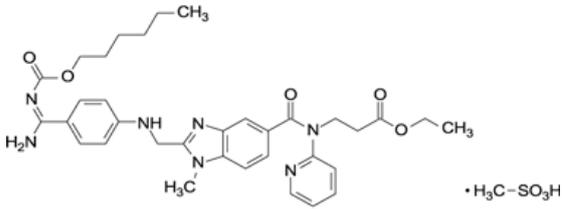


市販直後等安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	プラザキサカプセル 75mg プラザキサカプセル 110mg	構造式 
	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	
製造販売業者名 （販売業者）	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社		
承認年月日 （販売開始年月日）	平成 23 年 1 月 21 日 （平成 23 年 3 月 14 日）		
効能又は効果	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		

調査実施機関名	財団法人全国社会保険協会連合会 北海道社会保険病院
	茨城県厚生農業協同組合連合会総合病院 土浦協同病院
	地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院
	岡山赤十字病院
	国立病院機構九州医療センター
調査実施期間	平成 23 年 3 月 14 日～平成 23 年 12 月 13 日
使用状況	すべての調査実施機関において、調査実施期間中に採用され、約 270 名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施機関において、腹部不快感・嘔気・胸やけ・逆流性食道炎等の消化器症状、APTTの延長・歯肉等からの出血等の出血関連事象、皮疹、軽度な腎機能低下、夜間動悸、疲労感等の症状が認められ、本剤を減量または中止した症例があったが、重篤な副作用は認められなかったとの報告があった。
製造販売業者による情報提供活動状況	<p>調査実施機関において、調査実施期間中は、定期的な訪問により安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。ただし、1施設から、適正使用のお願いの情報提供が遅かったとの報告、複数の施設から、平成23年8月の出血リスクについてのブルーレター発出以前は注意すべき副作用等の安全性に関する情報提供に不十分な部分があったとの報告があった。</p> <p>調査期間終了後、製造販売業者に対し、情報提供の体制、各施設に対する情報提供の状況、これまで配布された資材について確認を行った。その結果、適正使用のお願いの情報提供が遅かったとの報告があった1施設については、情報提供開始日から週末を挟んで5日目に配布しており、全医療機関を訪問するには一定の時間を要したものであった。</p> <p>製造販売業者からは、情報提供の徹底に関し、以下のような改善を行ったと報告された。</p> <p>①ブルーレター発出前に作成された資材の一部に誤解を招く表現があったため、これらの資材は可能な限り回収し、修正したうえで再配布を行った。</p>

	<p>②情報提供を迅速に行うため、MR が全医療機関を訪問するまでの期間の短縮、ダイレクトメールの配信準備時間の短縮、MR 訪問よりも先に FAX にて第一報を連絡する体制の整備を行った。</p> <p>③ブルーレター発出後も禁忌症例に本剤が投与され、重篤な出血が発生した事例が報告されたことから、医療従事者に重要な情報が“伝わっているか”を重視し、社内の情報共有用ウェブサイトを通じた教育、各営業所での医療機関への情報提供のロールプレイング、営業所長が各 MR に同伴し医療機関での情報提供状況を確認する機会を確保する等の更なる情報提供体制の改善を行った。</p> <p>④資材の作成について、資材作成担当者に対する研修を実施し、安全性に関する資材については安全管理責任者の確認を必須とする等の体制の改善を図った。</p> <p>また、さらに適正使用を推進するため、継続的に資材の作成・配布を行っており、今後も注意喚起を実施していくとの見解が示された。</p>
その他	<p>調査実施機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知する等、適切に活動した旨の報告があった。</p> <p>また、調査実施機関より、今後、規模の小さい医療機関等も調査実施機関として選定してはどうかとの意見があり、対象品目の特徴に応じ、様々な規模の医療機関も選定の対象として積極的に考慮していくこととした。</p>

* 2011年9月改訂 (第3版)
* 2011年8月改訂 (第2版)

日本標準商品分類番号
873339

貯 法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

	カプセル75mg	カプセル110mg
承認番号	22300AMX00433000	22300AMX00434000
薬価収載	2011年3月	2011年3月
販売開始	2011年3月	2011年3月
国際誕生	2008年3月	2008年3月

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



* 【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増大するおそれがある。【用法・用量に関する使用上の注意】、「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]

