

安全にご使用いただくために

プラザキサ

適正使用のポイント

第5版



直接トロンビン阻害剤 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

処方箋医薬品
(注意・医師等の処方箋により使用すること) **Prazaxa® Capsules 75mg・110mg**

1. 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、直ちに適切な処置を行うこと。[2.3-2.5、7.2、8.1-8.4、8.8-8.10、8.12、9.1.1、9.1.2、13.1、13.2 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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[8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1 参照]

2.3 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。][1.、8.1、9.1.2 参照]

2.4 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[1.、9.1.2 参照]

2.5 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。][1.、9.1.2 参照]

2.6 イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者[9.1.2、10.1 参照]

はじめに

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)は、経口投与可能な非ペプチド性の直接トロンビン阻害剤で、血液凝固系において中心的な役割を担うトロンビンの酵素活性を直接かつ選択的に阻害することで、抗凝固作用を発揮します。

本剤は、2011年3月に「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」を効能又は効果として発売されました。

市販直後調査期間中(2011年3月14日～9月13日)に収集された副作用について、改めて分析・評価を行った結果、本剤との因果関係が否定できない重篤な出血例が139例集積されたことから、本剤のご処方に際しては、プラザキサの特性をよくご理解いただき、禁忌、相互作用および減量を考慮すべき患者さんについてご配慮のうえ、適正かつ安全にご処方いただきますようお願い申し上げます。(市販直後調査期間6ヵ月間のプラザキサ投与患者数は、製品出荷数量から約70,000人と推定)

本冊子では、プラザキサをより安全にご使用いただくためにより実臨床の場に即した観点から適正使用のポイントについてまとめました。日常のご診療や患者さんへの服薬指導にお役立ていただければ幸いです。

監 修

おくやまクリニック 院長

日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経内科 部長

医療法人光川会 福岡脳神経外科病院
副院長／脳血管内科部長

奥山 裕司

長尾 毅彦

矢坂 正弘

(五十音順)



Expert Viewについて

Expert Viewでは、エビデンスが十分でなく添付文書に記載されない情報や、ガイドライン以外でも実臨床下で有益な情報に関し、監修の先生方のご意見をまとめました。

プラザキサ投与にあたっての注意事項

—— 市販直後調査・最終報告より ——

● 投与前、出血や出血傾向がないことを確認してください

本剤を**投与する前**には、貧血や下血、消化管出血等の出血やその他の出血傾向がないことを確認してください。

● 必ず腎機能を確認してください

本剤を**投与する前**に、必ず腎機能を確認してください。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してください。

● 投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察してください

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し、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ってください。[警告(7ページ)をご参照ください。]

● 患者さんには、出血があった場合は 直ちに医師に連絡するよう指導してください

患者さん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してください。

● アスピリン等の血小板凝集抑制剤との併用については、 慎重に判断してください

本剤とアスピリン、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、大出血の危険性が増大することがあるので、これらの薬剤との併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断してください。



RE-LY試験(国際共同試験:検証試験)

試験概要

- 目的** 第Ⅲ相国際共同試験(RE-LY*試験)では、脳卒中リスク**を有する非弁膜症性心房細動患者を対象に、ブラザキサ150mg×2回/日群、ブラザキサ110mg×2回/日群、あるいはワルファリン群(INR2.0～3.0、日本人の70歳以上はINR2.0～2.6)に無作為に割付けて試験薬を経口投与し、脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制におけるブラザキサの有効性と安全性をワルファリンと比較***する。
- 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)
- 方法** 対象を無作為に割付け、ブラザキサ150mgを1日2回、ブラザキサ110mgを1日2回、あるいはワルファリン(INR2.0～3.0、日本人の70歳以上はINR2.0～2.6)を1日1回、2年間(中央値)投与し、各ブラザキサ群のワルファリン群に対する有効性と安全性を検討した。
- 解析計画** 主解析はCox比例ハザードモデルを用いた。仮説検定は、非劣性が検証できた場合のみ、優越性の検討を行うことを計画した。多重性の調整はHochbergの手順で行った。部分集団(患者背景・年齢・体重・血小板併用・腎機能・人種)の解析については、部分集団間の治療効果の一貫性を評価するための一部として実施した。

※: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

※※: 脳卒中・一過性脳虚血発作・全身性塞栓症の既往、左室駆出率40%未満、症候性心不全(NYHAⅡ度以上)、75歳以上、65歳以上74歳以下の糖尿病・高血圧・冠動脈疾患のいずれか1つ以上

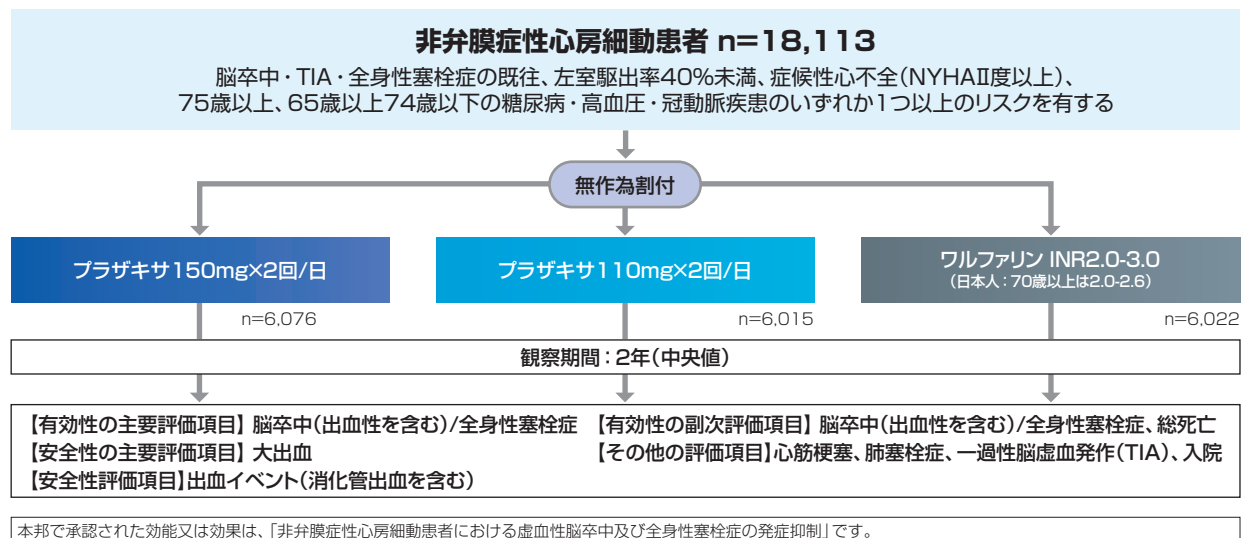
※※※: ブラザキサ群とワルファリン群はPROBE(前向き、ランダム化、非盲検、盲検下エンドポイント評価: Prospective Randomized Open Blinded End-point)法で、ブラザキサの両群間はDBT(二重盲検比較試験: Double Blind Test)法で比較

本邦で承認された効能又は効果は、「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。

Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151.

本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました。

試験デザイン



Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151.より作図

本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました。

患者背景

	ブラザキサ150mg×2回/日 (n=6,076)	ブラザキサ110mg×2回/日 (n=6,015)	ワルファリン (n=6,022)
年齢、歳	71.5±8.8	71.4±8.6	71.6±8.6
男性	3,840 (63.2)	3,865 (64.3)	3,809 (63.3)
CHADS ₂ スコア* ¹ 、点	2.2±1.2	2.1±1.1	2.1±1.1
0-1	1,958 (32.2)	1,958 (32.6)	1,859 (30.9)
2	2,137 (35.2)	2,088 (34.7)	2,230 (37.0)
3-6	1,981 (32.6)	1,968 (32.7)	1,933 (32.1)
脳卒中/TIAの既往歴	1,233 (20.3)	1,195 (19.9)	1,195 (19.8)
心筋梗塞の既往歴* ²	1,029 (16.9)	1,008 (16.8)	968 (16.1)
慢性心不全	1,934 (31.8)	1,937 (32.2)	1,922 (31.9)
アスピリン併用(ベースライン時)	2,352 (38.7)	2,404 (40.0)	2,442 (40.6)
長期* ³ ビタミンK拮抗薬投与	3,049 (50.2)	3,011 (50.1)	2,929 (48.6)

数値は例数(%)または平均±標準偏差を示す

※1: ブラザキサ110mg×2回/日群6,015例のうち6,014例のデータ

※2: ブラザキサ150mg×2回/日群6,076例のうち6,075例、ブラザキサ110mg×2回/日群6,015例のうち6,013例、ワルファリン群6,022例のうち6,017例のデータ

※3: 総投与日数が61日以上

Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151.

本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました。

安全性

第Ⅲ相国際共同試験でのプラザキサ群における治験薬に関連する有害事象発現率は21.4% (2,575/12,043例) で、主な有害事象は、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%) でした。一方、ワルファリン群における有害事象発現率は15.8% (949/5,999例) で、主な有害事象は、鼻出血107例 (1.8%)、挫傷68例 (1.1%)、血尿63例 (1.1%)、血腫61例 (1.0%) でした。

主な重篤な有害事象は、うっ血性心不全 (プラザキサ150mg×2回/日群：58例、プラザキサ110mg×2回/日群：84例、ワルファリン群：73例)、肺炎 (71例、74例、62例)、心房細動 (55例、64例、74例)、心不全 (62例、51例、65例)、貧血 (47例、34例、33例) 等でした。主な投与中止に至った有害事象は、貧血 (61例、43例、39例)、胃腸出血 (54例、39例、37例)、呼吸困難 (43例、37例、33例)、消化不良 (57例、57例、2例)、悪心 (42例、41例、20例) 等でした。

主な死亡に至った有害事象は、肺炎 (9例、9例、7例)、敗血症 (7例、6例、8例)、心不全 (6例、6例、9例)、うっ血性心不全 (7例、7例、5例)、悪性肺新生物 (4例、7例、7例) 等でした。

なお、アジア集団および非アジア集団において、最も多く観察された有害事象は消化不良でした。プラザキサ110mg×2回/日群では、アジア集団で16.1%、非アジア集団で12.1%、プラザキサ150mg×2回/日群では、アジア集団で15.9%、非アジア集団で11.5%でした。ワルファリン群では、アジア集団で8.7%、非アジア集団で5.4%でした。本サブグループ解析において重篤な副作用 (投与中止例・死亡例) 情報は論文に記載されていませんでした。

Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361 : 1139-1151.

承認時評価資料

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

本研究はペーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました。

第Ⅲ相国際共同試験全集団における治験薬に関連する有害事象の発現頻度 (抜粋)*

	プラザキサ150mg×2回/日 (n=6,059)	プラザキサ110mg×2回/日 (n=5,984)	ワルファリン (n=5,999)
有害事象 (総数)	1,332 (22.0)	1,243 (20.8)	949 (15.8)
消化不良	178 (2.9)	187 (3.1)	7 (0.1)
鼻出血	67 (1.1)	66 (1.1)	107 (1.8)
血尿	60 (1.0)	50 (0.8)	63 (1.1)
貧血	68 (1.1)	49 (0.8)	45 (0.8)
胃腸出血	56 (0.9)	55 (0.9)	41 (0.7)
挫傷	42 (0.7)	42 (0.7)	68 (1.1)
下痢	67 (1.1)	69 (1.2)	11 (0.2)
悪心	73 (1.2)	58 (1.0)	12 (0.2)
上腹部痛	69 (1.1)	65 (1.1)	8 (0.1)
血腫	28 (0.5)	25 (0.4)	61 (1.0)
直腸出血	54 (0.9)	34 (0.6)	24 (0.4)
歯肉出血	43 (0.7)	27 (0.5)	30 (0.5)
腹部不快感	43 (0.7)	46 (0.8)	2 (0.0)
PT-INR**の延長	6 (0.1)	3 (0.1)	71 (1.2)
斑状出血	10 (0.2)	20 (0.3)	47 (0.8)
浮動性めまい	34 (0.6)	26 (0.4)	14 (0.2)
胃炎	24 (0.4)	37 (0.6)	5 (0.1)
結膜出血	18 (0.3)	17 (0.3)	29 (0.5)
痔出血	32 (0.5)	16 (0.3)	10 (0.2)
胃食道逆流性疾患	27 (0.4)	28 (0.5)	2 (0.0)

数値は例数 (%) を示す

*: いずれかの群で、発現率が0.5%以上であった治験薬に関連する有害事象の一覧 ** : プロトロンビン時間国際標準化比

承認時評価資料

プラザキサを安全に使用するためのフローチャート

投与開始前

確認事項

- ▶ 警告 / 禁忌
- ▶ 効能又は効果 / 効能又は効果に関連する注意
- ▶ 用法及び用量 / 用法及び用量に関連する注意
- ▶ 腎機能、年齢、消化管出血の既往等
- ▶ 高齢の患者さんへの投与
- ▶ 他の抗血栓薬との併用

検査の実施

- ▶ 腎機能(クレアチニンクリアランス)
- ▶ ヘモグロビン値
- ▶ aPTT
- ▶ 便潜血検査

最終チェック

- ▶ プラザキサ処方時のチェックリスト(15ページをご参照ください。)

投与開始後

確認事項

- 導入期**
- ▶ ヘモグロビン値
 - ▶ aPTT
- 維持期**
- ▶ 腎機能(クレアチニンクリアランス)
 - ▶ ヘモグロビン値/aPTT
 - ▶ 相互作用のある薬剤との併用
 - ▶ P-糖蛋白阻害剤(経口剤)との併用
 - ▶ 他の抗血栓薬との併用

出血と対策

- ▶ 血圧管理
- ▶ 出血傾向の早期発見
- ▶ 血便への注意
- ▶ 出血性合併症発現時の処置
- ▶ ダビガトラン特異的中和剤イダルシズマブ(プリズバインド®)
- ▶ 手術 / 侵襲的手技前の注意
- ▶ 専門医への止血依頼

変更時の注意

- ▶ 他の抗凝固剤への変更、または、他の抗凝固剤からの変更
- ▶ ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)からの変更

患者さんへの服薬指導

プラザキサ服薬の目的と出血

- ▶ プラザキサの投与目的の説明
- ▶ 定期的な診察と腎機能、出血傾向のチェックの指導

プラザキサ継続の意義と服用方法

- ▶ 服用継続の指導
- ▶ 服用方法の注意
- ▶ 服用し忘れた場合の対処

プラザキサ服用中の注意

- ▶ 出血時の指導
- ▶ 医師に相談すべきこと
- ▶ 日常生活の注意



投与開始前

プラザキサを投与する際は、出血の危険性を考慮し、投与の適否を慎重に判断する必要があります。投与開始前に「禁忌」、「腎機能」、「用法及び用量に関連する注意」に該当する項目の確認を行い、適正に使用してください。



