

直接トロンビン阻害剤
処方せん医薬品^{注)}

プラザキサ®カプセル75mg
プラザキサ®カプセル110mg
Prazaxa®Capsules 75mg・110mg

(ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤)

®=登録商標

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

市販直後調査・第4回中間報告(2011年8月13日現在)

謹啓

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、2011年3月14日の発売開始以降2011年8月13日までに収集されました1,218例1,881件の副作用をまとめましたので、ご報告いたします。報告された副作用症例のうち、死亡例は15例でした^(※)。また、重篤な出血性の副作用が91例報告されています。

本剤のご使用に際しましては、以下の点に十分ご注意くださいとともに、副作用が発現しました場合には適切な処置を行っていただきますようお願い申し上げます。

本剤投与にあたっての注意事項

● **投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察してください**

本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察し、これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。(次ページ警告の項参照)

● **患者には、出血があった場合は直ちに医師に連絡するよう指導してください**

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導してください。

● **必ず腎機能を確認してください**

本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認してください。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮してください。

● **アスピリン等の血小板凝集抑制剤との併用については、慎重に判断してください。**

本剤とアスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、大出血の危険性が増大することがあるので、これらの薬剤との併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断してください。

【警告】

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

【「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照】

【1.血小板凝集抑制剤との併用について】

2011年3月14日の発売時から2011年8月13日までに重篤な出血事象が発現した症例は、91例集積されており、そのうち24例で血小板凝集抑制作用を有する薬剤が併用されていました。（詳細は【2.出血リスクに関する分析結果】「(4) 併用薬注意薬剤について」の項をご参照ください)

血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等）との併用については、「重要な基本的注意」および「併用注意」の項において、併用により大出血の危険性が増大する旨、注意喚起を行っています。

本剤と上記の薬剤を併用する際には、一層の注意を払い出血や貧血等の徴候を十分に観察し、これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。

なお、「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」において、以下の場合には本剤と抗血小板薬の投与を考慮して良いとされています。また、心房細動における抗血栓療法については「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」もご参照ください。

- 1) 服薬コンプライアンスが良好であるにもかかわらず血栓・塞栓症を発症した場合
- 2) 非塞栓性脳梗塞やTIAの既往があり、抗血小板薬が必要な場合
- 3) 虚血性心疾患合併例
- 4) スtent療法後

など

参考：「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」（2011年8月 日本循環器学会）

<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>

「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」

（日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本不整脈学会）

【2.出血リスクに関する分析結果】

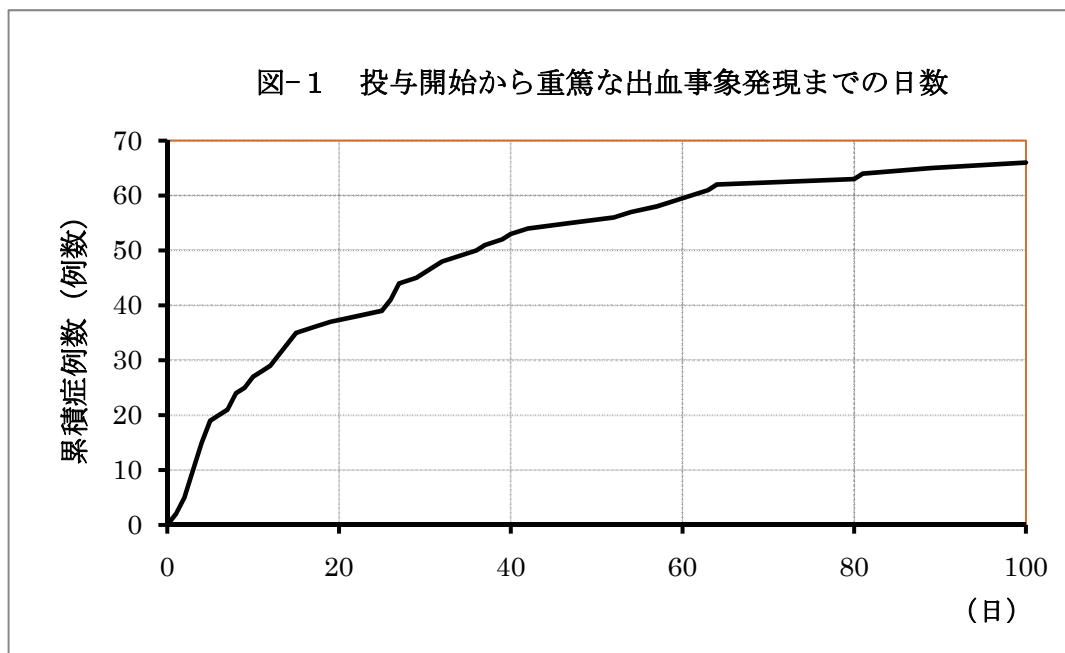
重篤な出血事象が発現した症例は、2011年3月14日の発売時から2011年8月13日までに91例集積されています。主な出血部位は消化管49例（54%）、頭蓋内20例（22%）、その他および部位不特定が22例（24%）でした。また、本剤の1日投与量が220mgであった症例においても重篤な出血事象が発現していることから、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察して使用してください。

