

適正使用のお願い

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

2011年6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』の市販直後調査にご協力を賜り、誠にありがとうございます。

心房細動を有する患者さんには、その疾患の特性上、高齢者が多く、本剤が投与される機会が多いと考えられます。高齢者では一般的に腎機能が低下しており、本剤は大部分が腎臓を介して排出されるため、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ります。

本剤の市販直後調査中に、本剤の投与を受けた腎障害を有する高齢の患者において、重篤な出血性の副作用が報告されていることから、出血の危険を避けるため、特に以下の事項にご注意頂きますようお願い申し上げます。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

【投与に際しての注意事項】

- 本剤を使用する前に、必ず患者の腎機能を確認してください。
- 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者は【禁忌】のため、本剤を投与しないでください。
- 中等度の腎障害（クレアチンクリアランス 30-50 mL/min）のある患者では、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与を考慮し、投与する際には慎重に投与してください。
- 高齢者は出血の危険性が高いため、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与を考慮し、投与する際には慎重に投与してください。
- 重篤な副作用が報告された症例では、ワルファリンから本剤への切り替え症例が多く認められていることから、ワルファリンからの切り替えの際には、患者の状態等を十分観察し、慎重に投与してください。

【投与中の注意事項】

- 重篤な出血性の副作用は、本剤投与後早期（約 1 週間以内）に認められる症例が多いことから、特に注意してください。

【患者への説明事項】

- 患者に対して、出血が続くなどの症状が見られた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

【その他ご注意頂きたいこと】

以下の事項につきましても「使用上の注意」に定められていますのでご注意ください。

- 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には投与しないでください。
- 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）の患者には投与しないでください。
- 併用禁忌（イトラコナゾール（経口剤））、併用注意（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、抗凝固剤、血栓溶解剤、NSAIDs、ベラパミル塩酸塩（経口剤）等のP糖蛋白阻害剤/誘導剤）にご注意ください。

以上

【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
[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]
- (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
[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]
- (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
[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。]
- (6) イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

P3～P4 に副作用症例の【症例概要】を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【症例概要】

<症例 1>

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	転帰															
性・年齢	使用理由 (合併症)																		
女・80歳代	心房細動 (C型肝炎) (糖尿病) (腎不全) (高血圧) (狭心症) (心不全)	220mg 15日間	副作用名: 肺胞出血、呼吸不全、鼻出血、喀血、貧血、血尿、メレナ	死亡															
			投与開始約3年前 心房細動のため抗凝固療法としてワルファリンカリウム (1mg/日) の投与開始。 投与開始14日前 効果不十分のため、ワルファリンカリウムの投与中止。 投与開始日 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与開始。 投与開始12日目頃 血痰、鼻出血を認める。 投与開始15日目 (投与中止日) 16:00 精査の為入院。 来院時 血尿、肺胞出血、血痰悪化、呼吸不全、タール便を認める。 両側肺炎、呼吸不全I型、貧血と診断。 抗生剤点滴、補液、止血剤点滴、酸素投与開始。内服中止。 aPTT 80秒超、血清クレアチニン 4.2mg/dL、eGFR 7mL/min/1.73m ² 17:30 喘鳴著明となり、血痰が持続し、喀血を認める。 17:47 新鮮凍結血漿 4単位、メナテトレンオン 20mg静注。 20:20 赤血球輸血 2単位 21:00頃 大量のタール便を確認。 23:00 PT-INR 7.51 大量の血痰、タール便、血尿が持続。 投与中止1日後 5:00頃 赤血球輸血 2単位。酸素 (リザーバーマスク使用) 10L/分 投与開始。 6:20頃 心拍数低下。 6:35 死亡確認。																
併用薬: 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、イトブリド塩酸塩、酪酸菌配合剤																			
身長: 154cm、体重: 38.9kg																			
臨床検査値:																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>正常範囲</th> <th>投与開始50日前</th> <th>投与中止日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>8.0~20.0</td> <td></td> <td>53.8</td> </tr> <tr> <td>Cr</td> <td>mg/dL</td> <td>0.4~1.0</td> <td>2.21</td> <td>4.2</td> </tr> </tbody> </table>					検査項目	単位	正常範囲	投与開始50日前	投与中止日	BUN	mg/dL	8.0~20.0		53.8	Cr	mg/dL	0.4~1.0	2.21	4.2
検査項目	単位	正常範囲	投与開始50日前	投与中止日															
BUN	mg/dL	8.0~20.0		53.8															
Cr	mg/dL	0.4~1.0	2.21	4.2															

<症例 2>

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	転帰												
性・年齢	使用理由 (合併症)															
女・80歳代	心房細動(心不全)(高血圧)(混合性大動脈弁疾患)(血小板減少症)(慢性腎不全)	220mg 3日間	副作用名:胃腸出血、腹部不快感	軽快												
			投与開始約7年前: ワルファリンカリウムの投与開始。 ワルファリンカリウム(0.75mg/日)から(1.5mg/日)でコントロールするも、PT-INRは1.6未満から2.6を超える範囲で変動していた。 投与開始1日前: ワルファリンカリウムの投与中止。 投与開始日: PT-INR 1.4、ワルファリンカリウムからの切り替えで、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与開始。 投与開始3日後(投与中止日): 腹部不快感の後、下血(新鮮血)を認める。同日、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与中止。 投与中止1日後: 午前中、気分不良のため臥床していた。午後、受診。直腸診により赤黒い便を確認。消化管出血と考えられ、他院に入院。 投与中止21日後: 消化管出血および腹部不快感は軽快。													
併用薬:メチルジゴキシン、アムロジピンベシル酸塩、ラフチジン、アロプリノール、トラセミド、フロセミド、クエン酸第一鉄ナトリウム、エピナスチン塩酸塩																
身長:143cm、体重:46kg 臨床検査値:																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>単位</th> <th>正常範囲</th> <th>投与開始32日前</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BUN</td> <td>mg/dL</td> <td>8.0~20.0</td> <td>27.8</td> </tr> <tr> <td>Cr</td> <td>mg/dL</td> <td>0.4~0.9</td> <td>1.05</td> </tr> </tbody> </table>					検査項目	単位	正常範囲	投与開始32日前	BUN	mg/dL	8.0~20.0	27.8	Cr	mg/dL	0.4~0.9	1.05
検査項目	単位	正常範囲	投与開始32日前													
BUN	mg/dL	8.0~20.0	27.8													
Cr	mg/dL	0.4~0.9	1.05													

<症例 3>

患者		1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)			
男・80歳代	心房細動(前立腺癌)	300mg 5日間	副作用名:脳出血	未回復
			投与開始約16年前: ペースメーカー植込み術施行。 投与開始約9年前: 下垂体腫瘍摘出術施行。 投与開始数年前: 不整脈のためベラパミル塩酸塩(用量不明)の投与開始。 投与開始日: ワルファリンカリウム(用量不明)からの切り替えで、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与開始。 投与開始5日目(投与中止日): 脳出血発現。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与中止。 年月日不明: 意識回復を認めず。	
併用薬:ベラパミル塩酸塩、イコサペント酸エチル、アトルバスタチンカルシウム水和物、フロセミド				