

## Round Table Discussion

# 非弁膜症性心房細動の脳梗塞予防における プラザキサの位置づけを考える エビデンスを有する2用量の評価と使い分け

近年、NOAC (Novel Oral Anticoagulant) の登場により非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法による脳梗塞予防は徐々に広まっている。2011年に登場したプラザキサ® (ダビガトランエテキシラトメタンスルホン酸塩) は、実地臨床に浸透しつつあり、徐々にその臨床データも集積されている。一方で、プラザキサの2つの用量設定 (150mg×2回/日、110mg×2回/日) は、患者により適した用量を投与しようとする医師達の間でしばしば話題になっている。それぞれの用量はどのような患者に適しているのか、脳梗塞予防におけるプラザキサの用量の使い分けについて、循環器疾患を専門とする5氏にご討議いただいた。

出席者 (発言順)



萩原誠久氏 (司会)

東京女子医科大学  
循環器内科 主任教授

池田隆徳氏

東邦大学医学部 内科学講座  
循環器内科学分野 教授

相庭武司氏

国立循環器病研究センター  
心臓血管内科部門  
不整脈科 医長

赤尾昌治氏

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

山下武志氏

心臓血管研究所  
所長・付属病院長

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、D.I.をご参照ください。

## プラザキサの2用量はそれぞれ優れた有効性と 安全性のエビデンスがある

**萩原** 2011年にプラザキサが登場し、心房細動治療における抗凝固療法は普及しつつあります。プラザキサは他のNOACとは異なり2つの用量がそれぞれ独立したエビデンスを有しており、患者の年齢や腎機能などを考慮して使い分けすることができますが、その使い分けは医師によってさまざまです。そこで本日は、プラザキサの2年間の使用経験を基にそれぞれの用量が適した患者、使い分けのポイントについて討議したいと思います。

初めに、池田先生からプラザキサのそれぞれの用量の有用性について臨床試験の成績も含めてご解説をお願いします。

**池田** プラザキサの第Ⅲ相国際共同試験 (RE-LY試験) では、18,113例の非弁膜症性心房細動患者をプラザキサ150mg×2回/日群、同110mg×2回/日群およびワルファリン群の3群に無作為に割付け、脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制における有効性と安全性が比較検討されました<sup>1,2)</sup>。この試験には、日本を含むアジア地域から2,782例が参加しており、2013年、RE-LY試験の登録患者をアジア集団と非アジア集団に分けて、プラザキサの有効性と安全性をワルファリンと比較したサブグループ解析の結果が報告されました (図1)<sup>3)</sup>。アジア集団におけるプラザキサ2用量群は、ワルファリン群と比べて同程度以上の脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制効果が認められ、150mg×2回/日では55%有意にリスク減少が認められました [HR 0.45 (95%CI: 0.28-0.72), Cox回帰]。

一方、大出血の発現率はプラザキサ2用量群ともにワルファリン群と比べて43%有意に減少しました [150mg×2回/日: HR 0.57 (95%CI: 0.38-0.84), Cox回帰, 110mg×2回/日: HR 0.57 (95%CI: 0.39-0.85), Cox回帰] (図2)。それぞれの用量の特徴として、プラザキサ150mg×2回/日は虚血性脳卒中の発症率をワルファリン群と比べて45%有意に減少させました [HR 0.55 (95%CI: 0.32-0.95), Cox回帰] (図3a)。また、プラザキサ110mg×2回/日は頭蓋内出血の発現率をワルファリン群と比べて、80%と有意に減少させています [HR 0.20 (95%CI: 0.07-0.60), Cox回帰] (図3b)。以上の結果から、プラザキサはアジア集団における頭蓋内出血の発現を抑えつつ、脳卒中/全身性塞栓症をワルファリンと比べて有意に減少させることが証明されている唯一の薬剤であると言えます。さらに、日本人を含むアジア集団において、プラザキサ150mg×2回/日の高い有効性とプラザキサ110mg×2回/日の高い安全性が明らかになったと思います。

