

市販直後調査

平成 24 年 4 月～平成 24 年 10 月

先生侍史

平成 24 年 9 月

バイエル薬品株式会社

選択的 direct 作用型第 Xa 因子阻害剤

イグザレルト[®]錠 「市販直後調査」のご報告[第 2 回中間報告]

謹 啓

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につき格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

弊社では選択的 direct 作用型第 Xa 因子阻害剤 イグザレルト[®]錠 10mg・15mg につきまして、平成 24 年 4 月 18 日の発売以来、市販直後調査を実施しております。先生方におかれましては、市販直後調査へのご協力を賜り、重ねて御礼申し上げます。

今般、平成 24 年 8 月 17 日までに、先生方よりご報告いただきました副作用をまとめましたので、ご報告申し上げます。この 4 ヶ月間に本剤を投与された推定患者数は約 12,000 人^{*}で、その間に 152 例 181 件の有害事象情報の提供を受け、そのうち 142 例 167 件が副作用として報告されました。これらの症例の中には、転帰が死亡となった 2 例(肺胞出血^{**}、脳出血)、及び重要な臓器における出血事象^{***}の発現例 5 例の報告が含まれております。

本剤の使用に際しましては、添付文書の「使用上の注意」、新医薬品の「使用上の注意」の解説及び適正使用ガイド等をご参照の上、慎重かつ適正なご使用をお願い申し上げます。

なお、副作用が発現しました場合は、速やかに弊社医薬情報担当者までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

謹 白

^{*}出荷数量からの予測に基づきます。

^{**}直接死因は ARDS(急性呼吸窮迫症候群)と報告を受けています。

^{***}重要な臓器における出血とは、臨床試験で定義されたもので、頭蓋内、眼球内、脊髄内、心膜(心嚢)内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、又は後腹腔内である場合です。

■ イグザレルト錠を投与するにあたっての注意事項

イグザレルト錠を投与するにあたっては、添付文書をお読みいただいたうえで、適正使用ガイドに掲載しております「処方時のチェックシート」を参考にして、引き続き本剤を適正にご使用いただきますようお願いいたします。

また、これまで得られた副作用情報からは、投与禁忌に該当するような症例はございませんでしたが、以下の点を今一度ご確認くださいませようお願いします。

◎凝固障害を伴う肝疾患の患者への投与は禁忌です。

血液凝固障害及び臨床的に問題となる出血リスクを伴う肝疾患を有する患者では出血の危険性が増大するおそれがありますので、本剤を投与する前に、凝固障害を伴う肝疾患がないことを確認してください。

◎中等度以上の肝障害(Child-Pugh 分類 B 又は C に相当)のある患者への投与は禁忌です。

中等度以上の肝障害を有する患者では出血の危険性が増大するおそれがありますので、本剤を投与する前に、中等度以上の肝障害がないことを確認してください。

◎腎不全(クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満)の患者への投与は禁忌です。

腎不全(クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満)の患者では出血の危険性が増大するおそれがありますので、本剤を投与する前に、腎不全がないことを確認してください。

◎必ずクレアチニンクリアランスを評価したうえで、用量を選択してください。

■ 用法・用量

通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1 日 1 回に減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には、10mg を 1 日 1 回投与してください。
クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mg を 1 日 1 回投与してください。

血清クレアチニン値、体重、年齢から Cockcroft-Gault 推定式を用いてクレアチニンクリアランスを算出してください。

Cockcroft-Gault 推定式

男性:クレアチニンクリアランス(mL/min) = (140-年齢) × 体重(kg)/(72 × 血清クレアチニン値(mg/dL))

女性:クレアチニンクリアランス(mL/min) = 0.85 × (140-年齢) × 体重(kg)/(72 × 血清クレアチニン値(mg/dL))

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の詳細は、添付文書でご確認ください。

本剤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のため処方される抗凝固薬です。他の抗凝固薬と同様に、出血リスクを増大させる可能性があります。

本剤は国内臨床試験において、これまでの標準的な治療に比し、安全性について非劣性が証明されております。引き続き市販後においても、出血事象を含むあらゆる有害事象情報を収集し、安全性の評価をいたします。

市販直後調査において、脳出血による死亡症例が報告されており、本症例は担当医より高血圧の管理が不十分であったことを指摘されています。出血のリスクの軽減のためには血圧の管理が重要であることから、あらためてご留意いただきますようお願い致します。

また、本剤を粉碎し経管投与された症例が報告されています。本剤の粉碎経管投与は安全性および有効性が確立されていないため、このような投与は避けていただきますようお願い致します。

