

# 地域における心房細動による 脳卒中の予防を目指して

京都 エリア 座談会

心房細動に起因する心原性脳塞栓症は予後不良であることから、適切な抗凝固療法を行ってその発症を予防することが重要である。京都市伏見区では、“心原性脳塞栓症患者を1人でも減らす”ことを目標に掲げ、2011年3月より伏見医師会・医仁会武田総合病院・国立病院機構京都医療センターの共同事業として、伏見心房細動患者登録研究 (Fushimi AF Registry) を推進している。本座談会では、このFushimi AF Registryで得られた知見を含め、京都地区における心房細動患者の実態や治療の現状についてご紹介いただくとともに、適切な抗凝固療法の普及に向けた地域連携の重要性などについてご討議いただいた。

医療法人 親友会 島原病院 院長  
司会 高橋 衛 氏

京都市立病院 循環器内科 部長  
岡田 隆 氏

国立病院機構京都医療センター 循環器内科 医長・診療科長  
赤尾 昌治 氏

京都大学医学部附属病院 循環器内科 助教  
静田 聡 氏

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 准教授  
白山 武司 氏

(発言順)



司会 高橋 衛 氏



岡田 隆 氏



赤尾 昌治 氏



静田 聡 氏



白山 武司 氏

## 心房細動患者に対する 抗凝固療法の重要性

**高橋(司会)** 心房細動は加齢とともに有病率が高まる疾患として知られ、高齢社会を迎えたわが国では、心房細動患者が急速に増加しています。心房細動患者の増加は、重篤な転帰をたどる心原性脳塞栓症の増加につながり、国民の健康寿命を短縮させることから、社会的にも大きな問題と言えます。本日は、この心原性脳塞栓症の予防に焦点をあて、京都地区における心房細動患者の実態や治療の現状についてご紹介いただくとともに、適切な抗凝固療法を普及させるために重要な地域連携のポイントなどについてご討議いただきたいと思っております。まず、心原性脳塞栓症予防における抗凝固療法の重要性について岡田先生にお話しいただきます。

**岡田** 心原性脳塞栓症は、脳梗塞の中でもラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と比べて生存率が低く<sup>1)</sup>、わずか一度の発症で失命することも少なくありません。また、心原性脳塞栓症は、発症後、たとえ一命をとりとめたとしても運動障害や言語障害などの後遺症により要介護となるケースも少なくない極めて予後不良な脳梗塞として知られ

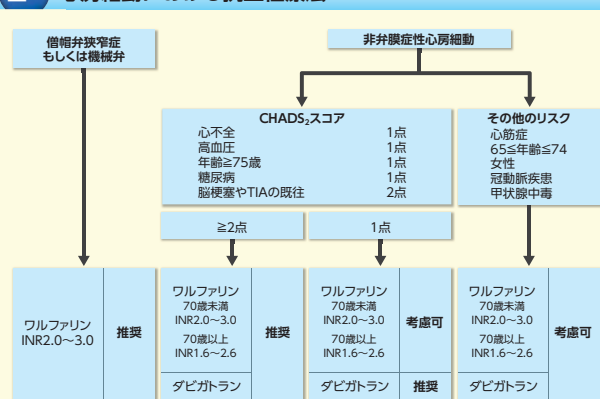
ています。当院では、62歳の心房細動患者がワルファリンの服用を自己判断で中止した後、心原性脳塞栓症を突然発症し、最終的に社会復帰が難しくなった症例を経験しました。この患者は高血圧の既往がありましたが、年齢は低く、心不全なども認められなかったことから、脳梗塞発症リスクの評価法であるCHADS<sub>2</sub>スコアは1点の低リスク患者でした。このように、心房細動に起因する心原性脳塞栓症では、CHADS<sub>2</sub>スコアが低くても重篤な転帰をたどる危険性が高いため、スコアの高低にかかわらず適切な抗凝固療法を行って発症を予防することが非常に重要です。

**高橋** 直接トロンビン阻害剤プラザキサ(ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩)の登場後、従来のガイドライン<sup>2)</sup>では「考慮可」とされていたCHADS<sub>2</sub>

