

座談会

アピキサバンの適正使用を探る

—エビデンスと使用経験から考える—

心房細動(AF)に起因する心原性脳塞栓症は、脳梗塞の中でも予後不良であり、その発症抑制のためには抗凝固療法が極めて重要な役割を果たす。AF患者に対する抗凝固療法には、これまで主にワルファリンが用いられてきたが、投与率は低く、また投与されていても効果のコントロールが難しいなど課題が多かった。しかし、近年、新規経口抗凝固薬が相次いで導入されたことにより、大きな変化が訪れている。中でもFXa阻害薬アピキサバン(エリキュース®)は、高齢者や腎機能低下例を含む幅広い層の患者に対して有用性が期待されている。そこで本座談会では、抗凝固療法の専門家5氏を迎え、アピキサバンの適正使用について、エビデンスと使用経験の両面から話し合っていたいだいた。

●司会



栗田 隆志 氏

近畿大学医学部附属病院
心臓血管センター 教授●出席者
(発言順)

相庭 武司 氏

国立循環器病研究センター
心臓血管内科・不整脈科 医長

芦原 貴司 氏

滋賀医科大学
循環器内科・不整脈センター
学内講師

春名 徹也 氏

公益財団法人田附興風会
医学研究所 北野病院
心臓センター 不整脈科 部長

岡嶋 克則 氏

兵庫県立姫路循環器病センター
循環器内科 医長

アリストテレス試験で示された アピキサバンの有効性と安全性

栗田 AF治療における抗凝固療法の選択肢として新規経口抗凝固薬が登場してから数年が経過し、現在使用可能な新規経口抗凝固薬は4剤となりました。しかし、各薬剤はそれぞれ特徴が異なっており、どれを選択すべきか悩んでいる先生方も多いと思います。本座談会では、新規経口抗凝固薬の1つであるアピキサバンに焦点を当て、その適正使用についてエビデンスと使用経験の両面に基づいて、話し合っていきたいと思います。

アピキサバンの大規模臨床試験であるアリストテレス試験では、脳卒中のリスク因子を1つ以上有する非弁膜症性AF患者1万8,201例をワルファリン群またはアピキサバン群にランダムに割り付け、有効性と安全性を比較しました。

その結果、有効性の主要評価項目である脳卒中および全身性塞栓症の発症率は、ワルファリン群1.60%/年、アピキサバン群1.27%/年(ハザード比0.79:P=0.01, Cox比例ハザードモデル)、安全性の主要評価項目である大出血の発症率は、ワルファリン群3.09%/年、アピキサバン群2.13%/年であり(ハザード比0.69:P<0.001, 同)、有効性、安全性ともにアピキサバンの優越性が認められています。また、全死亡率に関しても、ワルファリン群3.94%/年、アピキサバン群3.52%/年であり、アピキサバン群で有意な低下が認められました(ハザード比0.89:P=0.047, 同)¹⁾。

さらに興味深いのは、年齢別サブグループ解析の結果です。アピキサバン群における脳卒中および全身性塞栓症の発症率ならびに大出血の発症率は、65歳以上のどのグループにおいてもワルファリ