本剤を投与中の患者に出血性の副作用が報告されております。投与対象となる患者は高齢者となることが予想されますが、高齢者は、腎機能低下や低体重といった危険因子を有することがあり、本剤の出血リスクが上昇する可能性が考えられます。

したがって、投与対象の患者および投与量の選択に際しては、血栓塞栓リスクと出血リスクをご確認のうえ、肝機能と腎機能(クレアチニンクリアランス)を必ず評価してください。

ワルファリンから本剤へ切り替える場合には、ワルファリンの投与を中止したうえで、PT-INR等、血液凝固検査を行い、治療域の下限を下回ったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始してください。

また、本剤のご使用に際しましては、添付文書に記載の「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」、「相互作用」等をご確認いただきますようお願い致します。インタビューフォーム、「使用上の注意」の解説、適正使用ガイドも併せてご参照ください。

患者様には出血や出血の徴候がみられた場合の対応について、患者指導箋等を用いてご説明いただくとともに、気になる症状がみられた場合には、すぐにご連絡いただく様、ご指導ください。

収集した副作用のまとめ

本剤の市販直後調査の中間報告では、販売開始日より収集した副作用を 2 ヶ月ごとに集計し、その情報を医療現場に報告致します。今回の報告症例の中には、情報が未だ収集されておらず、医学的評価が確定していない症例も含まれていることから、今後の調査や評価により、副作用名、重篤性等が変更される場合があります。

なお、市販後に収集される自発報告等の情報の中には交絡因子が含まれている場合や、薬剤投与前、投与期間中の重要な情報が入手されていない場合がありますので、副作用報告を分析、評価するにあたっては細心の注意が必要となります。

■副作用収集状況

平成 24 年 4 月 18 日から 8 月 17 日までの 4 ヶ月間に本剤を投与された推定患者数は約 12,000 人*でした。その間に 152 例 181 件の有害事象情報の提供を受け、そのうち 142 例 167 件が副作用として報告されました。これらの症例の中には、転帰が死亡となった 2 例(肺胞出血**、脳出血)、及び重要な臓器における出血事象***の発現例 5 例(脳出血 2 例、出血性関節症 2 例、網膜出血 1 例)の報告が含まれています。年齢の分布は、90 歳代 6 例、80 歳代 36 例、70 歳代 53 例、60 歳代 26 例、50 歳代 9 例、40 歳代 1 例、30 歳代 1 例、不明 10 例でした。そのうち、出血事象は、90 歳代 4 例、80 歳代 23 例、70 歳代 36 例、60 歳代 13 例、50 歳代 4 例、40 歳代 1 例、30 歳代 1 例、不明 3 例でした。これらの症例は、他の抗凝固薬と同様、本剤の抗凝固作用により出血したものと考えられます。

本剤の出血事象については添付文書の「重大な副作用」の項において注意喚起をしておりますが、他の重篤な副作用を含め、引き続き注意をお願い致します。

※出荷数量からの予測に基づきます。

※※直接死因は ARDS(急性呼吸窮迫症候群)と報告を受けています。

※※※重要な臓器における出血とは、臨床試験で定義されたもので、頭蓋内、眼球内、脊髄内、心膜(心嚢)内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、又は後腹腔内である場合です。

調査期間:平成 24 年 4 月 18 日～平成 24 年 8 月 17 日

	収集数	重篤
副作用症例数	142	50
副作用件数	167	54
出血関連副作用症例数	85	42
出血関連副作用件数	89	43

出血関連副作用件数

副作用名	重篤	非重篤	総計
胃腸障害			
メレナ	1		1
胃腸出血	2		2
下部消化管出血	1		1
血便排泄	7		7
口腔内出血		1	1
歯肉出血		11	11
痔出血	2		2
上部消化管出血	3		3
直腸出血	1		1
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位血腫		1	1
眼障害			
結膜出血	1		1
網膜出血	1		1
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉内出血	1		1
出血性関節症	2		2
血液およびリンパ系障害			
貧血	1		1
血管障害			
出血	1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
肺胞出血	1		1
鼻出血	1	6	7
喀血		1	1
傷害、中毒および処置合併症			
外傷性血腫		1	1
気管出血	1		1

処置後出血	1		1
皮下血腫		1	1
神経系障害			
脳出血	2		2
腎および尿路障害			
血尿		15	15
尿管出血	1		1
生殖系および乳房障害			
性器出血	2		2
皮膚および皮下組織障害			
紫斑		4	4
点状出血		1	1
斑状出血		3	3
皮下出血	10		10
臨床検査			
便潜血陽性		1	1
計	43	46	89

