご使用をお願い申し上げます。

● 異常が認められた場合には **早めに受診** されるよう、 **患者様へのご指導** をお願いいたします。

- 本剤の投与開始に先立ち、患者様に「**重度の貧血があらわれることがあり、まれに大量の不正出血があらわれるおそれがある**」ことを十分に説明してください。
- 出血量が多く持続日数が高い場合や、一度に大量の不正出血が認められた場合には、**すぐに医師へ相談するよう指導してください**。

● あらかじめ **患者様の状態をご確認** 頂き、 **観察を十分** に行ってください。

- 重篤な不正出血発現例の多くは **子宮腺筋症を合併する症例** でした。
- 子宮腺筋症を合併する症例に投与する場合、**高度の子宮腫大あるいは重度の貧血の既往又は合併のある症例** については、特に慎重に投与してください。

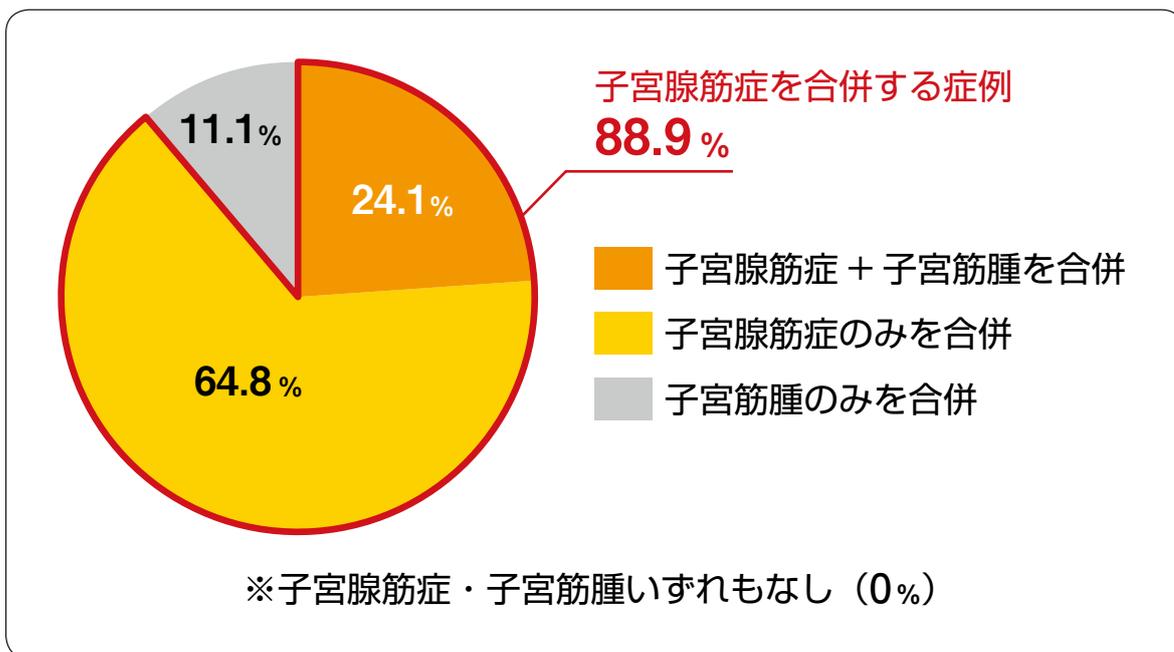
本剤の使用に際しては、【禁忌】を含む「使用上の注意」全文をご確認ください。

1. 重篤な不正出血の発現状況（患者背景）

（1）患者背景（子宮腺筋症・子宮筋腫合併例の割合）

重篤な不正出血発現例の多くは**子宮腺筋症を合併する症例**でした。

重篤な不正出血を発現した**54例中、48例(88.9%)は、子宮腺筋症を合併する症例**でした。また、子宮腺筋症・子宮筋腫のいずれもない症例において、重篤な不正出血の報告はありませんでした。



（2）重篤な不正出血発現例（子宮腺筋症を合併する症例）の子宮の大きさ

高度の子宮腫大を有する症例に投与する場合は、特に慎重に投与してください。

重篤な不正出血を発現した子宮腺筋症合併例の48例中、子宮の大きさに関する情報を得られた29例の子宮の大きさは、以下の通りでした。

	大きさ	例数
子宮の大きさ (最大径による分類)	最大径 10cm以上	8例
	最大径 8~10cm	6例
	最大径 8cm未満	2例
子宮の大きさ	成人頭大・児頭大・乳児頭大・新生児頭大	4例
	手拳大	4例
	鶯卵大	3例
子宮の大きさ (筋層厚による分類)	筋層厚 4cm以上	2例
計		29例

