

—— 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。 ——

## 【使用上の注意】改訂のお知らせ

2011年9月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

直接トロンビン阻害剤

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

# プラザキサ<sup>®</sup>カプセル75mg プラザキサ<sup>®</sup>カプセル110mg Prazaxa<sup>®</sup>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

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は、弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、プラザキサ<sup>®</sup>カプセル 75mg・110mg について、「重大な副作用」の項に間質性肺炎を追記致しましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後の使用に際しまして遵守して頂きますようお願い申し上げます。

また、2 ページ目以降に間質性肺炎が疑われる所見および肺胞出血との鑑別診断のポイント等についてご案内させていただきましたので、お読みいただきますようお願い申し上げます。

謹言

### 改訂内容 ( \_\_\_\_\_ 部 追加)

改 訂 後	改 訂 前
<p><b>4. 副作用</b> (中略：現行のとおり)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>1) 出血(消化管出血、頭蓋内出血等)：</b> (中略：現行のとおり)</p> <p><b>2) 間質性肺炎(頻度不明)：</b>間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>4. 副作用</b> (中略)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>出血(消化管出血、頭蓋内出血等)：</b> (中略)</p>

改訂内容（          部削除）

改訂後				改訂前			
<b>(2) その他の副作用</b>				<b>(2) その他の副作用</b>			
	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>		1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
(中略：現行のとおり)				(中略)			
呼吸器障害	鼻出血 (1.3%)	口腔咽頭不快感、口 腔咽頭痛、しゃつくり、 胸水、咽喉絞扼感	咯血	呼吸器障害	鼻出血 (1.3%)	口腔咽頭不快感、口 腔咽頭痛、しゃつくり、 <u>間質性肺疾患</u> 、 胸水、咽喉絞扼感	咯血
(中略：現行のとおり)				(中略)			
注)海外において認められている副作用のため頻度不明				注)海外において認められている副作用のため頻度不明			

改訂理由

<p><b>4. 副作用 (1) 重大な副作用の項</b>          本剤の市販直後調査において、因果関係が否定できない「間質性肺炎」が認められたため、[重大な副作用]の項に記載し注意喚起することと致しました。          (厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡/平成 23 年 9 月 20 日付)</p> <p><b>4. 副作用 (2) その他の副作用の項</b>          上記の改訂に伴い、呼吸器障害の欄の「間質性肺疾患」を削除することと致しました。          (自主改訂)</p>
--

**間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い適切な処置を行ってください。**

間質性肺炎では以下のような症状があらわれます。

咳嗽(乾性咳)、呼吸困難、発熱、肺音の異常等

このような症状がみられた場合は、速やかに以下の検査等で確認を行ってください。

- ・ 胸部 X 線写真・胸部 CT
- ・ 血清マーカー (CRP、LDH、KL-6、SP-D 等)

間質性肺炎と鑑別診断が必要な疾患 (肺胞出血および感染症等) がありますので、ご注意ください。

- **肺胞出血**  
 症状：呼吸困難、血痰、咯血等  
 気管支肺胞洗浄液(BALF)等の検査で鑑別が可能です。
- **感染症** (ニューモシスチス肺炎、真菌症、レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎等)  
 以下の検査等で鑑別が可能です。
  - ・ 喀痰培養(一般細菌、抗酸菌)
  - ・ 尿中抗原(レジオネラ)
  - ・ 気管支肺胞洗浄(BAL)
  - ・ 血液検査(血算、白血球分画、β-D-グルカン、サイトメガロアンチゲネミア等)

なお、間質性肺炎、肺胞出血の詳細については、下記「ガイドライン」または「重篤副作用疾患別対応マニュアル」をご参照ください。

**【間質性肺炎】**

「日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会(編) 薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン」 メディカルレビュー社(2005)

