

地域における心房細動による 脳卒中の予防を目指して

兵庫エリア 座談会

高齢社会を迎えたわが国では、心房細動患者の増加に伴い、心房細動に起因する心原性脳塞栓症患者も増加傾向にある。心原性脳塞栓症は、脳梗塞の中でも極めて予後不良であることから、適切な抗凝固療法により発症を予防することが重要である。脳梗塞リスクのある心房細動患者に対しては、積極的な抗凝固療法が国内外のガイドラインにおいても推奨されているが、わが国では十分に普及していないのが現状である。本座談会では、心原性脳塞栓症予防における抗凝固療法の重要性や実施状況についてご解説いただくとともに、2011年3月に登場した直接トロンビン阻害剤プラザキサ[®]（ダビガランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の使用経験を踏まえた適正使用のポイントなどについてご討議いただいた。



医療法人社団 竹内内科 院長
竹内 素志 氏

兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科 部長
喜多 也寸志 氏

兵庫県立姫路循環器病センター 循環器内科 医長
岡嶋 克則 氏

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座循環器内科学分野
不整脈先端治療学部門（不整脈センター） 特命准教授
吉田 明弘 氏

医療法人社団 勝谷医院 院長
勝谷 友宏 氏



司会 竹内 素志 氏



喜多 也寸志 氏



岡嶋 克則 氏



吉田 明弘 氏



勝谷 友宏 氏

(発言順)

心房細動に起因する心原性脳塞栓症 予防における抗凝固療法の重要性

竹内(司会) 心房細動に起因する心原性脳塞栓症は、予後が非常に悪いことから、発症を予防することが重要です。心原性脳塞栓症予防においては抗凝固療法が有効とされ、国内外のガイドラインでも脳梗塞リスクのある患者には積極的な抗凝固療法の実施が推奨されています。本日は、この心原性脳塞栓症予防に焦点をあて、抗凝固療法の実施状況や直接トロンビン阻害剤プラザキサの有用性について、最新の知見を踏まえてご紹介いただきます。また、プラザキサの使用経験を基に、適正使用のポイントなどについても討議したいと思います。はじめに、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、喜多先生からご説明いただけますか。

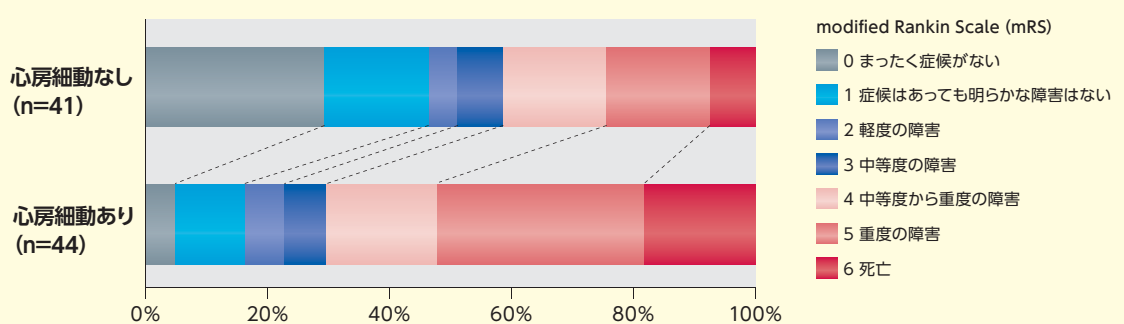
喜多 わが国では、脳梗塞患者のうち、心原性脳塞栓症の占める割合が年々増加しています¹⁾。心原性脳塞栓症は、ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞といった他の脳梗塞に比べて予後不良であり、一度の発症で死亡や寝たきりなどの重篤な後遺症を残す患者も少なくないことから²⁾、「ノックアウト型脳梗塞」と呼ばれています。また、

t-PA 療法を施行した急性期脳梗塞患者を対象とした研究によると、心房細動がある患者では、発症後ほぼ自立して社会復帰できるようなmodified Rankin Scale (mRS) 0、1点の患者の割合はわずか16%程度であり、t-PA 療法を施行した患者であっても、心房細動がある患者の脳梗塞発症後の転帰は心房細動がない患者と比べて悪いことが示されています(図1)³⁾。これらのことから、心房細動患者に対しては、適切な抗凝固療法を行って心原性脳塞栓症の発症を未然に防ぐことが大変重要であると言えます。

