



福県医発第1312号(地)

平成23年 8月26日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会

会 長 松 田 峻一良

(公 印 省 略)

重要

プラザキサカプセルについての注意 (第二報)

平成23年8月13日付け福県医発第1226号(地)で緊急にご連絡いたしましたとおり、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が平成23年3月より販売しているプラザキサカプセル75mg、110mgについて、同社より発出された『安全性速報』の全文が日本医師会より送られてまいりましたので、お知らせいたします。

また、厚生労働省医薬食品局安全対策課からは、『血液凝固阻止剤「プラザキサカプセル」服用患者での重篤な出血に関する注意喚起について』が同省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001m1w3.html>) に公開されておりますので、ご参考として添付いたします(報道発表資料のうち別添2は省略)。注意喚起の要点は下記のとおりとなります。

つきましては、プラザキサカプセルをご使用の貴会会員への周知方につきご高配賜りますようお願い申し上げます。

記

プラザキサカプセルについて

- (1) 本剤の投与前及び投与中に腎機能検査を行うこと。
- (2) 出血や貧血等の徴候を十分観察し、出血が見られた場合には適切な処置を行うこと。
- (3) 患者に対し、出血等の徴候が現れた場合に直ちに医師に連絡するよう指導すること。

以上

小郡三井医師会より

医療安全管理担当理事 島田昇二郎
会長 蒲池 壽

(法安 52) F

平成 23 年 8 月 16 日

都道府県医師会
郡市区医師会
医療安全担当理事 殿

日本医師会常任理事
高杉 敬久

重要

プラザキサカプセルについての注意（第二報）

平成 23 年 8 月 12 日付法安 51F で緊急にご連絡いたしましたとおり、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が平成 23 年 3 月より販売しているプラザキサカプセル 75mg、110mg について、同社より『安全性速報』が発出されましたので、改めて全文をお送りいたします。

また、厚生労働省医薬食品局安全対策課からは、『血液凝固阻止剤「プラザキサカプセル」服用患者での重篤な出血に関する注意喚起について』が同省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001m1w3.html>) に公開されておりますので、ご参考として添付いたします（報道発表資料のうち別添 2 は省略）。注意喚起の要点は下記のとおりとなります。

つきましては、プラザキサカプセルをご使用の管下会員医療機関にはご周知いただきますようよろしくお願い申し上げます。

記

プラザキサカプセルについて

- （１）本剤の投与前及び投与中に腎機能検査を行うこと。
- （２）出血や貧血等の徴候を十分観察し、出血が見られた場合には適切な処置を行うこと。
- （３）患者に対し、出血等の徴候が現れた場合に直ちに医師に連絡するよう指導すること。

以上

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

安全性速報

プラザキサ[®]カプセル 75mg プラザキサ[®]カプセル 110mg による重篤な出血について

2011 年 8 月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本剤の発売の 2011 年 3 月 14 日から 2011 年 8 月 11 日までの間に、重篤な出血性の副作用が 81 例^{注)} 報告されています。そのうち、専門家の評価により、本剤との因果関係が否定できないとされる死亡例が 5 例^{注)} 報告されています（発売以降の推定使用患者数約 6 万 4 千人）。このような状況を考慮し、使用上の注意に「警告」を加えて注意喚起することに致しました。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

- **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**

患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による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。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。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意してください。