禁忌のチェック

「禁忌」に該当する患者さんには**投与しないでください**。

投与開始前に必ず「禁忌」の内容を確認し、出血の危険性を考慮し、プラザキサ投与の適否を慎重に判断してください。[DI(41、42ページ)をご参照ください。]



腎機能のチェック

プラザキサを投与する前に、必ず**腎機能**を確認してください。

高度の腎障害(クレアチンクリアランス 30mL/min未満)のある患者さんにはプラザキサは**禁忌**です。

中等度の腎障害(クレアチンクリアランス 30-50mL/min)のある患者さんには、プラザキサ 1回110mg 1日2回投与を考慮してください。



「用法及び用量に関連する注意」に該当する項目のチェック

70歳以上の患者さん、**P-糖蛋白阻害剤(経口剤)**を併用している患者さん、**消化管出血の既往**のある患者さんには、プラザキサ 1回110mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与してください。**血小板凝集抑制作用を有する薬剤**(アスピリンなど)を併用するような**出血の危険性が高い**患者さんには、**治療上の有益性と危険性を考慮し**、慎重に投与してください。



投与開始前 [確認事項]

投与に際し、虚血性脳卒中および全身性塞栓症のリスクと出血の危険性をご確認のうえ、投与の適否を判断してください

1. 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、直ちに適切な処置を行うこと。

禁忌に該当する患者さんには、プラザキサを投与しないでください

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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
- 2.3 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。]
- 2.4 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
- 2.5 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。]
- 2.6 イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者

プラザキサの効能又は効果

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

プラザキサの効能又は効果に関連する注意

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。

参考 生体弁を用いた人工弁に関する取扱い

心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)では、人工弁を使用しない「僧帽弁修復術後」は非弁膜症性として扱われ、人工弁置換(機械弁・生体弁)は「弁膜症性」と定義されていた。それ以降弁膜症に関するエビデンスが相次いで発表されたことから、2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドラインでは、生体弁を用いた人工弁は「非弁膜症」と定義した。したがって、高度大動脈弁狭窄に対して施行される経皮的な大動脈弁形成術も、生体弁を使用していることから「非弁膜症」として扱う。

日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン



プラザキサの用法及び用量

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。

1回150mg 1日2回の場合

75mgカプセル**1回2カプセル**を
1日2回投与します。

朝 **75mgカプセル 2カプセル**

夕 **75mgカプセル 2カプセル**

1回110mg 1日2回の場合

110mgカプセル**1回1カプセル**を
1日2回投与します。

朝 **110mgカプセル 1カプセル**

夕 **110mgカプセル 1カプセル**

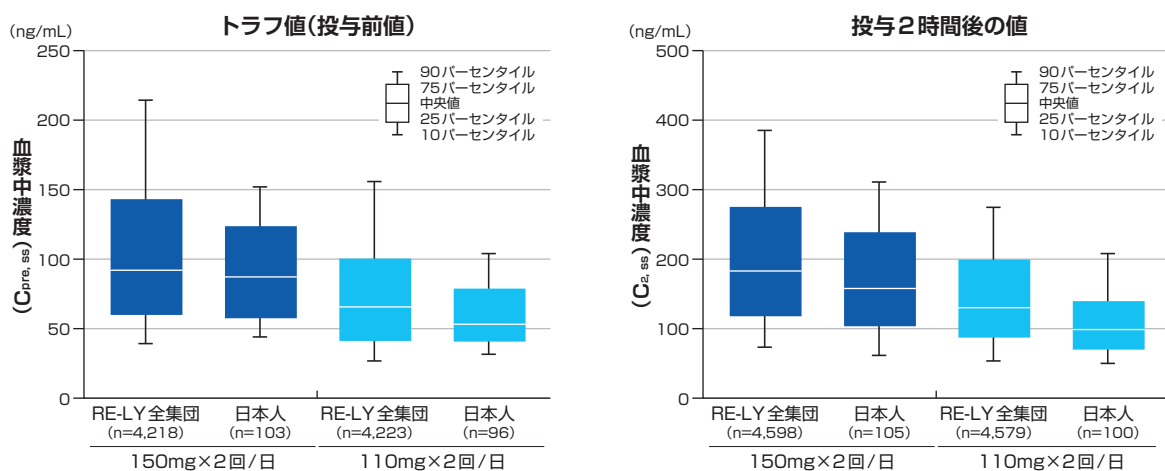
参考

RE-LY試験における全集団と日本人サブグループの血漿中濃度

RE-LY試験において、定常状態での血漿中ダビガトラン濃度のトラフ値（投与前値）および投与2時間後の値の分布は、RE-LY試験全集団と日本人サブグループで差はありませんでした。また、用量反応性も、RE-LY試験全集団と日本人サブグループで差は認められませんでした。

以上の結果から、日本におけるプラザキサの用法及び用量はRE-LY試験で検討された110mg 1日2回および150mg 1日2回となっています。

●RE-LY試験全集団と日本人サブグループにおける血漿中ダビガトラン濃度



C_{pre,ss}: 定常状態でのダビガトラン投与前の血漿中ダビガトラン濃度

C_{2,ss}: 定常状態でのダビガトラン投与2時間後の血漿中ダビガトラン濃度（ほぼ最大血漿中濃度に相当）

※RE-LY試験の試験概要および患者背景、安全性は、3、4ページをご参照ください。

Hori M, et al. Circ J 2011; 75: 800-805.

プラザキサの用法及び用量に関連する注意にご留意ください



Expert View

プラザキサは、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を1日2回経口投与します。ただし、中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30-50mL/min）のある患者さん、P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者さん、70歳以上の患者さん、消化管出血の既往を有する患者さんでは、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与します。

市販直後調査において、重篤な出血例が高齢者に多いことが報告されており、高齢の患者さんへの投与、または慎重に投与する必要のある項目を複数有する患者さんには、より一層の注意を払うことが重要です。

以下の「用法及び用量に関連する注意」に十分ご注意ください。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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

7.2 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

参考

P-糖蛋白阻害剤（経口剤）

プラザキサはP-糖蛋白の基質であることから、P-糖蛋白阻害剤（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ります。併用注意のP-糖蛋白阻害剤と併用する場合には、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与してください。なお、**イトラコナゾール**（イトリゾール[®]、経口剤）は「併用禁忌」となっています。

●併用禁忌のP-糖蛋白阻害剤（経口剤）

一般名	代表的な製品名
イトラコナゾール	イトリゾール [®] など

●併用注意のP-糖蛋白阻害剤（経口剤）※

一般名	代表的な製品名
ベラパミル塩酸塩	ワソラン [®] など
アミオダロン塩酸塩	アンカロン [®] など
キニジン硫酸塩水和物	硫酸キニジン など
タクロリムス	プロGRAF [®] など
シクロスポリン	サンディミュン [®] ネオール [®] など
リトナビル	ノービア [®] など
ネルフィナビル	ビラセプト [®]
サキナビル	インビラーゼ [®]
グレカプレビル水和物・ ピブレンタスビル	マヴィレット [®]

※：添付文書記載例

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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回投与を考慮すること。

- ・P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者



腎機能、年齢、消化管出血の既往等を確認してください



Expert View

プラザキサ投与開始前に、「警告」、「禁忌」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、服用中の薬剤、過量投与にご留意いただき、患者さんの腎機能、年齢、消化管出血の既往等をご確認のうえ、投与の適否を慎重にご判断ください。

8. 重要な基本的注意

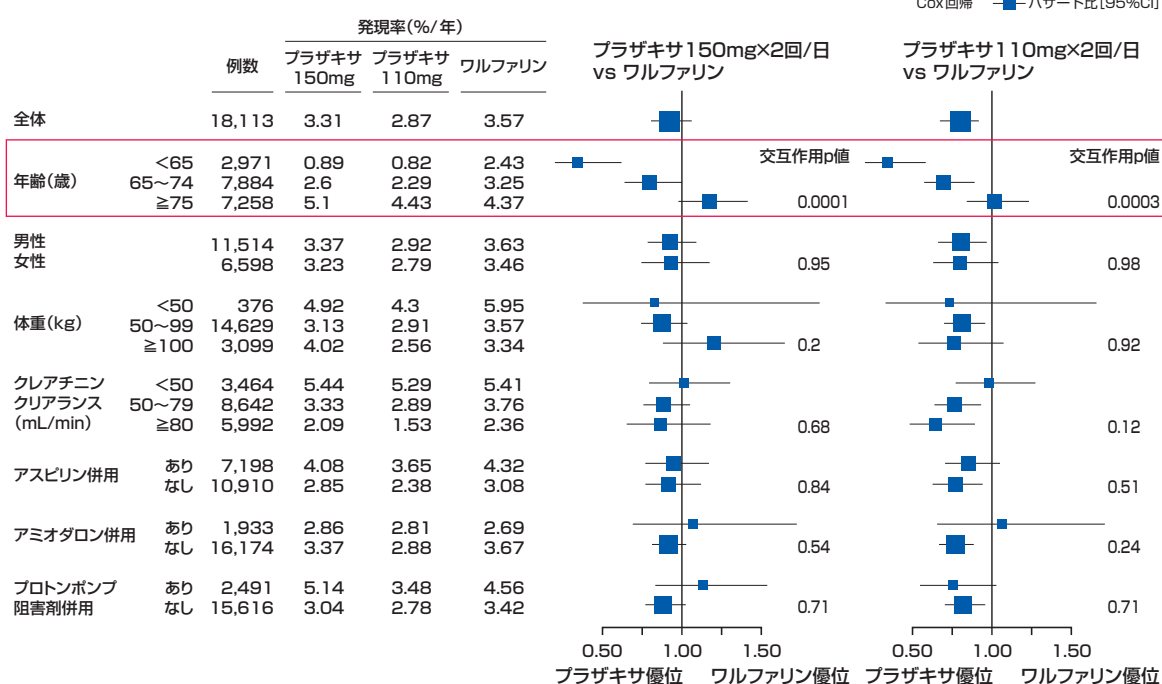
8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

参考

患者背景と大出血リスク

脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者を対象に実施されたRE-LY試験において、患者背景別の大出血リスクを検討した結果、ワルファリン群に対し有意な交互作用が認められたのはプラザキサ150mg×2回/日群および110mg×2回/日群ともに年齢であることが示されました。

●患者背景別の大出血リスク(RE-LY試験；国際共同試験)部分集団解析



★クレアチニンクリアランスはCockcroft-Gaultの計算式にて推算した。

※RE-LY試験の試験概要および患者背景、安全性は、3、4ページをご参照ください。

Eikelboom JW, et al. Circulation 2011; 123: 2363-2372.

本研究はバーリンガー・インゲル・ヘイム社の支援により実施しました。

高齢の患者さんでは、出血の危険性について 特に慎重な判断が必要です



Expert View

市販直後調査において、高齢者に重篤な出血事象の発現が多いことが報告されています。高齢の患者さんへの投与に際しては、プラザキサ投与の適否を慎重に判断してください。

また、低体重の患者さんでは、抗凝固療法による出血事象の発現率が高いことが報告されていますので、投与に際しては十分に注意してください。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

一般に腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性がある。

参考

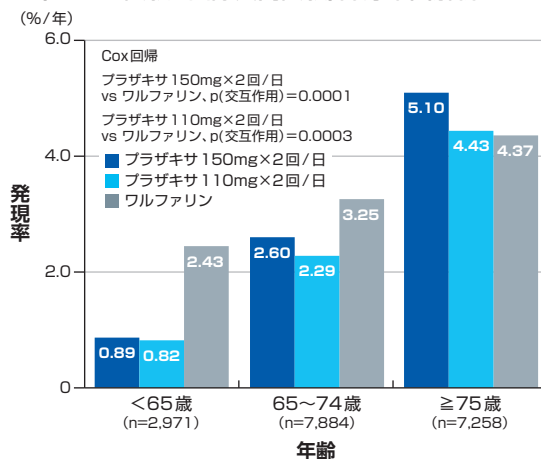
年齢、体重と大出血発現率

脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者を対象に実施されたRE-LY試験において、対象患者を年齢別に分けたところ、すべての群で加齢に伴い大出血の発現率が高くなりました。

また、対象患者を体重別に分け、プラザキサ群とワルファリン群における大出血の発現率を比較した結果、すべての群で低体重(<50kg)の患者では大出血の発現率が高い傾向が示されました。

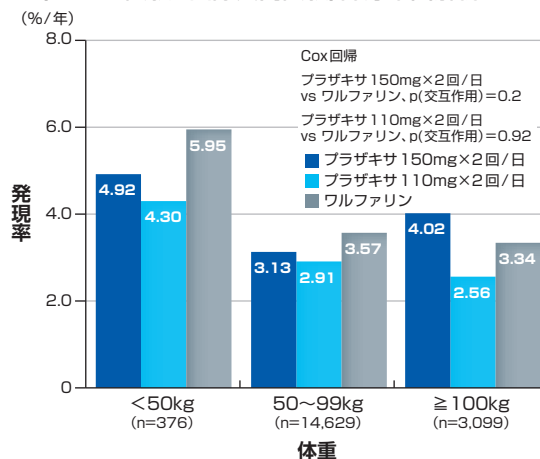
●年齢別大出血発現率

(RE-LY試験；国際共同試験)部分集団解析



●体重別大出血発現率

(RE-LY試験；国際共同試験)部分集団解析



※RE-LY試験の試験概要および患者背景、安全性は、3、4ページをご参照ください。

Eikelboom JW, et al. Circulation 2011; 123: 2363-2372. より作成
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

他の抗血栓薬との併用に注意してください



Expert View

アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用は、出血の危険性を増大させる可能性があるため注意が必要です。RE-LY試験のサブ解析において、抗血小板剤との併用により出血の危険性が増大することが報告されています。また、市販直後調査において、重篤な出血例に併用された薬剤としてアスピリンやチクロピジン塩酸塩が多く報告されているため、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してください。

10.2 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

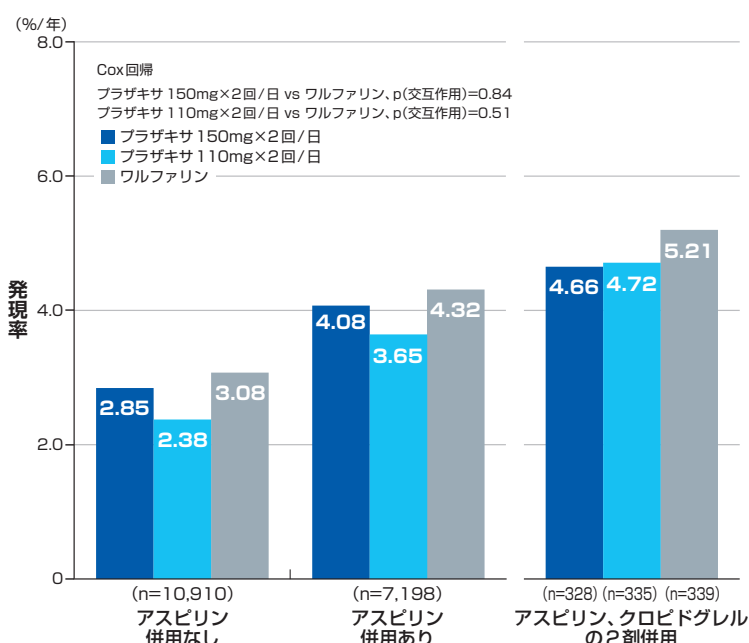
アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等