これらの症例91例について、「投与開始から重篤な出血事象発現までの期間」「年齢」「腎障害」「併用注意薬剤」「消化管出血の既往」について分析を行いました。

91 例について分析した結果、79 例におきましては添付文書に記載し注意喚起している危険因子（腎機能、高齢者、消化管潰瘍の有無、併用注意の薬剤の併用）を有していました。危険因子を有する患者に投与する際には、十分注意して使用していただきますようお願いいたします。

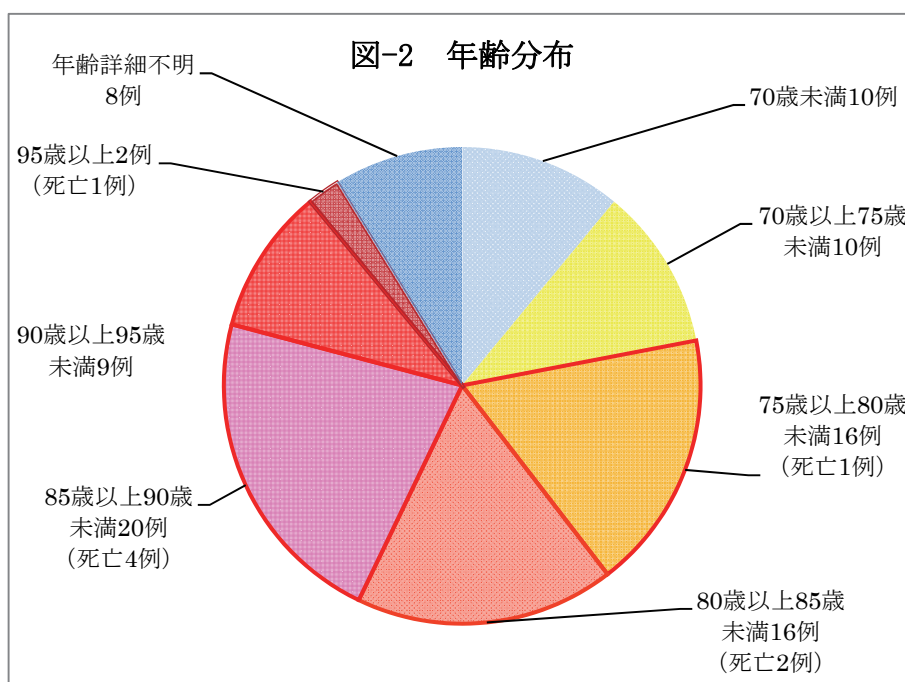
(1) 投与開始から重篤な出血事象発現までの期間について

重篤な出血事象は、投与開始後早期から発現しています（図-1）。一方、投与開始からしばらくしてから発現した症例も見られていますので、本剤投与中は投与期間の長さによらず、継続的に出血や貧血等の徴候を十分に観察してください。