スコア1点の患者に対して、抗凝固療法が「推奨」されるようになりましたね。

**岡田** プラザキサの第Ⅲ相国際共同試験(RE-LY試験)の結果を受け<sup>3)</sup>、2011年に日本循環器学会が発表した緊急ステートメントでは、CHADS<sub>2</sub>スコアが1点以上の心房細動患者に対してプラザキサの投与を推奨し、2点以上ではプラザキサまたはワルファリンによる抗凝固療法を推奨しています(図1)<sup>4)</sup>。

図1 心房細動における抗血栓療法



循環器病の診断と治療に関するガイドライン  
心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)・心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント  
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf(2013年●月閲覧)

## Fushimi AF Registryにおける心房細動患者の実態と抗凝固療法の現状

**高橋** 京都市伏見区では、心房細動患者を対象にFushimi AF Registryを推進しており、心房細動患者の疫学研究や脳梗塞の発症予防に積極的に取り組んでいます。次に、Fushimi AF Registryについて赤尾先生にご説明いただきます。

**赤尾** 当院では、伏見医師会および医仁会武田総合病院と共同して、2011年3月よりFushimi AF Registryを開始しています。本研究の目的は、京都南部地域の心房細動患者を可能な限り全例登録し、患者背景や治療の実態調査および予後追跡を行うことであり、心原性脳塞栓症患者を1人でも減らすことを最終目標としています。

**高橋** Fushimi AF Registryに登録された心房細動患者の患者背景について教えてください。

**赤尾** 登録開始から約2年が経過した現在、76施設から3,183例の心房細動患者が登録され、伏見区全人口あたりの有病率は1.12%と推計されます。登録患者の年齢分布をみると、平均年齢は74.2歳で、80歳以上の患者が約1/3を占めていることが分かりました。また、欧米人と比べて低体重の患者が多い(平均体重58.5kg)ことや、高血圧や心不全などさまざまな併存疾患を有しているためにCHADS<sub>2</sub>スコアが高い患者が多い(平均スコア2.09点)ことも確認されています。

**高橋** 抗凝固療法の実施状況についてはいかがでしょうか。

**赤尾** ワルファリンの投与が推奨されているCHADS<sub>2</sub>スコア2点以上の患者で、実際にワルファリンが投与されていた患者は約50~60%にとどまっています(図2)<sup>5)</sup>。また、80歳以上の高齢患者や発作性心房細動患者に対して、ワルファリンの投与割合

が低い傾向も認められました。これらの“real world”の心房細動患者を対象としたFushimi AF Registryのデータより、心房細動患者は予想以上に多く、特に高齢で多様な併存疾患を有する脳梗塞発症リスクが高い患者が多い実態とともに、それらの患者に対してワルファリンによる適切な抗凝固療法は十分普及していない現状が明らかになりました。

## プラザキサの有効性および安全性

**高橋** プラザキサが登場したことで抗凝固療法の選択肢が広がり、より多くの心房細動患者が適切な抗凝固療法を受けられるようになると期待されています。次に、プラザキサによる抗凝固療法の有用性について静田先生にご解説いただきたいです。

**静田** 非弁膜症性心房細動患者18,113例を対象としたRE-LY試験の結果、脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制効果は、プラザキサ110mg×2回/日群でワルファリン群に対する非劣性、プラザキサ150mg×2回/日群でワルファリン群に対する優越性が示されました<sup>6)</sup>。また、脳卒中中の病型のうち虚血性脳卒中中の発症抑制効果も、プラザキサ150mg×2回/日群でワルファリン群に対する優越性が示されており、これは非常に意義のある結果と考えています。

**高橋** 抗凝固療法中は、出血性合併症、特に日本人を含むアジア集団で発現頻度が高いとされる頭蓋内出血を懸念される先生が多いと思います。プラザキサによる頭蓋内出血の発現についてはいかがでしょうか。

**静田** RE-LY試験では、プラザキサ両用量群とも、頭蓋内出血の発現率はワルファリン群と比べて有意に低下することが示されています(P<0.001, Cox

回帰)<sup>6)</sup>。また、RE-LY試験期間中に頭蓋内出血を発現した患者154例を対象に、頭蓋内出血の内訳やその発現率について検討したサブ解析では、頭蓋内出血の中でも特に重篤な脳内出血を発現した患者は46%であり、プラザキサ両用量群における脳内出血の発現リスクはワルファリン群と比べて有意に低下することが報告されています(図3)<sup>8)</sup>。