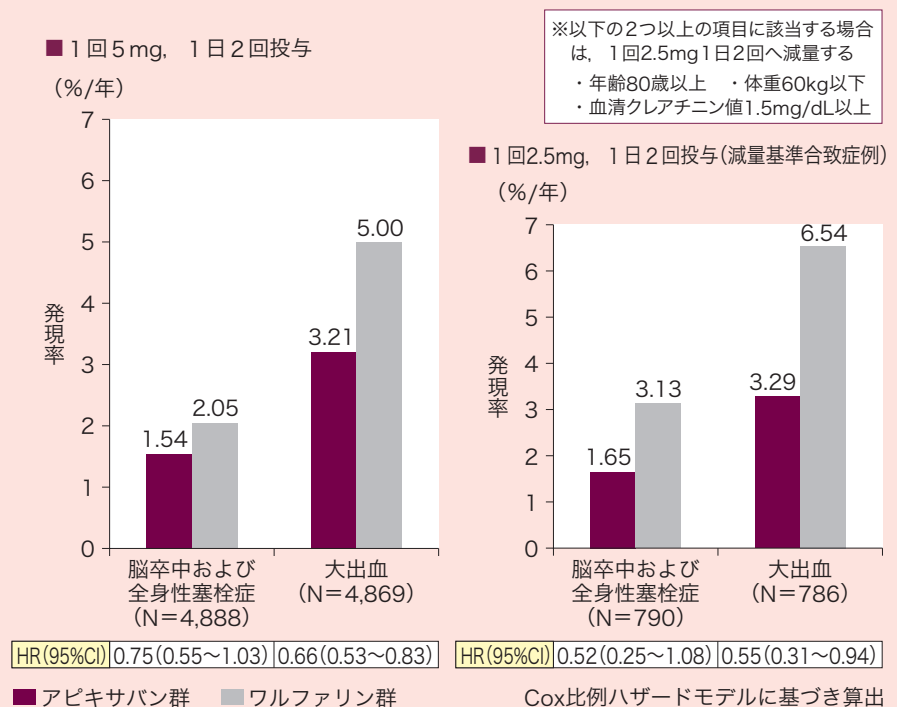
ン群より低値であることが示されました。このことは、出血リスクが高いとされる75歳以上の高齢者においても同様であり、75歳以上の患者のうち減量基準に合致し、実際に減量投与を行った患者でも確認されています(図1)。

脳梗塞の低リスク患者にも 積極的な治療が可能に

栗田 続いて、相庭先生にワルファリン時代の問題点と抗凝固療法の現状を紹介していただきます。

相庭 これまでは、ワルファリン主体の抗凝固療法が行われてきましたが、多くの課題が指摘されてきました。例えば、CHADS₂スコア1点の患者では、脳梗塞の発症リスクは低いものの発症件数としては無視できないことから²⁾、抗凝固療法を行うことが好ましいといえますが、ワルファリンでは、同スコア0~1

図1 国際共同第Ⅲ相臨床試験：アリストテレス試験のサブグループ解析 (75歳以上の患者における投与量別)



対象：非弁膜症性心房細動/心房粗動が確認され、脳卒中リスク因子を1つ以上有する患者1万8,201例(日本人336例を含む)
 方法：アピキサバン群は5mg 1日2回経口投与、ワルファリン群は目標PT-INRの範囲を2.0~3.0として用量を調節し、経口投与した
 安全性：主な副作用は、アピキサバン群では鼻出血5.0%、血尿2.6%、挫傷1.7%、ワルファリン群では鼻出血6.1%、血腫3.5%、血尿3.2%

(Halvorsen S, et al. *Eur Heart J* 2014; 35: 1864-1872)

点の脳梗塞の低リスク患者において十分なnet clinical benefitが得られないという問題がありました³⁾。しかし、新規経口抗凝固薬の登場により状況は変わりつつあります。2014年1月に発表されたわが国の「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)」では、同スコア1点からダビガトランとアピキサバンが推奨されており⁴⁾、今後は低リスクのAF患者に対しても抗凝固療法が積極的に行われるようになるものと考えています。また、同スコアが0点の患者については、より低リスク患者の層別化に有用なCHA₂DS₂-VAScスコアも加味し、同スコアが1点以上であれば抗凝固療法を勧めています。

その他、高齢者へのワルファリンの投与も大きな問題となってきました。高齢者は出血のリスクも高いため、これまでワルファリンの投与を躊躇することも多かったのですが、アピキサバンは腎排泄率が低く、薬物血中濃度が腎機能に依存しないという特徴があります(図2)。アリストテレス試験のサブグループ解析では、腎機能が低い患者ほどワルファリン群に比べてアピキサバン群で大出血の発現率が低いことが示されていますので⁵⁾、こうしたエビデンスを踏まえると、腎機能の低下例が多い高齢者に対してはアピキサバンが第一選択になると考えます。

栗田 アピキサバンの登場により、ワルファリンが投

与しにくかったCHADS₂スコア0~1点の患者や高齢者、腎機能低下例に対しても、抗凝固療法が普及することが期待されますね。一方、これまでワルファリンで治療されていた患者についてはいかがでしょうか。