【組成・性状】

販売名	プラザキサカプセル75mg	プラザキサカプセル110mg
成分・含量	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48mg (ダビガトランエテキシラートとして75mg)	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83mg (ダビガトランエテキシラートとして110mg)
添加物	酒石酸、アラビアゴム末、ヒプロメロース、ジメチルポリシロキサン、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体にカラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、食用黄色5号、食用青色2号、ヒプロメロースを含有する。	
剤形	頭部不透明な淡青色、胴部不透明な帯黄白色の硬カプセル剤	
内容物	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒

外形	2号  R75 	1号  R110 
長さ	約18mm	約19mm
直径	約6mm	約7mm
重さ	約0.28g	約0.39g
識別コード	 R75	 R110

【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
[出血の危険性が増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、クロビ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110mg 1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、出血の危険性が增大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲の手技の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、クロビドグレル硫酸塩等	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、フォンダパリヌクスナトリウム等 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110mg 1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^{注)})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 ^{注)}
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	

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
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
**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、口の錯感覚	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、出血の危険性が增大する。

(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、更には穿孔を起こ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^{注)}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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

本剤は経口投与後速やかに吸収され、エステラーゼで加水分解されて活性代謝物であるダビガトランとなる。ダビガトランの一部は、さらにグルクロン酸抱合を受け、ダビガトランと同様の薬理活性を有するグルクロン酸抱合体を生成する。本剤を健康被験者に対して空腹時に経口投与したとき、投与後0.5～2時間で総ダビガトラン(ダビガトランとグルクロン酸抱合体の総和)は最高血漿中濃度に達する。

日本人健康成人男性に本剤110mg及び150mgを食後に単回投与もしくは1日2回7日間反復経口投与したときの、総ダビガトランの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す¹⁾。

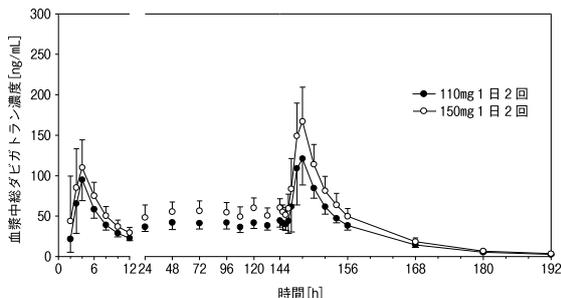
ダビガトランエテキシラート食後経口投与後の
総ダビガトランの薬物動態パラメータ

投与回数	薬物動態パラメータ 幾何平均値(%gCV ^{a)})			
	AUC ₀₋₁₂ [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} ^{b)} [h]	
初回投与				
110mg N=12	485 (19.6)	94.4 (26.3)	4.00 (3.00-4.00)	
150mg N=12	623 (23.0)	116 (27.9)	4.00 (2.00-6.00)	
1日2回反復投与	AUC _{τ,ss} ^{c)} [ng·h/mL]	C _{max,ss} [ng/mL]	t _{max,ss} ^{b)} [h]	t _{1/2,ss} [h]
110mg N=11	818 (18.8)	124 (25.5)	4.00 (3.00-6.00)	10.7 (19.8)
150mg N=12	1100 (19.1)	169 (26.3)	4.00 (2.00-4.00)	11.8 (13.7)

a) gCVは幾何変動係数を表す。

b) 中央値(最小値-最大値)

c) τは12時間、ssは定常状態のパラメータを示す。



ダビガトランエテキシラート経口投与後の
総ダビガトランの血漿中濃度推移(算術平均値±SD)

2. 食事の影響(外国人のデータ)

高脂質、高カロリーの朝食後に本剤を投与したとき、空腹時投与に比べてAUC_{0-∞}は約27%増加したが、C_{max}は約9%の上昇であった。t_{max}は約2時間延長した²⁾が、バイオアベイラビリティに顕著な影響はないと考えられる。

3. 代謝、排泄(外国人のデータ)

健康被験者に¹⁴C標識ダビガトラン(活性代謝物)を静脈内投与したとき、投与168時間後までに投与量の85%が尿中に、6%が糞便中に排泄された³⁾。

4. 腎障害患者における薬物動態(外国人のデータ)

軽度～高度の腎障害患者(軽度:クレアチニンクリアランス50mL/min超80mL/min以下、中等度:30mL/min超50mL/min以下、高度:30mL/min以下)に本剤150mgを単回投与した時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康被験者(クレアチニンクリアランス80mL/min超)に比べて、それぞれ1.5倍、3.2倍及び6.3倍高くなった⁴⁾。