「重篤副作用疾患別対応マニュアル：間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)」

<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0611002.pdf>,

**【肺胞出血】**

「重篤副作用疾患別対応マニュアル：肺胞出血(肺出血、びまん性肺胞出血)」

<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1003011.pdf>

【症例】

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) <既往症>			
男性・70歳代	心房細動 (脂質異常症) (高血圧) (高尿酸血症) (タバコ使用者) (アルコール摂取) <心筋梗塞> <狭心症>	220mg 43日間	<p>副作用名:間質性肺疾患</p> <p>約14年前 もともと喫煙習慣あり 20本/日 心筋梗塞発症し、冠動脈バルーン拡張術施行。以降有意な狭窄は認めず、狭心症発作なく経過。心機能は左室駆出率45~50%程度で推移。</p> <p>約5年10ヶ月前 CTにて軽度の線維化(両側下葉及び右中葉に網状影、スリガラス状陰影)の指摘あり。</p> <p>約4年4ヶ月前 フォローCTでは左下葉に小さな間質性瘢痕のみ認めた。</p> <p>約9ヶ月前 約6年前~節煙を勧め、自覚症状なく経過。CTにて左下葉の一部に気管支拡張認めるも、病変は変わっておらず、その後胸部レントゲンでの変化はなし。</p> <p>約1ヶ月前 動悸、不整脈を自覚。 投与開始日 定期検診時に心房細動を確認し、ダビガトランエテキシラート(220mg/日)投与開始。また、オメプラゾール(20mg/日)の投与も開始。</p> <p>投与42日目 熱(38度)と息苦しさを訴え受診。レントゲンにて影を認めた。</p> <p>投与43日目 (投与中止日) 間質性肺炎が疑われ、ピアペネム(0.3g 1日3回)、レボフロキサシン水和物(500mg/日)、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(m-PSL)(500mg/日)の点滴を開始。ダビガトランエテキシラートの投与を中止し、ヘパリンナトリウム15000単位持続静注を開始。</p> <p>投与中止2日後 m-PSL投与終了。</p> <p>投与中止3日後 ブレドニゾロン(PSL)30mgの内服を開始</p> <p>投与中止4日後 肝機能障害にてピアペネム投与中止。心不全も疑いフロセミド(20mg)静注開始。胸部レントゲン浸潤影悪化あり、間質性肺炎増悪を疑いm-PSL(40mg 1日3回)投与開始。PSLの内服は中止。</p> <p>投与中止5日後 胸部CT検査施行。間質性肺炎は一部で改善を認めるも全体的には増悪。プラザキサのDLSTは陰性。</p> <p>投与中止8日後 ニューモシスチス肺炎予防のため、スルファメトキサゾール・トリメプリム合剤(ST合剤)(1T/日)(1錠中スルファメトキサゾール400mg、トリメプリム80mg含有)投与開始。</p> <p>投与中止9日後 胸部レントゲンで肺炎は改善傾向も両下肺野に浸潤影。m-PSL投与量の減量を開始。</p> <p>投与中止12日後 m-PSL投与終了。フロセミド投与終了。レボフロキサシン水和物投与終了。</p> <p>投与中止13日後 PSL20mg内服開始。胸部CT検査を施行したところ、両側肺のスリガラス影は改善、線維化は進行がみられた。</p> <p>投与中止15日後 PSL30mgへ増量。</p> <p>投与中止16日後 血圧60~70mmHg台の低下あり、エナラプリルマレイン酸塩中止、ビソプロロールフマル酸塩を5mgから2.5mgへ減量。2日前より続いていた下痢の検査を施行したところ、CDトキシン陽性であったため、偽膜性腸炎と診断し、メロニダゾール(1000mg/日)投与開始。</p> <p>投与中止19日後 心拍数が150回/分前後へと上昇したため、ビソプロロールフマル酸塩を2.5mgから5mgへ増量。</p> <p>投与中止23日後 呼吸状態悪化、37度台の発熱あり。胸部レントゲンにて両側肺野の透過性低下がみられた。血液検査の結果でβ-Dグルカンの上昇がみられたため、ニューモシスチス肺炎を疑い、ST合剤(12T4×)を開始。呼吸状態悪化のため、m-PSL500mg投与開始。</p> <p>投与中止24日後 ベラバミル塩酸塩(120mg/日)の内服開始。</p> <p>投与中止25日後 m-PSL投与終了。胸部レントゲン変化なし。呼吸状態は改善。</p> <p>投与中止26日後 PSL(25mg/日)内服開始。経腸栄養開始。</p> <p>投与中止27日後 PSL(20mg/日)へ減量。ビソプロロールフマル酸塩を2.5mgから1.25mgへ減量。</p> <p>投与中止30日後 朝より呼吸状態が悪化し、酸素10L/minを投与するもSpO<sub>2</sub>が70%台へと低下。胸部レントゲンでは両側肺野全体に浸潤影が出現。細菌性肺炎および真菌感染を考えメロペネム水和物(0.5g 1日3回)、ミカファンギンナトリウム(150mg/日)開始。m-PSL500mgの投与を開始するも呼吸状態改善なく、血圧低下、心拍数低下し死亡。</p> <p>経過中に血痰の発現はなし。</p>	死亡