これらの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。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。

参考

抗血小板剤併用による出血の危険性

脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者を対象に実施されたRE-LY試験において、対象患者を抗血小板剤併用の有無別に分け、プラザキサ群とワルファリン群における大出血の発現率を比較した結果、すべての群で抗血小板剤の併用数の増加に伴い大出血の発現率は増加傾向を示しました。

●抗血小板剤併用の有無別大出血の発現率
(RE-LY試験；国際共同試験)部分集団解析

※RE-LY試験の試験概要および患者背景、安全性は、3、4ページをご参照ください。

Eikelboom JW, et al. Circulation 2011; 123: 2363-2372. より作成
 本研究はバーリンガー・インゲル・ハイム社の支援により実施しました。

投与開始前 [検査の実施]

必ず腎機能をチェックしてください



Expert View

プラザキサは主に腎臓を介して排泄される薬剤のため、腎障害のある患者さんでは本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。したがって、プラザキサを初めて投与する場合は、患者さんの腎機能をチェックしたうえで、投与の適否および用量を決定してください。

プラザキサ投与の際には、必ず年齢、性別、体重、血清クレアチニン値からCockcroft-Gaultの計算式により算出されるクレアチンクリアランス値で腎機能を確認してください。[Cockcroft-Gaultの計算式とeGFR(推算糸球体濾過量)の計算式で算出される腎機能は乖離することがあります。]

高度の腎障害(クレアチンクリアランス30mL/min未満)のある患者さんにはプラザキサは**禁忌**です。中等度の腎障害(クレアチンクリアランス30-50mL/min)のある患者さんには、プラザキサ1回110mg1日2回投与を考慮してください。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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回投与を考慮すること。

・中等度の腎障害(クレアチンクリアランス30-50mL/min)のある患者

8. 重要な基本的注意

8.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチンクリアランス30mL/min未満)のある患者

本剤を投与しないこと。ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。

●腎障害のある患者へのプラザキサ投与方法

腎機能 (クレアチンクリアランス: CCr)	プラザキサ投与
30mL/min未満	禁忌
30-50mL/min	慎重投与 (1回110mg 1日2回投与を考慮すること)

●クレアチンクリアランス(CCr)の推算

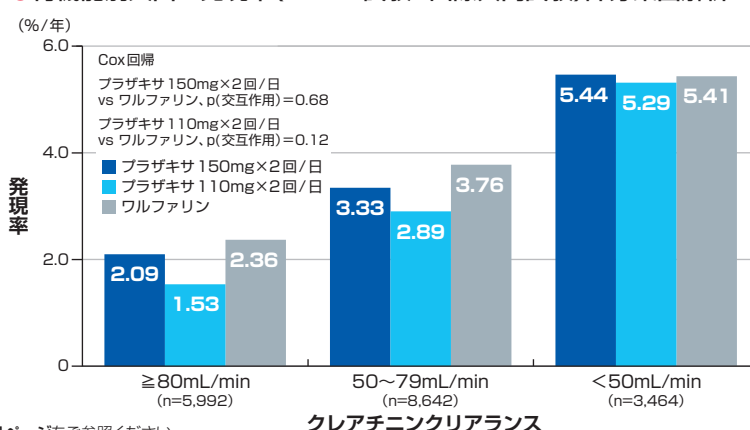
Cockcroft-Gaultの計算式	
男性	$CCr (mL/min) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times SCr (mg/dL)}$
女性	$CCr (mL/min) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times SCr (mg/dL)} \times 0.85$
SCr: 血清クレアチニン	

参考

腎機能と大出血発現率

脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者を対象に実施されたRE-LY試験において、対象患者を腎機能別に分け、プラザキサ群とワルファリン群における大出血の発現率を比較した結果、すべての群でクレアチンクリアランスの低下に伴い大出血の発現率は増加傾向を示し、クレアチンクリアランス $\geq 80mL/min$ の患者群に比べ $< 50mL/min$ の患者群で2倍以上増加しました。

●腎機能別大出血発現率(RE-LY試験; 国際共同試験)部分集団解析



※RE-LY試験の試験概要および患者背景、安全性は、3,4ページをご参照ください。

Eikelboom JW, et al. Circulation 2011; 123: 2363-2372. より作成
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。



ヘモグロビン値をチェックしてください



Expert View

プラザキサを投与する前は、ヘモグロビン値をチェックのうえ、投与の適否および用量を決定してください。ヘモグロビン値が低値を示すような場合は、消化管出血などの持続性出血の可能性が考えられます。

8. 重要な基本的注意

8.3 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「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」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。

8.9 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。

健康成人における
ヘモグロビンの基準値

男性

13.5～17.0g/dL

女性

11.5～15.0g/dL

臨床検査法提要改訂第35版

aPTTを測定してください



Expert View

プラザキサ投与開始前にaPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）を測定することで、投与開始後、投与量や投与継続の適否の判断に役立ちます。

aPTTは、過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性があります。

aPTTは測定のタイミングによって差があり、個人によって再現性がみられない場合もあります。

投与開始前にaPTTを測定しておくと、投与開始後の値と比較できるため、投与量が適正か、投与の継続が可能かを判断する目安になります。プラザキサ投与開始後にトラフ時（内服直前）のaPTTが施設基準値上限の2倍以上になった場合は、出血の副作用が懸念されます。

プラザキサ投与開始後はaPTTを適宜測定し、出血リスクをチェックすることが重要と思われます。

また、aPTTは試薬の違いにより凝固因子に対する感受性が異なるため、同一の試薬を使用し比較してください。

便潜血検査を行ってください



Expert View

プラザキサ投与開始前に便潜血検査を実施しておくことで、投与開始後の出血傾向のチェックに役立ちます。

便潜血は消化管出血の有用なサインです。便潜血をきたす疾患として消化管のがんやポリープ、潰瘍や炎症性腸疾患等が知られています。

抗血栓療法を初めて行う患者さんに投与開始前に便潜血検査を実施することは、出血傾向を事前にチェックするという観点からも、考慮してもよい検査と思われます。事前の便潜血検査により消化管出血の徴候が認められた場合には、それを精査し、必要な治療を行ったのちに抗血栓療法の実施を考慮することが必要です。



プラザキサ処方時のチェックリスト

プラザキサの効能又は効果は、「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。

STEP 1 禁忌のチェック

- ☐ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ☐ 透析患者
- ☐ 高度の腎障害 (クレアチンクリアランス¹⁾ 30mL/min 未満) のある患者
- ☐ 出血症状、出血性素因、止血障害のある患者
- ☐ 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
- ☐ 脊椎・硬膜外カテーテルを留置および抜去後 1 時間以内の患者
- ☐ イトラコナゾール (経口剤) を投与中の患者



ひとつでも ☒ チェックがある患者さんには 投与しないでください

当てはまらない場合

STEP 2 用法及び用量に関連する注意のチェック

- ☐ 中等度の腎障害 (クレアチンクリアランス¹⁾ 30-50mL/min) のある患者
本剤は主に腎臓を介して排泄される薬剤ですので、血中濃度が上昇するおそれがあります。
クレアチンクリアランス 30mL/min 未満の患者には投与しないでください。
- ☐ P-糖蛋白阻害剤 (経口剤)²⁾ を併用している患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。イトラコナゾール (経口剤) を服用している患者には投与しないでください。
- ☐ 70 歳以上の高齢者
高齢者では出血の危険性が高くなります。
- ☐ 消化管出血の既往のある患者
消化管出血の既往のある患者、上部消化管の潰瘍の既往のある患者では出血の危険性が増大するおそれがあります。



ひとつでも ☒ チェックがある患者さんには
110mg×2 回/日投与を考慮し、慎重に投与してください

STEP 3 出血を助長するおそれがある薬剤の併用チェック

- ☐ 出血を助長するおそれがある薬剤の併用
 - ☐ 抗血小板剤
[アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール、チカグレロル、チクロピジン、ジピリダモール、プラスグレル等]
 - ☐ 抗凝固剤 [ワルファリン、ヘパリン、フォンダパリヌクス等]
 - ☐ 非ステロイド性消炎鎮痛剤 [ジクロフェナク等]
 - * ☐ 血栓溶解剤 [ウロキナーゼ、t-PA 製剤等]
 - ☐ 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)



ひとつでも ☒ チェックがある患者さんには
治療上の有益性と危険性を考慮し、慎重に投与してください

1) クレアチンクリアランス (CCr) の推算 (13 ページ参照)

2) 参考 P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) (9 ページ参照)

※ 注: 通常、血栓溶解剤を慢性的に投与し続けることはありませんが、急性期治療として先行して使用している場合もあることから、併用注意薬として記載しています。

プラザキサには特異的中和剤があります。
詳細は以下の URL をご参照ください。

<http://prizbind.jp> **プリズバインド**



投与開始後

プラザキサ投与中は、「腎機能」、「ヘモグロビン値」、「aPTT」などの定期的なチェックおよび「併用禁忌」や「併用注意」の薬剤の使用に注意し、出血リスクの評価と管理を行ってください。

✓ 腎機能のチェック

プラザキサ投与中は適宜、**腎機能検査**を行ってください。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してください。

✓ 出血、貧血等の徴候のチェック

プラザキサ投与中は、**aPTT**など血液凝固に関する検査値および出血や貧血等の徴候を十分に観察してください。

ヘモグロビン値、血圧の低下などのチェックを適宜行い、ヘモグロビン値の低下(1g/dL以上)が認められた場合は、出血の可能性があります。特に消化管出血には注意が必要です。 **吐血、血便(赤色・黒色便)**などの症状が認められた場合は投与を中止してください。

✓ 併用薬剤のチェック

併用により、抗凝固作用の増強や減弱、出血を助長するおそれがある「**併用禁忌**」や「**併用注意**」の薬剤があります。

患者さんが服用している薬剤をチェックし、**治療上の有益性と危険性を考慮し、慎重に投与してください**。プラザキサと**抗血小板剤**(アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール、チカグレロル、チクロピジン、ジピリダモール、プラスグレル等)を併用する際には、一層の注意を払い出血や貧血の徴候を十分に観察してください。



投与開始後 導入期 [確認事項]

プラザキサ投与後早期に ヘモグロビン値を測定してください



Expert View

消化管出血などの持続性出血の早期発見には、ヘモグロビン値の測定が有用です。プラザキサ投与後早期（導入期）にヘモグロビン値を測定し、1g/dL以上低下あるいは基準値を下回った場合は出血の可能性がありますので、専門医に相談するようにしてください。

プラザキサ投与後早期に重篤な出血が発現することがありますので、特に出血リスクの高い患者さんでは、投与後早期（2週間以内）に出血関連症状の徴候を検出するため、適宜検査・診断を実施するなど、注意することが大切です。

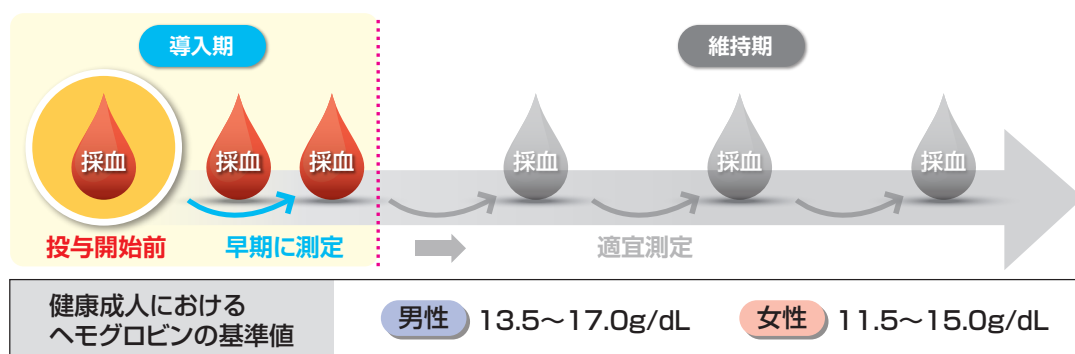
8. 重要な基本的注意

8.3 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「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」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。

8.9 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。

●ヘモグロビン値測定



臨床検査法提要改訂第35版

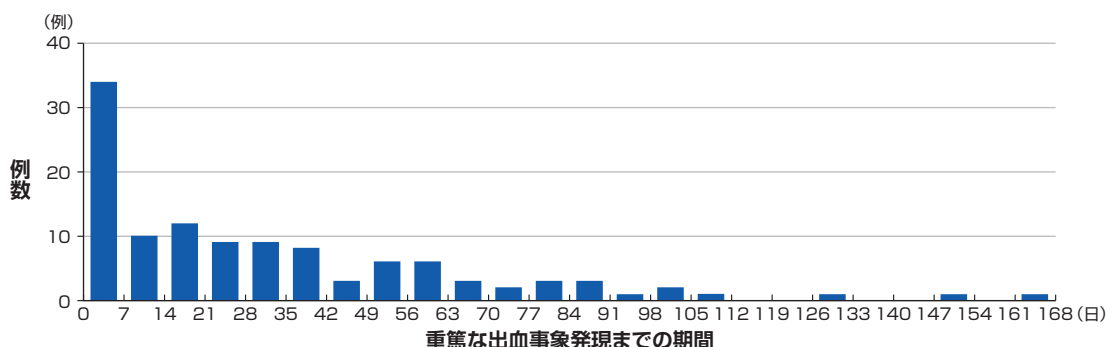
参考

プラザキサ市販直後調査における重篤な出血事象と発現時期

プラザキサは、特に投与後早期に出血や貧血等の徴候を十分に観察してください。

重篤な出血事象発現までの期間が判明している119例で、重篤な出血事象は投与開始早期に多く発現する傾向にあることが認められています。

●重篤な出血事象の発現時期 一市販直後調査より一



プラザキサ投与後早期にaPTTを測定してください



Expert View

aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)は、過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性があります。プラザキサ投与後早期(2週間以内)にaPTTを測定してください。