総ダビガトランの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能の影響

対象	クレアチニン クリアランス [mL/min]	例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値		
			AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{1/2} [h]
健康被験者	80超	6	781	78.6	13.4
軽度腎障害	50超80以下	6	1170	87.6	15.3
中等度腎障害	30超50以下	6	2460	133	18.4
高度腎障害	30以下	11	4930	166	27.2

心房細動及び整形外科手術施行患者を対象とした母集団薬物動態解析では、クレアチニンクリアランスが120mL/min以下の患者ではクレアチニンクリアランスが1mL/min低下するごとに本薬のCL/F(みかけのクリアランス)が0.64%低下すると推定された。クレアチニンクリアランスが88mL/minの男性の心房細動患者を基準とすると、クレアチニンクリアランスが50mL/min及び30mL/minに低下した場合、AUC_{τ,ss}がそれぞれ1.4倍、1.9倍に増加すると推定される⁵⁾。

5. 肝障害患者における薬物動態(外国人のデータ)

中等度の肝障害患者に本剤150mgを単回投与した時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}は健康被験者と同程度であった⁶⁾。

6. 高齢者(外国人のデータ)

65歳を超える高齢男性被験者における定常状態のAUC_{τ,ss}は、18～40歳の健康男性被験者に比べて約2.2倍であった。若年被験者と高齢被験者との曝露の差は、高齢者ではクレアチニンクリアランスが低下しているためと考えられる⁷⁾。

7. 性差(外国人のデータ)

健康男女被験者を対象とした第I相試験において、女性被験者のAUC_{0-∞}は男性被験者よりも若干高かったが、その差は概して50%未満であった⁷⁾。一般的に女性では男性よりもクレアチニンクリアランスが低いことが、原因のひとつであると考えられた。臨床試験において、男女間で有効性及び安全性に違いがなかったことから、用量調節は必要ないと考えられる。

8. 相互作用(外国人のデータ)

*In vitro*試験で本剤は薬物代謝酵素P-450によって代謝されず⁸⁾、また、薬物代謝酵素P-450を阻害及び誘導しないことが示されている^{9,10)}。臨床試験ではアトルバスタチン¹¹⁾、ジクロフェナクナトリウム¹²⁾及びジゴキシン¹³⁾との経口投与での相互作用を検討したところ、本剤の薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に本剤がこれら薬剤に問題となる影響を与えることもなかった。

アミオダロン¹⁴⁾と本剤を経口投与で併用した場合、総ダビガトランのAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均値はそれぞれ1.58倍及び1.50倍に増加した。ベラパミル¹⁵⁾を本剤投与の1時間前に単回経口投与した場合、総ダビガトランのAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値はそれぞれ2.43倍及び2.79倍に増加したが、ベラパミルの反復経口投与において、本剤をベラパミルの2時間前に投与した場合、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった(AUC_{0-∞}は1.18倍、C_{max}は1.12倍に増加)。ケトコナゾール¹⁶⁾の単回又は反復経口投与と本剤の併用では、総ダビガトランの曝露量が最大約2.5倍に増加した。キニジン¹⁷⁾の経口投与との併用では1.53～1.56倍に増加した。リファンピシン¹⁸⁾の経口投与との併用では、逆に総ダビガトランの曝露量が約1/3に低下した。これらの相互作用はP-糖蛋白の阻害及び誘導によるものと考えられる。クラリスロマイシン¹⁹⁾の経口投与との併用では総ダビガトランの曝露量は顕著な影響を受けなかった。

【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110mg1日2回投与及び1回150mg1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⁾。



試験全体における脳卒中/全身性塞栓症の
年間イベント発現率(投与期間1.84年(中央値))

イベント発現例数/投与例数 (年間イベント発現率 ^{a)})			ハザード比 ^{b)} (95%信頼区間)	
本剤110mg 1日2回	本剤150mg 1日2回	ワルファリン	本剤110mg 1日2回vs ワルファリン	本剤150mg 1日2回vs ワルファリン
182/6015 (1.53%)	133/6076 (1.10%)	198/6022 (1.68%)	0.91 (0.75, 1.12)	0.66 (0.53, 0.82)

a) 年間イベント発現率=(イベント発生患者の例数/患者・年)×100
b) 非劣性の許容限界値はハザード比1.46とされた。

また、試験全体における血管死の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ288/6,015例(2.42%)、273/6,076例(2.27%)及び317/6,022例(2.69%)であった。なお、試験全体における本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ318/6,015例(2.67%)、375/6,076例(3.11%)及び396/6,022例(3.36%)であった。

