

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

市販直後調査・最終報告

謹啓

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、市販直後調査期間中（2011年3月14日～2011年9月13日）に収集されました副作用について、改めて評価・分析を行いましたので、市販直後調査の最終報告としてご報告致します。3ページ以降に詳細を記載しておりますので、ご高覧頂ければ幸いです。

また、本剤のご使用に際しましては、引き続き、以下の点に十分ご注意いただくとともに、副作用が発現しました場合には適切な処置を行っていただきますようお願い申し上げます。

謹白

本剤投与にあたっての注意事項

- **投与前、出血や出血傾向がないことを確認してください**

本剤を投与する前には、貧血や下血、消化管出血等の出血やその他の出血傾向がないことを確認してください。

- **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。

- **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**

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。（次ページ警告の項参照）

- **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。

- **アスピリン等の血小板凝集抑制剤との併用については、慎重に判断してください**

本剤とアスピリン、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、大出血の危険性が増大することがあるので、これらの薬剤との併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断してください。

※処方時に患者の状態を確認するためのチェックリスト、患者さんの指導にご利用いただける指導箋等ご用意しております。ご活用ください。

【注意喚起の概要】

2011年3月14日の発売時から2011年9月13日までに、本剤との因果関係が否定できない重篤な出血例が139例集積されました。このうち、消化管出血、脳出血等の出血による死亡例が15例認められています。また、重篤な出血症例139例について分析した結果、126例(91%)において添付文書に記載し注意喚起している危険因子(腎機能障害、高齢者、消化管出血の既往、消化管潰瘍の既往、併用注意の薬剤の併用)のいずれかを有し、このうち94例(68%)は上記の危険因子を複数有していました。

本剤では臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変は投与禁忌となっています。したがって、危険因子や、併存症について出血の危険性を十分ご検討頂き、本剤の投与の適否を慎重に判断してください。また、使用にあたっては、腎機能(CCr)検査を使用前および使用中も適宜実施の上、CCrが30mL/min未満では本剤の投与を中止してください。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確立されていません。本剤を1回110mg1日2回投与された症例においても重篤な出血事象が発現していることから、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てください。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いただきますようお願いいたします。

【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]

今後も引き続き適正使用のための情報収集および情報提供に努める所存でございますので、ご協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

2011年11月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

I. 市販直後調査の概要

- 1.製品名：プラザキサ[®]カプセル 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）
- 2.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
- 3.調査期間：2011年3月14日から2011年9月13日

II. 推定投与症例数

市販直後調査期間の6ヶ月間にプラザキサ[®]カプセル（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤）を投与された患者は、製品出荷数量から約70,000人と推定されました。

III. 収集された副作用

1. 副作用の概要

調査対象期間中に収集された副作用は1,484例2,376件でした。このうち重篤な副作用は249例、497件、死亡例は24例でした。

1,484例における副作用発現時の年齢は、70歳以上が952例（64%）、75歳以上が739例（50%）でした。重篤症例249例では、70歳以上が198例（80%）、75歳以上が167例（67%）でした（年齢不明のうち、年代のみ判明している症例を含む）。年齢分布の内訳を表1に示します。

表1 副作用発現症例の年齢分布

年齢層	70未満	70以上 75未満	75以上 80未満	80以上 85未満	85以上 90未満	90以上	不明	合計
副作用例数	286	193	248	261	125	92	279	1,484
重篤な 副作用例数 (死亡例数)	36 (2)	28 (3)	49 (3)	48 (3)	39 (9)	28 (3)	21 (1)	249(24)

副作用症例1,484例中、744例は男性、542例は女性でした。全症例および重篤例の性別の内訳を図1に示しました。

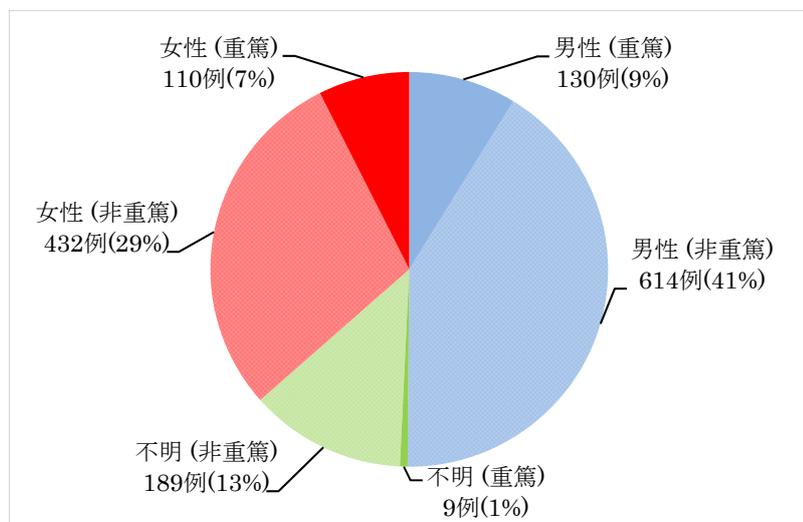


図1 副作用症例の性別

副作用症例 1,484 例における副作用発現時または発現前の本剤の 1 日投与量は 300mg が 353 例、220mg が 797 例でした。重篤度毎の投与量の内訳を表 2 に示しました。

表 2 副作用発現症例におけるプラザキサカプセルの投与量

1 日投与量*1	300mg	220mg	その他	不明	合計
副作用例数	353 (24%)	797 (54%)	77 (5%)	257 (17%)	1,484 (100%)
重篤な副作用例数	50 (20%)	165 (66%)	23 (9%)	11 (4%)	249 (100%)