竹内 2011年3月、わが国では約50年ぶりに経口抗凝固薬であるプラザキサが登場し、心房細動患者に対する抗凝固療法は大きな変革期を迎えましたね。

喜多 プラザキサは、非弁膜症性心房細動患者18,113例を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(RE-LY試験)において、ワルファリンと比べて出血リスクを高めることなく、脳卒中/全身性塞栓症の発症を同等以上に抑制することが示されました^{4,5)}。特に、ワルファリンではネットクリニカルベネフィットが認められていなかった脳梗塞のリスクが低い患者(CHADS₂スコア1点以下)に

図1 心房細動の有無別にみたt-PA療法施行後の急性期脳梗塞患者の予後



対象: t-PA療法を施行した急性期脳梗塞患者85例。

方法: 対象を心房細動の有無別に分け(心房細動なし41例、心房細動あり44例)、t-PA療法施行3ヵ月後の患者の予後をmodified Rankin Scale (mRS)にて検討した。

Kimura K, et al: J Neurol Sci 2009, 276, 6-8より改変

対しても、プラザキサ投与による明らかなベネフィットが確認されています。この結果を受け、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、従来のガイドライン⁶⁾で「考慮可」とされていたCHADS₂スコア1点の非弁膜症性心房細動患者に対し、ダビガトラン(プラザキサ)の投与が「推奨」されています⁷⁾。

日本人を含むアジア人におけるプラザキサの有用性

竹内 ご指摘のごとく、心原性脳塞栓症予防のためには抗凝固療法が不可欠ですが、日常臨床では心房細動患者に対して十分な抗凝固療法が行われてこなかったのが現状だと思います。その理由について、岡嶋先生のご意見をお聞かせいただけますか。

岡嶋 さまざまな要因が考えられますが、抗凝固療法中の出血性合併症、中でも頭蓋内出血を懸念してワルファリンの投与を躊躇している先生は多いと思います。抗凝固療法中の頭蓋内出血発現後7日以内の死亡率は47%と高く⁸⁾、特にアジア人では他の人種と比べてワルファリン投与中の頭蓋内出血の発現率が高いことが報告されていることから⁹⁾、抗凝固療法の導入には慎重にならざるを得ない状況があったと考えられます。

竹内 プラザキサは、出血リスクが高いとされる日本人を含むアジア人に対しても安全性を維持しつつ、有効性を示すことが認められているのでしょうか。

岡嶋 RE-LY試験の対象患者をアジア集団と非アジア集団に分け、プラザキサの有効性および安全性をワルファリンと比較したサブグループ解析では、アジア集団および非アジア集団とも、

プラザキサによる脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制効果は、ワルファリンと同等以上であることが示されました。また、脳卒中の病型のうち、出血性脳卒中の発症率をみると、ワルファリン群では非アジア集団と比べてアジア集団で高かったのに対し、プラザキサ群ではアジア集団および非アジア集団とも低率であり、ワルファリン群と比べて有意に低く抑えられていました(図2)¹⁰⁾。さらに、プラザキサ群における頭蓋内出血の発現率は、アジア集団および非アジア集団ともワルファリン群と比べて有意に低く、リスク減少率はアジア集団でより高いことが分かりました。このサブグループ解析により、日本人を含むアジア人に対するプラザキサの有用性が認められ、プラザキサ投与によるベネフィットは、非アジア人よりアジア人で大きいことが明らかになりました。