## 患者背景に応じて 150mg×2回/日、110mg×2回/日を使い分ける

**萩原** プラザキサの2用量はいずれも優れた有効性、安全性を有することが分かりました。しかし、プラザキサ150mg×2回/日の優れた有効性を理解していても、出血に対する不安からより安全性の高いプラザキサ110mg×2回/日を選択する医師も少なくないと想像されます。実際の使用状況はいかがでしょうか。

**相庭** 当院では、投与可能な患者に対しては150mg×2回/日できちんと脳梗塞を予防したいと考えており、若年で出血リスクが低い患者には150mg×2回/日を勧めています。現在150mg×2回/日の投与患者はプラザキサ投与患者の4割程度です。

**池田** 比較的若年で腎機能も良好であれば脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制を重視して150mg×2回/日を選択し、高齢者などの出血リスクの高い患者では安全性を重視して110mg×2回/日を選ぶ、プラザキサは2用量ともエビデンスを持っているので、そのような使い分けをできることが大きなメリットではないかと思えます。

**萩原** 赤尾先生は京都市伏見区でFushimi AF registryという心房細動患者の登録研究を続けておられますが、そこの状況はどうですか。

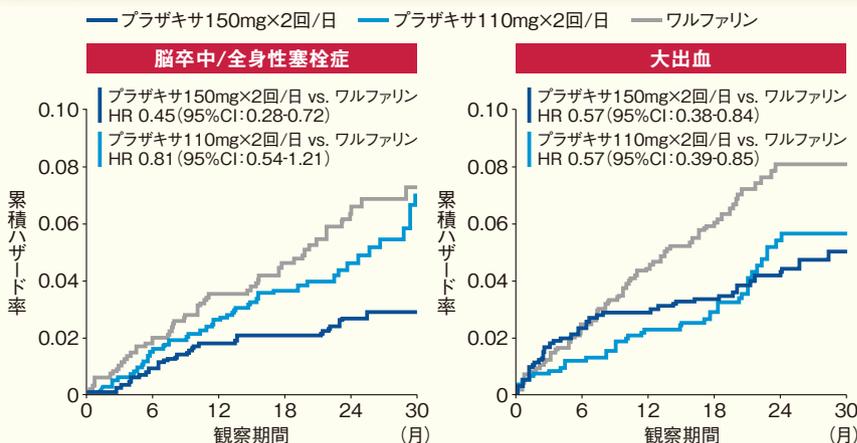
**赤尾** 現在の登録患者は3,000例を超えていますが、その大部分はワルファリン投与例です。プラザキサ投与例の中で、当初プラザキサ110mg×2回/日を投与された患者は約7割でした。その後、比率は徐々に上昇し、1年間のフォロー後の報告では9割近くになっていました。

実地医家で診療を受けている高齢の登録患者が多いことも影響していると思います。さらにプラザキサは2用量できちんとしたエビデンスがあり、110mg×2回/日でもワルファリンと同程度の脳梗塞/全身性塞栓症発症抑制効果が証明されていることから、出血リスクのより少ない用量を選択している傾向があると推測されます。

**相庭** 実際に、当院で150mg×2回/日で投与を開始して実地医家の先生に逆紹介しても、数ヵ月後の定期的な診察の際に確認すると110mg×2回/日に変更されているケースも見受けられます。やはり実地医家の先生方は出血に対する不安が大きいのだと思います。