*1 複数の副作用を発現した症例では、最初の副作用発現時の投与量にて集計

主な副作用（器官分類別）としては胃腸障害が 921 件で最も多く、次いで臨床検査 283 件でした。器官分類別の副作用発現件数を図 2 に示しました。

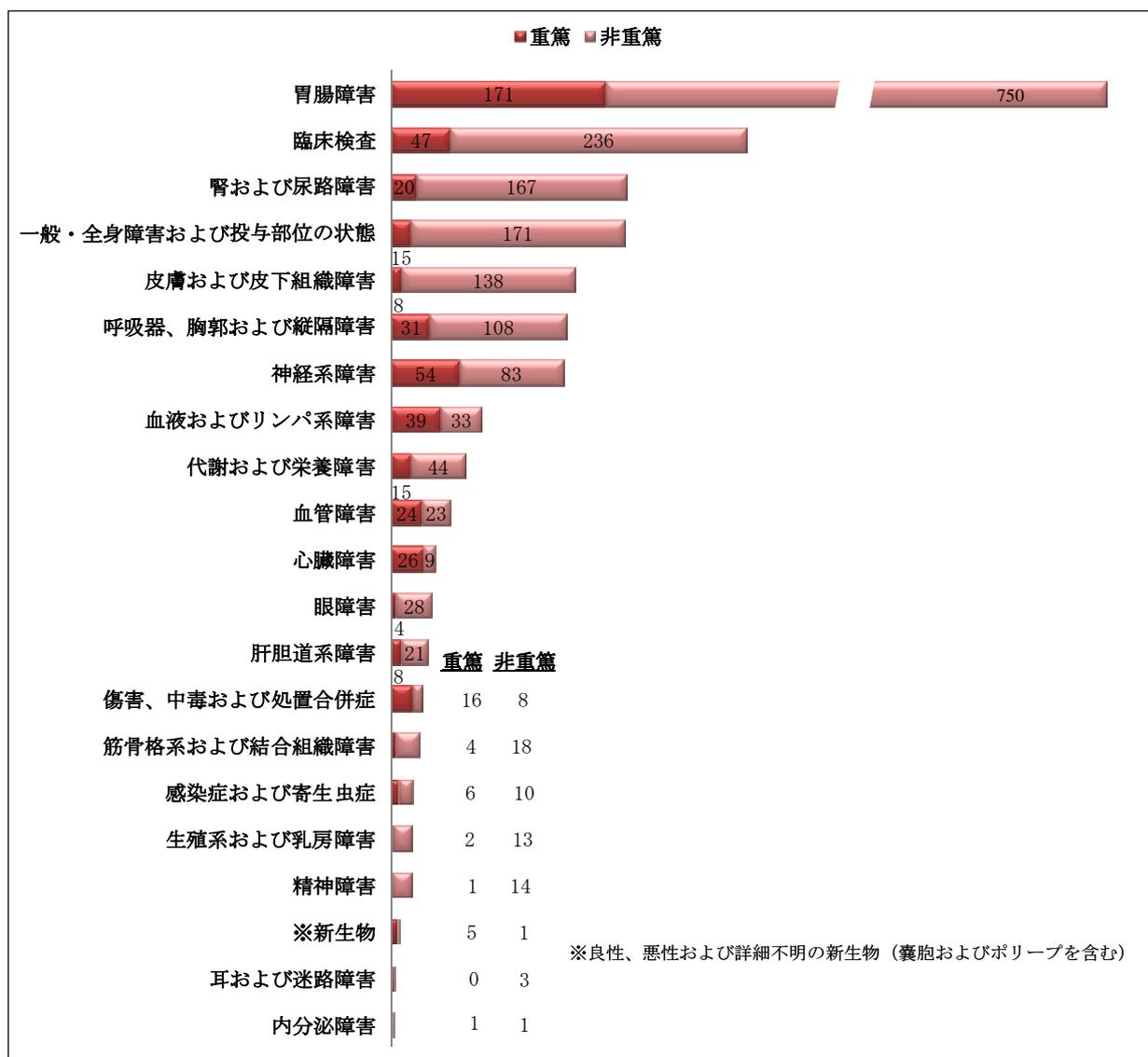


図 2 器官分類別副作用発現件数

集積数が多かった副作用を表 3 に示しました。

表 3 集積数が多い副作用

副作用	副作用件数	
	全件数	重篤件数
血尿	130	6
消化不良	112	3
腹部不快感	89	2
悪心	84	6
メレナ	78	35
INR 増加	76	14
上腹部痛	72	2

集積数が多かった重篤な副作用を表 4 に示しました。

表 4 集積数が多い重篤な副作用

重篤な副作用	副作用件数	
	全件数	重篤件数
メレナ	78	35
胃腸出血	49	28
貧血	46	25
INR 増加	76	14
脳梗塞	14	14
吐血	12	9
硬膜下血腫	9	9
うっ血性心不全	9	9
間質性肺疾患	9	9
大腸出血	16	8
出血	15	8
脳出血	8	8

なお、重篤な出血性の副作用に関しては、8 ページの「2. 3) 重篤な出血例の出血リスク因子についての解析」をご覧ください。

2. 出血事象について

1) 出血例の概要

調査対象期間に収集された出血事象が発現した症例は 539 例で、そのうち重篤な出血事象を発現したのは 139 例 (26%) でした。出血事象による死亡例は 15 例 (3%) でした。出血事象の性別毎における発現例数を表 5 に、平均年齢および中央値を表 6 に示しました。

本剤の投与を受けた患者層は現時点では不明ですが、副作用を発現した症例の重篤性に基づき患者層を比較した結果、死亡例、重篤例では非重篤例と比較し、女性の占める割合が高く (表 5)、また、死亡例、重篤例では、より高齢でした (表 6)。

表 5 出血事象を発現した症例の性別

	例数 (%)		
	死亡例	重篤例	非重篤例
男性	6 (40%)	63 (45%)	211 (53%)
女性	9 (60%)	73 (53%)	134 (34%)
不明	0 (0%)	3 (2%)	55 (14%)
計	15 (100%)	139 (100%)	400 (100%)

表 6 出血事象を発現した症例の平均年齢と中央値

	死亡例	重篤症例	非重篤症例
平均年齢±SD	82.2±9.3	79.8±9.5	77.1±9.7
中央値 (最小値-最大値)	85 (61-100)	81 (46-100)	78 (16-99)

死亡例は 15 例全例、重篤例は 130 例、非重篤例は 329 例で年齢判明

2) 重篤な出血事象

重篤な出血事象が発現した 139 例における、主な出血部位は消化管が 83 例、頭蓋内が 29 例でした。出血事象による死亡例 15 例の主な出血部位は消化管 8 例、頭蓋内 3 例でした。出血部位の内訳を表 7 に示しました。

表 7 出血部位の内訳 (重複集計)

出血部位	例数 (%)	
	重篤症例	死亡例
消化管	83 (60%)	8
頭蓋内	29 (21%)	3
尿生殖器	7 (5%)	0
皮膚	6 (4%)	0
その他	18 (13%)	3
部位不明	19 (14%)	6

2)-1 消化管出血例の詳細

重篤な消化管出血 83 例中、出血部位が同定された症例は 34 例であり、主な出血部位は大腸・直腸 (下部消化管を含む) が 15 例、胃が 7 例、食道が 5 例、小腸・十二指腸が 4 例、口腔内 (歯肉を含む) が 3 例でした。また、消化管出血と関連する合併症・既往歴として消化性潰瘍を有する患者が 10 例、同様に逆流性食道炎 9 例、その他消化管出血の既往 8 例 (合併例: 4 例) でした。

2)-2 頭蓋内出血例の詳細

重篤な頭蓋内出血は 29 例報告されています。頭蓋内出血の内訳は、脳出血 18 例（脳出血 8 例、出血性脳梗塞 5 例、脳室内出血、頭蓋内出血、小脳出血、出血性卒中、下垂体出血各 1 例を含む）、硬膜下血腫 8 例、くも膜下出血 3 例でした。29 例の頭蓋内出血に関連する既往歴・合併症を表 8 に示します。

29 例のうち脳梗塞の既往を有する症例は 14 例で、そのうち 6 例では脳梗塞後比較的早期（48 時間以内 1 例、48 時間から 5 日以内 4 例、6 日から 14 日以内 1 例）に本剤の投与が開始されています。

表 8 頭蓋内出血を発現した症例の既往

頭蓋内出血	頭蓋内出血に関連する既往歴・合併症	例数 (%)	
		重篤症例	死亡例
脳出血		18 (62%)	1
	脳梗塞	9	0
	脳血管障害	1	0
	脳手術	1	0
	脳腫瘍	3	0
	高血圧	5	1
硬膜下血腫		8 (28%)	1
	脳梗塞	3	0
	脳出血	1	1
	脳手術	2	0
	頭部外傷	3	0
	高血圧	6	1
くも膜下出血		3 (10%)	1
	脳梗塞	2	1
	高血圧	2	1

2)-3 重篤な出血を発現するまでの期間

重篤な出血事象が発現した 139 例中、119 例では出血事象発現までの期間が判明しています。重篤な出血事象は、投与開始後早期に発現する傾向にありますが、投与開始から 1 ヶ月以上経過後に発現する例も認められています。本剤の投与開始から重篤な出血事象発現までの期間を図 3 に示しました。

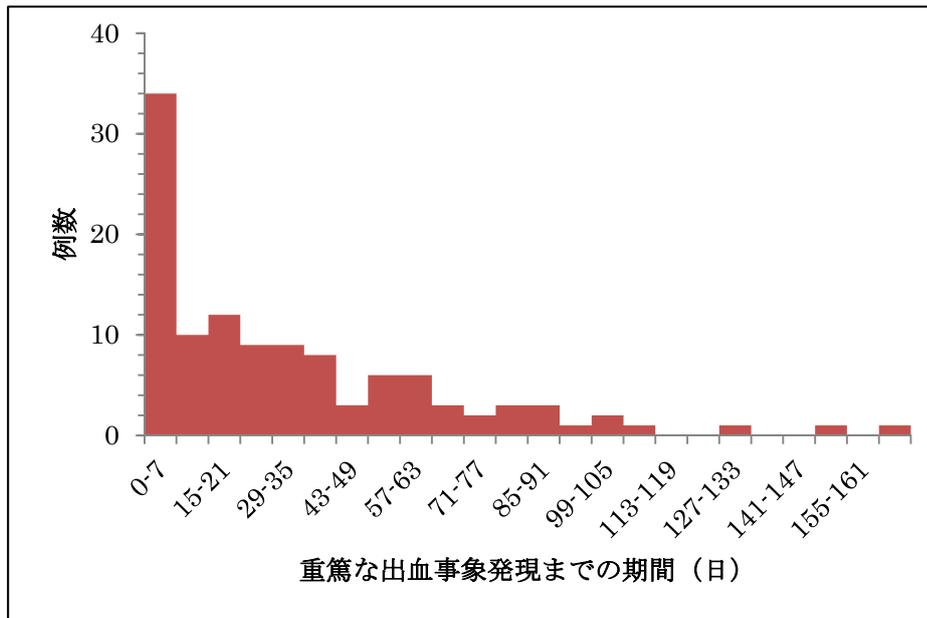


図3 投与開始から重篤な出血事象発現までの時間

3. 重篤な出血例の出血リスク因子についての解析

重篤な出血例 139 例について、添付文書に慎重投与として記載のある「年齢」、「腎障害」、「併用注意薬剤」、「消化管出血、消化管潰瘍等の既往」等について解析を行いました。