(2) 年齢について

重篤な出血事象が発現した 91 例中 75 例は 70 歳以上の高齢者でした。（図-2）
 また、死亡例 8 例は全て 75 歳以上であり、そのうち 7 例が 80 歳以上でした。
 高齢者への投与に際しては出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断してください。



(3) 腎障害について

重篤な出血事象が発現した 91 例中 29 例が腎障害を有しており、そのうち 11 例が本剤の禁忌である高度な腎障害を有する患者に投与されていました。また、死亡症例 8 例のうち 4 例が本剤の禁忌である高度な腎障害を有する患者でした。

本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認し、本剤の投与の適否を慎重に判断してください。

【腎障害の程度別】

腎障害の程度*1	例数 (死亡例数)
有	29 (5)
高度 (禁忌)	11 (4)
中等度	8 (1)
軽度	5 (0)
程度不明*2	5 (0)

*1: Cockcroft-Gault 計算式よりクレアチニンクリアランス (CCr) を算出, CCr に基づき分類
軽度: CCr が50mL/min 超80mL/min 以下, 中等度: CCr が30mL/min 超50mL/min 以下,
高度: CCr が30mL/min 以下 **(禁忌)**

*2: 合併症等として腎障害が報告またはCCrの推定値より判断

(4) 併用注意薬剤について

重篤な出血事象が発現した 91 例中 37 例に本剤との併用が注意とされている薬剤が併用されていました。主な薬剤としてアスピリン 14 例、ベラパミル塩酸塩 9 例、ワルファリン 6 例が併用されていました。

【併用注意の薬剤有無別・種類別】 (種類別は重複集計)

併用注意の薬剤	例数 (死亡例数)
有	37 (6)
抗血小板剤	24 (3)
アスピリン	14 (3)
クロピドグレル硫酸塩	3 (0)
抗凝固剤	8 (1)
ワルファリンカリウム	6 (1)
P-糖蛋白阻害剤	11 (1)
ベラパミル塩酸塩	9 (1)
非ステロイド性消炎鎮痛剤	3 (1)

(5) 消化管出血の既往について

重篤な出血事象が発現した 91 例中消化管出血の既往が報告された症例は 3 例、消化管潰瘍の既往が報告された症例は 4 例でした。報告された患者の情報が限られており、今回詳細な分析は行えませんでした。

(※) 死亡例 15 例の転帰死亡の副作用の内訳は、以下のとおりです。

重篤な出血性の副作用: 8 例

間質性肺炎: 4 例

急性呼吸不全：1例

心不全、肺炎：1例

死亡：1例（患者情報等、詳細不明）

市販直後調査は2011年9月13日に終了しましたが、今後も引き続き適正使用のための情報収集および情報提供に努める所存でございますので、ご協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

2011年9月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

プラザキサ®カプセル 75mg/110mg 中間報告

(2011年8月13日現在)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
血液およびリンパ系障害(42件)	貧血	15	10	25
	出血性貧血	1		1
	血小板減少症	1	1	2
	* リンパ節症		1	1
	* 脾臓梗塞	1		1
	* 好中球減少症		1	1
	出血性素因	5	3	8
	凝血異常	1	2	3
心臓障害(27件)	* 不整脈	1	1	2
	* 徐脈	3	2	5
	* 頻脈		1	1
	* 洞停止	1		1
	* 心肺停止	1		1
	* 心臓内血栓	1		1
	動悸	1	2	3
	* 急性心筋梗塞	1		1
	* 狭心症		1	1
	* 心不全	4		4
	うっ血性心不全	4		4
	* 心タンポナーデ	2		2
	* 心膜炎	1		1
耳および迷路障害(3件)	* 難聴		1	1
	* 耳鳴		2	2
内分泌障害(1件)	* 甲状腺機能亢進症		1	1
眼障害(21件)	* 眼部腫脹		1	1
	眼瞼そう痒症		1	1
	* 眼の隈		1	1
	* 眼瞼紅斑		1	1
	* 眼瞼痙攣		1	1
	* 眼精疲労		1	1
	* 羞明		1	1
	* 硝子体浮遊物		1	1
	網膜出血	1	1	2