トラフ時のaPTTが施設基準値上限の2倍以上に延長するような場合には、投与中止を考慮してください。

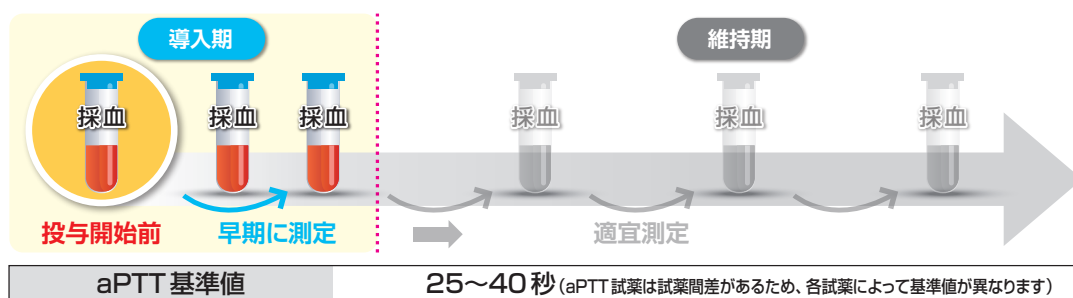
出血リスクの高い患者さんではaPTTを適宜測定し、注意深く観察することが大切です。

8. 重要な基本的注意

8.8 aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)は、出血している患者さん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。

トラフ：反復投与時の次回投与直前の状態

● aPTT測定



参考

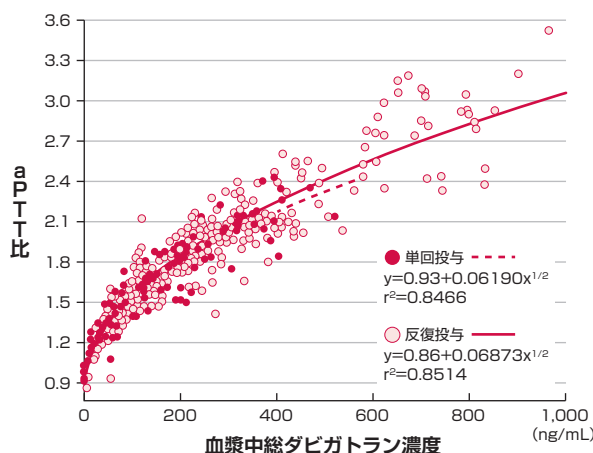
血漿中ダビガトラン濃度とaPTTおよびINR

血漿中ダビガトラン濃度とaPTTおよびINRには、相関が認められています。

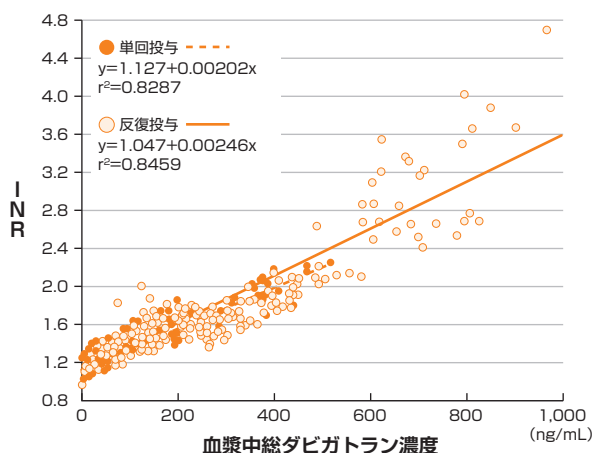
RE-LY試験では、aPTTトラフ値が80秒を超える場合は、出血リスクが増大することが示されています。aPTTは、ダビガトランによる過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性があります。

一方、INRはワルファリンに特化した指標であるため、血漿中ダビガトラン濃度に対する感度が低く、測定機器により異常高値を示すことがあるため、ダビガトランの抗凝固作用を判断する適正な指標ではないと考えられます。

● aPTT比



● INR



対象：健康成人男性40例

方法：プラザキサ10、30、100、200、400mgまたはプラセボを単回経口投与、およびプラザキサ50、100、200、400mgまたはプラセボを1日3回6日間反復経口投与後、7日目に1回経口投与した。各時点で採血し、血漿中ダビガトラン濃度と凝固パラメータ(aPTT、INR)を測定した。

van Ryn J, et al. Thromb Haemost 2010; 103: 1116-1127.

Stangier J, et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.

本研究はペーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

投与開始後 維持期 [確認事項]

プラザキサ投与中は、腎機能を適宜評価してください



Expert View

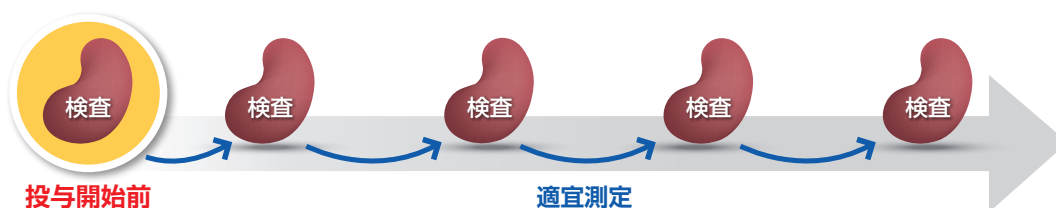
プラザキサは主に腎臓を介して排泄される薬剤のため、腎障害のある患者さんではプラザキサの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあります。クレアチニンクリアランスにより適宜腎機能を評価してください。また、高齢の患者さんは急激な腎機能の低下をきたしやすく、夏季には脱水症などにも注意が必要です。

プラザキサ投与中は腎機能を適宜測定し、投与継続の適否や用量調節を考慮してください。

8. 重要な基本的注意

- 8.2 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。

●腎機能検査の実施



参考

高齢者における夏場の脱水症

高齢者は、口渇を感じにくいいため、特に脱水になりやすいと考えられます。とりわけ、発汗が多い夏場には脱水になる可能性が高くなります。脱水が高度になると腎機能が急激に低下する場合がありますので、高齢者における夏場の脱水には特に注意が必要です。

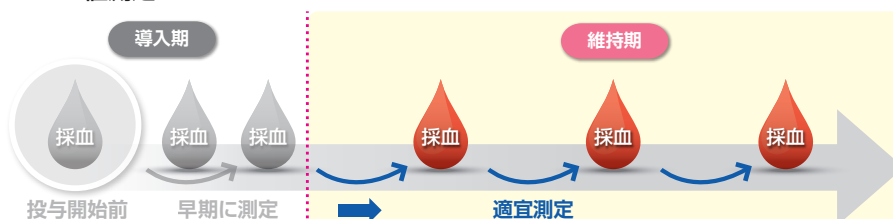
プラザキサ投与中は、 ヘモグロビン値およびaPTTを適宜測定してください



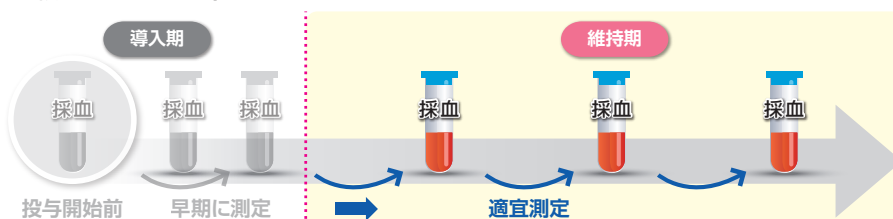
Expert View

プラザキサ投与中(維持期)は、持続性出血の早期発見のためにヘモグロビン値およびaPTTを適宜測定し、投与継続の適否や用量調節を考慮してください。ヘモグロビン値が1g/dL以上低下あるいは基準値を下回った場合は出血の可能性があるため、専門医に相談するようにしてください。また、トラフ時のaPTTが施設基準値上限の2倍以上に延長するような場合には、過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性があるため、投与中止を考慮してください。出血リスクの高い患者さんでは、特に注意深い観察が必要です。

●ヘモグロビン値測定



●aPTT測定(aPTTは試薬の違いにより凝固因子に対する感受性が異なるため、同一の試薬を使用し比較してください。)

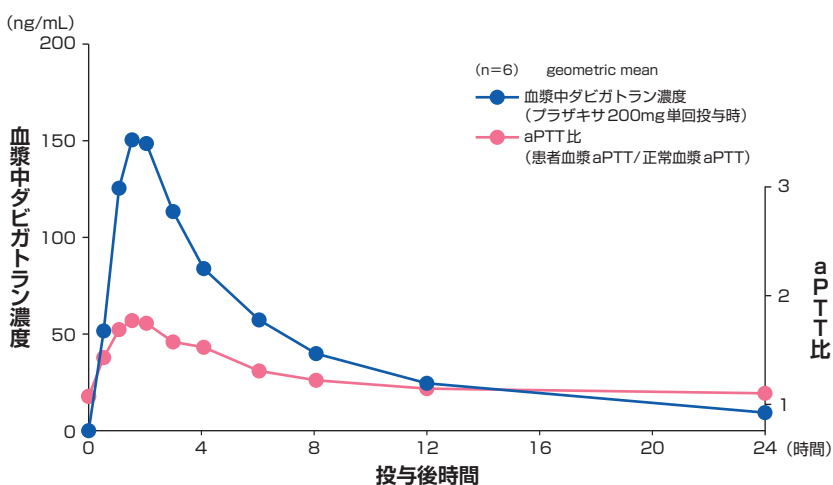


参考

血漿中ダビガトラン濃度とaPTTの推移

健康成人男性にプラザキサ200mgを単回投与し、血漿中ダビガトラン濃度とaPTTを経時的に測定した結果、ダビガトランの最高血中濃度到達時間(Tmax)とaPTTが延長し、ピークに到達するまでの時間はほぼ一致し、血漿中ダビガトラン濃度とaPTT延長(aPTT比)はほぼ同じ推移をたどることが示されました。

●プラザキサ投与後の血漿中ダビガトラン濃度と凝固パラメータの推移



対象: 健康成人男性6例

方法: プラザキサ200mgを単回経口投与し、血漿中ダビガトラン濃度と凝固パラメータ(aPTT)を経時的に測定した。

van Ryn J, et al. Thromb Haemost 2010; 103: 1116-1127.

Stangier J, et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.

本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施しました。

相互作用のある薬剤との併用に注意してください

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

本剤による抗凝固作用が増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) イトラコナゾール(経口剤)	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがあるので、併用しないこと。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法
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	これらの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。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。
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、フォンダパリヌクスナトリウム 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、tPA 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	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增大する可能性がある。

本剤による抗凝固作用が増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ベラパミル塩酸塩	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110mg 1日2回投与を考慮すること。また、本剤と同時にベラパミル塩酸塩の併用を開始、もしくは本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩の併用を開始する場合は、併用開始から3日間はベ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。
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、グレカブレビル水和物・ビブレンタスビル配合剤 等	これらの薬剤との併用により、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110mg 1日2回投与を考慮すること。
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) クラリスロマイシン	上記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、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。

本剤による抗凝固作用が減弱することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法
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	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある。

機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法
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)	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大したとの報告がある。

P-糖蛋白阻害剤（経口剤）との併用に注意してください



Expert View

プラザキサはビタミンKやCYP代謝の影響を受けないことから、食事の影響や他の薬剤との相互作用も少ない薬剤です。しかし、本剤はP-糖蛋白の基質であることから、P-糖蛋白を阻害する薬剤（経口剤）との併用により、血中ダビガトラン濃度が上昇し、抗凝固作用が増強する可能性があります。

市販直後調査において、P-糖蛋白阻害剤（ベラパミル塩酸塩）を併用していた症例において重篤な出血事象が報告されています。本剤とP-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用する場合は、本剤1回110mg1日2回投与を考慮してください。

なお、イトラコナゾール（経口剤）を服用中の患者さんへの投与は「禁忌」となっています。

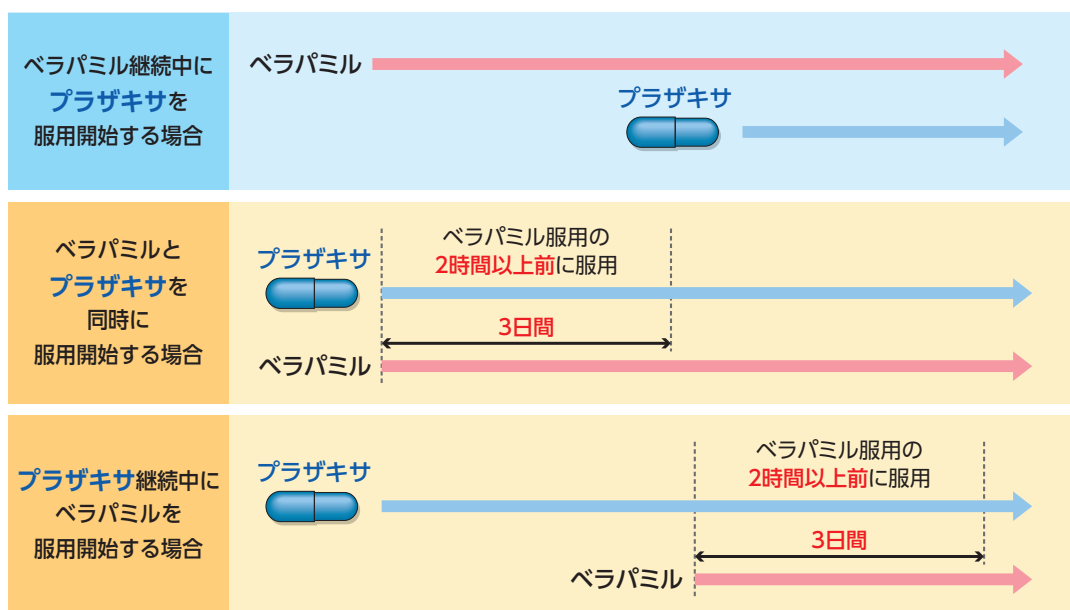
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.6 イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） ベラパミル塩酸塩	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、本剤と同時にベラパミル塩酸塩の併用を開始、もしくは本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩の併用を開始する場合は、併用開始から3日間はベ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。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

●プラザキサをベラパミルと併用する場合の注意事項



他の抗血栓薬との併用に注意してください



Expert View

市販直後調査において、重篤な出血事象が発現した症例のうち、抗血小板剤や抗凝固剤と併用されていた症例が報告されています。

アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤や抗凝固剤、抗血栓薬との併用は、出血の危険性が増大するので慎重に投与してください。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、チクロピジン硫酸塩、クロピドグレル硫酸塩 等	これらの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。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
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	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。	

●重篤な出血例の併用薬(プラザキサと「併用注意」の薬剤)－市販直後調査より－

重複集計

併用注意の薬剤	例数	併用注意の薬剤	例数
抗血小板剤	38	P-糖蛋白阻害剤	23
アスピリン	26	ベラパミル塩酸塩	20
クロピドグレル硫酸塩	5	非ステロイド性消炎鎮痛剤	10
抗凝固剤	9	ロキソプロフェンナトリウム水和物	5
ワルファリンカリウム	7		