**高橋** プラザキサの両用量群とも、ワルファリン群と比べて同等以上の有効性および安全性が示されたということですね。静田先生はプラザキサの用量選択についてどのようにお考えですか。

**静田** 年齢や腎機能を確認し、出血リスクが少ない患者に対しては150mg×2回/日を選択して、脳梗塞予防をしっかりと行うことが大切だと思います。また、当院では、除細動を行う際の経口抗凝固薬として有用性のエビデンス<sup>9)</sup>が得られているプラザキサを使用しており、脳梗塞予防の観点から基本的に150mg×2回/日を選択しています。

## 日本人を含むアジア集団におけるプラザキサのメリット

**高橋** 近年、日本人を含むアジア集団におけるプラザキサの有効性と安全性を検証したRE-LY試験のサブグループ解析の結果が発表されました。この結果について、白山先生にご説明いただきたいです。

**白山** 本試験では、主要評価項目である脳卒中/全身性塞栓症の発症率は非アジア集団と比べてアジア集団で高い傾向が認められましたが、いずれの集団でもワルファリンと比べてプラザキサで同等以上に低下しました。さらに、脳卒中中の病型のうち出血性脳卒中の結果をみると、ワルファリンによる出血性脳卒中中の発症率は非アジア集団と

図2 CHADS<sub>2</sub>スコア別みたワルファリンの投与状況 (Fushimi AF Registry)

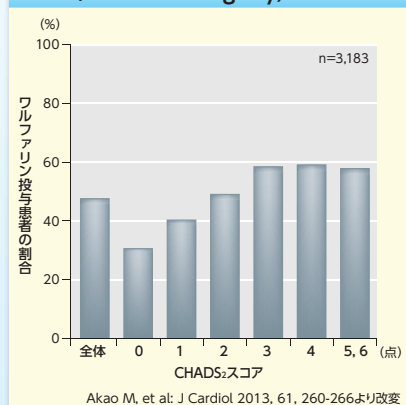
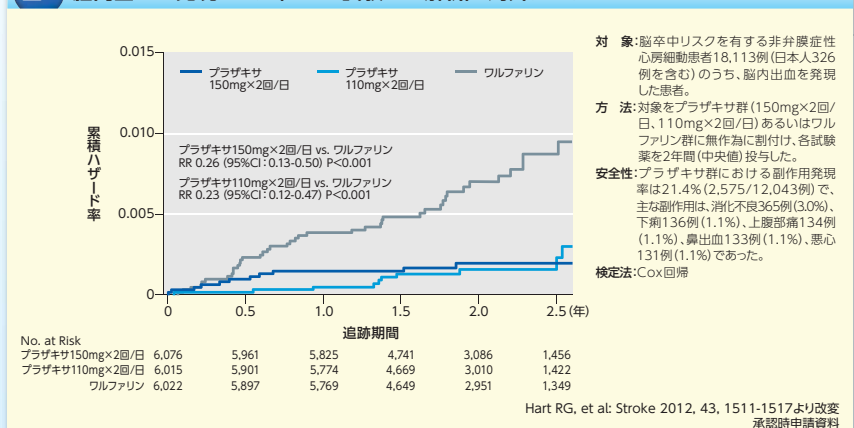