3)-1 年齢について

重篤な出血事象が発現した 139 例中 116 例は 70 歳以上、99 例は 75 歳以上、76 例は 80 歳以上の高齢者でした。出血事象による死亡例 15 例中 14 例は 70 歳以上の高齢者であり、12 例は 75 歳以上、10 例は 80 歳以上の高齢者でした。重篤な出血事象が発現した症例の年齢分布を図 4 に示しました。

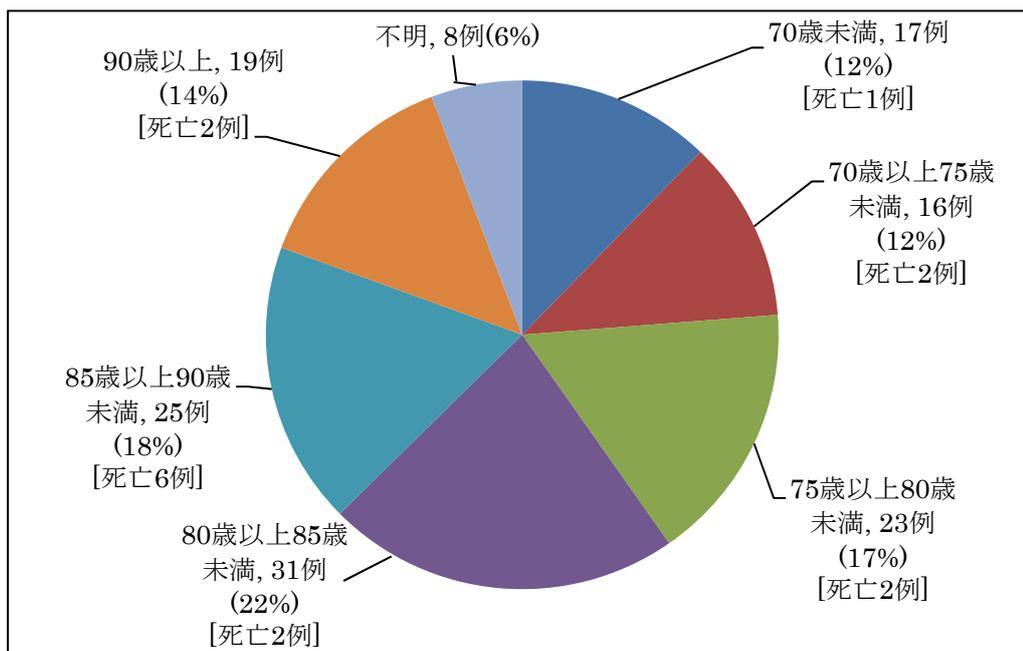


図4 重篤な出血例の年齢分布

3)-2 腎障害について

重篤な出血事象が発現した 139 例中 76 例は腎障害を有しており、22 例は本剤の投与が禁忌である高度な腎障害患者でした。出血事象による死亡例 15 例中 13 例は腎障害を有しており、6 例は本剤の投与が禁忌である高度な腎障害患者への投与例でした。重篤な出血例における腎障害の程度を表 9 に示しました。腎障害の程度は、Cockcroft-Gault の式に従い算出したクレアチンクリアランス (CCr^{*2}) に基づき評価しました。

*2 クレアチンクリアランス(Cockcroft-Gault の式)

男性：CCr (mL/min) = (140-年齢)×体重(kg) / {72×血清クレアチニン値(mg/dL)} }

女性：CCr (mL/min) = 0.85×(140-年齢)×体重(kg) / {72×血清クレアチニン値(mg/dL)} }

表 9 重篤な出血例における腎障害の程度

腎障害の程度	例数 (%)	
	重篤症例	死亡例
有	76 (55%)	13
高度 (禁忌) : CCr 30mL/min 未満	22 (16%)	6
中等度 : CCr 30mL/min 以上 50mL/min 以下	27 (19%)	2
軽度 : Cr 50mL/min 超 80mL/min 以下	20 (14%)	3
程度不明 : 合併症等として腎障害が報告されているが、CCr が算出できない症例	7 (5%)	2

また、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験の成績に基づき、本剤投与に関連する腎機能の指標として、CCr での評価をお願いしております。重篤な出血事象が発現した 139 例のうち、本剤の投与が禁忌である CCr30mL/min 未満であった 22 例の eGFR を算出した結果、eGFR において高度の腎機能低下とされる 30mL/min/1.73m² 未満の症例は 7 例、30mL/min/1.73m² 以上の症例は 15 例でした。15 例の一覧を表 10 に示しました。

15 例のうち 12 例は女性であり、年齢の中央値は 88 歳(77~95 歳)、体重は 41.9kg (32.7~55kg) でした。

CCr30mL/min 未満の患者は禁忌です。腎機能については、年齢、体重等も考慮して評価して頂きますようお願いいたします。

表 10 CCr が 30mL/min 未満かつ eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上であった症例一覧

性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	Cr (mg/dL)	CCr ^{*3}	eGFR ^{*4}
女性	88	32.7	0.78	25.7	52.1
女性	88	35	0.80	26.9	50.6
男性	94	39	1.34	18.6	38.2
男性	91	46	1.12	28	47
女性	92	34	1.24	15.5	30.9
女性	93	41.5	1.07	21.5	36.3

(表 10 の続き)

性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	Cr (mg/dL)	CCr ^{*3}	eGFR ^{*4}
女性	85	35.5	1.20	19.2	32.8
女性	95	44	1.14	20.5	33.6
女性	89	41.9	1.10	22.9	35.6
女性	86	45	0.96	29.9	41.7
女性	83	39	1.15	22.8	34.6
女性	86	43.4	1.29	21.4	30.2
男性	88	55	1.40	28.4	37.1
女性	87	53	1.15	28.8	34.2
女性	77	46	1.20	28.5	33.8

*3 クレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault の式)

男性: $CCr \text{ (mL/min)} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

女性: $CCr \text{ (mL/min)} = 0.85 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

*4 日本腎臓学会 (体表面積補正なし)

男性: $eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$

女性: $eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2) = \text{男性 eGFR} \times 0.739$

3)-3 併用注意薬剤について

重篤な出血事象が発現した 139 例中 62 例に本剤との併用が注意とされている薬剤が併用されていました。主な薬剤としてアスピリン 26 例、ベラパミル塩酸塩 20 例、ワルファリンカリウム 7 例が併用されていました。出血事象による死亡症例 15 例中 10 例に本剤との併用が注意とされている薬剤が併用されていました。主な薬剤としてアスピリン 7 例、ベラパミル塩酸塩 2 例、チクロピジン塩酸塩 2 例で併用されていました。重篤な出血例に併用された本剤との併用が注意である主な薬剤を表 11 に示しました。

表 11 重篤な出血例に併用されたプラザキサカプセルとの併用注意の薬剤 (重複集計)

併用注意の薬剤	例数 (%)	
	重篤症例	死亡例
有	62 (45%)	10
抗血小板剤	38 (27%)	10
アスピリン	26 (19%)	7
クロピドグレル硫酸塩	5 (4%)	0
抗凝固剤	9 (6%)	1
ワルファリンカリウム	7 (5%)	1
P-糖蛋白阻害剤	23 (17%)	2
ベラパミル塩酸塩	20 (14%)	2
非ステロイド性消炎鎮痛剤	10 (7%)	1
ロキソプロフェンナトリウム水和物	5 (4%)	0

3)-4 消化管出血・潰瘍等の合併症・既往歴について

重篤な出血事象が発現した 139 例集積中 8 例（6%）は消化管出血の合併症・既往歴を有していました。更に、消化管出血の既往を有する 8 例のうち 4 例（合併症：下血、消化管出血、腸管出血、便潜血陽性各 1 例）は、本剤の投与が禁忌と考えられる消化管出血の合併例でした。

重篤な出血事象を発現した 139 例 中 13 例（9%）は消化管潰瘍の既往歴・合併症を有するか、または消化性潰瘍治療薬の使用理由として消化管潰瘍を有していました。