非出血副作用件数

副作用名	重篤	非重篤	総計
胃腸障害			
悪心		1	1
下腹部痛		1	1
下痢		6	6
*鼓腸		1	1
口内乾燥		1	1
消化不良		2	2
上腹部痛		1	1
腹部不快感		3	3
*腹部膨満		1	1
*変色便		1	1
便秘		2	2
嘔吐		1	1
一般・全身障害および投与部位の状態			
*異常感		1	1
局所腫脹		1	1
倦怠感		2	2
発熱		1	1
末梢性浮腫		3	3
感染症および寄生虫症			
膿疱性皮疹		1	1
肝胆道系障害			
肝機能異常		1	1
肝障害	1		1
薬物性肝障害	1		1
筋骨格系および結合組織障害			
*筋骨格硬直		1	1
四肢痛		2	2
血管障害			
*ほてり		1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
*口腔咽頭痛		1	1
*鼻閉		1	1
*喘息		1	1
心臓障害			
*心不全	1		1

*動悸		1	1
頻脈		1	1
神経系障害			
*感覚鈍麻		1	1
*錯感覚		1	1
*視野欠損	1		1
*大脳動脈塞栓症	1		1
頭痛		3	3
*脳梗塞	4		4
浮動性めまい		3	3
*味覚異常		1	1
腎および尿路障害			
腎障害	1		1
*膀胱痛		1	1
精神障害			
*悪夢		1	1
不眠症		1	1
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症		3	3
*紅斑		2	2
全身性皮疹		1	1
発疹		4	4
薬疹		2	2
臨床検査			
肝酵素上昇		1	1
血圧低下		1	1
血中クレアチニン増加	1	1	2
計	11	67	78

・副作用名につきましては、MedDRA Ver.15.0 の基本語 (PT) を使用し記載しておりますので、報告事象名と表記が異なる場合があります。

・*印は、集計時点の使用上の注意から予測できない副作用を示します。

・収集状況につきましては、詳細調査中の症例や、評価が確定していない症例が含まれており、副作用名、重篤性等が変更される場合があります。

・重篤な副作用の件数につきましては、先生方より重篤とご報告いただきました副作用のほか、弊社において検討し、重篤と判断した副作用が含まれております。

・例数は患者数、件数は有害事象または副作用数です。

■出血関連副作用の分析結果

2012年4月18日から8月17日までの4ヵ月間に、出血関連副作用を85例89件収集しました。うち、重篤な出血は42例43件でした。

●出血部位について

主な出血部位は消化管、皮膚または皮下、泌尿器および呼吸器でした。消化管からの出血につきましては、歯肉出血が11例で最も多く、次に血便排泄が7例でした。血便排泄が多くみられていますので、患者様にはこのような症状がみられた場合には、すぐにご連絡いただく様、ご指導ください。

出血部位の内訳

出血部位	件数(重篤)
消化管	29(17)
皮膚または皮下	18(10)
泌尿器	16(1)
呼吸器	10(2)

●抗血小板薬の併用について

抗血小板薬が併用されていた症例は11例で、内訳は以下の通りでした。抗血小板薬との併用により、出血の危険性が増大するおそれがありますので、慎重に投与する必要があります。

	例数	発現した出血事象
アスピリン	5	血尿、皮下出血、血便排泄、皮下出血、筋肉内出血
アスピリン + クロピドグレル	2	気管出血、網膜出血
クロピドグレル	2	上部消化管出血、痔出血
クロピドグレル + シロスタゾール	1	皮下出血
アスピリン + シロスタゾール	1	処置後出血