国内の市販直後調査において、重篤な出血事象が発現した139例中62例に、本剤との併用が「併用注意」とされている薬剤が併用されていました。
主な薬剤としてアスピリン26例、ベラパミル塩酸塩20例、ワルファリンカリウム7例が併用されていました。

参考

2020年 JCSガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法
抗凝固薬を必要とする冠動脈疾患患者に対する抗血栓療法

『2020年 JCSガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法』では、心房細動を合併した急性冠症候群患者や、PCI後に抗凝固療法を要する患者に対する抗血栓療法が示されています。

●抗凝固薬を必要とする冠動脈疾患患者に対する抗血栓療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠動脈ステント留置患者に対して、周術期に抗凝固療法とDAPTの3剤併用療法を行う。	I	C
冠動脈ステント留置患者に対して、周術期(2週間以内)以降に抗凝固薬とP2Y ₁₂ 受容体拮抗薬との2剤併用療法を行う。	I	A
心房細動に対する抗凝固薬の選択において、ワルファリンよりもDOACを優先する。	I	A
左室・左房内血栓を有する心筋梗塞患者、重症心不全患者、左室瘤を合併する患者、人工弁置換術後(機械弁)の患者に対して、急性冠症候群・冠血行再建後に抗血小板薬とワルファリンを併用する。	I	B
人工弁置換術後(機械弁)の患者に対して、慢性期(1年以降)にワルファリンと低用量アスピリンの併用を考慮する。	IIa	C
抗血小板薬投与中のワルファリン投与ではPT-INRの目標値を低め(2~2.5)*に設定し、至適範囲内時間(TTR)を65%以上としてもよい。	IIb	C
慢性期(1年以降)の心筋梗塞患者、ステント留置患者、CABG施行患者、および冠血行再建術を受けていない冠動脈疾患患者に対して、抗凝固薬**を単剤で投与する。	I	B
抗血小板薬併用の際に、脳卒中抑制効果が証明されている用量でDOACを投与する。	IIa	A
心房細動を合併するPCI施行患者の中でも特に出血リスクが高い患者に対して、抗凝固薬とDAPTの3剤併用療法は1ヵ月以上継続すべきではない。	III Harm	B

* 70歳以上はPT-INR 1.6-2.5

** エビデンスとして示されているのはリバーロキサナン

推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある、または見解が広く一致している
クラス II	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスまたは見解が一致していない
クラス IIa	エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い
クラス IIb	エビデンス・見解から、有効性・有用性がそれほど確立されていない
クラス III	手技・治療が有効・有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがある、または見解が広く一致している
クラス III No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある、または見解が広く一致している
クラス III Harm	手技・治療が、有害であるとのエビデンスがある、または見解が広く一致している

エビデンスレベル

レベル A	複数の無作為臨床試験またはメタ解析で実証されたもの
レベル B	単一の無作為臨床試験または大規模な無作為でない臨床試験で実証されたもの
レベル C	専門家および/または小規模臨床試験(後ろ向き試験および登録を含む)で意見が一致したもの

注)本ガイドラインで、クラス分類・エビデンスレベルの表は、左枠内の文章そのものが推奨される記載となっている。

投与開始後 [出血と対策]

プラザキサ投与中は厳格な血圧管理を行ってください



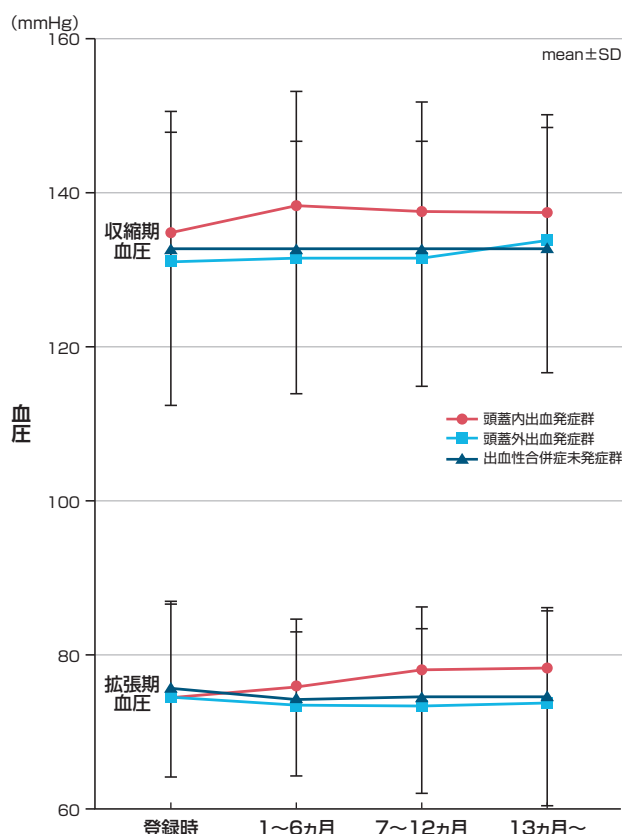
Expert View

抗血栓療法中の重篤な出血性合併症として、頭蓋内出血があります。抗凝固療法中の頭蓋内出血は血腫が増大しやすく、生命に関わる危険性も高いため、その予防は重要です。

これまでの研究で、脳血管あるいは心血管疾患発症後の抗血栓療法中に頭蓋内出血を発症した患者さんでは、治療開始時よりも血圧が上昇しており、その発症率は、収縮期血圧および拡張期血圧の上昇に伴い、直線的に増加することが示されています。抗血栓療法中の血圧上昇は頭蓋内出血の発症と関連していることから、プラザキサ投与中は頭蓋内出血を避けるため、厳格な**血圧管理**が重要です。

高血圧は、抗血栓療法中の患者さんにおける頭蓋内出血のリスク因子であるとともに、血腫増大のリスク因子であることも報告されています。外来診療では、高血圧に加え頭蓋内出血発症のリスク因子である喫煙、アルコール摂取、血腫増大のリスク因子である高血糖(空腹時血糖値 ≥ 141 mg/dL)についても、注意を払う必要があります。

●頭蓋内出血発症群、頭蓋外出血発症群および出血性合併症未発症群の血圧推移(BAT試験サブ解析)



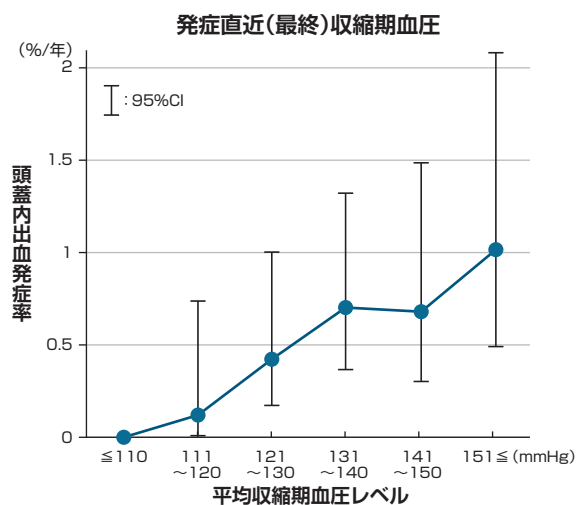
BAT試験

対象: 脳血管あるいは心血管疾患発症後、経口抗血小板または抗凝固剤(ワルファリン)の投与を受けている外来患者、または同薬剤を投与されている入院患者 4,009例(男性2,728例、平均年齢 69 ± 10 歳)

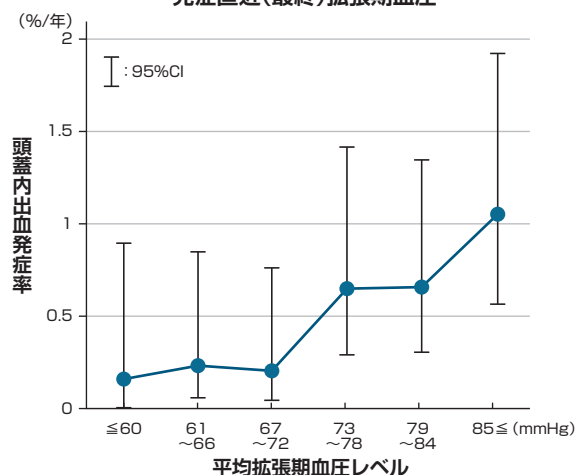
方法: 多施設(日本の19施設)前向き観察研究

追跡期間中に発生した出血イベントに基づき、頭蓋内出血発症群、頭蓋外出血発症群、出血性合併症未発症群の3群に分けて、登録時から頭蓋内出血あるいは頭蓋外出血発症前までの収縮期血圧および拡張期血圧の推移を評価した。

●観察最終血圧と頭蓋内出血発症率(BAT試験サブ解析)



●発症直近(最終)拡張期血圧

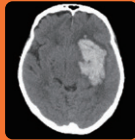


参考

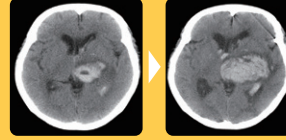
脳内出血/頭蓋内出血の発症リスクと血腫増大リスク

脳内出血や頭蓋内出血の発症リスクとして、高血圧や喫煙、アルコールなどがよく知られていますが、血腫増大のリスクとしては、高血圧(収縮期血圧 $\geq 200\text{mmHg}$)や高血糖(空腹時血糖値 $\geq 141\text{mg/dL}$)などがあげられています。

脳内出血
頭蓋内出血



血腫増大



発症リスク

血腫増大のリスク

喫煙

高血圧

アルコール

●人種(東アジア人)

●肝炎、肝硬変

●血栓溶解剤

●低コレステロール

●Microbleeds

●高齢

●脳内出血の既往

●脳梗塞の既往

●抗血栓薬の併用

● はリスクの高い項目

高血圧

(収縮期血圧
 $\geq 200\text{mmHg}$)

高血糖

(空腹時血糖値
 $\geq 141\text{mg/dL}$)

●高血圧+HbA1c上昇

●脳梗塞の既往

●肝炎、肝硬変

●血栓溶解剤

●抗血栓薬

● は外来診察で常に注意を喚起すべき項目

Kase CS: Stroke 4th ed(2004), P327より改変

Kazui S, et al. Stroke 1997; 28: 2370-2375. より改変
Lee SH, et al. Neurology 2009; 72: 171-176. より改変

出血傾向の早期発見のために、以下の点に注意してください



Expert View

呼吸器系出血、消化器系出血、泌尿器系出血、頭蓋内出血などの臓器における出血は、出血部位によりさまざまな症状が出現し、出血が進行すると次第に貧血状態になります。

プラザキサ投与中には「手足の点状出血」、「あおあざがでやすい」、「皮下出血」、「鼻血」、「歯ぐきの出血」などの症状やヘモグロビン値の低下などに十分注意し、出血傾向を早期に発見することが大切です。

出血の徴候が認められた場合は、すぐに連絡するよう患者さんに指導してください。

8. 重要な基本的注意

8.4 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。

頻脈、動悸、冷汗

大量出血性ショック時に最も早期にみられる症状として、頻脈、動悸、冷汗があります。

頭蓋内出血

頭痛、意識障害、顔がゆがむ、片方の手があがらない、言葉がもつれるなど。

鼻出血、歯肉出血、咯血、吐血

吐血、下血、血便、腹痛、口から血液を吐く場合、肺から出血する咯血や鼻出血や口腔内からの出血を飲み込んだことが原因となることもあります。

消化器系出血

吐血、下血、血便、腹痛、腹部膨満感など。
大量出血の場合はショックとなり、中等度の場合は貧血の原因となります。
大量下血や吐血の前に、食欲不振、腹痛、吐き気、腹部膨満感などの症状があらわれることがあります。
また、黒色便（タール便）や血便がみられることもあります。

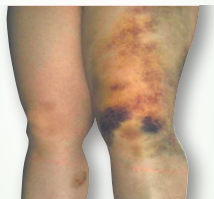
皮下出血

(例：右腕)



皮下血腫

(例：左大腿部)



血尿

目で見て赤色あるいは茶褐色を呈する肉眼的血尿と、顕微鏡検査でわかる血尿があります。
血尿の原因となる疾患には、尿路系腫瘍、結石、感染症などがあります。



気づきにくい血便に注意してください



Expert View

プラザキサによる重大な副作用には、出血(消化管出血、頭蓋内出血等)があります。消化管出血によって血便や、貧血、血圧低下、冷や汗、めまい、手足が冷たくなるなどの症状があらわれることがあります。

血便(特に黒色便)は、患者さん本人が気づきにくいめ発見が遅れることがあります。

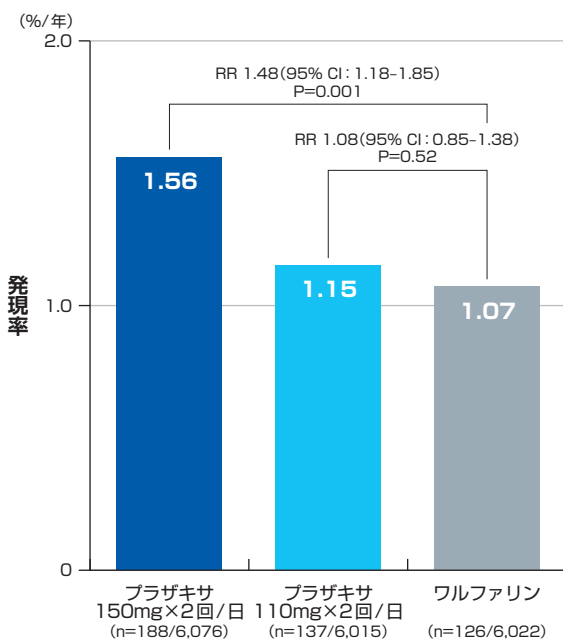
プラザキサ服用中は、血便に注意し、血便がみられた場合は、すぐに主治医に相談するように患者さんに指導してください。

参考

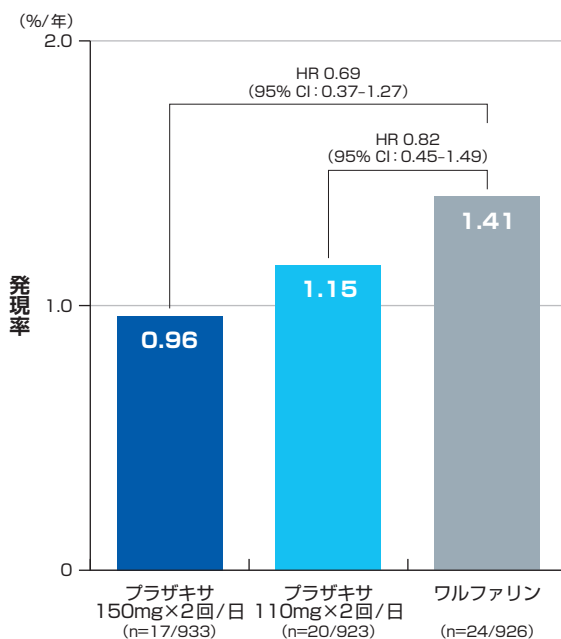
プラザキサ投与時の消化管出血

脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者を対象に実施されたRE-LY試験におけるプラザキサ投与時の消化管出血発現率は、プラザキサ150mg×2回/日群1.56%/年、プラザキサ110mg×2回/日群1.15%/年、アジア集団における消化管出血発現率は、プラザキサ150mg×2回/日群0.96%/年、プラザキサ110mg×2回/日群1.15%/年でした。