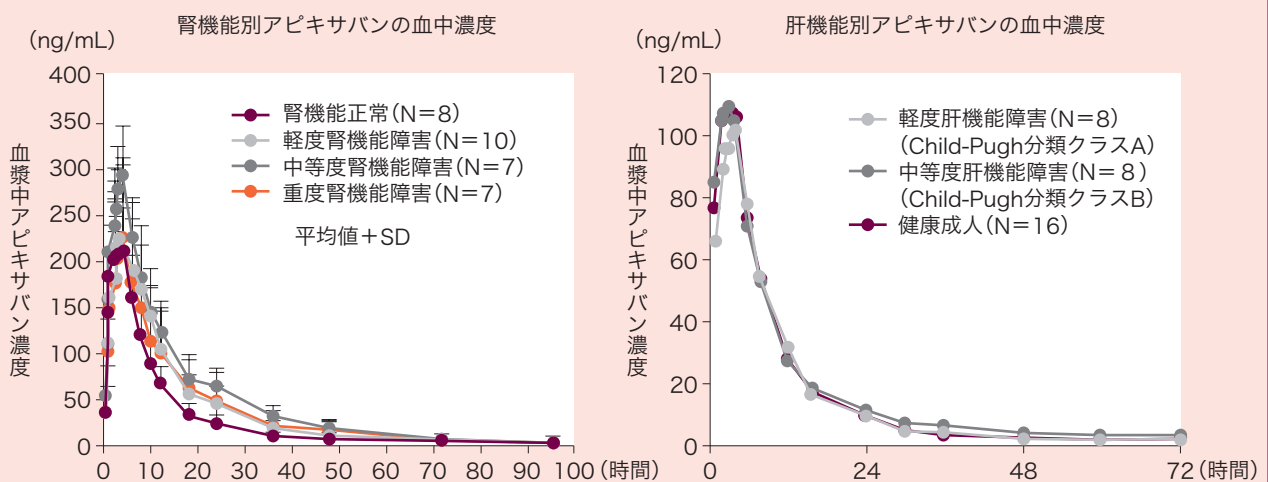
芦原 私の場合は、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)が良好にコントロールされている症例では、あえて新規経口抗凝固薬への切り替えは行いませんが、PT-INRのコントロールが不良な症例などでは、新規経口抗凝固薬へ切り替えています。そのような場合には有効性に加えて安全性も重視しますので、有効性が高く、さらに出血リスクが低いアピキサバンは有用な選択肢となります。

**アピキサバンの処方時には減量基準を遵守し
適正使用を行うことが重要**

栗田 続いて、実臨床におけるアピキサバンの使用実態について、適正使用という観点から芦原先生にお話ししていただきます。

芦原 当施設においても、アピキサバンの処方件数は増加傾向にあり、その多くは新規導入例ですが、ワルファリンからの切り替え例も3分の1程度を占めています。

図2 薬物動態に対する腎機能障害および肝機能障害の影響



対象：軽度腎機能障害者10例、中等度腎機能障害者7例、重度腎機能障害者7例、腎機能正常者8例
方法：アピキサバン10mgを単回経口投与し、薬物動態を検討

対象：軽度肝機能障害者8例、中等度肝機能障害者8例、健康成人16例
方法：アピキサバン5mgを単回経口投与し、薬物動態を検討

(アピキサバン承認時評価資料)

アピキサバンは、80歳以上、体重60kg以下、血清クレアチニン値1.5mg/dL以上の3項目のうち、2項目以上に該当する場合は、通常用量である1回5mg、1日2回投与から1回2.5mg、1日2回投与に減量にすることが指示されています(表1)。ところが、減量基準を満たしていないにもかかわらず、低用量で治療されているケースが少なくありません。その理由として、極端な低体重(45kg未満)やカテーテル・アブレーション(以下、アブレーション)の前後であるなどが挙げられ、臨床では医師が出血合併症に対して非常に敏感になっている印象です。減量基準を満たさない患者での減量は脳梗塞発症リスクの増加につながる恐れがあり、1回5mg、1日2回投与を遵守することは重要です。