うち1例を4ページ目にてご紹介しております

(3) 重篤な不正出血発現例(子宮腺筋症を合併する症例)における投与前の貧血の程度

重度の貧血の既往又は合併のある症例に投与する場合は、特に慎重に投与してください。

重篤な不正出血を発現した子宮腺筋症合併例の48例中、貧血の既往又は合併に関する情報を得られた25例の投与前の貧血の程度は、以下の通りでした。

投与前の貧血の程度(Hb値による分類)	例数
重度の貧血(Hb: 8.0g/dL未満)	9例
中等度の貧血(Hb: 8.0以上9.5g/dL未満)	6例
軽度の貧血(Hb: 9.5以上11.0g/dL未満)	4例
貧血の既往あり(程度不明)	6例
計	25例

うち1例を5ページ目にてご紹介しております

(4) 重篤な不正出血発現例のうち、10単位以上の輸血を要した症例

大量輸血(10単位以上)を要した症例が報告されておりますので、本剤投与中は注意深く観察をして頂き、必要に応じて検査や処置の実施をお願いいたします。

No.	年齢	子宮腺筋症の合併	子宮筋腫の合併	本剤投与前の状況		発現日	併発した副作用	出血量	輸血量
				子宮の大きさ	貧血(Hb最低値)				
1	30歳代	○	×	乳児頭大	○ (6.0 g/dL)	23日	×	—	24単位
2	30歳代	○	×	—	—	59日	血圧90台 プレシヨック	—	10単位
3 [※]	50歳代	○	×	児頭大	○ (5.2 g/dL)	19日	×	—	1,600mL
4	30歳代	○	○	子宮後壁の厚さ5cm	—	2~3週間	出血性シヨック	2,200mL	12単位
5	40歳代	○	○	鶯卵大	○ (10.6 g/dL)	99日	意識消失	475g	12単位

○:有、×:無、—:情報なし

※4ページ目にてご紹介しております

2. 重篤な不正出血の発現率

製造販売後調査において、解析対象症例2,870例中、重篤な不正子宮出血を発現した症例は、11例(0.38%)であり、いずれの症例も子宮腺筋症を合併する症例でした(第7回安全性定期報告時)。

また、11例のうち、重篤な貧血関連の事象を発現した症例は、貧血5例(0.17%)、鉄欠乏性貧血2例(0.07%)、出血性貧血1例(0.03%)でした。

副作用の種類 ^{注1)}	副作用の発現症例数(発現率)		
	非重篤	重篤 ^{注2)}	合計
不正子宮出血	982例(34.22%)	11例(0.38%)	993例(34.60%)
貧血	18例(0.63%)	5例 ^{注3)} (0.17%)	23例(0.80%)
鉄欠乏性貧血	2例(0.07%)	2例 ^{注3)} (0.07%)	4例(0.14%)
出血性貧血	0	1例 ^{注3)} (0.03%)	1例(0.03%)

注1) MedDRA/J Ver15.1

注2) 重篤な不正子宮出血あるいは貧血関連の事象を発現した症例は、いずれも子宮腺筋症合併例

注3) 重篤な貧血関連の事象を発現した症例は、いずれも重篤な不正子宮出血併発例

3-1. 重篤な不正出血 発現症例①

●「高度の子宮腫大を有する患者」における発現例の概要

患者	女性・50歳代						
使用理由(併存症)	子宮内膜症、子宮腺筋症(貧血)						
本剤の投与期間	37日(本剤の処置：中止)						
併用薬	クエン酸第一鉄ナトリウム、含糖酸化鉄						
経過および処置							
投与1年4ヵ月前	リュープロレリン酢酸塩投与開始。						
投与11ヵ月前	自己都合により投与中止。						
投与24日前	最終月経。						
投与18日前	最終月経より出血過多、めまいの為来院。 超音波、内診により子宮腺筋症と診断する。来院時、顔面蒼白の為、採血し、 結果Hb：5.2g/dLであった。 含糖酸化鉄注射液80mg、クエン酸第一鉄ナトリウム、ビタミンC投与開始。						
<p>[本剤投与前の原疾患の詳細]</p> <p>子宮の大きさ(超音波)：児頭大(子宮壁の厚さは、前壁後壁とも4cm以上) 子宮内膜症(重症度：重症)、子宮腺筋症(重症度：非常に重い、種類：びまん性)、 子宮内膜症・子宮腺筋症の主訴：過多月経、月経痛。 子宮筋腫：なし。輸血歴：なし。 本症例の子宮腺筋症の程度は非常に重く、投与前より過多月経が認められていた。 持続的な過多月経により出血しきっているような状態となり、内膜は非常に薄かった。</p>							
投与1日目	生理開始となり、本剤2mg投与開始。						
投与9日目	加療の結果、Hb：10.6g/dLとなる。						
投与11日目	出血少量ありとの報告あり。						
投与19日目	大量出血(出血量不明)あり。						
投与25日目	出血は治まる。						
投与28日目	ふらつく為、採血。Hb：6.1g/dLとなる。含糖酸化鉄注射液120mg投与。						
投与35日目	Hb：4.1g/dLとなり、点滴+含糖酸化鉄注射液120mg投与。						
投与36日目	点滴にて輸液+含糖酸化鉄注射液120mg投与。						
投与37日目	様子みるも、重症貧血の為、大学病院婦人科に入院。出血量不明。 輸血(RCC)：800mL、Hb：4.0g/dL、赤血球：142万/μL、Ht：14.3% 以後も止血しない為、本剤中止した。						
中止1日後	出血量不明。 輸血(RCC)：400mL。						
中止2日後	出血量不明。 輸血(RCC)：400mL。 Hb：7.5g/dLまで上昇し、退院。 含糖酸化鉄注射液80mg、クエン酸第一鉄ナトリウム、ビタミンC投与終了。夕方回復。						
中止7日後	内診上、出血なし。Hb:9.1g/dL。 クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール錠14日分処方。						
中止14日後	クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール錠3週間分処方。他院紹介。						
検査項目名	投与18日前	投与9日目	投与28日目	投与35日目	投与37日目	中止2日後	中止7日後
ヘモグロビン(g/dL)	5.2	10.6	6.1	4.1	4.0	7.5	9.1
赤血球数($\times 10,000/\mu$ L)	178	356	211	146	142	—	—
ヘマトクリット(%)	17.2	37.3	20.5	15.5	14.3	—	—