●肝障害の合併症例について

血尿の1例(非重篤)について、C型肝炎を合併していると報告されましたが、中等度以上の肝障害(Child-Pugh分類B又はCに相当)には該当しませんでした。

●年齢について

重篤な出血事象を発現した42例中28例が75歳以上の高齢者でした。

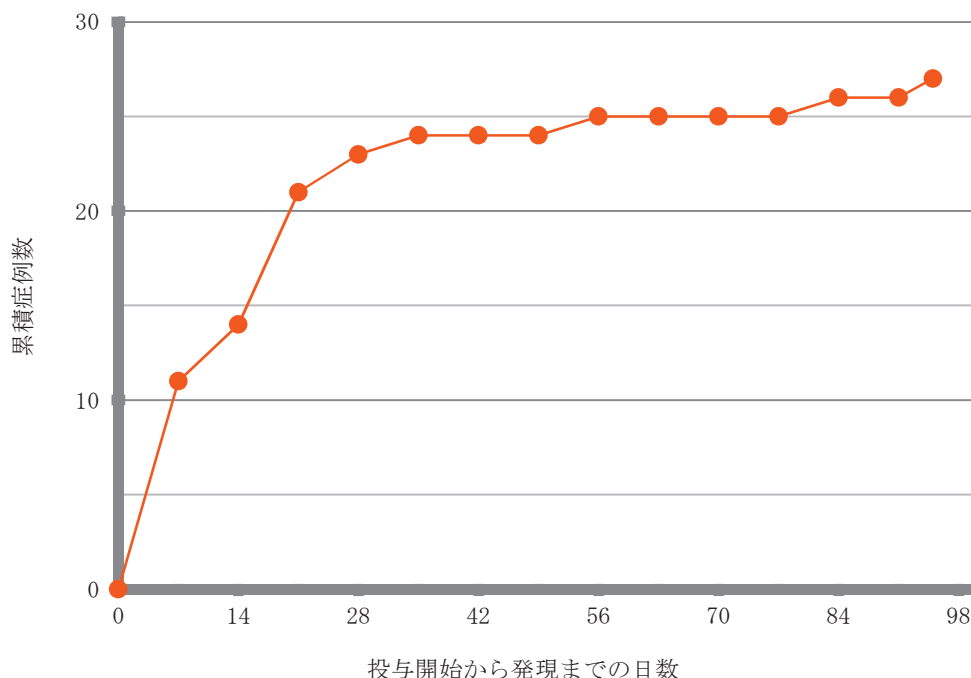
●体重について

重篤な出血事象を発現した42例中体重が判明している29例のうち、10例が50kg未満の低体重の患者でした。

●投与開始から重篤な出血事象発現までの日数について

これまで得られた副作用情報からは、重篤な出血事象の約90%^{*}が投与開始後1ヵ月以内に発現しています。ただし、1ヵ月以降も出血事象を発現した症例もみられていますので、本剤投与中は投与期間にかかわらず、出血や貧血等の徴候を十分に観察してください。

^{*}出血関連事象の発現日が報告されている27例にて解析



●本剤投与開始時のクレアチンクリアランスについて

これまで得られた副作用情報からは、重篤な出血事象を発現した42例のうち、本剤投与開始時のクレアチンクリアランスが15~29 mL/minは2例、30~49 mL/minは4例、50 mL/min以上は27例でした。確認できていない症例は9例でした。本剤投与開始時には必ずクレアチンクリアランスをご確認いただき、15 mL/min未満の患者への投与は禁忌となります。

●重大な出血事象について

重大な出血事象^{***}は、脳出血および出血性関節症が各2件、網膜出血、肺泡出血、胃腸出血、上部消化管出血、下部消化管出血、尿管出血および血便排泄が各1件でした。

^{***}重大な出血事象とは、臨床試験で定義されたもので、2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、2単位以上の輸血(濃厚赤血球又は全血)が必要となった出血、重要な臓器における出血又は死因となった出血である場合です。

■重篤な出血事象の概要

以下に市販直後調査において収集した重篤な出血事象が見られた症例のうち、先生方のご参考となる症例の概要を示します。

患 者		1 日 投与量 投与期間	副 作 用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経 過 及 び 処 置	転 帰
女 ・ 70 代	脳血管発作予防 (高脂血症、高 血圧、変形性関 節症)	10mg 15 日間	<p>下部消化管出血</p> <p>4 年前にワルファリン内服中、憩室からの出血した既往がある。</p> <p>服薬開始日 本剤 (10mg/日) の投与開始した。 CCr:40 mL/min</p> <p>服薬開始 5 日後 ジクロフェナク (75mg/日) の投与開始した。</p> <p>服薬開始 14 日後 15:00、計 7 回血便。下部消化管出血が発現。潰瘍なし。臨床的に明らかな出血。外科的処置あるいは手術の必要なし。2g/dL 以上のヘモグロビン低下を伴う出血であった。2 ユニット以上の輸血が必要な出血ではなかった。</p> <p>服薬開始 15 日後 6 時過ぎに救急外来受診、緊急入院となる。Hb 減少は 12.5g/dL から 10.2g/dL。絶食、補液、内視鏡検査目的で入院となる。入院後、22 時にも下血を伴う排便を認めたが、バイタルは安定していた。入院時より本剤、ジクロフェナクの投与は中止した。</p> <p>服薬中止 1 日後 下部内視鏡を実施し、S 状結腸に憩室の散在を認めた。肛門縁 35cm の憩室に凝血塊の付着しており、洗っても再出血は認めなかったが、クリッピングを 3 箇所施行した。上部内視鏡検査では多発胃潰瘍を認め、NSAID(非ステロイド性抗炎症薬)潰瘍と考えられた。出血、凝血塊、露出血管は認めなかった。</p> <p>服薬中止 2 日後 下血は、軽快していた。本剤 (10mg/</p>	回復