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
胃腸障害(741件)	結膜出血		7	7
	眼出血		2	2
	* 霧視		2	2
	* 憩室		1	1
	* 腸憩室	1		1
	* 脾臓障害		1	1
	* 結腸ポリープ	1		1
	胃腸障害	2	11	13
	* 食道白斑症		1	1
	* 食道浮腫		2	2
	胃酸過多		1	1
	胃出血	1	1	2
	食道出血	2	2	4
	胃腸出血	16	12	28
	吐血	2	2	4
	血便排泄	5	25	30
	メレナ	18	33	51
	上部消化管出血	2	1	3
	下部消化管出血	2		2
直腸出血	2	2	4	
肛門出血		2	2	
大腸出血	4	3	7	
小腸出血	1		1	
腸出血	1		1	
* 虚血性大腸炎	1	1	2	
胃炎	1	2	3	
胃食道炎		1	1	
食道炎	3	8	11	
出血性食道炎	1		1	
逆流性食道炎	3	8	11	
下痢	1	37	38	
便秘		4	4	
胃食道逆流性疾患		2	2	
* 便意切迫		1	1	
* 排便回数増加		1	1	

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
	消化不良	3	103	106
	* おくび		1	1
	心窩部不快感		2	2
	* 異常便		1	1
	* 変色便		2	2
	腹部膨満		7	7
	* 鼓腸		1	1
	腹痛	1	15	16
	下腹部痛	1	1	2
	上腹部痛	1	64	65
	* 食道痛	1	6	7
	腹部不快感	2	82	84
	嚥下障害	2	6	8
	* 嚥下不能	1	1	2
	* 食道不快感	1	4	5
	悪心	6	66	72
	嘔吐	6	16	22
	* 吐き戻し		1	1
	出血性十二指腸潰瘍	1		1
	胃潰瘍	3	5	8
	出血性胃潰瘍	1		1
	びらん性胃炎	1	6	7
	食道潰瘍	3	12	15
	びらん性食道炎	1	4	5
	* 腸梗塞	1		1
	痔核		1	1
	痔出血	1	8	9
	* 口唇腫脹		1	1
	* 口唇のひび割れ		1	1
	口腔内出血	1	5	6
	* 口腔内痛		1	1
	口の錯感覚		3	3
	* 歯肉腫脹		1	1
	* 口腔内不快感		1	1
	* 口の感覚鈍麻		2	2
	* 口内炎		7	7

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
	後腹膜出血	1		1
	* 流涎過多		1	1
	* 舌炎		1	1
	舌出血		2	2
	* 舌変色		2	2
	歯肉炎		2	2
	歯肉出血	1	21	22
一般・全身 障害および 投与部位の 状態(169 件)	注射部位出血		1	1
	* 注射部位腫脹		1	1
	* 発熱	2	11	13
	* 潰瘍		2	2
	* 無力症	1	4	5
	疲労		3	3
	* 倦怠感	2	11	13
	歩行障害		2	2
	* 多臓器不全	3		3
	* 粘膜剥脱		1	1
	顔面浮腫		6	6
	浮腫		23	23
	末梢性浮腫		20	20
	胸部不快感	1	12	13
	胸痛	3	19	22
	* 不快感		1	1
	* 顔面痛		1	1
	異常感		4	4
	* 冷感	1	1	2
	熱感		3	3
	* 口渇		8	8
	* 異物感		13	13
	* 死亡	1		1
	* 薬物相互作用	1	3	4
	* 薬剤残留	1	3	4
	肝胆道系障 害(19件)	* 胆管結石		1
* 黄疸		1		1
肝機能異常		2	10	12
* 肝臓うっ血			1	1

(次頁へ続く)