相庭 新規経口抗凝固薬の中には、薬剤によって減量基準やその概念(または考え方)が異なり、混乱している先生もいらっしゃるかもしれません。しかしアピキサバンは、原則として減量基準を満たす場合のみ低用量を選択すべきであることを周知していく必要があると思います。

増加しつつあるアブレーション周術期の新規経口抗凝固薬の使用

栗田 先ほど、芦原先生のお話の中でも話題に上がりましたが、アブレーション周術期における新規経口抗凝固薬の投与も増加しています。春名先生にアブ

レーション周術期の抗凝固療法の現状と課題についてお話しいただきます。

春名 近年、AFに対してアブレーションが広く行われていますが、アブレーションは現状では、必ずしも侵襲が低いとはいえない治療であり、海外の調査では、心タンポナーデや血管障害などの出血合併症、ならびに脳梗塞などの血栓性合併症の一定のリスクを伴うことが示されました(表2)。また、わが国では日本不整脈学会主導のアブレーションに関する登録調査(J-CARAF Registry)において、周術期死亡などはなかったものの、心タンポナーデや脳梗塞、一過性脳虚血発作などの合併症が報告されています。このため、アブレーション周術期における抗凝固療法ではこうした合併症を回避することが求められるわけですが、近年、新規経口抗凝固薬の処方が増加しています。J-CARAF Registryによると、2011年9月～12年9月の1年間で、周術期の抗凝固薬に占める新規経口抗凝固薬の割合は9.6%から24.2%に上昇していました⁶⁾。

栗田 アブレーション後の抗凝固療法の継続や中止については、どのように判断していますか。

春名 当院でも、最近ではアピキサバンを含めた新規経口抗凝固薬の使用が術前抗凝固療法の過半数を占めています。周術期の新規経口抗凝固薬の投与プロトコルとしては、術前1～3カ月前から投与を開始し、術当日は休業してヘパリンに切り替え、翌朝から投与を再開するという方法を導入しています。

アブレーション後は、少なくとも6カ月間は継続し、その後は、術後のAF発作の状況や背景の脳梗塞リスクにより慎重に判断しています。周術期に脳梗塞を発症すると、アブレーションの意義も失いかねませんので、強力に予防したいところです。新規経口抗凝固薬は、各大規模臨床試験でワルファリンと同等もしくはそれ以上の有効性と安全性が示されましたが、アブレーション施術後という血栓が形成されやすい特殊な条件下での有用性については、今後さらなるエ

表1 アピキサバンの適正使用

- 用法・用量は、5mg 1日2回投与が通常用量
- 以下の2つ以上に該当する場合は、2.5mg 1日2回へ減量
 - 80歳以上
 - 体重60kg以下
 - 血清クレアチニン値1.5mg/dL以上
- 適応患者～腎障害と肝障害を確認～

腎障害(クレアチンクリアランス)		肝障害*	
軽度 51～80mL/分	☑	軽度 Child-Pugh A	☑
中等度～重度 15～50mL/分	☑ 慎重投与(出血の危険性が増大する恐れがある)	中等度 Child-Pugh B	☑
腎不全 <15mL/分	禁忌 (使用経験がない)	重度	☑ 慎重投与 (使用経験がない)

*血液凝固異常および臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者への投与は、出血の危険性が増大する恐れがあるため禁忌

ビデンスの蓄積に期待したいと思います。

岡嶋 私は個々の患者の脳梗塞リスクに応じて判断し、CHADS₂スコア2点以上、あるいは同スコア1点でも持続性AFの患者に対しては投与を継続しています。また、CHA₂DS₂-VAScスコア0点であっても心原性脳塞栓症を発症した症例もあり、抗凝固療法の継続を希望する患者には、そのまま継続することもあります。

抗血小板薬との併用療法における新規経口抗凝固薬の現状

栗田 わが国では、高齢化の進展に伴い冠動脈疾患(CAD)を合併するAF患者も増加しており、抗血小板薬と抗凝固薬が併用されるケースも少なくありません。そこで、抗血小板薬と抗凝固薬の併用療法について、岡嶋先生に紹介していただきます。