- **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。

注) 2011 年 8 月 11 日までに当局報告した症例数を記載しています。

本剤との因果関係が否定できないとされる重篤な出血性の副作用を発現した死亡症例（5例）

No	性別	年齢	本剤および併用薬 注)下線付は使用上の注意において併用注意とされている薬剤	1日投与量	1日投与回数	医薬品に対してとられた処置	消化管出血の既往	疾患区分	疾患PT名	重篤な副作用PT名 注)下線付は転帰死亡の副作用	投与開始から終了までの日数	投与開始から発現までの日数	身長(cm)	体重(kg)	投与前Cr(mg/dL)	発現時Cr(mg/dL)	発現時aPTT(秒)
1	女性	80歳代	ブラザキサカプセル ジゴキシン ロサルタンカリウム ジルチアゼム塩酸塩 ミグリトール ウルソデオキシコール酸 フロセミド イトプリド塩酸塩 酪酸菌配合剤	220mg	2回	中止	無	原疾患合併症	心房細動 慢性肝炎 糖尿病 腎不全 高血圧 狭心症 心不全 膿胸	咯血 呼吸不全 貧血 肺胞出血 メレナ	15日	12日 15日 15日 15日 15日	154	38.9	2.21	4.2	80超
2	女性	100歳代	ブラザキサカプセル ブラザキサカプセル ラロキシフェン塩酸塩 ファモチジン ドンペリドン ピモベンダン アロプリノール スピロラクソン	220mg 150mg	不明 2回	減量 中止	無	合併症	心房細動 慢性心不全	皮下出血 胃腸出血	不明	不明	不明	不明	不明	1.7	107.4
3	男性	70歳代	ブラザキサカプセル アスピリン ランソプラゾール アロプリノール ラクトミン プロチゾラム ニトレンジピン	220mg	2回	中止	無	原疾患合併症	心房細動 慢性腎不全	皮下血腫 出血 出血性ショック	5日	5日 9日 9日	不明	不明	1.2	不明	94.6
4	女性	80歳代	ブラザキサカプセル アスピリン	220mg	不明	不明	無	原疾患	心房細動	出血性素因 メレナ 胃腸出血 出血性ショック	不明	11日 11日 13日 12日	不明	不明	1.15	不明	測定不可
5	女性	80歳代	ブラザキサカプセル オメプラゾール ニコランジル スピロラクソン フロセミド リマプロストアルファデクス ウルソデオキシコール酸 ジゴキシン	220mg	不明	中止	無	原疾患合併症	心房細動 大腿骨頸部骨折 C型肝炎 深部静脈血栓症 胸水 腎障害 足部手術	失血	10日	12日	160	50	1.19 (eGFRからの計算値)	不明	約75

改訂後	改訂前
警告 <u>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。</u> <u>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。</u> <u>〔「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〕</u>	(記載なし)
禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者 <u>〔本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがある。「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」、「薬物動態」の項参照〕</u> (3) 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 <u>〔出血を助長するおそれがある。「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕</u> (4) 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変（6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む）の患者 (5) 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 <u>〔外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。〕</u> (6) イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者 <u>〔「相互作用」の項参照〕</u>	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者 <u>〔本剤は腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕</u> (3) 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 <u>〔出血を助長するおそれがある。「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕</u> (4) 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変（6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む）の患者 (5) 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 <u>〔外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。〕</u> (6) イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者 <u>〔「相互作用」の項参照〕</u>
【用法・用量】 通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg（75mg カプセルを2カプセル）を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg（110mg カプセルを1カプセル）を1日2回投与へ減量すること。	【用法・用量】 通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg（75mg カプセルを2カプセル）を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg（110mg カプセルを1カプセル）を1日2回投与へ減量すること。
<用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。 ・ 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50mL/min）のある患者 ・ P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者 <u>〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕</u> (2) 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。 ・ 70歳以上の患者 ・ 消化管出血の既往を有する患者 <u>〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕</u>	<用法・用量に関連する使用上の注意> 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50mL/min）のある患者あるいはP-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。また、70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者等の出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。 <u>〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕</u>