日常臨床におけるプラザキサの使用経験

竹内 それでは次に、日常臨床におけるプラザキサの使用経験について、岡嶋先生と吉田先生にご紹介いただきたいと思います。

岡嶋 当院では、2011年7月～2012年10月までに198例の心房細動患者に対してプラザキサが投与され、そのうち170例が循環器内科で処方されていました。また、私自身が投与した経過観察が可能であった54例の投与量別の患者背景をみると、150mg×2回/日投与例(9例)では平均年齢53歳、平均体重76kg、平均クレアチニンクリアランス(CCr)100mL/min、110mg×2回/日投与例(45例)では平均年齢64歳、平均体重65kg、平均CCr 85mL/minでした。このように当院では、高齢者や低体重、腎機能低下例のような出血リスクの高い

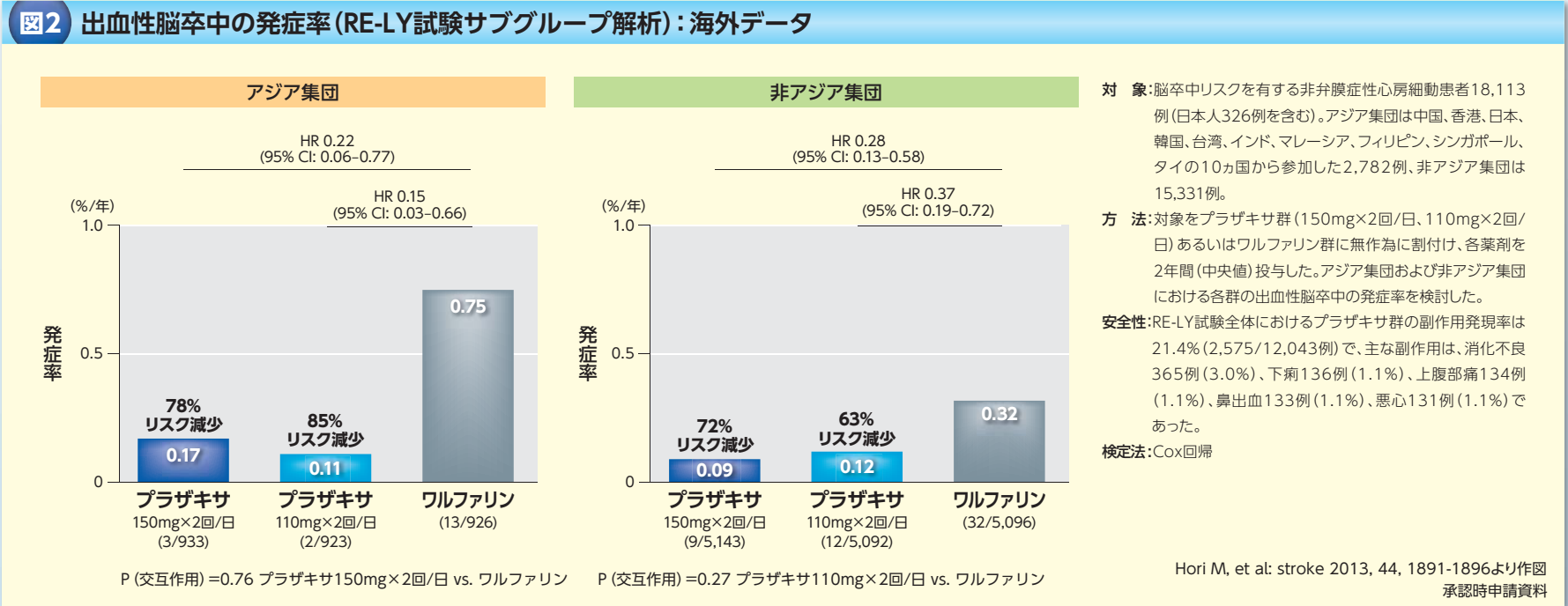
患者に対しては低用量を選択し、慎重に抗凝固療法を行っています。また、平均CHADS₂スコアは1.2点であり、スコアが低い患者に対してもプラザキサを投与してしっかりと脳梗塞予防を行っています。現在のところは脳梗塞あるいは頭蓋内出血を来した症例はありません。