岡嶋 抗血小板薬と抗凝固薬の併用療法では、出血性合併症の増加が問題となります。特に、抗血小板薬2剤に抗凝固薬が加わるとそのリスクは著明に高まることが知られおり、ワルファリンの代わりに新規経口抗凝固薬を用いた場合でも、抗血小板薬を併用する場合には十分な注意が必要です。

CADを合併するAF患者に対して、どのような抗血

栓管理が望ましいかについては十分なエビデンスがありませんが、2014年8月に欧州心臓病学会(ESC)を含む6つの学会から発表されたconsensus documentでは、脳梗塞リスク(CHA₂DS₂-VAScスコア)や出血リスク(HAS-BLEDスコア)、さらには安定CADであるか急性冠症候群(ACS)であるかに基づいて、抗血小板薬の組み合わせや投与期間を決定することが提唱されています。そして、基本的に3剤併用療法はできる限り短期間とし、早期に2剤併用療法に切り替えて、治療開始1年以降は抗凝固薬単剤で治療することが推奨されています。経口抗凝固薬については、ワルファリンと並んで新規経口抗凝固薬が推奨されています⁷⁾。

こうした流れを受け、わが国でも今後はACS発症後または経皮的冠動脈インターベンション(PCI)施行後1年以上経過したAF患者に対して、新規経口抗凝固薬を含めた抗凝固薬単独療法あるいは抗凝固薬+抗血小板薬1剤の併用療法が考慮されるようになるものと考えています。

栗田 新規経口抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法に関してはまだ十分なデータがありませんが、新規経口抗凝固薬の頭蓋内出血のリスクの低さなどを考慮すると、併用療法においても有用性は期待できると思います。今後、臨床試験が実施され、エビデンスに基づいた治療が可能になることが望まれます。

本座談会では、新規経口抗凝固薬の中でのアピキサバンの位置付けについて、アリステレス試験の成績と各施設の使用経験の両面から議論してきました。アピキサバンは有効性と安全性のバランスに優れ、幅広いAF患者に有用であることをあらためて確認できました。先生方、貴重なお話をありがとうございました。

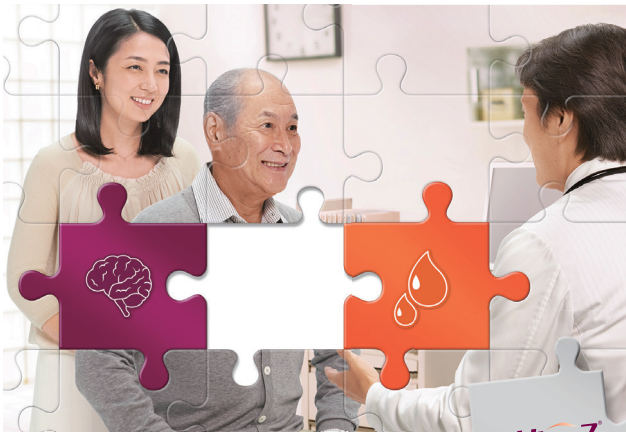
- 1) Granger CB, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
- 2) Gage BF, et al. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
- 3) Singer DE, et al. *Ann Intern Med* 2009; 151: 297-305.
- 4) 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf(2014年11月閲覧)
- 5) Hohnloser SH, et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821-2830.
- 6) Inoue K, et al. *Circ J* 2014; 78: 1112-1120.
- 7) Lip GY, et al. *Eur Heart J* 2014; 35: 3155-3179.

表2 アブレーションにおける主な合併症

	Worldwide Survey I ¹⁾ (1995~2002) N=8,745	Worldwide Survey II ²⁾ (2003~06) N=16,309
周術期死亡	4(0.05%)	25(0.15%)
肺静脈狭窄	53(0.74%)	48(0.29%)
食道関連合併症		6(0.04%)
心タンポナーデ	107(1.22%)	213(1.31%)
血管障害	84(0.96%)	240(1.47%)
脳梗塞	20(0.28%)	37(0.23%)
一過性脳虚血発作	47(0.66%)	115(0.71%)

[1] Cappato R, et al. *Circulation* 2005; 111: 1100-1105, 2) Cappato R, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32-38より作表]