日本人集団では以下の成績が得られ、全体の成績と比較して同様の傾向がみられた。

日本人集団における脳卒中/全身性塞栓症の
年間イベント発現率(投与期間1.33年(中央値))

イベント発現例数/投与例数 (年間イベント発現率 ^{a)})			ハザード比 (95%信頼区間)	
本剤110mg 1日2回	本剤150mg 1日2回	ワルファリン	本剤110mg 1日2回vs ワルファリン	本剤150mg 1日2回vs ワルファリン
2/107 (1.38%)	1/111 (0.67%)	4/108 (2.65%)	0.52 (0.10, 2.84)	0.25 (0.03, 2.27)

a) 年間イベント発現率=(イベント発生患者の例数/患者・年)×100

また、日本人集団における血管死の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ1/107例(0.69%)、1/111例(0.67%)及び4/108例(2.65%)であった。

なお、日本人集団における本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ8/107例(5.53%)、5/111例(3.33%)及び5/108例(3.31%)であった。

2. 国内第Ⅱ相試験成績

非弁膜症性心房細動患者166例を対象とした国内第Ⅱ相試験において、血栓塞栓症イベントはワルファリン投与群で1例(1.6%)に虚血性脳卒中が発現したが、本剤1回110mg 1日2回、150mg 1日2回投与群ではみられなかった²¹⁾。

血栓塞栓症イベント発現例数(投与期間84日(中央値))

イベント発現例数/投与例数(発現率)		
本剤110mg 1日2回	本剤150mg 1日2回	ワルファリン
0/46(0%)	0/58(0%)	1/62(1.6%)

なお、本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ0/46例(0%)、1/58例(1.7%)及び2/62例(3.2%)であった。

【薬効薬理】

1. 凝固時間に対する作用

活性代謝物であるダビガトランはヒトの血漿を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、エカリン凝固時間(ECT)及びプロトロンビン時間(PT)を濃度依存的に延長させた。それぞれのパラメータを2倍に延長させるのに必要なダビガトランの濃度(ED₂₀₀)はそれぞれ0.23、0.18及び0.83μMであった²²⁾。ラット、ウサギ及びアカゲザルの血漿を用いても、同様に抗凝固作用を示した²²⁾。また、*ex vivo*においても、ダビガトランはラット²³⁾、アカゲザル²⁴⁾及びウサギ²⁵⁾において、用量依存的な抗凝固作用(aPTTの延長作用)を示した。

2. 静脈血栓症モデルに対する作用

ダビガトランの静脈内投与と本薬の経口投与による抗血栓作用をラット及びウサギの静脈血栓症モデルを用いて検討した。静脈内投与によるダビガトランの血栓形成阻害のED₅₀(50%有効用量)は、ラット及びウサギでそれぞれ0.033mg/kg²³⁾、0.066mg/kg²⁵⁾であった。また、完全に血栓を阻害するダビガトランの用量はラット及びウサギでそれぞれ0.1mg/kg、0.5mg/kgであった。

ラットに本薬5~30mg/kgを経口投与したところ、5mg/kgでは投与30分後に約80%の血栓形成阻害がみられ、20mg/kg以上の用量では完全に血栓形成阻害がみられた²⁶⁾。ウサギにおいても同様の血栓形成阻害作用がみられた²⁷⁾。

3. 止血に及ぼす影響

ラット尾部に切開を行い出血させ、出血が止まるまでの時間に及ぼす作用を検討した。ダビガトランは静脈内投与により、用量依存的に出血時間を延長し、有意に出血時間の延長を生じた最小用量は0.5mg/kgであった²⁸⁾。ラットの静脈血栓症モデルにおいて静脈内投与により、完全に血栓を阻害する用量(0.1mg/kg)と比較すると、5倍の安全域があることが示された。

【有効成分に関する理化学的知見】

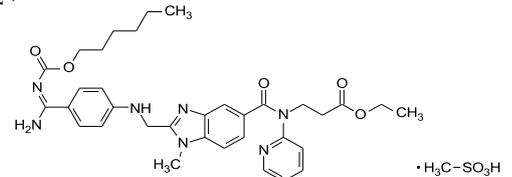
一般名：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩(JAN)

Dabigatran Etxilate Methanesulfonate(JAN)

Dabigatran Etxilate(INN)

化学名：Ethyl 3-([2-([4-(amino[(hexyloxy)carbonyl]imino]methyl)phenyl]amino]methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]pyridin-2-yl)amino)propanoate monomethanesulfonate