重篤な出血事象を発現した 139 例 中 55 例（40%）はプロトンポンプインヒビター（PPI）または H2 ブロッカー等の消化性潰瘍治療薬が併用され、主な使用理由は逆流性食道炎が 12 例、消化管出血に対する予防的投与が 7 例、消化管潰瘍が 3 例、胃炎が 3 例でした。

3)-5 合併症・既往歴について

重篤な出血事象を発現した 139 例が有する主な合併症・既往歴は高血圧 66 例、心不全（うっ血性心不全等を含む）49 例、脳梗塞（脳塞栓、脳血栓、一過性脳虚血発作を含む）35 例、糖尿病 30 例でした。出血事象による死亡例 15 例が有する主な合併症・既往歴においても同様な傾向が認められました。重篤な出血例の有する主な合併症・既往歴を表 12 に示しました。

表 12 重篤な出血例の主な合併症・既往歴（重複集計）

合併症・既往歴	例数 (%)	
	重篤症例	死亡例
高血圧	66 (47%)	10
心不全（うっ血性心不全等を含む）	49 (35%)	7
脳梗塞（脳塞栓、脳血栓、一過性脳虚血発作を含む）	35 (25%)	4
糖尿病	30 (22%)	6

3)-6 重篤な出血の要因について

既に特定されている本剤の出血リスクを高める危険因子は、以下の通りです。

- ・ 70 歳以上の高齢者
- ・ 腎障害
- ・ 併用注意の薬剤（血小板凝集抑制作用を有する薬剤、抗凝固剤、血栓溶解剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、P-糖蛋白阻害剤）
- ・ 出血および消化管潰瘍の既往歴・合併症

重篤な出血事象が発現した症例には、70 歳以上の高齢者における本剤と併用注意の薬剤との併用（139 例中 56 例、40%）、腎障害を有する 70 歳以上の高齢者への投与（139 例中 70 例、50%）のように、出血の危険因子を 2 つ以上有する症例が 139 例中 94 例、3 つ以上有する症例が 139 例中 52 例集積されています。出血事象による死亡例におきましても出血の危険因子を 2 つ以上有する症例が 15 例中 14 例、3 つ以上有する症例が 15 例中 11 例集積されています。重篤な出血事象を発現した症例における

危険因子数を表 13 に示しました。

表 13 重篤な出血事象を発現した症例における出血事象発現の危険因子数

危険因子数*5	例数 (%)	
	重篤症例	死亡例
有	126 (91%)	15
2 以上	94 (68%)	14
3 以上	52 (37%)	11
4 以上	19 (14%)	3
5 以上	7 (5%)	1

*5 該当する年齢 (70 歳以上)、既往歴・合併症 (腎障害)、既往歴・合併症 (出血および消化管潰瘍)、併用薬の数を集計しました。年齢 73 歳、腎障害と消化管潰瘍があり、P-糖蛋白阻害剤を 2 剤併用された方の危険因子数は 5 になります。

4) 重篤な出血事象を発現した症例の概要

症例 1

患者		1 日投与量 投与期間	症状・経過及び処置
性・年齢	原疾患 (合併症) <既往症>		
女性・80 歳代	糖尿病 高コレステロール血症 (動脈閉塞性疾患) (塞栓性脳卒中) (心臓弁膜疾患) (高血圧) (狭心症) (うっ血性心不全) (逆流性食道炎) (高尿酸血症) (下痢) <膵臓梗塞> <胃腸毛細血管拡張症> <出血性貧血>	300mg 9 日間	副作用名 (転帰): 大腸出血 (回復)、血便排泄 (軽快)、出血性貧血 (軽快)、凝血異常 (回復) 投与開始約 4 ヶ月前 心原性脳塞栓症のため入院。翌日よりワルファリンカリウム (2mg/日) が開始となった。ワルファリンカリウム投与開始 2 日目に下血を認め、3 日後に大腸内視鏡検査を施行。結腸に vascular ectasia*6 を認めたが、当日は出血していなかったため、特に治療は行わなかった。 投与開始約 3 ヶ月前 一旦ワルファリンカリウムの投与を中止。ワルファリンカリウムを再開すると下血をきたすため、内視鏡検査を行い、上行結腸 1 ヶ所、横行結腸 3 ヶ所へ vascular ectasia を電気凝固。 投与開始約 2 ヶ月前 ワルファリンカリウムを再開しても下血はなかった。 投与開始前日 PT-INR が 2.0 未満であったため、ワルファリンカリウムを中止。 投与開始日 ダビガトランエテキシラート (300mg/日) の投与を開始した。また、服用中であったピオグリタゾン塩酸塩 (15mg/日) をシタグリプチンリン酸塩水和物 (25mg/日) へ処方変更、ロスバスタチンカルシウム (2.5mg/日) が開始となった。 投与開始 5 日目 下血が始まった。 投与開始 9 日目 下血が持続するため受診。Hb : 7.8g/dL と低下を認めた。入院の上、絶食、補液を開始。ダビガトランエテキシラート、サルポグレラート塩酸塩、シタグリプチンリン酸塩水和物、ロスバスタチンカルシウムは中止となった。

		投与中止 1 日後 10 : 30	下血が持続。Hb : 7.2g/dL、PT-INR : 18.32、aPTT : 75.6 秒と著明な凝固能の異常を認め、絶食、補液の上、止血剤（トラネキサム酸液 1000mg/日、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 100mg/日）を開始、6 日間投与した。また、メナテトレン 20mg/日を静注、2 日間投与した。
		投与中止 2 日後 投与中止 5 日後	下血は持続。下血は持続。凝血異常は回復。大腸内視鏡検査を施行し、盲腸に 3ヶ所、上行結腸に 4ヶ所 vascular ectasia を認め、いずれも電気凝固を行った。
		投与中止 6 日後	少量の下血あり。昼より食事を再開。ワルファリンカリウム (2mg/日) の内服を開始。
		投与中止 7 日後 投与中止 12 日後	普通便となり、下血は止まった。下血は認められていなかったが、Hb は 5.6g/dL と低下を認めた。
		投与中止 13 日後 投与中止 23 日後 投与中止 27 日後 投与中止 29 日後	安静が続き、下肢筋力が低下したためリハビリを開始。Hb : 7.6g/dL 出血性貧血は軽快し、大腸出血は回復した。血の混ざった便は軽快した。退院

併用薬: シタグリプチンリン酸塩水和物、ロスバスタチンカルシウム、サルボグレラート塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン、フロセミド、ランソプラゾール、アロプリノール、ラクトミン、硝酸イソソルビド

身長: 143cm, 体重: 35kg

臨床検査値 :

検査項目 (単位)	投与前	投与中止日	投与中止 1 日後	投与中止 2 日後	投与中止 5 日後	投与中止 12 日後	投与中止 13 日後
Cr (mg/dL)	0.8		0.9		0.8	1.0	
CCr (mL/min) *7	26.9		23.9		26.9	21.5	
BUN (mg/dL)	36.7		52.8		14.5	22.4	
RBC (×10 ⁴ /μL)	371		230		219	175	225
Hb (g/dL)	11.6	7.8	7.2	6.8	7.0	5.6	7.6
PT-INR*8	1.83		18.32	7.68	1.39	1.39	
aPTT (秒)			75.6	76.7	30.7		