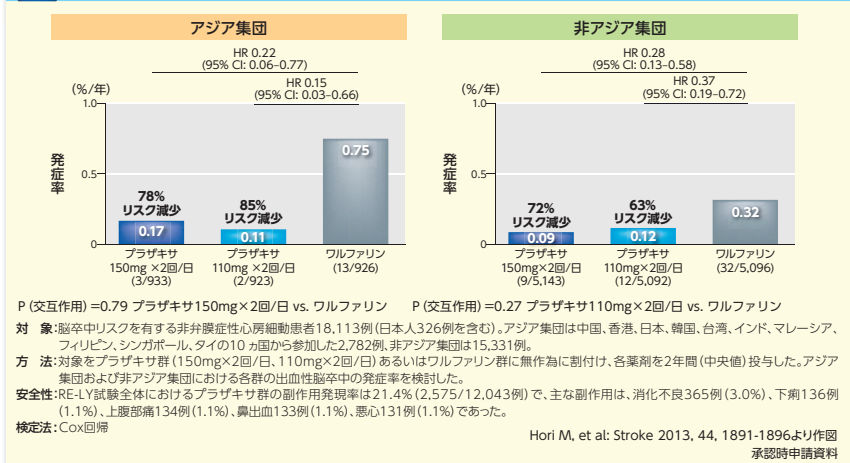
図3 脳内出血の発現リスク (RE-LY試験サブ解析): 海外データ



地域における心房細動による  
脳卒中の予防を目指して

京都 エリア 座談会

図4 出血性脳卒中中の発症率 (RE-LY試験サブグループ解析) : 海外データ



比べてアジア集団で高くなりましたが、プラザキサによる出血性脳卒中中の発症率はアジア集団と非アジア集団ともに低率で、いずれの集団でもワルファリンに対して有意に低下したことが示されました (図4)<sup>10)</sup>。また、アジア集団におけるプラザキサの大出血の発現率は、プラザキサ両用量群ともにワルファリン群と比べて有意に低く、そのリスク減少率は非アジア集団と比べて高かったことが示されました。このように、アジア集団におけるプラザキサの有効性と安全性が認められ、プラザキサのメリットは非アジア集団より日本人を含むアジア集団で大きいことが明らかになりました。

**高橋** このサブグループ解析の結果は日本人を含むアジア集団に対して、プラザキサを処方する上での重要なエビデンスになりますね。一方、抗凝固療法中は出血リスクがともなうことから、出血性合併症を回避することが重要です。プラザキサを安全に投与するためには、どのような点に注意すればよろしいでしょうか。

**白山** 高齢者や腎機能が低下している患者への抗凝固薬の投与は、出血リスクを考慮して慎重に行うことが大切です。また、近年、プラザキサ投与中の出血リスクを予測する指標として、プラザキサの血漿中濃度と相関するaPTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) が注目されています。プラザキサを安全に投与するためには、プラザキサ処方時に年齢や腎機能だけでなくaPTTなども適宜チェックして、出血の徴候を早期に発見することが重要だと思います。

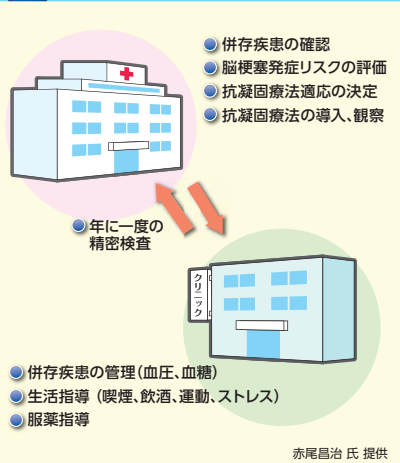
適切な抗凝固療法を普及させるための「地域連携」の重要性

**高橋** Fushimi AF Registryのデータからも分かるように、実際の心房細動患者数は非常に多いことから、その診療においては専門医のみならずプライマリケア医にも一翼を担っていただき、地域連携を図ることが不可欠です。最後に、地域連携を進める上でのポイントや今後の課題についてご意見を伺いたいと思います。

**赤尾** Fushimi AF Registryでは、専門医とプライマリケア医、あるいはコメディカルと連携して心房細動診療を行っており、地域連携のモデルケースとして参考になると考えます。図5に示すように、まず、心房細動患者は専門医に一度ご紹介いただき、そこで併存疾患の確認や脳梗塞発症リスクの評価などを行って抗凝固療法の要否を判断します。そして、抗凝固療法が必要と判断した患者に対しては、抗凝固療法の導入後半年は専門医にて投与初期の観察を行います。その時点で問題がなければ、プライマリケア医にその後の服薬や併存疾患の管理を引き継ぎ、特に血圧管理を中心に、血糖、喫煙、飲酒などに対する治療や生活指導を積極的に行っていただいています。また、1年に1回は専門病院で精密検査を実施することが大切だと考えています。