**山下** 実地臨床においては、患者の年齢や出血リスクに応じて、現場の医

**図1** プラザキサの有効性および安全性の累積ハザード率—アジア集団 (RE-LY試験サブグループ解析)：海外データ

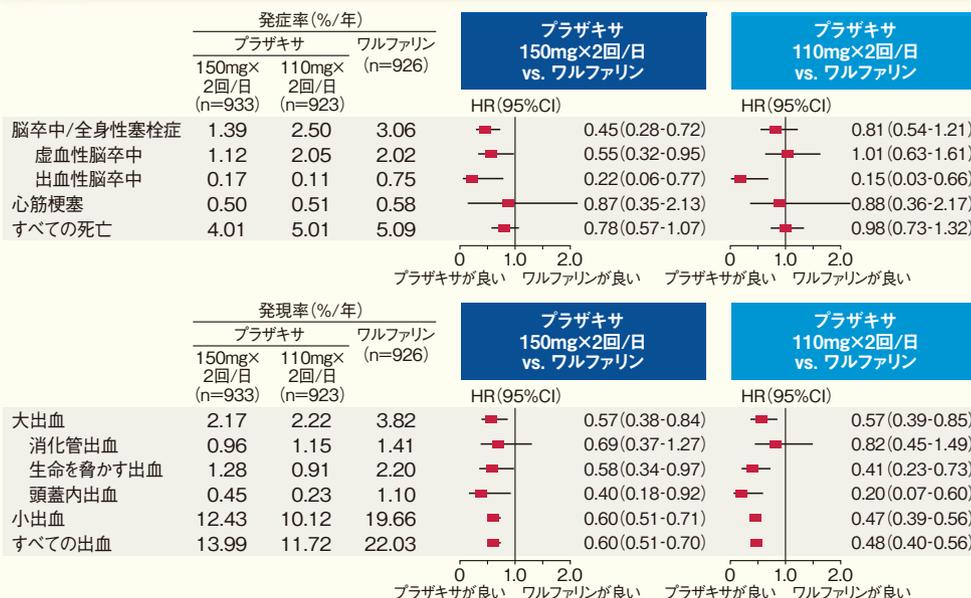


**対象**：脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者18,113例(日本人326例を含む)。アジア集団は中国、香港、日本、韓国、台湾、インド、マレーシア、フィリピン、シンガポール、タイの10ヵ国から参加した2,782例、非アジア集団は15,331例。  
**方法**：対象をプラザキサ群(150mg×2回/日、110mg×2回/日)あるいはワルファリン群に無作為に割付け、各薬剤を2年間(中央値)投与した。アジア集団における各群の脳卒中/全身性塞栓症および大出血の累積ハザード率を検討した。  
**安全性**：RE-LY試験全体におけるプラザキサ群の副作用発現率は21.4%(2,575/12,043例)で、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。  
**検定法**：Cox回帰

Hori M, et al: Stroke 2013; 44: 1891-1896

師の判断で用量を選択することが可能ですので、有効性を重視する場合は150mg×2回/日、出血回避に比重を置く場合は110mg×2回/日が望ましいと言えるでしょう。しかし、高齢の患者が多い実地医家の先生方へのメッセージとしては、出血リスクを考慮して110mg×2回/日を基本としても良いのかもしれませんが、一方、電氣的除細動やアブレーション治療後などでは脳梗塞の予防効果がより高い150mg×2回/日の投与が望ましいと考えます。  
**赤尾** 2用量の明確なエビデンスがあるプラザキサでは、実地臨床において普段は110mg×2回/日を投与し、脳梗塞を発症させたくない電氣的除細動時やアブレーションの周術期などは150mg×2回/日に切り替えるなど、患者の状態に応じて用量を選択することも可能ですね。

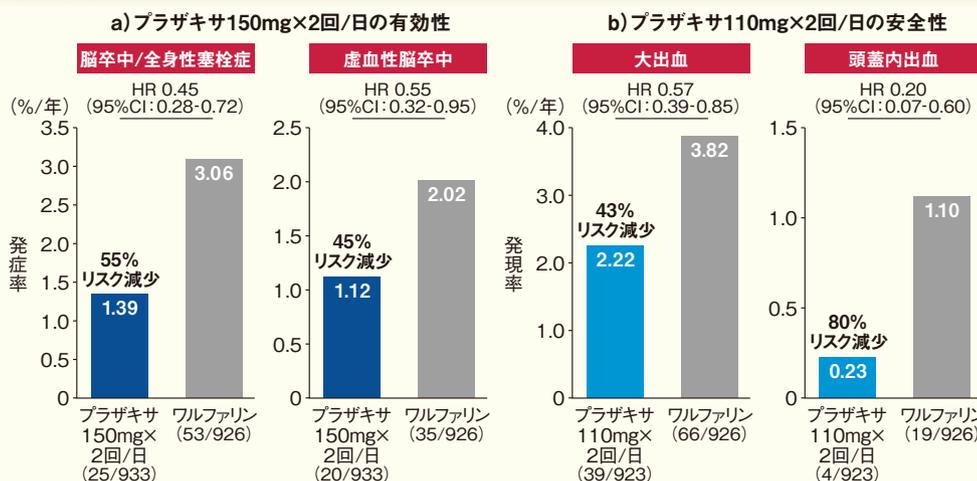
**図2** プラザキサの有効性と安全性—アジア集団 (RE-LY試験サブグループ解析)：海外データ