併用薬: ロスバスタチンカルシウム、センナ・センナ実、ジルチアゼム塩酸塩、オメプラゾール、 ビソプロロールフマル酸塩、アスピリン、エナラプリルマレイン酸塩、アロプリノール									
身長; 166cm, 体重; 60kg									
臨床検査値:									
検査項目	単位	基準値	投与前	投与中止 0日後	投与中止 2日後	投与中止 4日後	投与中止 5日後	投与中止 9日後	投与中止 11日後
LDH	IU/L	119~221	222	447	513	647	653	491	401
CRP	mg/dL	0.0~0.2	0.0	22.8	12.1	3.9	6.1	1.0	0.8
KL-6	U/mL	500 未満		300		624			866
SPD	ng/mL	110 未満		198		799			422
SPA	ng/mL	24.6±9.6 (カットオフ 値: 43.8)				95.1			57.9
CCr	mL/min	91~130	58 <sup>*1</sup>	83.3 <sup>*2</sup>					
検査項目	単位	基準値	投与中止 16日後	投与中止 19日後	投与中止 23日後	投与中止 25日後	投与中止 27日後	投与中止 30日後	
LDH	IU/L	119~221	298	265	285	375	425	686	
CRP	mg/dL	0.0~0.2	6.1	5.5	1.4	6.0	1.2	11.3	
*1: 報告された Cr 値 0.97mg/dL から Cockcroft-Gault 式にて算出									
*2: Cockcroft-Gault 式にて算出された値として報告									

P.6 にプラザキサ®カプセル 75mg・110mg の改訂後の【使用上の注意】全文を掲載しておりますので、併せて御参照下さい。

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.203 (2011年10月中旬発送予定)」に掲載されます。

< 「医薬品医療機器情報提供ホームページ」 (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報 (DSU) が掲載されます。 >

# プラザキサ®カプセル75mg プラザキサ®カプセル110mg

改訂後の【用法・用量】【使用上の注意】(~~~~部追加・改訂)

\*2011年9月改訂

## 【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

## 【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增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]
- (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增大する。]
- (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

## 【効能・効果】

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

## 【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  
〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕、〔相互作用〕の項参照
- (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  
〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕の項参照

## 【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) 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]

- (4) 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者  
[出血の危険性が增大するおそれがある。]
- (5) 出血の危険性が高い患者  
〔禁忌〕、〔重要な基本的注意〕の項参照