**静田** Fushimi AF Registryを通して構築された伏見区の連携を参考に、地域医療を担う一医療機関として、当院でも地域連携に向けた新たな取り組み

図5 心房細動診療における地域連携



を検討していきたいと思っています。

**岡田** 地域連携においては、専門医とプライマリケア医の情報共有が重要だと考えます。今後、心房細動の病態やプラザキサなどの抗凝固薬に関する多くの情報を発信し、広く浸透させることにより、専門医からプライマリケア医へのスムーズな逆紹介が可能となり、よりよい地域連携の構築につながるものと期待されます。

**白山** 地域連携を推進するためには、周辺地域の医療機関の医師が集まり、情報共有や意見交換をする機会を設けることも必要です。プラザキサの登場により、抗凝固療法の適応患者は拡大しつつありますので、専門医とプライマリケア医が一丸となって地域の心原性脳塞栓症予防に尽力していくことが大切だと思います。

**高橋** さらなる増加が見込まれる心房細動患者においては、プラザキサをはじめとする抗凝固薬を適正に使用して、心原性脳塞栓症の発症を予防することが重要な課題です。今後、地域連携をより強化し、適切な抗凝固療法の普及に努めていきたいと思っています。本日はありがとうございました。

- 1) Kubo M, et al: Neurology 2006, 66, 1539-1544
- 2) 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008年改訂版): Circ J 2008, 72, 1581-1638
- 3) Oldgren J, et al: Ann Intern Med 2011, 155, 660-667
- 4) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008年改訂版) : 心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf> (2013年●月●日閲覧)
- 5) Akao M, et al: J Cardiol 2013, 61, 260-266
- 6) Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2009, 361, 1139-1151
- 7) Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2010, 363, 1875-1876
- 8) Hart RG, et al: Stroke 2012, 43, 1511-1517
- 9) Nagarakanti R, et al: Circulation 2011, 123, 131-136
- 10) Hori M, et al: Stroke 2013, 44, 1891-1896

本邦で承認された効能・効果は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中中及び全身性塞栓症の発症抑制」です。

「効能・効果」「用法・用量」「警告・禁忌を含む使用上の注意」「効能・効果に関連する使用上の注意」

「用法・用量に関連する使用上の注意」につきましては、裏面のD. I. をご参照ください。

提供: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社



直接トロンピン阻害剤

薬価基準収載



**プラザキサ<sup>®</sup>** 75mg  
カプセル 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

処方せん医薬品

(注) 長期等の処方せんにより使用すること

Praxa<sup>®</sup> Capsules 75mg・110mg

\*本邦で承認された効能・効果は、「非弁脈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」です。

【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ます。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

【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)
- (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

【効能・効果】

非弁脈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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤を人工心臓置換術後の抗凝固療法には使用しないこと。【その他の注意】の項参照

【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、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 (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部位に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尿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。【適量投与】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増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) 出血の危険性が増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時間前からは、本剤は持続静注(例えば本剤へ切り替える際に、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、PT-INRが2.0未満になれば投与可能である。(11) ペラミドリン塩酸塩(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ペラミドリン塩酸塩(経口剤)の作用を開始する患者では、併用開始から3日間またはペラミドリン塩酸塩服用の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、トランプ時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増大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。(14) 手術や侵襲的処置を受ける患者では、出血の危険性が増大するため危険性に本剤の投与を一時的に中止すること。可能であれば、手術や侵襲的処置の24時間前までに投与を中止すること。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を中止し、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は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)】P-糖蛋白阻害剤(経口剤)：イトラコナゾール(経口剤)

【併用注意(併用に注意すること)】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、クロピドグレル硫酸塩等、抗凝固剤：フルアルニカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダリクスナトリウム等、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、P-糖蛋白阻害剤(経口剤)：ペラミドリン塩酸塩、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、P-糖蛋白阻害剤(経口剤)：クラリスロマイシン、P-糖蛋白誘導剤：リファンシリン、カルバマゼピン、セイコウトロキリン(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)

4. 副作用

非弁脈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%)、胸膈痛7例(3.2%)、上腹部痛6例(2.8%)であった。非弁脈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<sup>\*)</sup>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。③ アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー(尊麻疹、顔面腫脹、呼吸困難等)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。  
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

2013年4月改訂(第7版)

●その他の使用上の注意等につきましては製品添付文書をご参照ください。

製造販売

日本ベリンガー-インゲルハイム株式会社  
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号  
資料請求先：DIセンター



2013年5月作成