化学構造式：



分子式：C₃₄H₄₁N₇O₆・CH₄O₃S

分子量：723.84

性状：帯黄白色又は黄色の結晶性の粉末

融点：180±3℃

分配係数：log P=3.8

【包装】

ブラザキサカプセル75mg：112カプセル(14カプセル×8)PTP
560カプセル(14カプセル×40)PTP
1120カプセル(14カプセル×80)PTP
ブラザキサカプセル110mg：112カプセル(14カプセル×8)PTP
560カプセル(14カプセル×40)PTP
1120カプセル(14カプセル×80)PTP

【主要文献】

- Tomimori H. et al：社内資料 日本人及び白人健康成人の薬物動態解析
- Rathgen K. et al：社内資料 薬物動態に対する食事の影響
- Stangier J.：社内資料 代謝及び薬物動態の検討
- Rathgen K. et al：社内資料 外国人腎障害患者の薬物動態解析
- Dansirikul C. et al：社内資料 心房細動及び整形外科手術施行患者の母集団薬物動態解析
- Rathgen K. et al：社内資料 外国人肝障害患者の薬物動態解析
- Haertter S.：社内資料 健康被験者における薬物動態の併合解析
- Ludwig-Schwelling E. et al：社内資料 *In vitro*における代謝酵素の検討
- Ebner T. et al：社内資料 *In vitro*における代謝酵素の検討
- Zhang G.：社内資料 *In vitro*における代謝酵素の検討
- Stangier J. et al：社内資料 アトバスタチンとの相互作用
- Stangier J. et al：社内資料 ジクロフェナクナトリウムとの相互作用
- Stangier J. et al：社内資料 ジゴキシンの相互作用
- Stangier J. et al：社内資料 アミオダロンとの相互作用
- Rathgen K. et al：社内資料 ベラパミルとの相互作用
- Troost J. et al：社内資料 ケトコナゾールとの相互作用
- Lionetti D. et al：社内資料 キニジンとの相互作用
- Koenen-Bergmann M. et al：社内資料 リファンピシンの相互作用
- Brand T. et al：社内資料 クラリスロマイシンの相互作用
- Reilly P. et al：社内資料 日本人を含む心房細動患者第Ⅲ相試験
- Tomimori H. et al：社内資料 日本人心房細動患者第Ⅱ相試験
- Stassen J. M.：社内資料 各種動物種における抗凝固作用(*in vitro*)
- Wienen 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)
- 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)
- Wienen 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)
- Wienen 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)
- Wienen 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)
- Wienen 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)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売
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

06-01 ①②

—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 イトブリド塩酸塩 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	<u>咯血</u> <u>呼吸不全</u> <u>貧血</u> <u>肺胸出血</u> <u>スレナ</u>	15日	12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 スピロラクトン	220mg 150mg	不明 2回	減量 中止	無	合併症 合併症	心房細動 慢性心不全	<u>皮下出血</u> <u>胃腸出血</u>	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 <u>アスピリン</u> 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	<u>皮下血腫</u> <u>出血</u> <u>出血性ショック</u>	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 <u>アスピリン</u>	220mg	不明	不明	無	原疾患	心房細動	<u>出血性素因</u> <u>スレナ</u> <u>胃腸出血</u> <u>出血性ショック</u>	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 スピロラクトン フロセミド <u>リマプロストアルファデクス</u> 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 合併症 合併症 合併症 合併症 治療歴	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	<u>失血</u>	10日	12日	160	50	1.19 (eGFRからの計算値)	不明	約75

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂
改訂内容（ 部追加・変更）

改訂後	改訂前
<p>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]</p>	<p>(記載なし)</p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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] 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] 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 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。] 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] 	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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] 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] 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 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。] 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]
<p>【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。</p>	<p>【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。</p>
<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> 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] 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。 <ul style="list-style-type: none"> 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] 	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>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。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]</p>

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与</p> <p>(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）]</p> <p>(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）]</p> <p>(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)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、<u>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。</u></p> <p>(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、<u>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。</u> [「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]</p> <p>(3) <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。</u> 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]</p> <p>(4) <u>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。</u></p> <p>(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)</p> <p>(15) <u>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。</u></p> <p>4. 副作用 (中略：現行のとおり)</p> <p>(1) 重大な副作用 <u>出血（消化管出血、頭蓋内出血等）</u>：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)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与</p> <p>(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）]</p> <p>(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)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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)</p> <p>(12) <u>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。</u></p> <p>4. 副作用 (中略)</p> <p>(1) 重大な副作用 <u>出血</u>：頭蓋内出血（頻度不明[※]）、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)</p>