(前頁より)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
	肝障害	1	3	4
感染症および寄生虫症 (14件)	* 食道カンジダ症		1	1
	* 胃腸炎		1	1
	* 気管支炎		2	2
	* 肺炎	3	1	4
	* 咽頭炎		1	1
	* 鼻炎		1	1
	* 膀胱炎	1	1	2
	* 尿路感染	1	1	2
傷害、中毒および処置合併症 (14件)	* 大腿骨骨折	1		1
	眼窩周囲血腫		1	1
	* 挫傷		1	1
	* 転倒	2	3	5
	* 体内異物		1	1
	硬膜下血腫	4		4
	処置後出血	1		1
臨床検査 (222件)	* 血圧低下	5	1	6
	* 血圧測定不能	1		1
	血圧上昇		2	2
	* 心拍数不整		1	1
	* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加		4	4
	* 血中乳酸脱水素酵素増加		2	2
	* 血中アミラーゼ増加		1	1
	便潜血		4	4
	便潜血陽性		6	6
	* 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	43	46
	出血時間延長		2	2
	* 血中フィブリノゲン増加		1	1
	* フィブリンDダイマー増加		1	1
	* INR増加	5	55	60
	* プロトロンビン時間延長	2	17	19
	* 凝固検査異常	2		2
血小板数減少	3	8	11	

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
	ヘモグロビン減少	3	3	6
	赤血球数減少		2	2
	好酸球数増加		1	1
	* 顆粒球数減少		1	1
	* 好中球数減少		1	1
	* 白血球数減少	2	5	7
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		5	5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		7	7
	肝機能検査異常		4	4
	トランスアミナーゼ上昇	1		1
	* 前立腺特異性抗原増加		1	1
	* 糖鎖抗原19-9増加		1	1
	* 細胞マーカー増加		1	1
	* 血中コレステロール増加		1	1
	* 血中トリグリセリド増加		1	1
	* 血中ブドウ糖減少		1	1
	* 血中尿酸増加		1	1
	* C-反応性蛋白増加		1	1
	血中クレアチニン増加		2	2
	* 糸球体濾過率減少		1	1
	* 尿中ブドウ糖陽性		1	1
	* 尿量増加		1	1
	* 血中カリウム減少		1	1
	* 血中ナトリウム減少		1	1
	* 体重減少		2	2
	* 体重増加		1	1
代謝および栄養障害 (53件)	* アシドーシス	1		1
	* 食欲減退	7	26	33
	* 過小食		3	3
	* 多飲症		1	1
	* 高カリウム血症		1	1
	* 低ナトリウム血症		2	2
	* 脱水	4	3	7
	* 高血糖	1	1	2

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
	* 低血糖症	1	1	2
	* 痛風		1	1
筋骨格系および結合組織障害(15件)	筋痙縮		2	2
	* 横紋筋融解症	1		1
	* 筋骨格硬直		1	1
	背部痛		4	4
	* 側腹部痛		1	1
	* 四肢痛		4	4
	* 筋骨格不快感		1	1
	* 四肢不快感		1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)(6件)	* 結腸癌	1		1
	* 胃癌	1		1
	* 白血病	1		1
	* 脳新生物	1		1
	頭蓋内腫瘍出血	1		1
	腫瘍出血	1		1
神経系障害(118件)	小脳出血	1		1
	脳出血	5		5
	* 脳梗塞	15		15
	* 脳血管発作	1		1
	* 塞栓性脳卒中	1		1
	頭蓋内出血	1		1
	出血性脳梗塞	4		4
	出血性卒中	1		1
	脳室内出血	1		1
	くも膜下出血	1		1
	* 虚血性脳卒中	1		1
	* 血栓性脳梗塞	1		1
	* 一過性脳虚血発作	1		1
	* 頭痛		11	11
	* 水頭症	1		1
	* パーキンソン病		1	1
	* 振戦	1	1	2
	* 協調運動異常		1	1
	* 意識消失	1		1