●全集団



●アジア集団



Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151. Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2010; 363: 1875-1876.
 Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2014; 371: 1464-1465. Hori M, et al. Stroke 2013; 44: 1891-1896.
 本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました。

出血性合併症発現時には、以下の処置を行ってください



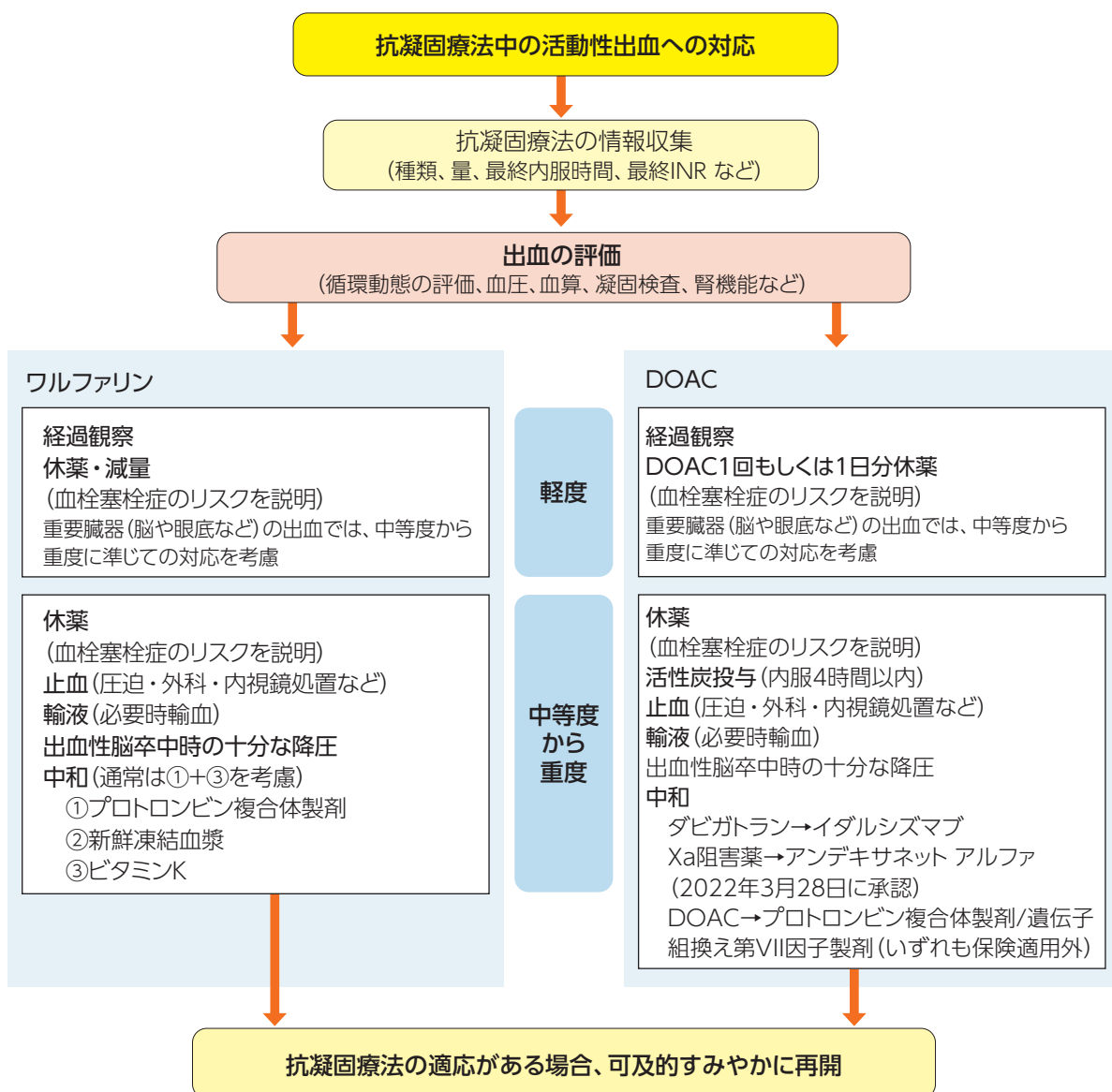
Expert View

出血性合併症発現時には、以下の処置を行ってください。

1. 出血性合併症発現時には、一般の救急処置を行ってください。
2. 出血性合併症の重症度に応じてプラザキサを一時的に中止し、出血の原因を確認し、止血してください。
3. プラザキサは大部分が腎臓から排泄されるため、適切な輸液等で循環血液量や血圧を確保し、適切な利尿処置を行ってください。
4. 中等度～重度の出血の場合は、状況に応じてイダルシズマブの投与を検討してください。

注) プラザキサの休薬・投与中止は血栓塞栓症のリスクを増加させる可能性があるため、治療上の有益性と危険性を考慮し、投与継続および休薬した場合の再開の可否について検討してください。

●心房細動患者における抗凝固療法中の活動性出血への対応





※プリズバインドを投与する際は、「プリズバインド適正使用のポイント」をご参照ください。

ダビガトラン特異的中和剤イダルシズマブ（プリズバインド®）



Expert View

イダルシズマブの投与をする場合には以下の点にご留意ください。

1. イダルシズマブ（プリズバインド®）の適応症、使用上の注意を確認し、適応患者さんであるか確認してください。
2. イダルシズマブはプラザキサに特異的に結合する特性から、他の薬剤と相互作用はないと予想されます。患者さんの状況に応じて血液製剤の投与または輸血などの支持療法の併用を考慮してください。
3. 中和剤の投与を行った後は速やかに適切な抗凝固療法を再開してください。

プリズバインドは、プラザキサに対する特異的中和剤であり、プラザキサ以外の抗凝固薬に対する中和作用はありません。プリズバインドの投与開始前に、プラザキサ内服中でプリズバインド投与の適応患者さんであるか確認してください。

プリズバインド®の「効能又は効果」、「用法及び用量」

4. 効能又は効果

以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和

- 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時
- 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時

5. 効能又は効果に関連する注意

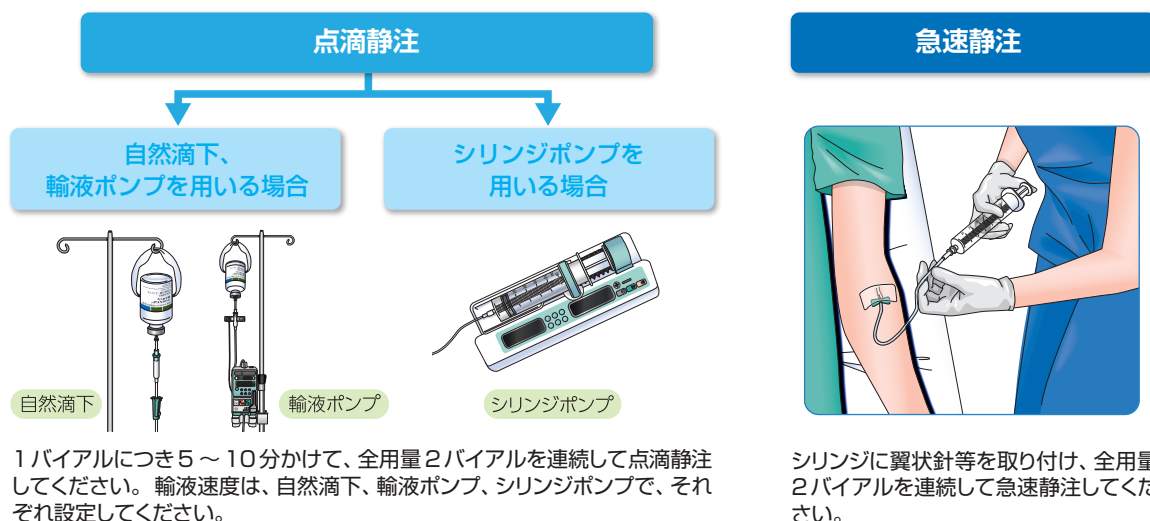
- 5.1 本剤は、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からの経過時間、患者背景（ダビガトランの薬物動態に影響する可能性がある腎機能及びP-糖タンパク阻害剤の併用等）等から、ダビガトランによる抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。
- 5.2 手術又は処置に対して本剤を使用する場合、ダビガトランによる抗凝固作用の消失を待たずに緊急で行う必要があり、かつ、手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死性的あるいは重篤な経過になるおそれがある手術又は処置に対してのみ使用すること。
- 5.3 本剤はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはイダルシズマブ（遺伝子組換え）として1回5g（1バイアル2.5g/50mLを2バイアル）を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。

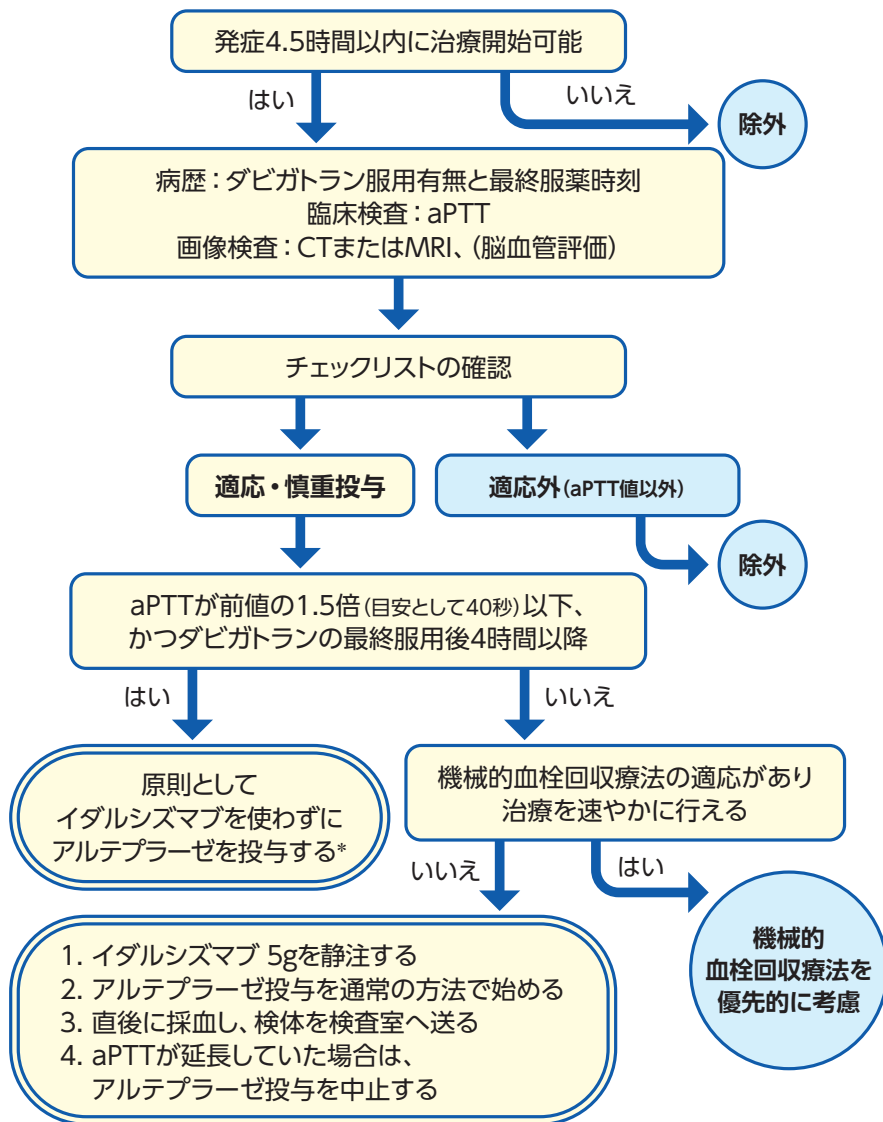
※「禁忌を含む注意事項等情報」については43ページをご参照ください。

●プリズバインドの投与方法



参考

ダビガトラン内服中の脳梗塞に対する静注血栓溶解療法施行の指針



*腎機能、ダビガトラン最終服薬からの時間、出血既往などを総合的に考慮したうえで、イダルシズマブの使用の有益性が危険性より高いと判断した場合は、投与を考慮する。アルテプラーゼを投与せずに機械的血栓回収療法を優先的に考慮することも、あり得る。

静注血栓溶解(rt-PA)療法適正治療指針 第三版：脳卒中 41(3)：205-246, 2019

参考

消化器内視鏡における抗凝固療法の休薬について

通常消化器内視鏡(観察など)の場合は、ワルファリン・DOACともに休薬不要とされています。生検および出血低リスクの消化器内視鏡の際、ワルファリンの場合はINRが通常の治療域であることを確認して施行、DOACの場合は血中濃度がピークの時間帯を避けたうえで施行するとされています。出血高リスクの消化器内については、ワルファリンはINRが通常の治療域であることを確認して施行、ヘパリン置換、あるいはワルファリンからDOACへの一次変更改が推奨され、DOACについては当日休薬し、翌日朝から再開、が推奨されています。



手術/侵襲的手技前は、以下の点に注意してください



Expert View

日本循環器学会/日本不整脈心電学会による『不整脈薬物治療ガイドライン(2020年改訂版)第5章 心房細動』では、周術期(抜歯、消化管内視鏡、外科手術など)の抗凝固療法について、基本的スタンスとして、血栓塞栓症イベントを防ぐために、特に直達止血の可能な観血的手技に関しては、できるだけ休薬しないことを重視するとしています。また、休薬を要する観血的手技に関しても、休薬期間は最小限とし、止血が確認できれば可及的すみやかに抗凝固薬を再開する旨が記載されています。

●**抜歯** DOAC に関するエビデンスは少ないが、DOAC療法中もワルファリンに準じて継続下での抜歯が望ましいと考えられる。

●**内視鏡** 通常、消化管内視鏡(観察など)はワルファリン・DOACともに休薬不要とされる。内視鏡的粘膜生検(超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く)、出血低リスクの消化管内視鏡も休薬不要であるが、ワルファリンの場合はINRが通常の治療域であることを確認して施行、DOACの場合は血中濃度がピークの時間帯を避けたうえで施行する。出血高リスクの消化管内視鏡については、ワルファリンはINRが通常の治療域であることを確認して施行、または3～5日間の休薬とヘパリン置換が推奨され、DOACについては当日休薬し、翌日朝から再開、が推奨されている。

