

—— 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。——

【添付文書】改訂のお知らせ

2017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
処方箋医薬品^{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-医師等の処方箋により使用すること

謹啓

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[®]カプセル 75mg・110mg の添付文書を、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(平成 29 年 9 月 12 日付)および自主改訂により改訂いたしましたので、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、ご留意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・変更)

改 訂 後	改 訂 前
4. 副作用 (略: 現行のとおり) (1) 重大な副作用 1)～3) (略: 現行のとおり) <u>4) 急性肝不全(頻度不明^{注)})、肝機能障害(頻度不明^{注)})、黄疸(頻度不明^{注)}): 急性肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。</u> (略: 現行のとおり) 注) 海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明	4. 副作用 (略) (1) 重大な副作用 1)～3) (略) (略)
【臨床成績】 1. 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験成績 非弁膜症性心房細動患者18,113例(うち、日本人326例)を対象として、ワルファリンに対する本剤1回110mg 1日2回投与及び1回150mg 1日2回投与の非劣性の検証を目的とした国際共同試験が実施され、以下の成績が得られた ^{20,21)} 。	【臨床成績】 1. 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験成績 非弁膜症性心房細動患者18,113例(うち、日本人326例)を対象として、ワルファリンに対する本剤1回110mg 1日2回投与及び1回150mg 1日2回投与の非劣性の検証を目的とした国際共同試験が実施され、以下の成績が得られた ²⁰⁾ 。

改 訂 後	改 訂 前
<p>【主要文献】 1)～19) (略: 現行のとおり) 20) Connolly SJ. et al: The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 363:1875-6 (Supplementary Appendix), 2010 21) Connolly SJ. et al: The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 371:1464-5, 2014 22) Tomimori H. et al: 社内資料 日本人心房細動患者第 II 相試験 23) Stassen J. M.: 社内資料 各種動物種における抗凝固作用 (in vitro) 24) Wiene W.: 社内資料 ラットにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) 25) Stassen J. M.: 社内資料 サルにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) 26) Wiene W.: 社内資料 ウサギにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) 27) Wiene W.: 社内資料 ラットにおける抗凝固及び抗血栓作用 (経口投与) 28) Wiene W.: 社内資料 ウサギにおける抗凝固及び抗血栓作用 (経口投与) 29) Wiene W.: 社内資料 ラットにおける出血に対する作用 (静脈内投与)</p>	<p>【主要文献】 1)～19) (略) 20) Connolly SJ. et al: The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 363:1875-6 (Supplementary Appendix), 2010 21) Tomimori H. et al: 社内資料 日本人心房細動患者第 II 相試験 22) Stassen J. M.: 社内資料 各種動物種における抗凝固作用 (in vitro) 23) Wiene W.: 社内資料 ラットにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) 24) Stassen J. M.: 社内資料 サルにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) 25) Wiene W.: 社内資料 ウサギにおける抗凝固及び抗血栓作用 (静脈内投与) 26) Wiene W.: 社内資料 ラットにおける抗凝固及び抗血栓作用 (経口投与) 27) Wiene W.: 社内資料 ウサギにおける抗凝固及び抗血栓作用 (経口投与) 28) Wiene W.: 社内資料 ラットにおける出血に対する作用 (静脈内投与)</p>

改訂理由

<ul style="list-style-type: none"> ● [重大な副作用] 本剤投与後にみられる肝障害、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇については、既に[その他の副作用]の項に記載し注意喚起しておりましたが、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(平成 29 年 9 月 12 日付)により、急性肝不全、肝機能障害、黄疸を[重大な副作用]の項に追記いたしました。 P.3～4 に急性肝不全の報告症例の概要を掲載しましたので、ご参照ください。 ● [臨床成績]、[主要文献] [臨床成績]の項に引用文献 21)を追加いたしました。

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 (DSU) 医薬品安全対策情報 No.263」(2017 年 10 月発送予定)に掲載されます。また、「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びに DSU が掲載されます。

