

ダビガトランエテキシラートメタンズルホン酸塩に関する調査結果

製品概要

販売名：プラザキサカプセル 75mg、同 110mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）

成分名：ダビガトランエテキシラートメタンズルホン酸塩

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

推定使用患者数：約 64000 人（平成 23 年 3 月～23 年 8 月）

概要

ダビガトランエテキシラートメタンズルホン酸塩の出血関連副作用については、承認審査時より腎機能障害患者における使用や用法用量等の適正使用を含め、国内での製造販売後の本剤の使用や副作用発現状況を注視してきたところ。

平成 23 年 6 月 17 日以降、本剤の適正使用に関する情報提供を強化している中であつたにも関わらず、平成 23 年 8 月 5 日に当該企業より出血関連副作用を発現した死亡症例報告（6 例目）がなされたことを受け、機構にて副作用報告を精査したところ、別紙 1 のとおり注意喚起が必要と判断した。

経緯

平成 23 年 4 月 22 日 当該企業より、1 例目の出血関連副作用による死亡症例報告が FAX にて提出された。機構は当該企業に対して、早期の情報収集を指示した。

（出血関連副作用による死亡症例：1 例）

平成 23 年 6 月 17 日 市販直後調査開始以降、出血関連副作用が多数集積している状況を受け、機構と協議の上、当該企業より、適正使用に関する情報提供資材の配布が開始された。また、機構ホームページに同情報の掲載を開始した。

（出血関連副作用による死亡症例：3 例）

平成 23 年 6 月 29 日 適正使用に関する情報提供資材の配布後にも出血関連副作用を発現した症例報告が散見されることから、機構より、腎機能、年齢、併用薬の影響等を解析し、解析結果と共に添付文

書改訂も含めた更なる安全対策について企業見解を求めた。
(出血関連副作用による死亡症例：3例)

平成 23 年 7 月 8 日 当該企業との面談を実施した。(集積している出血関連副作用を発現した症例について腎機能、年齢、併用薬の影響等に着目した検討結果及び市販直後調査の中間報告内容・医師向けの適正使用に係る情報提供資材の配布状況について説明を受けた。機構より、当該企業に対し、出血リスクに関する解析資料の提出を依頼し、提示された添付文書改訂案の再考を求めた。)

(出血関連副作用による死亡症例：3例)

平成 23 年 7 月 22 日 当該企業より、面談時に照会した適正使用、出血リスクに関する企業見解と市販直後調査の第 3 回中間報告の情報提供資材案の提出を受けた。

(出血関連副作用による死亡症例：4例)

平成 23 年 7 月 25 日 当該企業より、添付文書改訂案が提出された。機構は、添付文書改訂の必要性及び適切性について機構専門委員に評価を依頼した。

(出血関連副作用による死亡症例：4例)

平成 23 年 8 月 5 日 当該企業より、新たに 2 例の出血関連副作用による死亡症例が FAX にて提出された。

(出血関連副作用による死亡症例：6例)

平成 23 年 8 月 8 日 当該企業より、新たに 1 例の出血関連副作用による死亡症例が FAX にて提出された。

(出血関連副作用による死亡症例：7例)

平成 23 年 8 月 9 日 厚生労働省において、当該企業との面談を実施した。(販売開始からの安全対策に関する説明及び具体的な情報提供資材の提出を受けた。)

(出血関連副作用による死亡症例：7例)

平成 23 年 8 月 10 日 当該企業より、新たに 1 例の出血関連副作用による死亡症例が FAX にて提出された。

(出血関連副作用による死亡症例：8例)

平成 23 年 8 月 11 日 厚生労働省において、当該企業との面談を実施した。(添付文書改訂案が提示された。)

(出血関連副作用による死亡症例：8例)

当該事象集積状況

平成23年3月14日～23年8月11日に当局報告された出血関連副作用報告は、81例（うち死亡8例）であった。

なお、機構にて精査した結果、出血関連副作用を発現した死亡症例のうち、因果関係の否定できない症例は5例であった。

調査結果

以下の理由により、緊急案件に該当すると判断する。

・ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩による出血関連副作用は既知の事象であるが、死亡症例が集積し、8例に達しており、うち因果関係の否定できない死亡症例が5例報告されていること。

・副作用報告を精査したところ、以下のような症例が認められたこと。

- ① 用法用量に従って投与された症例で、出血の初期症状があらわれた時に直ちに医療機関を受診せず、死亡に至った症例。
- ② 禁忌である重度の腎機能患者への使用や投与量の減量を考慮すべき高齢者や中等度腎機能障害患者への通常投与量による使用等、本剤の使用において適切でない症例。

以上より、ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩による出血に伴う死亡症例が発現していることを周知するとともに、出血の初期症状があらわれた時点で直ちに医療機関を受診することを周知する必要があると考え、緊急案件と判断した。

【改訂案】ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩

(_____ 下線部追記)

現行	改訂案
(記載なし)	<p>警告</p> <p><u>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。</u></p> <p><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。</u></p> <p><u>〔「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〕</u></p>

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p> <p>(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</p> <p>(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。]</p> <p>(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]</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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<u>主に</u>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」、「<u>重要な基本的注意</u>」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(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]</p> <p>(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</p> <p>(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。]</p> <p>(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]</p>

現行	改訂案
<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＞ 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> <p>【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) 高齢者 [出血の危険性が高い。（「高齢者への投与」の項参照）] (3) 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。] (4) 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]</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＞ (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、<u>慎重に投与</u>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、<u>慎重に投与</u>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]</p> <p>【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</p>

現行	改訂案
<p data-bbox="185 384 439 411">2. 重要な基本的注意</p> <p data-bbox="203 424 1093 675">(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 data-bbox="203 1286 1093 1390">(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]</p>	<p data-bbox="1133 236 1648 339">[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]</p> <p data-bbox="1122 384 1375 411">2. 重要な基本的注意</p> <p data-bbox="1122 424 2020 1390">(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 data-bbox="1122 536 2020 791">(2) 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、<u>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。</u> <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]</u></p> <p data-bbox="1122 799 2020 1166">(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、<u>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。 <u>[「過量投与」の項参照]</u></p> <p data-bbox="1122 1174 2020 1278">(4) 患者には出血しやすくなることを説明し、<u>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 data-bbox="1122 1286 2020 1390">(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]</p>

現行	改訂案
<p>(3) 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</p> <p>(4) 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</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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</p> <p>(9) 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。</p> <p>(10) 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。</p> <p>(11) 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、</p>	<p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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、</p>

現行	改訂案
<p>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。</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>4. 副作用 (1) 重大な副作用 出血：頭蓋内出血、消化管出血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。</p>	<p>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。</p> <p><u>(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。</p> <p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 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。</p>