吉田 当院では、カテーテルアブレーションの周術期にプラザキサを使用することがあります。そこで、我々は、カテーテルアブレーションを施行する心房細動患者227例を対象にプラザキサの有用性について、ワルファリンとの比較検討を行いました。本検討では、プラザキサはカテーテルアブレーションの施行12～24時間前に休薬し、ヘパリン置換を行わずに施行3時間後から投与を再開、ワルファリンは施行3日前に休薬して、ヘパリン置換を行うプロトコルを採用しました(図3)¹¹⁾。その結果、脳卒中/一過性脳虚血発作(TIA)や出血性合併症の発現頻度はプラザキサ群およびワルファリン群で同程度であることが示されました。また、プラザキサ群ではワルファリン群と比べて有意な入院期間の短縮が認められました(P=0.0001、t検定)。このことから、カテーテルアブレーションの周術期にプラザキサを使用することは、塞栓症リスクや出血リスクの軽減とともに、入院期間の短縮につながると考えられます。

プラザキサを安全に使用するためのポイント

竹内 吉田先生は、神戸地区における心房細動治療の現状を広く把握する目的で、内科医師を対象にアンケート調査を実施されたと伺っていますが、その結果についてご紹介いただけますか。

吉田 我々は、神戸内科医会と共同して、神戸内



地域における心房細動による
脳卒中の予防を目指して

兵庫 エリア 座談会

科医会会員454名の医師を対象に心房細動治療に関するアンケート調査を実施しました。2012年10月～11月の調査期間中に回答が得られた81名の集計結果をみると、ワルファリン投与中に塞栓症を経験した医師は約35%でした。一方、ワルファリン投与中に出血性合併症を経験した医師は約60%であり、そのうち約4分の1は脳内出血でした。また、プラザキサ発売後の薬剤選択については、CHADS₂スコアが高い患者に対してはワルファリン、低い患者に対してはプラザキサなどのワルファリンとは作用機序の異なる経口抗凝固薬の処方頻度が高い傾向が認められました。さらに、今回のアンケート調査では、ほぼすべての医師が地域連携における情報のフィードバックを希望していることが明らかになりました。今後、専門医とプライマリケア医が連携を図り、脳梗塞患者の背景や治療内容などの情報を共有化していくことが重要であり、そのための地域におけるネットワーク機構の確立が急務であると考えられました。

竹内 最後に、プライマリケア医の立場からプラザキサを安全に使用するためのポイントについて、勝谷先生にお話したいかと思います。

勝谷 直接トロンビン阻害剤であるプラザキサは

ワルファリンと比べて効果の発現・消失が早く、また、薬物や食物との相互作用が少ないなど、プライマリケア医にとってもメリットが大きいと言えます。しかし、抗凝固療法中は重篤な合併症である頭蓋内出血の発現に細心の注意を払う必要があります。抗血栓療法中の心・脳血管疾患既往患者約4,000例を対象に行われたBAT研究のサブグループ解析では、血圧の上昇に伴い頭蓋内出血の発現率も上昇することが確認されており¹²⁾、出血リスクを抑えるためには抗凝固療法中の厳格な血圧管理が重要です。

竹内 プラザキサ投与中の出血リスク管理において、血圧のほかに注意すべき点はありますか。

勝谷 プラザキサは腎排泄型の薬剤であるため、腎機能が低下すると血中濃度が上昇し、出血リスクが高まるおそれがあります。したがって、プラザキサ投与開始前および投与中は必ず腎機能検査を行い、禁忌に該当しないか確認する必要があります。2013年3月に公表された「プラザキサ®カプセル適正使用のお願い」によると、推算糸球体濾過量(eGFR)は30mL/min/1.73m²以上であったものの、CCrが投与禁忌に該当する30mL/min未満の患者にプラザキサが投与され、重篤な出血性合併症を発現したケースが報告されています。高齢者や低体重の

図4 クレアチニンクリアランス (CCr) の推算

Cockcroft-Gaultの計算式

男性

$$CCr(mL/min) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(kg)}{72 \times SCr(mg/dL)}$$

女性

$$CCr(mL/min) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(kg)}{72 \times SCr(mg/dL)} \times 0.85$$