本特別企画はブリストル・マイヤーズ株式会社の提供です



想いをつなぐ、1ピース

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に

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品[※] 薬価基準収載

エリキュース錠 2.5mg 5mg

Eliquis (アピキサバン錠)
apixabantabls

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤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) 臨床的に問題となる出血症状のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕(〔重要な基本的注意〕の項参照)
- (3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者〔出血の危険性が增大するおそれがある。〕
- (4) 腎不全(クレアチニンクリアランス15mL/min 未満)の患者〔使用経験がない。〕

効能又は効果

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

用法及び用量

通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg 1日2回投与へ減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。〔臨床成績〕の項参照

- ・80歳以上〔高齢者への投与〕の項参照
- ・体重60kg以下
- ・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

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)

その他の使用上の注意につきましては、添付文書をご参照下さい。また、添付文書の改訂にご留意下さい。

製造販売元 **Bristol-Myers 株式会社**

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
資料請求先:メディカル情報部 TEL:0120-093-507

- (1) 出血のリスクが高い患者(先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者)〔出血の危険性が增大するおそれがある。〕
- (2) 重度の肝障害のある患者〔使用経験がない。〕
- (3) 腎障害(クレアチニンクリアランス15~50mL/min)のある患者〔出血の危険性が增大するおそれがある。〕
- (4) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
- (5) 低体重の患者〔低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 凝固能検査(プロトロンビン時間(PT)、国際標準化(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等)は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値(ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。
- (2) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び便血等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。
- (3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。〔相互作用〕の項参照
- (4) 抗血小板薬との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。〔相互作用〕、〔その他の注意〕の項参照
- (5) ビタミンK拮抗剤(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗剤の投与を中止し、PT-INRが2.0未満となつてから本剤の投与を開始すること。
- (6) 本剤からビタミンK拮抗剤(ワルファリン)に切り替える際には、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。
- (7) 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤(ヘパリン等)の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。
- (8) 本剤から他の抗凝固剤(注射剤)へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。
- (9) 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも24時間以上の間隔をあげることが望ましい。また、出血に関して中〜高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも48時間以上の間隔をあげること。なお、必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。
- (10) 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法(本剤を含む)の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。
- (11) 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には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に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、主にCYP3A4/5によって代謝される。また、本剤はP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質となる。〔薬物動態〕の項参照

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等:アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く)、イトラコナゾール、ポリコナゾール等、HIVプロテアーゼ阻害剤、リトナビル等 薬剤名等:マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等、フルコナゾール、ナプロキセン、ジルチアセム 薬剤名等:リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、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 薬剤名等:血小板凝集抑制作用を有する薬剤、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、シジリダモール、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、オザグレネルナトリウム等 薬剤名等: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、エノキサランナトリウム、フォンタリクスナトリウム、ダビガトランエテキシラート、メタンシルボン酸塩、アルガトロバン水和物等 血栓溶解剤、ウロキナーゼ、t-PA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、ナプロキセン等

4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第3相国際共同試験(日本人335例を含む総投薬症例数18,140例)において、9,088例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は9,088例中2,524例(27.8%)であった。主な副作用は、鼻出血456例(5.0%)、血尿234例(2.6%)、挫傷151例(1.7%)、血腫129例(1.4%)、貧血103例(1.1%)であった。日本人335例中160例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は45例(28.1%)であった。主な副作用は、鼻出血11例(6.9%)、皮下出血8例(5.0%)、結膜出血4例(2.5%)、挫傷3例(1.9%)、皮下血腫3例(1.9%)、便潜血3例(1.9%)、血尿3例(1.9%)であった。非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第2相試験(総症例218例)では、143例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は143例中34例(23.8%)であった。主な副作用は、鼻出血5例(3.5%)、尿中血陽性3例(2.1%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 出血:頭蓋内出血(頻度不明^{※1})、消化管出血(0.7%)、眼内出血(0.3%)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、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺疾患(頻度不明^{※2}):間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、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。間質性肺疾患が疑わ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。

販売元 **ファイザー株式会社**

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
資料請求先:製品情報センター

2015年2月作成

EQ/15-02/0514/17-01/ELQ72F013B

EQ/15-01/0475/16-12