*6 毛細血管拡張症

*7 報告された Cr 値より、Cockcroft-Gault の式にて算出

*8 PT-INR をダビガトランエテキシラートの血液凝固能のモニタリングの指標として推奨はしていませんが、参考のため掲載しています。

投与中止 5 日後に 24 時間畜尿によるクレアチニンクリアランスを測定し、65.1L/日であった。

症例 2

患者		1 日投与量 投与期間	症状・経過及び処置			
性・年齢	原疾患 (合併症) <既往症>					
女性・80 歳代	心房細動 (慢性心不全) (脳梗塞) (パーキンソン病) (骨粗鬆症) (高血圧)	220mg 8 日間	副作用名(転帰):出血性ショック(回復)、出血性十二指腸潰瘍(回復)			
			年月日不明 投与開始約 2 カ月 前	老人ホームに入所中。 心房細動が出現し、慢性心不全が増悪。		
			年月日不明 投与開始日	利尿剤変更。 心房細動に対し、ダビガトランエテキシラート (220mg/日) の投与を開始。陳旧性脳梗塞のため内服していたアスピリンは継続、クロピドグレル硫酸塩は中止した。		
			投与 8 日目 (投与中止日)	意識障害、呼吸状態が悪化し、収縮期血圧は 84mmHg 台と低下を認めた。ふらふら感あり。タール便あり。血液検査にて、 Hb : 5.4g/dL 。出血性ショックの疑い。 輸液投与 (計 1000mL)、濃厚赤血球 2 単位を輸血。ダビガトランエテキシラートおよびアスピリンは中止した。		
			投与中止 1 日後	濃厚赤血球 4 単位を輸血。タール便が持続。		
			投与中止 3 日後	Hb : 5.8g/dL と再度貧血の進行を認めたため、濃厚赤血球 2 単位を輸血。		
			投与中止 4 日後	緊急内視鏡にて十二指腸の潰瘍部より拍動性の出血を認めたため、クリッピングを施行し、止血。		
			投与中止 18 日後	経過は順調で、食事再開後も問題なく経過。		
			投与中止 30 日後	貧血の進行なく退院となった。元の老人ホームへ入居し、回復している。		
併用薬:クロピドグレル硫酸塩、アスピリン・ダイアルミネート、ロサルタンカリウム、アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、スピロラクトン、カベルゴリン、アルファカルシドール、ニコランジル、メチルジゴキシン、レボドパ・カルビドパ水和物、酸化マグネシウム						
身長: 不明, 体重: 不明 臨床検査値:						
検査項目 (単位)	投与前	投与中止日	投与中止 1 日後	投与中止 2 日後	投与中止 3 日後	投与中止 22 日後
Cr (mg/dL)	0.99	1.50				1.12
BUN (mg/dL)	19.8	100.1				18.0
RBC (×10 ⁴ /μL)	347	180	248	247	191	362
Hb (g/dL)	10.6	5.4	7.6	7.3	5.8	10.7
CCr は体重不明のため計算できず。 PT-INR 値および aPTT 値は不明						

症例 3

患者		1 日投与量 投与期間	症状・経過及び処置																													
性・年齢	原疾患 (合併症) <既往症>																															
女性・80歳代	心房細動 (高血圧)	220mg 57 日間	副作用名 (転帰): メレナ (軽快)、貧血 (回復)、胃炎 (回復)、点状出血 (回復)、びらん性食道炎 (回復)																													
			投与開始約 4 ヶ月半前 投与開始日	心房細動に対し、ワルファリンカリウム (2.5mg/日) 投与開始。 ワルファリンカリウムからの切り替えで、ダビガトランエテキシラート (220mg/日) 投与開始。切り替え時の PT-INR は 2.0。めまいが発現。 タール便を認める。																												
			投与 29 日目 投与 55 日目 投与 57 日目 (投与中止日)	2 日前より認めていたタール便が新鮮血となったようだと訴えて来院。肛門の触診においては特に腫瘍性変化は認めず。血液検査にて貧血を認め、胃内視鏡検査を施行。体下部大弯中心に表層性胃炎、点状出血を認めるが、明らかな出血は認められなかった。また、十二指腸からの出血も認められず。下部食道にはびらんを認めた。絶食、入院。ダビガトランエテキシラートは投与中止となった。 補液、止血剤 (トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム) の点滴を開始。																												
			投与中止 1 日後 投与中止 4 日後	MAP 加濃厚赤血球 200mL を輸血 (3 日間投与)。 大腸内視鏡検査施行。特に出血性病変は認めなかったが、多発性の憩室症を認めた。																												
			投与中止 5 日後 投与中止 8 日後 投与中止 44 日後 投与中止 57 日後	経口食開始。補液は中止。 自覚症状もなくなり、退院。タール便は軽快。 表在性の胃炎、点状出血、下部食道びらんは回復。 貧血は回復。多発性の憩室症の転帰は不明。																												
併用薬: カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド、ジソピラミド、テルピナフィン塩酸塩																																
身長: 146cm, 体重: 43.4kg 臨床検査値:																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目 (単位)</th> <th>投与開始日</th> <th>投与中止日</th> <th>投与中止 4 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cr (mg/dL)</td> <td>1.29</td> <td>1.40</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CCr (mL/min) *7</td> <td>21.4</td> <td>19.8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>21</td> <td>39</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RBC (×10⁴/μL)</td> <td>323</td> <td>199</td> <td>252</td> </tr> <tr> <td>Hb (g/dL)</td> <td>10.0</td> <td>6.2</td> <td>7.5</td> </tr> <tr> <td>PT-INR *8</td> <td>2.0</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					検査項目 (単位)	投与開始日	投与中止日	投与中止 4 日後	Cr (mg/dL)	1.29	1.40		CCr (mL/min) *7	21.4	19.8		BUN (mg/dL)	21	39		RBC (×10 ⁴ /μL)	323	199	252	Hb (g/dL)	10.0	6.2	7.5	PT-INR *8	2.0		
検査項目 (単位)	投与開始日	投与中止日	投与中止 4 日後																													
Cr (mg/dL)	1.29	1.40																														
CCr (mL/min) *7	21.4	19.8																														
BUN (mg/dL)	21	39																														
RBC (×10 ⁴ /μL)	323	199	252																													
Hb (g/dL)	10.0	6.2	7.5																													
PT-INR *8	2.0																															
*7 報告された Cr 値より、Cockcroft-Gault の式にて算出																																
*8 PT-INR をダビガトランエテキシラートの血液凝固能のモニタリングの指標として推奨はしていませんが、参考のため掲載しています。																																

症例 4

患者		1 日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	
性・年齢	原疾患 (合併症) 〈既往症〉			
男性・70歳代	心房細動 〈脳梗塞〉 〈アルツハイマー型認知症〉	220mg 88 日間	副作用名(転帰):脳出血(未回復)	
			年月日不明	既往に脳梗塞あり。エコー心電図により心房細動を認めた。高血圧は合併していない。
			投与開始 7 日前	心房細動に対し、ワルファリンカリウム (1mg/日) の処方を開始。
			投与開始日	心房細動に対し、ワルファリンカリウムを中止後、ダビガトランエテキシラート (220mg/日) の投与を開始。腎機能は正常であった。
			年月日不明	ダビガトランエテキシラートの処方から 1 ヶ月後および 2 ヶ月後の採血時において、止血はできており、出血傾向は認めなかった。
			最終内服日から 1 日後	脳出血にて搬送。ダビガトランエテキシラートの最終内服日は前日であった。搬送時の eGFR は 70mL/min/1.73m ² 、aPTT : 41 秒、PT-INR : 1.39、Cr : 0.81mg/dL。
			12 : 53	脳出血に対し、トラネキサム酸の点滴投与を開始。
			14 : 31	来院時、JCS*9 : I-2、CT にて左脳出血 (最大径 32.5mm) を認めた。
			16 : 57	脳出血 (最大径 45.7mm) 脳室穿破。
			18 : 00	脳出血 (最大径 49.4mm) 脳室穿破。
			19 : 00	乾燥人血液凝固第IX因子複合体 500 単位を静注。
			19 : 49	新鮮凍結血漿 2 単位を静注。
			20 : 00	脳出血 (最大径 49.2mm) 脳室穿破。
			最終内服日から 2 日後	新鮮凍結血漿 2 単位を静注。
			9 : 57	脳出血 (最大径 49.3mm) 脳室穿破、JCS : I-3、右片麻痺 2/5。
			最終内服日から 13 日後	脳出血は未回復で後遺症あり。リハビリを行っている。

併用薬:ニザチジン、リスペリドン

身長: 162cm, 体重: 54kg

臨床検査値:

検査項目 (単位)	投与前	最終内服から 1 日後	最終内服から 2 日後	最終内服から 12 日後
Cr (mg/dL)	0.67	0.81	0.72	0.52
CCr (mL/min) *7	69.4	57.4	64.6	89.4
BUN (mg/dL)		11.6	7.0	10.5
RBC (×10 ⁴ /μL)		464	482	433
Hb (g/dL)		14.2	14.9	13.1
PT-INR *8		1.39	1.01	
aPTT (秒)		41	27.9	