SCr:血清クレアチニン

女性患者などでは、血清クレアチニン値が同じでもeGFRに比べてCCrが低値を示すことがあるため、腎機能を評価する際には必ずCCrを測定することが重要です(図4)。また、出血性合併症を回避するためには、HAS-BLEDスコアやATRIAスコア*などを用いて定期的に出血リスクを確認することに加え、地域連携パスなどを有効に活用し、プラザキサ投与患者の服薬アドヒアランスが維持されているかを確認することも大切だと思います。

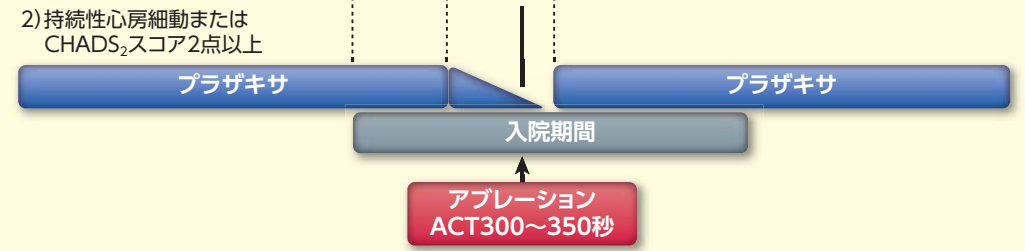
竹内 今回、先生方の実際の使用経験を含めたご発表を通して、抗凝固療法の現状とともに、出血リスクが高いとされる日本人を含むアジア人に対するプラザキサの有用性が明らかになりました。ただし、抗凝固療法中は出血リスクを伴うことから、血圧やCCrをチェックして出血性合併症を回避することが重要です。今後、心房細動患者数はますます増加することが予測されることから、心房細動に起因する脳梗塞を予防するためには、専門医とプライマリケア医が情報を共有して地域連携を強化しつつ、プラザキサをはじめとする経口抗凝固薬の適正使用をさらに普及させることが重要だと思います。本日はありがとうございました。

※ATRIAスコア：CHADS₂スコアの因子である「年齢≥75歳(Age)」「および」「高血圧(Hypertension)」「貧血(Anemia)」「腎機能(Kidney dysfunction)」「出血歴(Bleeding)」の“AKB”を加えた5因子で構成される出血リスクの評価法

1) 荒木信夫ほか: 脳卒中データバンク2009(中山書店) 2009, 22-23
2) 目時典文ほか: 最新医学 2009, 64, 1664-1669
3) Kimura K, et al: J Neurol Sci 2009, 276, 6-8
4) Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2009, 361, 1139-1151
5) Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2010, 363, 1875-1876
6) 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): Circ J 2008, 72, 1581-1638
7) Ogawa S, et al: Circ J 2011, 75, 2719-2721
8) Hanger HC, et al: J Neurol 2008, 255, 347-352
9) Shen AY, et al: J Am Coll Cardiol 2007, 50, 309-315
10) Hori M, et al: Stroke 2013, 44, 1891-1896
11) Imamura K, et al: J Interv Card Electrophysiol 2013, in press
12) Toyoda K, et al: Stroke 2010, 41, 1440-1444

図3 カテーテルアブレーション周術期における抗凝固療法
—プラザキサの有用性を検討したプロトコル—

【プラザキサ群】



【ワルファリン群】



Imamura K, et al: J Interv Card Electrophysiol 2013, in pressより改変

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、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임株式会社





直接トロンビン阻害剤

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

Praxaxa® Capsules 75mg・110mg

処方せん医薬品
(注意・医師等の処方せんにより使用すること)

*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>

本剤を人工心臓弁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、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) ペラバミル塩酸塩(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バミル塩酸塩(経口剤)の併用を開始する患者では、併用開始から3日間はペラバミル塩酸塩服用の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、トラフ時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) 手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が増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。(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)：ペラバミル塩酸塩、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、セイヨウオトギリソウ(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^{※1})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(蕁麻疹、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

●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
日本ベー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

2013年4月改訂(第7版)