### 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、出血の危険性が增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
- (6) 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、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。  
〔相互作用〕の項参照
- (7) 出血の危険性が增大する可能性があるため、抗凝固剤や血栓溶解剤との併用は注意すること。  
〔相互作用〕の項参照
- (8) 本剤から他の抗凝固剤(注射剤)へ切り替える際には、本剤投与後12時間の間隔を空けること。
- (9) 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤(注射剤)の次回投与予定時間の2時間前から、あるいは持続静注(例えば、未分画ヘパリン)中止時に本剤を投与すること。
- (10) ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗薬を投与中止し、INRが2.0未満になれば投与可能である。
- (11) ベラパミル塩酸塩(経口剤)との併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。また、本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩(経口剤)の併用を開始する患者では、併用開始から3日間はベラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。  
〔相互作用〕の項参照
- (12) aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時aPTTが80秒を超える場合は大出血が多かった。
- (13) 生体組織検査、大きな外傷、細菌性心内膜炎など出血の危険性が增大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。
- (14) 手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が増大

するため危険性に依りて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的手技の24時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の2日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。

(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。

### 3. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。本剤は肝薬物代謝酵素P-450による代謝を受けない。

〔薬物動態〕の項参照

#### 〔併用禁忌〕(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) イトラコナゾール(経口剤)	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

#### 〔併用注意〕(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。また、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリスクスナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ベラパミル塩酸塩	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。また、本剤と同時にベラパミル塩酸塩の併用を開始、もしくは本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩の併用を開始する場合は、併用開始から3日間はベラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。 〔薬物動態〕の項参照	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、タクロリムス、シクロスポリン、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) クラリスロマイシン	上記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、併用時には患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤による抗凝固作用が減弱することがある。

### 4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(日本人326例を含む総症例18,113例)において、12,043例に本剤が投与された。12,043例中、副作用が報告された症例は2,575例(21.4%)であった。主な副作用は、消化不良365例(3.0%)、下痢136例(1.1%)、上腹部痛134例(1.1%)、鼻出血133例(1.1%)、悪心131例(1.1%)であった。日本人324例中216例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は86例(39.8%)であった。主な副作用は、消化不良12例(5.6%)、悪心8例(3.7%)、胸痛7例(3.2%)、上腹部痛6例(2.8%)であった。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(総症例174例)では、104例に本剤が投与された。104例中、副作用が報告された症例は30例(28.8%)であった。主な副作用は、皮下出血7例(6.7%)、血尿3例(2.9%)、消化不良3例(2.9%)であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

1) 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<sup>※</sup>)等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

\*2) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症
免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣
神経系障害		浮動性めまい、傾眠	
眼障害		結膜出血、結膜ポリープ	
心臓障害		うっ血性心不全、動悸	
血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血

	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>
* 呼吸器障害	鼻出血(1.3%)	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感	咯血
胃腸障害	消化不良(4.7%)、胃食道炎(3.1%)、悪心(2.8%)、腹部不快感(2.2%)、上腹部痛(1.9%)、心窩部不快感(1.6%)、嘔吐(1.3%)、消化管潰瘍(1.3%)	便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸過多、口の錯覚	腹痛
肝胆道系障害		胆嚢ポリープ、肝障害	
皮膚及び皮下組織障害	皮下出血(3.1%)	発疹、湿疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血	
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、関節腫脹、筋痙攣	出血性関節症
腎及び尿路障害	血尿(1.3%)	腎機能障害、腎不全、排尿困難	尿生殖器出血
生殖系及び乳房障害		良性前立腺肥大症、女性化乳房	
全身障害及び投与局所様態	胸痛(2.2%)、浮腫(1.6%)	異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害	注射部位出血、カテーテル留置部位出血
臨床検査		血中ビリルビン増加、便潜血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血小板数減少	
傷害、中毒及び処置合併症		硬膜下血腫、創傷	外傷性血腫、切開部位出血

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。〕

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

〔使用経験がない。〕

## 8. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。

(2) 処置

出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与中止し、出血の原因を確認すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないが、本剤は大部分が腎臓から排泄されるため、適切な利尿処置を施すこと。また、外科的止血や新鮮凍結血漿輸液など適切な処置の開始を検討すること。

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時

(1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2) 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装<sup>(注)</sup>のまま調剤を行うことが望ましい。

注) 1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。

服用時

カプセルを開けて服用しないこと。