*7 報告された Cr 値より、Cockcroft-Gault の式にて算出

*8 PT-INR をダビガトランエテキシラートの血液凝固能のモニタリングの指標として推奨はしていませんが、参考のため掲載しています。

*9 JCS:Japan Coma Scale

症例 5

患者		1 日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	
性・年齢	原疾患 (合併症) 〈既往症〉			
女性・70 歳代	心房細動 (洞不全症候群) (心房中隔欠損症) (逆流性食道炎) (糖尿病) 〈心臓ペースメーカー挿入〉	220mg 42 日間	副作用名(転帰): 食道潰瘍出血(軽快)、上腹部痛(軽快)	
			年月日不明	洞不全症候群、一過性心房細動に対する治療として、アスピリン(100mg)を投与。
			投与開始日	原疾患に対する抗凝固療法として、アスピリンからの切り替えで、ダビガトランエテキシラート(220mg/日)投与開始。
			年月日不明 (投与 2 日目~33 日目)	食欲不振発現。当初、不眠、胸やけなどの症状もあり。逆流性食道炎の診断にてオメプラゾールが処方されたが、症状の改善なく、徐々に食欲低下あり。
			投与 39 日目	食欲不振、心窩部痛が増悪。
			投与 41 日目	ドンペリドン、モサブリドクエン酸塩水和物の服用を開始するも、心窩部痛はさらに増悪。
			投与 42 日目 (投与中止日)	痛みがおさまらず受診。内視鏡検査を行い、重度の粘膜のはく落と多発食道潰瘍からの出血を認めたため、加療目的で入院となった。ダビガトランエテキシラートは中止した。
			投与中止 7 日後	絶飲食とし、オメプラゾールの点滴を開始。徐々に症状は改善。内視鏡検査にて中部食道に一部癒痕化した多発食道潰瘍を認めた。また、中部食道に 4ヶ所の食道噴門接合部とは連続しない食道潰瘍を認め、薬剤による科学的な刺激による潰瘍が疑われ、薬歴よりダビガトランエテキシラートによるものであると考えられた。
			投与中止 8 日後	潰瘍自体は改善しており、自覚症状も改善していたため、食事を再開。
			投与中止 14 日後	食事再開後、症状の増悪はない。
			投与中止 30 日後	内視鏡検査実施。潰瘍が癒痕となり、表面のびらんのみが残存。軽度出血。 多発食道潰瘍の軽快を確認。
併用薬:メチルジゴキシン、オルメサルタン メドキシミル、レバミピド、ボグリボース、フロセミド、ベラパミル塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アプリンジン塩酸塩、フルニトラゼパム、センナ・センナ実、オメプラゾール				
身長: 151cm, 体重: 50.7kg				
臨床検査値:				
検査項目 (単位)	投与前	投与中止日	投与中止 7 日後	投与中止 14 日後
Cr (mg/dL)	1.5	1.7	1.8	1.5
CCr (mL/min) *7	27.9	24.6	23.3	27.9
BUN (mg/dL)	21.7	26.4	28.9	28.8
RBC (×10 ⁴ /μL)	345	321	348	336
Hb (g/dL)	10.5	10.0	10.7	10.4
*7 報告された Cr 値より、Cockcroft-Gault の式にて算出				

3. 間質性肺炎

確定診断に至っていない症例を含め、間質性肺炎を発現した重篤症例が 9 例集積されています。このうち死亡例は 4 例でした。間質性肺炎につきましては、2011 年 9 月に重大な副作用の項に追記し注意喚起しています。

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。

表 14 間質性肺炎例一覧

No	性別	年齢	1日投与量	処置	併用薬	疾患名	副作用名	発現までの日数	転帰	身長 (cm)	体重 (kg)	投与前クレアチニン (CCr*10)	発現時クレアチニン (CCr*10)
1	男性	60代	300mg	中止	パニペナム・ベタミピロン フレカイニド酢酸塩 セリプロロール塩酸塩 アムロジピンベシル酸塩 イミダプリル塩酸塩 アンブロキシソール塩酸塩	心房細動 高血圧 肺炎	間質性肺疾患 喀血	6日 6日	回復 未記載	163	67	0.88 (76.4)	不明
2	男性	70代	220mg	中止	オメプラゾール ロスバスタチンカルシウム センナ・センナジツ ジルチアゼム塩酸塩 ピ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 アロプリノール	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	間質性肺疾患	41日	死亡	166	60	0.97 (58)	不明
3	女性	不明	220mg	不明		心房細動	間質性肺疾患	不明	未記載	不明	不明	不明	不明
4	不明	不明	不明	不明			間質性肺疾患	不明	未記載	不明	不明	不明	不明
5	男性	80代	220mg	中止		心房細動 心不全 心筋梗塞	間質性肺疾患	7日	死亡	不明	55	0.85 (49)	不明
6	男性	80代	220mg	中止	ピルシカイニド塩酸塩水和物 ニセルゴリン モサプリドクエン酸塩 アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 イブジラスト ジフェンドール塩酸塩 ファモチジン ロキソプロフェンナトリウム水和物 テブレノン L-カルボシステイン セフカペン ピボキシル塩酸塩 ピペラシリンナトリウム プロムヘキシム塩酸塩 フロセミド 酢酸リンゲル液 ペラパミル塩酸塩 生理食塩液 エダラボン アルガトロバン水和物	心房細動 脳梗塞 脳出血	多臓器不全 誤嚥性肺炎 腹腔動脈閉塞 腸間膜閉塞 心筋梗塞 脳梗塞 間質性肺疾患	不明 30日 不明 不明 34日 不明 不明	死亡 死亡 死亡 死亡 死亡 死亡	不明	不明	0.9 (不明)	不明
7	男性	70代	220mg	中止	ピソプロロールフマル酸塩 プロバフェノン塩酸塩 アムロジピンベシル酸塩	心房細動 慢性心不全 高血圧	間質性肺疾患	不明	死亡	不明	74	0.9 (70)	不明
8	男性	70代	220mg	中止	トラセミド ペラパミル塩酸塩 ファモチジン ウラビジル ジスチグミン臭化物 ピコスルファートナトリウム水和物 フロセミド	脳梗塞 心房細動 塞栓性脳卒中 失語症 心臓ペースメーカー挿入 タバコ使用者	間質性肺疾患	6日	未回復	170	48	0.79 (52)	0.99 (41)
9	男性	50代	300mg	中止	シベンゾリンコハク酸塩	心房細動 肺気腫	間質性肺疾患	不明	回復	173.6	97.2	1.09 (107.8)	不明

*10 Cockcroft-Gaultの式にて計算したCCr (mL/min)

4. 市販直後調査中に認められた死亡例

市販直後調査中に認められた死亡例は 24 例ありました。死亡に至った副作用の内訳を表 15 に示しました。

表 15 死亡に至った副作用

性別	年齢	死亡に至った副作用
女性	80代	胃腸出血, 出血性素因, ショック
女性	100	胃腸出血
男性	80代	胃腸出血
女性	80代	胃腸出血, 出血性素因, 出血性ショック, 播種性血管内凝固, 多臓器不全
女性	80代	メレナ, 失血
女性	90代	胃腸出血, メレナ, 髄膜炎
男性	80代	胃出血, 貧血
女性	80代	メレナ, 喀血, 肺胞出血, 呼吸不全, 貧血
女性	80代	硬膜下血腫
女性	60代	脳出血
男性	70代	くも膜下出血
男性	70代	出血, 出血性素因, 出血性ショック, 後腹膜出血, ヘモグロビン減少
女性	80代	血性胆汁, 心室性頻脈, 呼吸不全, 慢性心不全
男性	70代	出血性ショック
男性	70代	出血性ショック, 敗血症性ショック
男性	70代	間質性肺疾患
男性	80代	間質性肺疾患
男性	80代	間質性肺疾患, 多臓器不全, 誤嚥性肺炎, 腹腔動脈閉塞, 腸間膜閉塞, 心筋梗塞, 脳梗塞
男性	70代	間質性肺疾患
女性	80代	多臓器不全
男性	80代	急性呼吸不全
女性	90代	うっ血性心不全, 肺炎
男性	60代	肝不全
不明	不明	死亡

IV.まとめ・本剤の適正使用について

市販直後調査期間に推定約 70,000 人の方に本剤をご使用頂きました。本剤は直接トロンビン阻害による抗凝固作用を介して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効果を示しますが、一方で死亡に至る出血事象など、重篤な有害事象が認められております。添付文書記載の禁忌、慎重投与、用法・用量に関する項目を御一読頂き、引き続き適正な使用を頂きますようお願い申し上げます。