			日)の投与再開。投与再開後の有害事 象なし。ラベプラゾール (10mg×2) 開始。 服薬中止 5 日後 下部消化管出血、下血は回復。
--	--	--	--

臨床検査値

		服薬開始 22日前	服薬開始 5日後	服薬開始 15日後	服薬中止 1日後	服薬中止 2日後	服薬中止 4日後
ヘモグロビン	g/dL	12.7	12.5	10.2	9.1	9.5	9.3
赤血球数	×10000/mm ³	388	375	316	278	290	285
白血球数	/mm ³	4300	5000	6900	5500	6900	5000
ヘマトクリット	%	40.2	36.6	33	28.3	29.7	29.8
血小板数	×10000/mm ³	23	22.5	23.4	22.6	24.2	24.3
A S T (G O T)	IU/L		30				
A L T (G P T)	IU/L		14				
A L P	IU/L		208				
L D H	IU/L		348				
γ-G T P	IU/L		18				
総ビリルビン	mg/dL		1.2				
B U N	mg/dL		22				
血清クレアチニン	mg/dL		0.93				
アルブミン	g/dL		4.3				
A P T T	sec		36.9				

併用薬：ジクロフェナクナトリウム、フルバスタチンナトリウム、ベラパミル塩酸塩、オルメサルタン メ
ドキシミル、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジゴキシン

患者		1日 投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
男 ・ 70代	血栓症予防 (運動性低下、 高血圧、良性前 立腺肥大症、誤 嚥性肺炎、脳梗 塞、出血性脳梗 塞)	15mg 13日間	<p>肺胞出血</p> <p>服薬開始 84 日前 誤嚥性肺炎により入院となる。</p> <p>服薬開始 74 日前 右側頭葉に脳梗塞を発症し、他院に転院となる。</p> <p>服薬開始 67 日前 転院先で左中大脳動脈の領域に梗塞出血を発症した。</p> <p>服薬開始 36 日前 転院先より帰院となる。</p> <p>服薬開始 20 日前 行動性の低下が著しかったため、アマンタジンを投与開始したが興奮傾向が強かったため、2週間でアマンタジンの投与は中止した。同日発熱を生じ、誤嚥性肺炎を疑ったが、経過観察を行った。</p> <p>服薬開始 6 日前 ワルファリンの投与量:1.5mg/日を継続していたが、PT-INR が安定せずコントロール不良のため、本剤(15mg/日)に切り替えるため、ワルファリンの投与を中止した。</p> <p>服薬開始日 投与開始。CCr : 67.2 mL/min 嚥下障害が高度なため、本剤 15mg の投与をすりつぶして経管投与にて開始した。</p> <p>同日より 37 度台の発熱を認めたため、誤嚥性肺炎を疑い塩酸セフォゾプランの投与を開始した。胸部レントゲン上は右下肺に淡い陰影を認めたのみであった。塩酸セフォゾプランの投与を開始した後も、発熱の軽快は認めなかった。</p> <p>服薬開始 6 日後 38 度の発熱を認めた。</p> <p>服薬開始 7 日後 CT を確認したところ、右下葉に淡い陰影と濃い陰影が混在した肺炎像を認め、担当医は間質性肺炎を疑ったものの、放射線科医やリウマチ内科医からは細菌性肺炎と診断を受けたため、塩酸セフォゾプランは中止し、</p>	死亡