改訂後	改訂前
【使用上の注意】 1. 慎重投与 (1) 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50mL/min）のある患者 [ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）] (2) P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者 [ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。（「相互作用」の項参照）] (3) 高齢者 [出血の危険性が高い。（「高齢者への投与」の項参照）] （中略：現行のとおり） 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては、患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による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。 (2) 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。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すること。 [「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照] (3) 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いないため、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、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意すること。 本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。 [「過量投与」の項参照] (4) 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すること。 (5) 本剤と併用することにより、本剤の抗凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。 [「相互作用」の項参照] （中略：現行のとおり） (15) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合、同日中にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して2回量を服用しないよう指導すること。 4. 副作用 （中略：現行のとおり） (1) 重大な副作用 出血（消化管出血、頭蓋内出血等）：消化管出血（1.6%）、頭蓋内出血（頻度不明）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （以下略：現行のとおり）	【使用上の注意】 1. 慎重投与 (1) 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50mL/min）のある患者 [ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）] (2) 高齢者 [出血の危険性が高い。（「高齢者への投与」の項参照）] （中略） 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては、出血の危険性を踏まえ、出血や貧血の徴候を十分に観察し、これらの症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリットあるいは血圧の低下に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。 (2) 本剤と併用することにより、本剤の抗凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。 [「相互作用」の項参照] （中略） (12) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合、同日中にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して2回量を服用しないよう指導すること。 4. 副作用 （中略） (1) 重大な副作用 出血：頭蓋内出血（頻度不明^{注1}）、消化管出血（1.6%）等があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （以下略）

平成 23 年 8 月 12 日
医薬食品局安全対策課
安全使用推進室長 渡邊(内 2755)
課長補佐 広瀬(内 2752)
(代表電話); 03(5253)1111
(ダイヤルイン); 03(3595)2435

報道関係者 各位

血液凝固阻止剤「プラザキサカプセル」服用患者での 重篤な出血に関する注意喚起について

血液凝固阻止剤「プラザキサカプセル」について、消化管出血等の出血性副作用による死亡例が報告されており、更に注意喚起を徹底するため、製造販売業者に対して、「使用上の注意」の改訂を行うとともに、医薬関係者に対して速やかに情報提供するよう指示したのでお伝えします。

- 「プラザキサカプセル」(別添 1 参照)は、心房細動を起こした患者で血栓ができ、脳卒中や全身性塞栓症が発症しないよう、血液を固まりにくくするための薬剤。出血があった場合、血が止まりにくくなる副作用が知られている。
- 6 月 13 日までに本剤投与患者で、関連性の否定できない重篤な出血性副作用による死亡例が1例(腎不全患者)報告され、厚生労働省から製造販売業者に医療機関に対して直ちに情報提供を行うように指示してきたところ。その後、8 月 11 日までに、関連性の否定できない出血性副作用による死亡例が厚生労働省に4例報告された。
- これら合計5例の死亡例の年齢は、70 歳代1名、80 歳以上4名、性別は、男性1名、女性4名であった。
- 患者の安全確保のため、今回、
 - ① 本剤の投与前及び投与中に腎機能検査を行うこと。
 - ② 出血や貧血等の徴候を十分観察し、出血が見られた場合には適切な処置を行うこと。
 - ③ 患者に対し、出血等の徴候が現れた場合に直ちに医師に連絡するよう指導すること。が重要であり、別添2のとおり、「使用上の注意」の改訂を行うとともに、医薬関係者に対して速やかに情報提供するよう、製造販売業者に対して指示した。
- 「プラザキサカプセル」の服用患者にあっては、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等に注意し、出血があった場合には直ちに医師に連絡することが重要である。

(別添 1)

プラザキサカプセルについて

(品目の概要)

- 一 般 名：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤
- 販 売 名：プラザキサカプセル 75mg、110mg
- 製造販売業者：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- 適 応 症：非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 販 売 開 始：平成23年3月より
- 使用患者数：約6万4千人

- 本剤は、トロンビンの作用を直接阻害することで抗凝固作用を示す薬剤であり、主に腎臓から排出されることから、高度の腎障害を有する患者には禁忌とされている。
また、中等度の腎障害を有する患者では、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがあり、70歳以上の高齢者や消化管出血の既往を有する患者等では出血の危険性が高いことから、これらの患者には減量を行うなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与することとされている。