急性肝不全の症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女性 70代	心房細動 (アルコール 摂取, 甲状腺機能低下 症, 高尿酸血症)	220 mg/日 5日間	急性肝不全, 急性腎障害	
			年月日不明	レボチロキシシンナトリウム水和物75 μ g/日投与開始。
			年月日不明	アスピリン100mg/日投与開始。
			投与開始日	クレアチニンクリアランスをCockcroft-Gault法にて推算すると, 46.0mL/min。 心房細動を認め, 本剤220mg/日(1日2回)及びジソピラミド 300mg/日(1日2回)を前医で処方。効果不十分のため, アスピ リンは投与中止。
			投与3日目	うっ血性心不全発現。心不全傾向となりフロセミド10mg/日を前 医で処方。
			投与5日目 (投与中止日)	急性肝不全, 急性腎障害発現。 心不全, 心房細動の治療のため, 当院救急外来を紹介受 診。血液検査上, 肝障害を認め, 入院となる。薬剤性肝障害 の診断。
			投与中止1日後	本剤, ジソピラミド, フロセミドは被疑薬と考え, 投与中止。 肝障害, 腎障害改善ないため, 血漿交換, 血液透析施行。 輸血FFP, RCC-LR開始(~投与中止6日後迄)。
			投与中止2日後	肝性脳症の症状:なし
			投与中止3日後	血漿交換2日目
			投与中止14日後	右ソ径部血腫(非重篤)発現。血漿交換3日目。腎障害, 肝 障害改善, 自尿もあり。
			投与中止後不明日 (15~39日後のい ずれか)	DLSTにて本剤が原因薬剤として確定。アゾセミド, ワルファリ ンカリウムによる心不全, 心房細動治療を行う。その後リハビ リテーション行う。
			投与中止40日後	急性肝不全:軽快。 うっ血性心不全, 急性腎障害, 右ソ径部血腫:軽快。 退院。
			年月日不明	レボチロキシシンナトリウム水和物投与継続中。

臨床検査

		投与 開始日	投与5日目 (投与中止日)	投与中止 1日後	投与中止 4日後	投与中止 14日後	投与中止 17日後	投与中止 38日後
RBC	x 10 ⁴ / μ L	381	344		262	340		
Hb	g/dL	12.3	11.5		8.4	10.8		
Ht	%	39.6	36.1		25.6	33.7		
WBC	/ μ L	6410	10400		6600	8000		
PLT	x 10 ⁴ / μ L		4.5		5	22.1		19.6
PT	sec		96.8		12.7	14.2		
AST	IU/L	56	8501		141	43		31
ALT	IU/L	56	3717		189	45		13
ALP	IU/L	363	382			236		293
LDH	IU/L	335	7915		293	326		
γ -GT	IU/L	119	172		38	65		76
T-Bil	mg/dL		2.36	2.87	2.56	2.76		1.12
TC	mg/dL	144	119					
HDL-C	mg/dL	50	32					

		投与 開始日	投与 5 日目 (投与中止日)	投与中止 1 日後	投与中止 4 日後	投与中止 14 日後	投与中止 17 日後	投与中止 38 日後
TG	mg/dL		79					
TP	g/dL	7	6.6		5.4	6.8		
Alb	g/dL	4.2	3.9		3.2	3.1		3.6
Blood glucose	mg/dL	146	65		90	97		
BUN	mg/dL	17.1	57		18	26.9		
Cre	mg/dL	0.92	2.33		0.83	1.21		
Na	mEq/L	141	135		138	137		
K	mEq/L	4.5	4.4		3.8	3.9		
Cl	mEq/L	106	98		101	98		
CRP	mg/dL	0.98	10.73			12.7		
CK	IU/L	229						
NH ₃	μg/dL		107				14	
ChE	IU/L		225					224
D-Bil	mg/dL			1.5				0.41
ANA			(-)					

投与中止 4 日後

内容:DLST

結果:本剤陽性

年月日不明

コントロール :cpm:974

本剤 :cpm:2589, S.I(%):265, 判定:陽性

ジソピラミド :cpm:1700, S.I(%):174, 判定:陰性

フロセミド :cpm:1473, S.I(%):151, 判定:陰性

投与 5 日目(投与中止日)

PT(INR):96.8(8.14)

投与中止 19 日後

PT(INR):12.6(1.04)

年月日不明

Anti-HBs:(-), Anti-HCV:(-)

画像診断:腹部超音波は脂肪肝及び胆嚢壁肥厚, 腹部 CT は脂肪肝及び胆嚢壁浮腫肥厚

併用薬:ジソピラミド, フロセミド, アスピリン, レボチロキシジンナトリウム水和物

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

013902