**対象**：脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者18,113例(日本人326例を含む)。アジア集団は中国、香港、日本、韓国、台湾、インド、マレーシア、フィリピン、シンガポール、タイの10ヵ国から参加した2,782例、非アジア集団は15,331例。  
**方法**：対象をプラザキサ群(150mg×2回/日、110mg×2回/日)あるいはワルファリン群に無作為に割付け、各薬剤を2年間(中央値)投与した。アジア集団における各群の有効性および安全性を検討した。  
**安全性**：RE-LY試験全体におけるプラザキサ群の副作用発現率は21.4%(2,575/12,043例)で、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。  
**検定法**：Cox回帰

Hori M, et al: Stroke 2013; 44: 1891-1896より作成

図3 プラザキサ150mg×2回/日の有効性およびプラザキサ110mg×2回/日の安全性  
—アジア集団 (RE-LY試験サブグループ解析) : 海外データ



**対象:** 脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者18,113例(日本人326例を含む)。アジア集団は中国、香港、日本、韓国、台湾、インド、マレーシア、フィリピン、シンガポール、タイの10カ国から参加した2,782例、非アジア集団は15,331例。

**方法:** 対象をプラザキサ群(150mg×2回/日、110mg×2回/日)あるいはワルファリン群に無作為に割付け、各薬剤を2年間(中央値)投与した。アジア集団における各群の有効性および安全性を検討した。

**安全性:** RE-LY試験全体におけるプラザキサ群の副作用発現率は21.4%(2,575/12,043例)で、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。

**検定法:** Cox回帰

Hori M, et al: Stroke 2013; 44: 1891-1896より作図

### 抗血栓作用の維持のために1日2回投与は必要

**萩原** やはり適正使用に基づきながら、個々の患者の背景を見て用量を判断することが大切です。さて、抗凝固療法では脳梗塞の発症予防のために薬を継続して服用することが重要です。プラザキサの服用回数について有効性、安全性の観点から山下先生にご解説いただきます。

**山下** 近年発売された経口抗凝固薬の中には1日1回投与のものもありますが、私は抗凝固薬の血中動態から投与回数の妥当性を考えてみたいと思います。慢性疾患の治療薬は、病変の発生・進行を抑制するために、薬剤の有効血中濃度を安定して維持する必要があります。降圧薬や血糖降下薬が代表的で、心房細動治療における抗凝固薬も同様です。有効血中濃度を安定させるためには、服薬後の最高血中濃度(ピーク値)と次回服薬前の最低血中濃度(トラフ値)の差をできるだけ小さくすることが望ましく、そのため薬剤の血中濃度半減期に適した投与回数が設定されます。プラザキサの血中濃度変化を1日の総投与量が同じ150mg×2回/日と300mg×1回/日で比較すると、両者に違いがあります。血中濃

度のピーク/トラフ比はプラザキサ300mg×1回/日投与で約6倍であったのに対し、プラザキサ150mg×2回/日では約2倍でした(図4)<sup>4,5)</sup>。血中濃度の変動が大きければ適正な血中濃度域から逸脱し、脳梗塞抑制効果の減弱や出血リスクの上昇につながる可能性があります。ピーク値の過度の上昇を抑え、トラフ値の低下を小さくしたプラザキサの1日2回投与は安定した抗血栓作用を発揮する点で妥当だと思われます。