表 16 重篤度別副作用報告件数

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
血液およびリンパ系障害 (72件)	貧血	25	21	46
	出血性貧血	1	0	1
	* 腎性貧血	1	0	1
	血小板減少症	1	1	2
	* リンパ節症	0	1	1
	* 好中球減少症	0	1	1
	出血性障害	0	2	2
	出血性素因	6	4	10
	凝血異常	2	2	4
	* 播種性血管内凝固	2	0	2
	* 凝固低下状態	1	0	1
	* 脾腫	0	1	1
心臓障害 (35件)	* 不整脈	1	1	2
	* 徐脈	2	2	4
	* 頻脈	0	1	1
	* 心房細動	0	1	1
	* 洞停止	1	0	1
	* 心肺停止	1	0	1
	* 心室性期外収縮	0	1	1
	* 心室性頻脈	1	0	1
	* 心臓内血栓	1	0	1
	動悸	1	2	3
	* 急性心筋梗塞	1	0	1
	* 狭心症	0	1	1
	* 心筋梗塞	1	0	1
	* 心不全	3	0	3
	* 慢性心不全	1	0	1
うっ血性心不全	9	0	9	
* 心タンポナーデ	2	0	2	
* 心膜炎	1	0	1	
耳および迷路障害 (3件)	* 難聴	0	1	1
	* 耳鳴	0	2	2
内分泌障害 (2件)	下垂体出血	1	0	1
	* 甲状腺機能亢進症	0	1	1
眼障害 (32件)	* 眼部腫脹	0	1	1
	眼瞼そう痒症	0	1	1
	* 眼の隈	0	1	1
	* 眼瞼紅斑	0	1	1
	眼瞼浮腫	0	1	1
	* 眼充血	0	2	2
	* 眼瞼痙攣	0	1	1
	* 眼精疲労	0	1	1
	* 羞明	0	1	1
	* 硝子体浮遊物	0	1	1
	硝子体出血	1	0	1
	網膜出血	0	2	2
	結膜出血	1	9	10
	眼出血	0	3	3
	* 片側失明	1	0	1
	* 視力低下	0	1	1
	* 霧視	1	2	3
	胃腸障害 (921件)	* 憩室	0	1
* 腸憩室		2	1	3
* 膵臓障害		0	1	1
* 結腸ポリープ		2	1	3
胃腸障害		2	16	18
* 食道白斑症		0	1	1
* 食道浮腫		0	2	2
胃酸過多		0	1	1
* 胃粘膜病変		0	1	1
胃出血		6	1	7
食道出血		3	3	6
胃腸出血		28	21	49
吐血		9	3	12
血便排泄		5	31	36
メレナ		35	43	78
上部消化管出血		1	1	2
下部消化管出血		2	2	4
直腸出血	4	4	8	

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
胃腸障害 (921 件)	肛門出血	0	1	1
	大腸出血	8	8	16
	小腸出血	2	1	3
	腸出血	1	0	1
	* 虚血性大腸炎	1	1	2
	* 壊死性大腸炎	1	0	1
	胃炎	2	2	4
	萎縮性胃炎	0	1	1
	胃食道炎	0	1	1
	食道炎	4	10	14
	出血性食道炎	1	0	1
	逆流性食道炎	2	11	13
	下痢	1	42	43
	便秘	0	9	9
	胃食道逆流性疾患	0	2	2
	* 便意切迫	0	1	1
	* 排便回数増加	0	1	1
	消化不良	3	109	112
	* おくび	0	1	1
	心窩部不快感	0	3	3
	* 異常便	0	1	1
	* 変色便	0	2	2
	腹部膨満	0	9	9
	* 鼓腸	0	1	1
	腹痛	1	16	17
	下腹部痛	1	1	2
	上腹部痛	2	70	72
	* 食道痛	1	6	7
	腹部不快感	2	87	89
	嚥下障害	2	7	9
* 嚥下不能	1	1	2	
* 食道不快感	1	6	7	
悪心	6	78	84	
嘔吐	5	18	23	
* 吐き戻し	0	1	1	
直腸潰瘍	0	1	1	

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
胃腸障害 (921 件)	出血性直腸潰瘍	1	0	1
	十二指腸潰瘍	0	1	1
	出血性十二指腸潰瘍	2	0	2
	胃潰瘍	5	8	13
	出血性胃潰瘍	1	0	1
	びらん性胃炎	1	6	7
	出血性びらん性胃炎	0	1	1
	食道潰瘍	5	15	20
	食道潰瘍出血	1	0	1
	びらん性食道炎	2	3	5
	大腸潰瘍	0	1	1
	* 腸間膜閉塞	1	0	1
	痔核	0	1	1
	痔出血	1	11	12
	* 口唇腫脹	0	1	1
	* 口唇のひび割れ	0	1	1
	口腔内出血	2	7	9
	* 口腔内痛	0	1	1
	口の錯感覚	0	3	3
	* 歯肉腫脹	0	1	1
	* 口腔内不快感	0	1	1
	* 口の感覚鈍麻	0	2	2
	* 口内炎	0	8	8
	後腹膜出血	1	0	1
	* 流涎過多	0	1	1
	* 舌炎	0	1	1
	舌出血	0	2	2
	* 舌変色	0	2	2
	歯肉炎	0	2	2
	* 歯肉痛	0	1	1
歯肉出血	1	26	27	
一般・全身障害および投与部位の状態 (186 件)	注射部位出血	0	2	2
	* 注射部位腫脹	0	1	1
	* 発熱	0	11	11
	* 潰瘍	0	3	3
	* 無力症	1	4	5

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
一般・全身障害および投与部位の状態 (186件)	疲労	0	4	4
	* 倦怠感	2	14	16
	歩行障害	0	2	2
	* 易刺激性	0	1	1
	* 多臓器不全	4	0	4
	* 粘膜剥脱	0	1	1
	顔面浮腫	0	7	7
	浮腫	0	24	24
	末梢性浮腫	1	25	26
	胸部不快感	1	11	12
	胸痛	3	17	20
	* 不快感	0	1	1
	* 顔面痛	0	1	1
	異常感	0	4	4
	* 冷感	0	1	1
	熱感	0	3	3
	* 口渇	0	8	8
	* 異物感	0	18	18
	* 死亡	1	0	1
	* 薬物相互作用	1	5	6
* 薬剤残留	1	3	4	
肝胆道系障害 (29件)	* 胆管結石	0	1	1
	* 黄疸	1	0	1
	肝機能異常	2	11	13
	* 肝臓うっ血	0	1	1
	肝障害	2	7	9
	* 血性胆汁	1	0	1
	* 門脈閉塞	1	0	1
	* 肝不全	1	0	1
* 胆石症	0	1	1	
感染症および寄生虫症 (16件)	* 食道カンジダ症	0	1	1
	* 髄膜炎	1	0	1
	* 胃腸炎	0	1	1
	* 気管支炎	0	3	3
	* 肺炎	3	1	4
	* 敗血症性ショック	1	0	1

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
感染症および寄生虫症 (16件)	* 咽頭炎	0	1	1
	* 膀胱炎	1	1	2
	* 尿路感染	0	1	1
	* 細菌性胃腸炎	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症 (24件)	* 大腿骨骨折	1	0	1
	眼窩周囲血腫	0	1	1
	* 転倒	2	4	6
	創傷出血	1	0	1
	* 体内異物	0	3	3
	硬膜外血腫	1	0	1
	硬膜下血腫	9	0	9
	処置後出血	2	0	2
	* 血圧低下	5	0	5
	* 血圧測定不能	1	0	1
臨床検査 (283件)	血圧上昇	0	3	3
	* 心拍数増加	0	1	1
	* 心拍数不整	0	1	1
	* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5	5
	* 血中乳酸脱水素酵素増加	1	2	3
	* 血中アミラーゼ増加	0	1	1
	便潜血	0	7	7
	便潜血陽性	0	9	9
	* 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6	49	55
	* 出血時間延長	0	2	2
	* 血中フィブリノゲン増加	0	1	1
	* フィブリンDダイマー増加	0	1	1
	* INR異常	0	2	2
	* INR減少	0	1	1
	* INR増加	14	62	76
	* プロトロンビン量減少	0	1	1
	* プロトロンビン時間異常	0	1	1