『科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン2020年改訂版』では、DOAC単剤による抗凝固薬投与患者に対して普通抜歯を行う際には、これら薬剤を継続投与下に抜歯することを提案するとしています。その際には適切な局所止血処置を行う必要があり後出血を減らすためには、DOAC血中濃度の推移を念頭に入れた対応が望ましい、とされています。

『抗血栓薬服用者に対する消化管内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬(DOAC)を含めた抗凝固薬に関する追補 2017』では、通常消化管内視鏡(観察など)の場合は、ワルファリン・DOACともに休薬不要とされています。生検および出血低リスクの消化管内視鏡の際、ワルファリンの場合はINRが通常の治療域であることを確認して施行、DOACの場合は血中濃度がピークの時間帯を避けたうえで施行するとされています。出血高リスクの消化管内視鏡については、ワルファリンはINRが通常の治療域であることを確認して施行、またはヘパリン置換、あるいはワルファリンからDOACへの一次的変更、DOACについては当日休薬し、翌日朝から再開、が推奨されています。

8. 重要な基本的注意

8.10 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。

●腎機能別にみた手術/侵襲的手技前におけるプラザキサ投与中止期間

腎機能 (CCr, mL/min)	出血低リスク	出血高リスク
≥80	≥24時間	≥48時間
50-79	≥36時間	≥72時間
30-49	≥48時間	≥96時間
<30	対象外	

「重大な出血リスクなし」または「適切な局所止血が可能」である場合：血中濃度トラフ時に実施(プラザキサ最終内服12時間後)

低出血リスク：出血の頻度が低い、影響が軽微な手術/手技

高出血リスク：出血の頻度が高い、臨床的に重大な影響がある手術/手技

Steffel J, et al. Eur Heart J 2018; 39: 1330-1393.より作成

重大な出血が予想される緊急を要する手術または処置の場合

プラザキサを服用中に重大な出血が予想される緊急を要する手術または処置の施行時は、ダビガトラン特異的中和剤イダルシズマブを投与することでプラザキサの抗凝固作用を速やかに中和することができます。(30ページ参照)

投与開始後 [変更時の注意]

他の抗凝固剤への変更、または、
他の抗凝固剤からの変更時は、以下の点に注意してください



Expert View

プラザキサから他の抗凝固剤(注射剤:ヘパリン等)に変更する場合は、プラザキサ最終投与から12時間後に他の抗凝固剤(注射剤)の投与を開始してください。

8. 重要な基本的注意

8.5 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。

● **プラザキサ** → 他の抗凝固剤(注射剤:ヘパリン等)への変更時の注意事項



Expert View

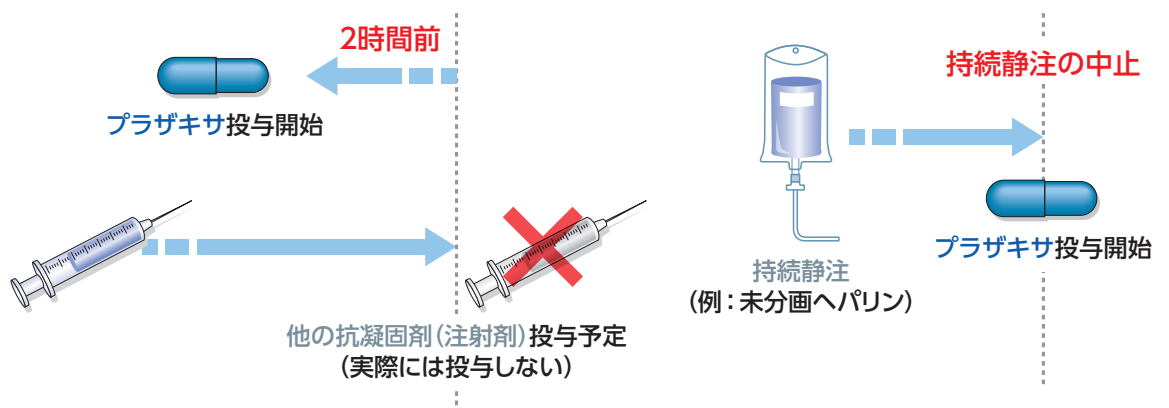
他の抗凝固剤(注射剤:ヘパリン等)からプラザキサに変更する際は、他の抗凝固剤(注射剤)の次回投与予定の2時間前にプラザキサの投与を開始してください。

他の抗凝固剤(注射剤)が持続静注されていた場合は、持続静注中止時にプラザキサの投与を開始してください。

8. 重要な基本的注意

8.6 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。

● **他の抗凝固剤(注射剤:ヘパリン等)** → **プラザキサ**への変更時の注意事項



ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)からの 変更時は、以下の点に注意してください



Expert View

ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)からプラザキサに変更する際は、PT-INR2.0未満の場合は当日にプラザキサの投与を開始し、PT-INR2.0以上の場合はPT-INR2.0未満が確認されたのちにプラザキサの投与を開始してください。

8. 重要な基本的注意

8.7 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。

●ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)→プラザキサへの変更時の注意事項



ビタミンK拮抗薬投与中止



PT-INR2.0未満
プラザキサ投与開始

参考

プラザキサからビタミンK拮抗薬(ワルファリン)への変更

塞栓リスクの増大を避けるために、以下の手順をとってください。

- ・ビタミンK拮抗薬の投与を開始し、抗凝固作用が発現(PT-INR2.0以上、70歳以上の患者についてはPT-INR1.6以上)後、速やかにプラザキサの投与を中止する。
- ・変更期間中は、過剰な凝固抑制状態を避けるために、PT-INRの測定を頻回に行う。

参考 第Xa因子阻害剤からプラザキサへの変更

・第Xa因子阻害剤の投与量にかかわらず、必ずクレアチニンクリアランス値を再度チェックし、プラザキサの用量を決定してください。

● 第Xa因子阻害剤→プラザキサへの変更時の注意事項

第Xa因子阻害剤からプラザキサに変更する場合は、服薬中の薬剤を中止し、次の投与が予定される時間にプラザキサの投与を開始してください。

・経口剤：リバーロキサバン、エドキサバン



・経口剤：アピキサバン

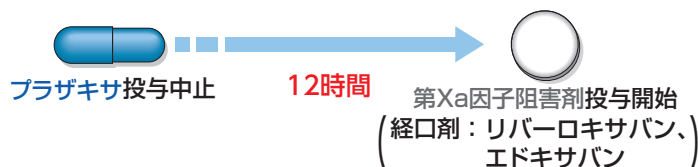


参考 プラザキサから第Xa因子阻害剤への変更

・プラザキサの投与量にかかわらず、各薬剤の電子添文をご参照のうえ、第Xa因子阻害剤の用量を決定してください。

● プラザキサ→第Xa因子阻害剤への変更時の注意事項

プラザキサから第Xa因子阻害剤に変更する場合は、プラザキサの投与を中止し、次の投与が予定される時間に第Xa因子阻害剤の投与を開始してください。





患者さんへの服薬指導

プラザキサを処方した患者さんへの服薬指導の際は、次のポイントを説明してください。

✓ プラザキサ服用の目的と出血について

プラザキサの投与目的と出血の可能性を患者さんに説明するとともに、出血を防ぐために定期的に医師の診察を受け、腎機能低下や出血傾向等がないことをチェックするよう指導してください。

✓ プラザキサ継続の意義と服用方法

プラザキサは継続して服用することにより、脳梗塞などの予防効果が期待できます。自己判断で服用を中止したり、量や回数を変更したりせず、指示どおりに継続して服用するよう指導してください。

プラザキサは1日2回服用するカプセル剤です。

必ず服用する直前にPTPシートから取り出して、コップ1杯分の水またはぬるま湯と一緒に飲みほすよう指導してください。

✓ プラザキサ服用中の注意

鼻出血や歯ぐきなどから出血が続いたり、内出血、血尿、血便等の異常出血の症状があらわれたりした場合には、直ちに主治医に相談するよう指導してください。

次のようなときは、必ず事前に主治医に相談するよう指導してください。

- ・手術、内視鏡検査、抜歯の予定があるとき
- ・他の診療科や医療機関を受診するとき
- ・新たに他の薬を服用するときや、これまで服用していた他の薬の服用を中止するとき



服薬指導

プラザキサ服用の目的と
出血について

プラザキサ継続の意義と
服用方法

プラザキサ服用中の注意

**プラザキサは、1日2回の服用を継続することにより、
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および
全身性塞栓症の発症抑制効果が期待できます**



Expert View

プラザキサは、血を固まりにくくして血栓ができるのを防ぎ、脳梗塞などを予防する薬であることを患者さんに十分理解してもらうことが重要です。

**定期的に医師の診察を受け、
腎機能低下や出血傾向等がないことを
チェックするよう指導してください**



Expert View

プラザキサ服用中は、血が止まりにくい状態になっていることを患者さんに十分理解してもらい、定期的に医師の診察を受け、安全に治療が続けられるように、血液検査でクレアチニンクリアランス値やヘモグロビン値、aPTTを測定し、腎機能の低下や出血傾向、貧血等がないかチェックすることが重要です。

投与開始前

投与開始後

患者さんへの服薬指導

服薬指導

プラザキサ服用の目的と
出血について

プラザキサ継続の意義と
服用方法

プラザキサ服用中の注意

自己判断で服用を中止したり、量や回数を変更したりせず、
指示どおりに継続して服用するよう指導してください



Expert View

プラザキサの休薬により塞栓症のリスクが早期に増大するおそれがあることを患者さんに説明し、1日2回の服用を厳守し、患者さん自身の判断で服用を中止したり、量や回数を変更したりせず、継続して服用するよう指導することが重要です。

8. 重要な基本的注意

8.11 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、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。

必ず服用する直前にPTPシートから取り出して、
食直前(いただきますのすぐ前に)または食事中に
コップ1杯分の水で飲むよう指導してください



Expert View

プラザキサは吸湿性のある薬剤なので、PTPシートから取り出して長時間おかないようにすることが大切です。**必ず服用する直前にPTPシートから取り出して服用するよう指導してください。**また、消化器症状が起こることを避けるため、食直前(いただきますのすぐ前に)または食事中に**コップ1杯分の水で飲む**ように指導してください。(食事による生物学的利用能の顕著な影響はありません。)

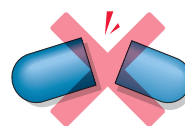
PTPシートのまま飲むと、PTPシートの角が食道に刺さることがあり、大変危険です。必ず、**PTPシートからカプセルを取り出して服用するよう指導してください。**

カプセルはそのまま服用するよう指導してください



Expert View

プラザキサカプセルを開けて内容物のみを服用すると、カプセルをそのまま服用した場合に比べ、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。服用するときは、カプセルから内容物を出したりせず、**カプセルのまま服用するよう指導してください。**



14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装^{注)}のまま調剤を行うことが望ましい。

注)1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 カプセルを開けて服用しないこと。

14.2.2 速やかに胃に到達させるため、十分量(コップ1杯程度)の水とともに服用すること。

投与開始前

投与開始後

患者さんへの服薬指導

服薬指導

プラザキサ服用の目的と
出血について

プラザキサ継続の意義と
服用方法

プラザキサ服用中の注意

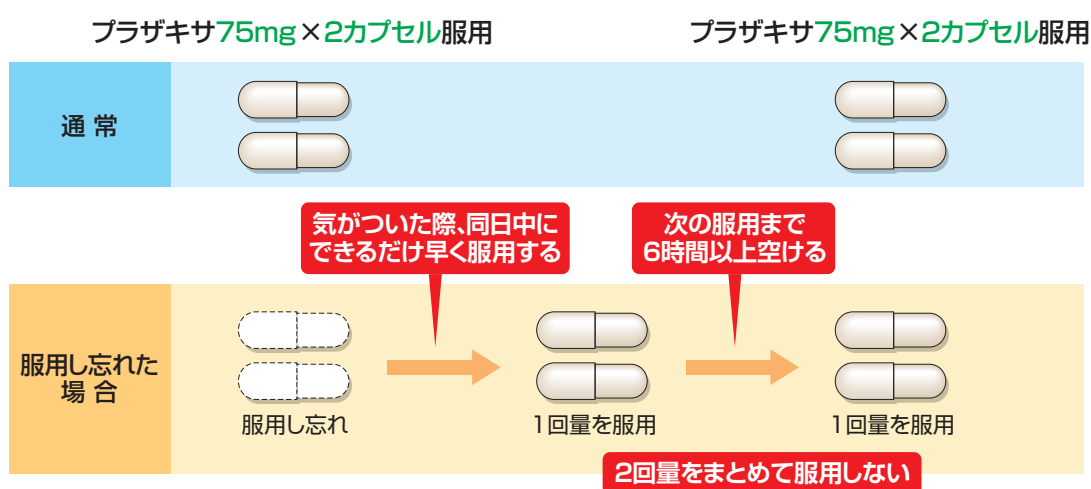
服用し忘れた場合でも、決して 2回量をまとめて服用しないよう指導してください



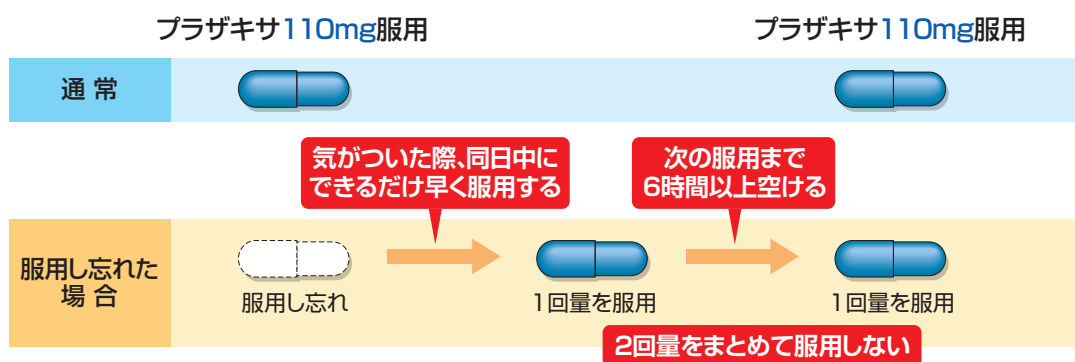
Expert View

プラザキサを服用し忘れたときは、気がついた際にできるだけ早く1回量を服用します。次の服用までに6時間以上空けてください。決して2回量をまとめて服用しないよう患者さんに注意喚起してください。

