

事 務 連 絡  
平成23年8月12日

一般社団法人 日本脳卒中学会 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の安全対策については、日頃より御尽力いただいているところであります。

今般、別添のとおり、日本製薬団体連合会安全性委員会委員長あて通知したのでお知らせします。

貴学会におかれましては、本改訂内容について貴学会会員に周知をお願いするとともに、ダビガランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤の適正使用を通じた安全確保のためご協力いただきますようお願いいたします。



薬食安発 0812 第 1 号  
平成 23 年 8 月 12 日

日本製薬団体連合会  
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

### 医薬品の使用上の注意の改訂等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料をもとに評価・検討を行い、整備を図っているところです。

今般、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、同 110mg）について、「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、別紙のとおり速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対して周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成 16 年 4 月 1 日付け薬食安発第 0401001 号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」（以下「安全対策課長通知」という。）に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を平成 23 年 9 月 16 日までに、また、使用上の注意改訂のお知らせ等文書の配布（等）計画書を平成 23 年 8 月 19 日までに、配布（等）完了報告書を平成 23 年 9 月 16 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて提出願います。

本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨に鑑み、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同機構安全第一部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

なお、本件については、別途、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社あて連絡することとしていますので、念のため申し添えます。

3 3 3 血液凝固阻止剤

【医薬品名】ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

【警告】の項を新たに設け、

「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。」

を追記し、【用法・用量に関連する使用上の注意】の項を

「(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

（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」

と改め、【慎重投与】の項に

「P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者」

を追記し、【重要な基本的注意】の本剤投与中の出血に関する記載を

「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。」

「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。」

と改め、

「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。」

「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。」

を追記し、[副作用]の[重大な副作用]の項の出血に関する記載を

「出血(消化管出血、頭蓋内出血等)：消化管出血、頭蓋内出血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。」

と改める。

(参考) 医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。

—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<sup>®</sup>カプセル 75mg プラザキサ<sup>®</sup>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<sup>注</sup>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<sup>注</sup>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sPTT (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 ミダゾール 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	3回	中止	無	原疾患 合併症 合併症 合併症 合併症 合併症 合併症 既往症	心房細動 慢性肝炎 糖尿病 腎不全 高血圧 狭心症 心不全 嚔瘻	<u>咳血</u> <u>呼吸不全</u> <u>貧血</u> <u>肺動脈出血</u> <u>ルネテ</u>	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 フ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 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 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 プロチノラム 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 アスピリン	220mg	不明	不明	無	原疾患	心房細動	<u>出血性素因</u> <u>ルネテ</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 オメガアラノール ニコランジル スピロラクソン 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

改訂後	改訂前
<p><b>警告</b> 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。</p> <p>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。</p> <p>【「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><b>禁忌（次の患者には投与しないこと）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>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〕</li> <li>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〕</li> <li>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</li> <li>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。〕</li> <li>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〕</li> </ol>	<p><b>禁忌（次の患者には投与しないこと）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>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〕</li> <li>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〕</li> <li>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</li> <li>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。〕</li> <li>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〕</li> </ol>
<p><b>【用法・用量】</b> 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><b>【用法・用量】</b> 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><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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"> <li>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</li> <li>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〕</li> </ul> </li> <li>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"> <li>70歳以上の患者</li> <li>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〕</li> </ul> </li> </ol>	<p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b> 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><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与</b></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><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</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、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]</p> <p>(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]</p> <p>(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。</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) 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。</p> <p><b>4. 副作用</b>        （中略：現行のとおり）</p> <p>(1) 重大な副作用  <b>出血（消化管出血、頭蓋内出血等）</b>：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><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与</b></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><b>2. 重要な基本的注意</b></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) 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。</p> <p><b>4. 副作用</b>        （中略）</p> <p>(1) 重大な副作用  <b>出血</b>：頭蓋内出血（頻度不明<sup>※</sup>）、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>