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
臨床検査 (283件)	* プロトロンビン時間延長	3	19	22
	* 凝固検査異常	2	0	2
	血小板数減少	4	10	14
	ヘモグロビン減少	3	5	8
	赤血球数減少	0	3	3
	好酸球数増加	0	1	1
	* 好中球数減少	0	1	1
	* 白血球数減少	2	7	9
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	5	6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	7	8
	肝機能検査異常	0	2	2
	トランスアミナーゼ上昇	1	0	1
	* 前立腺特異性抗原増加	0	1	1
	* 糖鎖抗原19-9増加	0	1	1
	* 細胞マーカー増加	0	1	1
	* 内視鏡検査異常	0	1	1
	* 血中コレステロール増加	0	1	1
	* 血中トリグリセリド増加	0	1	1
	* 酸素飽和度低下	1	0	1
	* 血中ブドウ糖減少	0	2	2
	* 血中尿酸増加	0	2	2
	* C-反応性蛋白増加	0	1	1
	血中クレアチニン増加	1	6	7
	* 糸球体濾過率減少	1	1	2
	* 尿中ブドウ糖陽性	0	1	1
	* 尿量減少	0	1	1
	* 尿量増加	0	1	1
	* 血中カリウム減少	0	1	1
	* 血中ナトリウム減少	0	1	1
	* 体重減少	0	3	3
* 体重増加	0	1	1	

器官分類	副作用名	発現件数			
		重篤	非重篤	合計	
代謝および栄養障害 (59件)	* アシドーシス	1	0	1	
	* 食欲減退	7	31	38	
	* 過小食	0	1	1	
	* 多飲症	0	1	1	
	* 高カリウム血症	1	1	2	
	* 低ナトリウム血症	0	2	2	
	* 脱水	4	5	9	
	* 高血糖	1	1	2	
	* 低血糖症	1	1	2	
	* 痛風	0	1	1	
	筋骨格系および結合組織障害 (22件)	出血性関節症	1	0	1
		筋肉内出血	1	0	1
筋痙縮		1	2	3	
* 横紋筋融解症		1	0	1	
* 筋骨格硬直		0	2	2	
背部痛		0	5	5	
* 側腹部痛		0	2	2	
* 四肢痛		0	5	5	
* 筋骨格不快感		0	1	1	
* 四肢不快感		0	1	1	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)(6件)	* 大腸癌	1	0	1	
	* 白血病	1	0	1	
	腫瘍出血	3	1	4	
神経系障害 (137件)	小脳出血	1	0	1	
	脳出血	8	0	8	
	* 脳梗塞	14	0	14	
	* 脳血管発作	2	0	2	
	* 塞栓性脳卒中	3	0	3	
	頭蓋内出血	1	0	1	
	出血性脳梗塞	3	0	3	
	出血性卒中	1	0	1	

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
神経系障害 (137件)	脳室内出血	2	0	2
	くも膜下出血	3	0	3
	* 虚血性脳卒中	1	0	1
	* 一過性脳虚血発作	1	0	1
	* 頭痛	0	12	12
	* 水頭症	2	0	2
	* パーキンソン病	0	1	1
	* 振戦	1	2	3
	* 協調運動異常	0	1	1
	* 意識変容状態	2	0	2
	* 意識消失	1	0	1
	傾眠	0	12	12
	浮動性めまい	3	34	37
	* 体位性めまい	0	1	1
	* ミオクローヌス	1	1	2
	* 咬舌	0	1	1
	* 灼熱感	0	2	2
	* 錯感覚	0	2	2
	* 味覚異常	0	8	8
	* 感覚鈍麻	0	1	1
	* 昏睡	1	0	1
	* 肝性昏睡	1	0	1
	* 手根管症候群	0	1	1
	* 末梢性ニューロパチー	0	1	1
	* 痙攣	1	0	1
	* 脊髄圧迫	1	0	1
* 記憶障害	0	2	2	
* 一過性全健忘	0	1	1	
精神障害 (15件)	* 不安	0	1	1
	* 恐怖	0	1	1
	* 落ち着きのなさ	0	1	1
	* 譫妄	0	1	1
	* うつ病	0	1	1
	* 抑うつ気分	0	1	1
	* 幻覚	0	2	2
	* 不快気分	0	1	1

器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
精神障害 (15件)	* 気力低下	0	1	1
	* 不眠症	1	2	3
	* 異常な夢	0	1	1
	* 睡眠障害	0	1	1
腎および 尿路障害 (187件)	膀胱出血	0	4	4
	* 緊張性膀胱	0	1	1
	尿生殖器出血	0	1	1
	* ネフローゼ症候群	0	1	1
	* 尿細管間質性腎炎	1	0	1
	腎障害	2	2	4
	* 乏尿	1	0	1
	腎不全	1	0	1
	急性腎不全	3	0	3
	* 慢性腎不全	1	0	1
	腎機能障害	5	15	20
	尿道出血	0	2	2
	* 着色尿	0	6	6
	血尿	6	124	130
	* 尿異常	0	1	1
	* 尿臭異常	0	2	2
	排尿困難	0	2	2
	* 失禁	0	3	3
	* 頻尿	0	1	1
	尿路出血	0	2	2
生殖系お よび乳房 障害 (15件)	女性化乳房	1	4	5
	* 乳頭痛	0	1	1
	不正子宮出血	0	1	1
	性器出血	1	1	2
	* 性器びらん	0	2	2
	* 性器発疹	0	2	2
子宮出血	0	1	1	
外陰部出血	0	1	1	
呼吸器、 胸郭およ び縦隔障 害 (139件)	* 喘息	0	1	1
	* 誤嚥性肺炎	3	1	4
	間質性肺疾患	9	0	9
	肺胞出血	3	1	4

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

器官分類	副作用名	発現件数			器官分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計			重篤	非重篤	合計
呼吸器、 胸郭および縦隔障害 (139件)	* 肺水腫	1	0	1	皮膚および皮下組織障害 (146件)	* 色素沈着障害	0	1	1
	胸水	2	1	3		* 皮膚潰瘍	1	0	1
	* 呼吸困難	1	8	9		* 脱毛症	0	2	2
	* 呼吸窮迫	0	1	1		* 冷汗	1	1	2
	* 咳嗽	0	3	3		* 多汗症	0	3	3
	喀血	3	15	18		* 汗の変色	0	1	1
	* 湿性咳嗽	0	1	1		* 爪の障害	0	1	1
	* 変色痰	0	1	1		* 毛髪変色	0	1	1
	しゃっくり	1	2	3		後天性毛髪色素欠乏症	0	1	1
	肺出血	1	0	1		* 内出血発生の増加傾向	0	1	1
	* 発声障害	0	3	3		点状出血	1	5	6
	* 鼻漏	0	1	1		紫斑	0	4	4
	* 咽喉刺激感	1	7	8		皮下出血	4	61	65
	咽喉絞扼感	0	3	3		血管障害 (47件)	* 動脈瘤破裂	1	0
	* 上気道の炎症	0	1	1	出血性梗塞		2	0	2
	口腔咽頭不快感	0	13	13	* 動脈閉塞性疾患		0	1	1
	口腔咽頭痛	0	9	9	* 末梢冷感		0	2	2
	* 急性呼吸不全	1	0	1	* 腹腔動脈閉塞		1	0	1
	* 呼吸不全	2	0	2	* ショック		3	0	3
	* 喉頭潰瘍	0	1	1	* 出血性ショック		6	0	6
	鼻出血	2	35	37	* 低血圧		0	1	1
	* 気胸	1	0	1	* 四肢静脈血栓症		1	0	1
	皮膚および皮下組織障害 (146件)	蕁麻疹	1	3	4		* リンパ浮腫	1	0
* 血性水疱		0	1	1	* ほてり		0	5	5
* アレルギー性皮膚炎		0	1	1	* 血管障害		0	1	1
湿疹		0	9	9	* 失血		1	0	1
薬疹		0	9	9	血腫		0	2	2
* 紅斑		0	6	6	出血	8	7	15	
* 光線過敏性反応		0	2	2	高血圧	0	4	4	
そう痒症		0	11	11	総計		497	1879	2376
全身性そう痒症		0	1	1					
発疹		0	12	12					
全身性皮疹		0	1	1					

【集計表をご参照いただくときの注意事項】

- 集計表の副作用名は、報告頂いた副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J14.0) の基本語 (PT: Preferred Terms) に読み替えて記載しております。
- 本集計は調査が終了していない症例や評価の確定していない報告も含まれており、調査の進捗により、今後、その取り扱いが変更されることがあります。
- *印は、集計時点の添付文書から予測できない副作用です。
- 表中の副作用名ごとの数字は、発現件数です。1症例に複数の副作用を認めている症例もあります。
- 重篤の件数は、先生方から重篤とご報告頂きました件数に加えて、社内検討により重篤と判断した件数の合計です。
- 本報告一覧は、自発報告による症例の集計のため、総使用症例数が明らかではありません。従って、発現頻度は不明です。