●プラザキサ75mgの場合



●プラザキサ110mgの場合



服薬指導

プラザキサ服用の目的と
出血について

プラザキサ継続の意義と
服用方法

プラザキサ服用中の注意

**鼻出血や歯ぐきなどから出血が続いたり、
皮下出血、血尿、血便等の出血の症状がみられたりした場合には、
直ちに主治医に相談するよう指導してください**



Expert View

プラザキサによる出血傾向を早期に発見し、適切な処置を行うためには、患者さん自身が出血の徴候に気づくことが重要です。以下のような症状があらわれた場合には、すぐに主治医に相談するよう指導してください。

- 鼻や歯ぐきなどから出血が続く
- 血尿や血便(赤色・黒色便)が出た
- あざ(皮下出血)ができた

血が止まらなくなった場合の対応について

- ・通常より止血に時間がかかることを説明し、出血部位を手指でしっかりと押さえ続けるよう指導してください。
- ・血が止まった場合でも、主治医に相談するよう指導してください。
- ・プラザキサには特異的中和剤がありますので、必ずプラザキサ服用中であることを医師に伝えるように指導してください。

**次のようなときは、
必ず事前に主治医に相談するよう指導してください**

- 手術、内視鏡検査、抜歯の予定があるとき
- 他の診療科や医療機関を受診するとき
- 新たに他の薬を服用するときや、これまで服用していた他の薬の服用を中止するとき



Expert View

手術、内視鏡検査、抜歯などは、出血の危険性を伴うため、場合によってはプラザキサの服用を一時中止する必要があります。手技の種類や患者さんの状態によって中止期間や代替の治療法が異なります。

他の診療科や医療機関の医師は、現在の患者さんの状態を十分把握していないことも考えられるので、事前に主治医に相談するよう患者さんに指導してください。

**日頃の生活においても注意すべきことを説明、
指導してください**



Expert View

日常生活で患者さん自身が出血を予防するよう心掛けることも大切です。歯磨きで歯ぐきから出血しないように、柔らかい歯ブラシでやさしくブラッシングする、ひげそりはカミソリでなく電気カミソリを使う、鼻をかむときはやさしくかむなど、普段から注意するよう指導してください。また、ケガの危険性のある仕事や運動は、なるべく避けるようにして、ケガをしないように十分注意を払うように指導してください。

投与開始前

投与開始後

患者さんへの服薬指導

直接トロンビン阻害剤
処方箋医薬品^(注)

プラザキサ[®]カプセル75mg・110mg **Prazaxa[®]Capsules 75mg・110mg**

(ダビガランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤)
(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

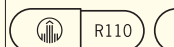
貯 法	室温保存
有 効 期 間	3年
日本標準商品分類番号	873339
承 認 番 号	カプセル75mg カプセル110mg
薬 価 収 載	22300AMX00433000 22300AMX00434000
販 売 開 始	2011年3月 2011年3月
国 際 誕 生	2008年3月 2008年3月

1. 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、直ちに適切な処置を行うこと。
[2.3-2.5、7.2、8.1-8.4、8.8-8.10、8.12、9.1.1、9.1.2、13.1、13.2参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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 [8.2、9.1.2、9.2.1、16.6.1参照]
- 2.3 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。] [1.、8.1、9.1.2参照]
- 2.4 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 [1.、9.1.2参照]
- 2.5 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。] [1.、9.1.2参照]
- 2.6 イトラコナゾール (経口剤) を投与中の患者 [9.1.2、10.1参照]

3. 組成・性状			7. 用法及び用量に関連する注意			8. 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、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。		
3.1 組成			7.1 以下の患者では、ダビガ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[8.2参照] ・P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者[10.2参照]			8.12 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるイダルシズマブ(遺伝子組換え)の添付文書を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。[1.参照]		
販 売 名	プラザキサカプセル 75mg	プラザキサカプセル 110mg	7.2 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[1.参照] ・消化管出血の既往を有する患者[1.、8.1、9.1.1参照]			9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
有効成分	1カプセル中 ダビガランエテキシラートメタン スルホン酸塩 86.48mg (ダビガランエテキシラートとして75mg)	1カプセル中 ダビガランエテキシラートメタン スルホン酸塩 126.83mg (ダビガランエテキシラートとして110mg)	8. 重要な基本的注意			9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 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。[1.、7.2参照] 9.1.2 出血の危険性が高い患者 [1.、2.2-2.6、8.1、8.2、8.5-8.7、8.9、8.10参照]		
添 加 剤	酒石酸、アラビアゴム末、ヒプロメロース、ジメチルポリシロキサン、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体にカラギーナン、塩化カルウム、酸化チタン、ヒプロメロースを含有する。	酒石酸、アラビアゴム末、ヒプロメロース、ジメチルポリシロキサン、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体にカラギーナン、塩化カルウム、酸化チタン、食用青色2号、ヒプロメロースを含有する。	8.1 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。[1.、2.3、7.2、9.1.2参照] 8.2 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。[1.、2.2、7.1、9.1.2、9.2.1、9.8、16.6.1参照] 8.3 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「9.特定の背景を有する患者に関する注意」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。[1.、13.2参照] 8.4 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。[1.参照] 8.5 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。[9.1.2参照] 8.6 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。[9.1.2参照] 8.7 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。[9.1.2参照] 8.8 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。[1.参照] 8.9 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。[1.、9.1.2参照] 8.10 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。[1.、9.1.2参照]			9.2 腎機能障害患者 9.2.1 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 本剤を投与しないこと。ダビガランの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、8.2、16.6.1参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。[16.3参照] 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。[16.3参照] 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 一般に腎機能が低下しダビガランの血中濃度が上昇する可能性がある。[8.2、16.6.3参照]		
3.2 製剤の性状			10. 相互作用			本剤はP-糖蛋白の基質である。 10.1 併用禁忌(併用しないこと)		
販 売 名	プラザキサカプセル 75mg	プラザキサカプセル 110mg	10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
色・剤形	頭部及び胴部不透明な白色の硬カプセル剤	頭部不透明な淡青色、胴部不透明な淡青色の硬カプセル剤	10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
内 容 物	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒	10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
外 形	2号 	1号 	10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
長 さ	約18mm	約19mm	10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
直 径	約6mm	約7mm	10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
重 さ	約0.28g	約0.39g	10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
識別コード	 R75	 R110	10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
4. 効能又は効果			10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
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			10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
5. 効能又は効果に関連する注意			10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
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。[15.1参照]			10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
6. 用法及び用量			10.1 併用禁忌(併用しないこと)					
通常、成人にはダビガ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。			10.1 併用禁忌(併用しないこと)					

*10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	これらの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。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
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、フォンダリシスナトリウム等 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	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。	
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ベラパミル塩酸塩 [7.1、16.7.5参照]	併用によりダビガタ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、本剤と同時にベラパミル塩酸塩の併用を開始する場合は、併用開始から3日間はベ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。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
*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、リナパビル、ネルフィナビル、サキナビル、グレカプレビル水和物・ビレンタスビル配合剤等 [7.1参照]	これらの薬剤との併用により、ダビガタ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。	
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) クラリスロマイシン	上記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、併用によりダビガタンの血中濃度が上昇することがある。	
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	これらの薬剤との併用により、ダビガタンの血中濃度が低下することがある。	本剤による抗凝固作用が減弱することがある。
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)	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大したとの報告がある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行之い、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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)等の出血があらわれることがある。

11.1.2 間質性肺炎(頻度不明)
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。

11.1.3 アナフィラキシー(頻度不明)
アナフィラキシー(じん麻疹、顔面腫脹、呼吸困難等)があらわれることがある。

11.1.4 急性肝不全(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

*11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
*血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症、好中球減少症
免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣、血管浮腫
神経系障害		浮動性めまい、傾眠	
眼障害		結膜出血、結膜ポリープ	
心臓障害		うっ血性心不全、動悸	
血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血
呼吸器障害	鼻出血(1.3%)	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感	咯血
胃腸障害	消化不良(4.7%)、胃食道炎(3.1%)、悪心(2.8%)、腹部不快感(2.2%)、上腹部痛(1.9%)、心窩部不快感(1.6%)、嘔吐(1.3%)、消化管潰瘍(1.3%)	便秘、菌肉出血、腹部膨満、菌肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔瘻、胃酸過多、口の錯覚	腹痛
肝胆道系障害		胆嚢ポリープ、肝障害	
*皮膚及び皮下組織障害	皮下出血(3.1%)	発疹、湿疹、じん麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血	脱毛症
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、関節腫脹、筋痙攣	出血性関節症
腎及び尿路障害	血尿(1.3%)	腎機能障害、腎不全、排尿困難	尿生殖器出血
生殖系及び乳房障害		良性前立腺肥大症、女性化乳房	
全身障害及び投与局所様態	胸痛(2.2%)、浮腫(1.6%)	異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害	注射部位出血、カテーテル留置部位出血
臨床検査		血中ビリルビン増加、便潜血陽性、γ-グロタムルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血小板数減少	白血球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加
傷害、中毒及び処置合併症		硬膜下血腫、創傷	外傷性出血、切開部位出血

13. 過量投与

13.1 症状
本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。[1.参照]

13.2 処置
出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与中止し、出血の原因を確認すること。本剤は大部分が腎臓から排泄されるため、適切な利尿処置を施すこと。また、外科的止血や新鮮凍結血漿輸液など適切な処置の開始を検討すること。[1.、8.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミビロー包装³⁾のまま調剤を行うことが望ましい。

注)1アルミビロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。[20.参照]

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 カプセルを開けて服用しないこと。

14.2.2 速やかに胃に到達させるため、十分量(コップ1杯程度)の水とともに服用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 適応外であるが、海外で実施された機械式心臓弁置換術後患者(術後3～7日以内又は術後3ヶ月以上経過した患者)を対象とした本剤とワルファリンの第II相比較・用量設定試験(計252例)において、血栓塞栓事象及び出血事象がワルファリン投与群と比較して本剤投与群で多くみられた。特に、術後3～7日以内に本剤の投与を開始した患者において、出血性心囊液貯留が認められた。[5.参照]

*15.1.2 海外において実施された3抗体(ループスアンチコアグulant、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリコプロテインI抗体)のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした直接作用型経口抗凝固薬(リバーロキサナバン)とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、リバーロキサナバン群では59例中7例に認められたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。[14.1.2参照]

22. 包装

〈プラザキサカプセル75mg〉
112カプセル〔(14カプセル×2)PTP/アルミビロー(乾燥剤入り)〕×4
560カプセル〔(14カプセル×2)PTP/アルミビロー(乾燥剤入り)〕×20
〈プラザキサカプセル110mg〉
112カプセル〔(14カプセル×2)PTP/アルミビロー(乾燥剤入り)〕×4
560カプセル〔(14カプセル×2)PTP/アルミビロー(乾燥剤入り)〕×20

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本バーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

ダビガトラン特異的中和剤
生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

プリズバインド® 静注液2.5g
Prizbind® Intravenous Solution 2.5g

イダルシズマブ(遺伝子組換え)製剤
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
3. 組成・性状	
3.1 組成	
販 売 名	プリズバインド静注液2.5g
成分・含量(1バイアル50mL中)	
有 効 成 分	イダルシズマブ(遺伝子組換え) 2.5g
添 加 剤	氷酢酸 10.05mg
	ポリソルベート20 10.00mg
	酢酸ナトリウム水和物 147.35mg
	D-ソルビトール 2004.20mg
本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。	
3.2 製剤の性状	
販 売 名	プリズバインド静注液2.5g
性 状・剤 形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(水性注射剤)
pH	5.3～5.7
浸 透 圧 比	約1(生理食塩液に対する比)
4. 効能又は効果	
以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和 ○生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時 ○重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時	
5. 効能又は効果に関連する注意	
5.1 本剤は、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からの経過時間、患者背景(ダビガトランの薬物動態に影響する可能性がある腎機能及びP-糖タンパク阻害剤の併用等)等から、ダビガトランによる抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。 5.2 手術又は処置に対して本剤を使用する場合、ダビガトランによる抗凝固作用の消失を待たずに緊急で行う必要があり、かつ、手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死性のあるいは重篤な経過になるおそれがある手術又は処置に対してのみ使用すること。 5.3 本剤はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。	
6. 用法及び用量	
通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。	
8. 重要な基本的注意	
8.1 本剤は、医学的に適切と判断される標準的対症療法の実施とともに使用すること。 8.2 ダビガトランの抗凝固作用を中和することにより血栓症のリスクが増加するため、止血後は、速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。なお、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与は本剤の投与から24時間後に再開可能であり、他の抗凝固剤の投与は本剤投与後いつでも再開可能である。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 遺伝性フルクトース不耐症の患者 本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。 本剤は添加物としてソルビトールを含有する。[15.1.2参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。	

貯 法	凍結を避けて2～8℃で保存
有 効 期 間	36ヵ月
日本標準商品分類番号	873399
承認番号	22800AMX00709000
薬 価 収 載	2016年11月
販 売 開 始	2016年11月
国 際 誕 生	2015年10月
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	
11. 副作用	
次の副作用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。 11.1 重大な副作用 *11.1.1 ショック、アナフィラキシー(0.2%)： ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがある。 11.2 その他の副作用	
	1%未満
血液及びリンパ系障害	血小板減少症
神経系障害	脳血管発作、頭痛
心臓障害	心停止、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈
血管障害	深部静脈血栓症、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	肺塞栓症
胃腸障害	下痢、びらん性胃炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	溢出、注入部位疼痛
14. 適用上の注意	
14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 目視による確認を行い、注射液に微粒子又は変色が認められる場合には使用しないこと。 14.1.2 本剤は防腐剤を含有していないため、バイアルは1回限りの使用とし、開封後は速やかに使用すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤を他の薬剤と混合しないこと。 14.2.2 本剤投与時に既存の静脈ラインを使用する場合は、他の薬剤との混合を避けるため、本剤の注入前後にラインを日局生理食塩液でフラッシュすること。 14.2.3 同じ点滴ルートを通じて、同時に他の薬剤の投与を行わないこと。	
*15. その他の注意	
15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 第Ⅰ相試験でイダルシズマブが投与された被験者の8.5%(224例中19例)で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。 国際共同第Ⅲ相試験でイダルシズマブが投与された患者の5.6%(501例中28例)で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。 15.1.2 遺伝性フルクトース不耐症の患者に対する本剤の投与経験はないが、当該患者へのソルビトール非経口投与に関連して、低血糖、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、尿酸増加、排泄及び合成能の低下に伴う急性肝不全及び死亡が報告されている。[9.1.1参照]	
20. 取扱い上の注意	
外箱開封後は遮光して保存すること。	
21. 承認条件	
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	
22. 包装	
2バイアル	
24. 文献請求先及び問い合わせ先	
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター 〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower 0120-189-779(受付時間)9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)	

●禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。
●その他の詳細は製品電子添文をご参照ください。

製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

*2022年11月改訂(第3版)



 プラザキッサ®