### 用量決定のために用量探索試験を実施

**萩原** 1日2回投与することによって、血中濃度のピーク値とトラフ値の差を抑え、より安定した脳梗塞の発症抑制効果が得られるということですね。

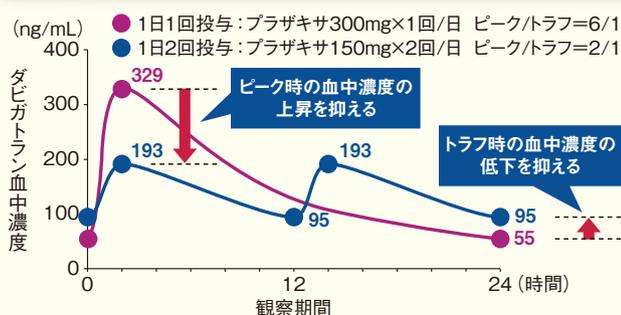
**相庭** 1日2回の投与法は用量探索試験によって決定されたのですか。

**山下** はい。第II相試験のPETRO試験<sup>6)</sup>と、それを延長したPETRO-Ex試験<sup>7)</sup>で検討されました。対象は脳卒中リスクを1つ以上有する非弁膜症性心房細動患者432例で、プラザキサ50mg×1回/日、50mg×2回/日、150mg×1回/日、150mg×2回/日、300mg×1回/日、300mg×2回/日を投与し、脳卒中/全身性塞栓症の発症率および大出血の発現率を比較しています。その結果、150mg×2回/日が有効性と安全性のバランスが最も優れていました。この成績などを基に、150mgおよびシミュレーションにより安全性が高いと予想された110mgを1日2回投与する方法でRE-LY試験が行われ、冒頭で池田先生にご紹介いただいた臨床効果が証明されています。

**萩原** プラザキサの血中濃度半減期は約12時間ですので、1日2回投与は妥当だと思います。一方で、抗凝固薬は服薬アドヒアランスが非常に重要であることを忘れてはいけません。

プラザキサの2つの用量にはそれぞれしっかりとしたエビデンスがあること、また、安定した抗血栓作用を得るためにピーク/トラフ比が小さくなるよう1日2回の投与が設定されていることは、プラザキサの大きな特徴と言えるのではないのでしょうか。実地臨床ではこれらのことを念頭に置いて、常に患者と向き合いながら患者に適した用量を選択し、プラザキサの適正使用に努めていただきたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

図4 ダビガトランの血中濃度の推移(ピーク値とトラフ値): 外国人データ



**対象:** 股関節・膝関節置換術の施行患者1,973例。  
**方法:** プラザキサを6~10日間投与し、各群におけるピーク/トラフ比などを検討した。

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及全身性塞栓症の発症抑制」です。

**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。

Clemens A, et al: Curr Med Res Opin 2012; 28: 195-201  
Stangier J, et al: 2004; 18th Int Cong on Thrombosisより作図

- 1) Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151
- 2) Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2010; 363: 1875-1876
- 3) Hori M, et al: Stroke 2013; 44: 1891-1896
- 4) Clemens A, et al: Curr Med Res Opin 2012; 28: 195-201
- 5) Stangier J, et al: 2004; 18th Int Cong on Thrombosis
- 6) Ezekowitz MD, et al: Am J Cardiol 2007; 100: 1419-1426
- 7) Nagarankanti R, et al: Circulation 2008; 118(suppl 2): S922



\*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

**【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增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增大する。]
- (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[出血の危険性が增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



直接トロンピン阻害剤 【薬価基準収載】

# プラザキサ®

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

Prazaxa® Capsules 75mg・110mg

(注) 処方せん医薬品  
(注) 注意・医師等の処方せんにより使用すること

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 (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、PT-INRが2.0未満になれば投与可能である。(11) ペラパミル塩酸塩(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ペラパミル塩酸塩(経口剤)の併用を開始する患者では、併用開始から3日間はペ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、トランプ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) 手術や侵襲的処置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、手術や侵襲的処置の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(ペラリン等)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) 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：ワルファリンカルウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクサトリンウム等、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)：ペラパミル塩酸塩、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：リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリシ(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<sup>※)</sup>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。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。