			<p>タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとアジスロマイシンに抗生剤を変更した。</p> <p>この間呼吸音は正常で、乾性ラ音や湿性ラ音は認めなかった。</p>	
		服薬開始 9 日後	<p>発熱傾向と炎症反応の軽快傾向は認めないものの、自覚症状としての呼吸困難感はなく、全身状態は特に悪化傾向は認めなかったため、経過観察していた。</p>	
		服薬開始 10 日後	<p>突然呼吸状態が悪化し SpO2 の低下、多量の喀痰を認めた。喀痰培養では口腔内常在菌のみ。</p>	
		服薬開始 12 日後	<p>抗生剤の反応に乏しいことや喀痰培養で原因となる細菌が認めなかったことより、精査加療を目的に他院に転院となった。転院以後、本剤は中止した。同日転院先で気管支鏡検査を実施し、肺胞洗浄液 (BALF) を採取した。血性の BALF を採取したことより、肺胞出血の診断を得た。呼吸状態が不良のため、同日よりコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 500mg の投与を開始した。胸部 CT 施行し、右下葉と左上葉に淡い陰影を認め、また右 S9~10 に濃い陰影を認めた。右下葉と左上葉の淡い陰影については区域性を認め、陰影は汎小葉分布を示していた。</p>	
		服薬中止 1 日後	<p>胸部レントゲンではやや右中肺野の陰影が薄くなっている所見を認めたが、陰影の範囲は広がっていた。同日確認した CT では、ARDS (急性呼吸窮迫症候群) に一致した所見を認めた。</p>	
		服薬中止 2 日後	<p>呼吸状態のさらなる悪化を認め、永眠された。剖検を実施しており、詳細はまだ検査中であるが、ARDS にて永眠された可能性が高い。</p>	

臨床検査値

		服薬開始 22日前	服薬開始 6日前	服薬開始 3日前	服薬開始 2日前	服薬開始日
体温	℃					
CRP	mg/dL					
INR				1.9	1.47	
CCr	mL/min	63.2	55.5			67.2
ALT (GPT)	IU/L					12
AST (GOT)	IU/L					20
γ-GTP	IU/L					19.8

		服薬開始 1日後	服薬開始 2日後	服薬開始 6日後	服薬開始 8日後	服薬開始 9日後
体温	℃			38		
CRP	mg/dL			8.2	5.55	7.48
INR		1.66	1.4			
CCr	mL/min					
ALT (GPT)	IU/L					
AST (GOT)	IU/L					
γ-GTP	IU/L					

併用薬：ベンズブロマロン、ランソプラゾール、ベラパミル塩酸塩、ニトログリセリン、ビソプロロール
フマル酸塩、アマンタジン塩酸塩

患者		1日 投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
男 ・ 70代	心房細動 (高血圧、糖尿病、脂質異常、頸動脈ステント挿入、心不全、心筋虚血、高尿酸血症)	15mg 7日間	<p>網膜出血 皮下出血 喀血(非重篤)</p> <p>服薬開始日 前日まではアスピリンとワルファリンを投与していたが、手術(ステント挿入)を予定していたため、クロピドグレル、アスピリン、本剤(15mg/日)に切り替えた。CCr:58 mL/min</p> <p>服薬開始5日後 眼科にて、右左眼底出血が確認される。その他、皮下出血、喀血もあり。</p> <p>服薬開始6日後 内科外来を受診し、クロピドグレルは中止した。</p> <p>服薬開始7日後 本剤は10mg/日へ減量した。</p> <p>服薬開始27日後 喀血、皮下出血は消失した。眼底はまだ出血斑あり。</p> <p>服薬開始29日後 以後、同院脳外科にて頸動脈造影予定のため、シロスタゾール(200mg/日)投与を開始した。</p> <p>服薬開始33日後 眼科にて、右眼底は不変であり、左眼底はやや軽快傾向であった。皮下出血、喀血は、回復した。</p> <p>【出血事象の詳細】 臨床的に明らかな出血であった。外科的処置あるいは手術が必要な出血ではなかった。</p>	未回復

臨床検査値

		服薬開始 7日前	服薬開始 12日後	服薬開始 27日後	服薬開始 37日後	服薬開始 38日後
赤血球数	×10000/mm ³	421	414		397	351
ヘモグロビン	g/dL	13.4	12.6		12.4	11.1
ヘマトクリット	%	39.7	38.2		37.4	33.3
血小板数	×10000/mm ³	16	15		16.8	15.2
白血球数	/mm ³	8400	7100		5500	8000
AST (GOT)	IU/L	22	23	16	19	21
ALT (GPT)	IU/L	16	18	14	15	11
ALP	IU/L	164	177		183	165
γ-GTP	IU/L	22		20	20	17

		服薬開始 7日前	服薬開始 12日後	服薬開始 27日後	服薬開始 37日後	服薬開始 38日後
LDH	IU/L	194	176	167	159	129
総ビリルビン	mg/dL	0.5	0.5		0.6	0.7
総蛋白	g/dL		6.7		6.5	5.5
CRP	mg/dL	0.05				0.98
アルブミン	g/dL	4.1			3.9	3.2
BUN	mg/dL	20	28	18	15	20
血清クレアチニン	mg/dL	1.01	1.02	0.9	0.85	1.13