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
	傾眠		10	10
	浮動性めまい	3	29	32
	* 体位性めまい		1	1
	* ミオクローヌス	2	1	3
	* 咬舌		1	1
	* 灼熱感		2	2
	* 錯感覚		2	2
	* 味覚異常		8	8
	* 感覚鈍麻		2	2
	* 昏睡	1		1
	* 肝性昏睡	1		1
	* 手根管症候群		1	1
	* 痙攣	1		1
	* 記憶障害		2	2
精神障害(9件)	* 不安		1	1
	* うつ病		1	1
	* 幻覚		2	2
	* 気力低下		1	1
	* 不眠症		2	2
	* 異常な夢		1	1
	* 睡眠障害		1	1
腎および尿路障害(136件)	膀胱出血	1	2	3
	* 緊張性膀胱		1	1
	尿生殖器出血		1	1
	腎障害	1		1
	* 乏尿	1		1
	腎不全	3		3
	急性腎不全	3		3
	* 慢性腎不全	1		1
	腎機能障害	2	6	8
	* 腎梗塞	1		1
	尿道出血		1	1
	* 着色尿		6	6
	血尿	4	95	99
	* 尿臭異常		1	1
	排尿困難		2	2

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
	* 失禁		2	2
	* 頻尿		1	1
	尿路出血		1	1
生殖系および乳房障害 (14件)	女性化乳房	1	3	4
	不正子宮出血		1	1
	性器出血	1	1	2
	* 性器びらん		2	2
	* 性器発疹		2	2
	子宮出血		2	2
	外陰部出血		1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害(108件)	* 喘息		1	1
	* 誤嚥性肺炎		1	1
	間質性肺疾患	7		7
	肺胞出血	2	1	3
	* 肺水腫	1		1
	胸水	1	1	2
	* 呼吸困難	1	7	8
	* 呼吸窮迫		1	1
	* 咳嗽		2	2
	喀血	2	10	12
	* 湿性咳嗽		1	1
	* 変色痰		1	1
	しゃっくり	1	2	3
	肺出血	1		1
	* 発声障害		3	3
	* 鼻漏		1	1
	* 咽喉刺激感	1	4	5
	咽喉絞扼感		2	2
	口腔咽頭不快感		12	12
	口腔咽頭痛		9	9
	* 急性呼吸不全	1		1
	* 呼吸不全	1		1
	* 喉頭潰瘍		1	1
鼻出血	1	28	29	

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
皮膚および皮下組織障害(113件)	蕁麻疹	1	4	5
	* 血性水疱		1	1
	* アレルギー性皮膚炎		1	1
	湿疹		7	7
	薬疹		9	9
	* 紅斑		6	6
	* 光線過敏性反応		2	2
	そう痒症		11	11
	全身性そう痒症		1	1
	発疹		8	8
	* 色素沈着障害		1	1
	* 脱毛症		1	1
	* 冷汗	1		1
	* 多汗症		3	3
	* 汗の変色		1	1
	* 爪の障害		1	1
	* 毛髪変色		1	1
	* 後天性毛髪色素欠乏症		1	1
	点状出血		6	6
	* 紫斑		1	1
皮下出血	2	43	45	
血管障害(36件)	出血性梗塞	1		1
	* 末梢冷感		2	2
	* ショック	2		2
	* 出血性ショック	4		4
	* 低血圧		1	1
	* 末梢血管塞栓症	1		1
	* ほてり		5	5
	* 血管障害		1	1
	* 失血	1		1
	血腫		1	1
	出血	4	8	12
	高血圧		5	5
総計		337	1544	1881

【集計表をご参照いただくときの注意事項】

- 集計表の副作用名は、報告頂いた副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J14.0) の基本語 (PT: Preferred Terms) に読み替えて記載しております。
- 本集計は調査が終了していない症例や評価の確定していない報告も含まれており、調査の進捗により、今後、その取り扱いが変更されることがあります。
- *印は、集計時点の添付文書から予測できない副作用です。
- 表中の副作用名ごとの数字は、発現件数です。1 症例に複数の副作用を認めている症例もあります。
- 重篤の件数は、先生方から重篤とご報告頂きました件数に加えて、社内検討により重篤と判断した件数の合計です。
- 本報告一覧は、自発報告による症例の集計のため、総使用症例数が明らかではありません。従って、発現頻度は不明です。