3-2. 重篤な不正出血 発現症例②

●「重度の貧血の既往のある患者」における発現例の概要

患者	女性・40歳代							
使用理由(併存症)	子宮腺筋症(子宮筋腫、月経過多、貧血)							
本剤の投与期間	70日(本剤の処置：中止)							
併用薬	なし							
経過および処置								
<p>[本剤投与前の原疾患の詳細] 子宮腺筋症(種類：限局性、病巣部位：子宮後壁)。 子宮筋腫(種類：粘膜下[個数：1、大きさ：3.5×4.4cm]、 筋層内[個数：1、大きさ：4.5cm])。 子宮の大きさの測定：なし。 主訴：不正出血、貧血。 本剤投与開始前の治療薬：なし。 貧血のための輸血歴：なし。 貧血の治療歴：含糖酸化鉄注射液、クエン酸第一鉄ナトリウム</p>								
近医にて血液検査を定期的に行っていた。								
投与約1年前	Hb：9.4g/dL。							
投与369日前	多量出血発現(発現状況：過多月経、発現原因：子宮筋腫、出血量：不明)。 処置：クエン酸第一鉄ナトリウム投与。輸血：なし。							
投与251日前	Hb：7.6g/dL。							
投与6ヵ月前	Hb：8.5g/dL。							
投与1日目	本剤2mg/日内服開始(服薬遵守：指示通り)。							
投与29日目	外来受診。少量の不正性器出血が持続していた。 処置：硫酸鉄(105mg×1回/日)投与。							
投与57日目	外来受診。不正性器出血量は減少している。							
投与60日目	近医で血液検査。Hb：7.2g/dL。							
投与68日目	AM3：00より多量出血(+) 。出血に対して、就寝用のナプキンを頻回に交換。 PM1：25救急外来受診。Hb：5.9g/dL。外来受診時、出血はほとんどなかったが、重症貧血のため入院とした。貧血の症状：動悸、息切れ。							
投与69日目	Hb：5.0g/dL と更に貧血進行したため、 濃厚赤血球2単位輸血 。							
投与70日目	濃厚赤血球2単位輸血 。本剤投与中止。 Gn-RH皮下注(リュープロレリン酢酸塩1.88)投与。							
中止1日後	Hb：9.0g/dLと軽快していたことから、退院可能と判断。 入院期間中に出血は減少していた。							
中止3日後	不正性器出血、貧血回復し退院。							
中止29日後	Hb：10.5g/dL。							
検査項目名	投与約1年前	投与251日前	投与6ヵ月前	投与60日目	投与68日目	投与69日目	中止1日後	中止29日後
ヘモグロビン(g/dL)	9.4	7.6	8.5	7.2	5.9	5.0	9.0	10.5
赤血球数(×10,000/μL)	—	—	—	—	284	241	370	396
ヘマトクリット(%)	—	—	—	—	20.7	17.9	29.5	33.6

4. 「効能・効果」「用法・用量」

【効能・効果】

子宮内膜症

【用法・用量】

通常、成人にはジエノゲストとして1日2mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期2～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。

5. 重篤な不正出血に関連する「使用上の注意」記載内容 2013年5月改訂(第5版)

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者〔出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項(4)参照）

2. 重要な基本的注意

- (4) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血の程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合や一度に大量の出血が生じる場合もあるので、以下の点に注意すること。
 - 1) 患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。
 - 2) 不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。
 - 3) 貧血の発現率は、子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者では、ない患者と比較し、高い傾向が認められている。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

1) 不正出血（1%未満）、貧血（1%未満）

本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、必要に応じて血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。

「使用上の注意」全文につきましては、最新の添付文書をご参照ください。

【お問い合わせ先】

持田製薬株式会社 学術

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 03-5229-3906/0120-189-522