併用薬： ペリンドプリルエルブミン、メトホルミン塩酸塩、ピタバスタチンカルシウム、シロスタゾール、スピロノラクトン、トリクロルメチアジド、アスピリン、ニコランジル、ジゴキシン、アロプリノール、シルニジピン、グリメピリド、クロピドグレル硫酸塩

患者		1日 投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
男 ・ 70代	心房細動 (うっ血性心不全、糖尿病、神経痛、低カリウム血症)	10mg 2日間	血便排泄 服薬開始日 本剤(10mg/日)の投与を開始した。 CCr:29mL/min 服薬開始1日後 14:00、患者より血便あったと訴えあり。18:00、再度下血あり。本剤の内服中止。絶食とする。 服薬中止1日後 9:00、再度下血あり。本剤の中止のみで下血が消失したため、アスピリンは投与継続した。他院において止血剤の点滴(詳細不明)を受けた。 服薬中止2日後 2:00、再度下血あり。14:00、再度下血あり。消化器科を有する病院へ転院となる。 服薬中止21日後 下血は、軽快した。 服薬中止21日後 再入院した際に再度下血を認めた。 服薬中止29日後 アスピリンの投与を中止した。 【出血事象の詳細】 出血部位は不明(消化管精査を実施しておらず)。胃腸出血の既往は不明、潰瘍の既往はなし。臨床的に明らかな出血であった。外科的処置あるいは手術が必要な出血ではなかった。2g/dL以上のヘモグロビン低下を伴う出血であった。2ユニット以上の輸血が必要な出血であった。	軽快

臨床検査値

		服薬開始日	服薬開始 1日後	服薬中止 1日後	服薬中止 2日後
アルブミン	g/dL	3.8	3.8	3.7	3.6
総ビリルビン	mg/dL	0.71	0.71	0.83	0.73
AST (GOT)	IU/L	18	19	18	18
ALT (GPT)	IU/L	7	4	7	7
γ-GTP	IU/L	19	17	17	16
ALP	IU/L	229	221	211	200
LDH	IU/L	185	184	177	173
BUN	mg/dL	44	47.7	44.2	44.7
血清クレアチニン	mg/dL	1.9	2.02	1.83	1.99

		服薬開始日	服薬開始 1日後	服薬中止 1日後	服薬中止 2日後
GFR	ml/min	27.633	25.842	28.791	26.268
白血球数	/mm ³	3270	3670	3190	2630
赤血球数	×10000/mm ³	422	384	373	334
ヘモグロビン	g/dL	11.5	10.4	10	9.2
ヘマトクリット	%	34.7	31.8	30.9	28
血小板数	×10000/mm ³	12	11.5	11.3	8.9
プロトロンビン時間	sec	12.6	16.1	15.2	12.7
INR		1.28	2.07	1.88	1.38

併用薬：アスピリン、スピロノラクトン、シタグリプチンリン酸塩水和物、ファモチジン、ピソプロロー
ルフマル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、トリクロルメチアジド、アゾセミド、芍薬甘草湯、
L-アスパラギン酸カリウム、ベラパミル塩酸塩

患者		1日 投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
女 ・ 60代	心房細動 (肥大型心筋症、 関節リウマチ)	15mg 28日間	<p>上部消化管出血</p> <p>服薬開始日 ワルファリンでの PT-INR コントロール不良のため、本剤 (15mg/日) に切り替え。CCr:66 mL/min</p> <p>服薬開始 24 日後 上部消化管出血 (症状: 貧血、黒色便) を認めた。</p> <p>服薬開始 27 日後 本剤の投与を中止した。</p> <p>服薬中止 2 日後 胃十二指腸内視鏡施行。胃 polyp を認め、出血源と疑われ、上部消化管出血と診断された。</p> <p>服薬中止 22 日後 上部消化管出血 (症状: 貧血、黒色便) は、軽快した。</p> <p>【出血事象の詳細】 胃腸出血の既往は虚血性腸炎。臨床的に明らかな出血であった。外科的処置あるいは手術が必要な出血ではなかった。2g/dL 以上のヘモグロビン低下を伴う出血であった。</p>	軽快

臨床検査値

		服薬開始 14日後	服薬開始 24日後
BUN	mg/dL	16	21
血清クレアチニン	mg/dL	0.73	0.79
総ビリルビン	mg/dL	0.3	
AST (GOT)	U/L	24	21
ALT (GPT)	U/L	15	12
ALP	U/L	155	127
LDH	U/L	284	
γ-GTP	U/L	17	
白血球数	/mm ³	7800	6800
赤血球数	×10000/mm ³	395	286
ヘモグロビン	g/dL	12.1	8.7
ヘマトクリット	%	39.1	28.4
血小板数	×10000/mm ³	28	28.7
CRP	mg/dL		0.43

併用薬：フレカイニド酢酸塩、ベラパミル塩酸塩、メコバラミン、テプレノン、クロピドグレル硫酸塩

患者		1日 投与量 投与期間	副作用		
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰	
男 ・ 60代	心房細動 (高血圧、白衣性 高血圧)	15mg 55日間	<p>脳出血</p> <p>以前より発作性心房細動が出現していたが、出現頻度が稀であったため、抗凝固療法は実施していなかった。既往歴：特になし。肝機能障害なし。</p> <p>服薬開始日 発作性心房細動の頻度が増加。本剤(15mg/日)の投与開始。(腎機能は問題なし。血清Cr:0.96、CCr:72mL/min)</p> <p>服薬開始21日後 他院にてカテーテルアブレーション実施。アブレーション実施のために入院した期間は、血圧が190/85程度で推移していたため、降圧剤の追加を勧められていた。</p> <p>アブレーション実施後も本剤の内服は継続していた。</p> <p>服薬開始55日後 13時頃 昼過ぎに職場にて、両手の痺れと嘔気を自覚し、救急車にて近医に搬送。救急車内で意識レベルが低下。搬送先の病院にて確認した頭部CTで広範な皮質下出血を認めた。搬送時の血圧は、収縮期が200を超えていた。手術の適応について家族に確認したところ、家族が保存的加療を希望し、手術は施行せず。</p> <p>同日夕に脳出血のため、死亡に至る。本剤投与開始から、脳出血以外に出血事象は認めていなかった。</p>	死亡	
臨床検査値					
			服薬開始 13日前	服薬開始 23日後	服薬開始 55日後
白血球数	/mm ³		11200		9600
赤血球数	×10000/mm ³		432		426
ヘモグロビン	g/dL		13.9		14.4
ヘマトクリット	%		39.9		41.3
血小板数	×10000/mm ³		20.9		19.1

		服薬開始 13日前	服薬開始 23日後	服薬開始 55日後
プロトロンビン時間	sec	11.4	12.6	12.2
プロトロンビン時間(quick)	%	121.4	85.9	82
INR		0.95	1.05	1.08
ALT (GPT)	IU/L	12		16
血清クレアチニン	mg/dL	0.96		0.89
BUN	mg/dL	15		15
CRP	mg/dL			0.2
アルブミン	g/dL			4.9
総ビリルビン	mg/dL			0.9
AST (GOT)	IU/L			27
LDH	IU/L			308
ALP	IU/L			285
APTT				32.1

併用薬：オルメサルタンメドキシミル、カルベジロール

患者		1日 投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
女 ・ 80代	脳血管発作予防 (脳梗塞)	10mg 26日間	<p>脳出血</p> <p>脳卒中の既往歴のある患者。</p> <p>服薬開始日 PT-INRの測定が困難であった為、ワルファリンから切り替え、本剤(10mg/日)の投与を開始した。CCr 50以上あったが、高齢の患者であったため10mgを選択された。</p> <p>服薬開始26日後 17時過ぎに日中より意識 level 低下した為、当院受診。精査(CT)にて脳出血の診断となり入院。左視床出血。5×3cm 血腫形成。保存的治療にて病状安定。本剤の投与中止(最終投与は前日)。</p> <p>服薬中止32日後 施設を退院となる。</p> <p>服薬中止43日後 脳出血は、回復したが後遺症あり。</p>	回復したが後遺症あり

臨床検査値

		服薬開始 3日前	服薬中止 1日後	服薬中止 1ヵ月後
白血球数	/mm ³	6100	7100	8300
赤血球数	×10000/mm ³	459	465	421
ヘモグロビン	g/dL	13.9	14.3	13.3
ヘマトクリット	%	44.1	44.1	40.2
血小板数	×10000/mm ³	14.8	10.9	14.5
CRP	mg/dL	0.26	2.22	0.25
ALT (GPT)	IU/L	17	15	21
γ-GTP	IU/L	33	30	42
アルブミン	g/dL	3.1	3.3	3.2
血清クレアチニン	mg/dL	0.58	0.56	0.57

併用薬：ニセルゴリン



資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://www.bayer.co.jp/byl>