

適正にご使用いただくために

プリズ"バインド[®]

投与症例集

Vol.1

 ダビガトラン特異的中和剤
プリズ"バインド[®] 静注液2.5g
イダルシズマブ(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品 処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)
Prizbind[®] Intravenous Solution 2.5g

薬価基準収載

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

はじめに

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
矢坂 正弘

2011年3月に、非弁膜症性心房細動患者さんに対する抗凝固療法として、初の直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)であるプラザキサ[®]カプセル(以下、プラザキサ、一般名：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩)が登場し、有効性・安全性・利便性により、DOACによる抗凝固療法が普及しつつあります。ただし、DOACにおいては、その抗凝固作用を直接阻害する中和剤がなかったことから、出血時の対応に課題が残されていました。

このような中、2016年11月に、プラザキサの特異的中和剤であるプリズバインド[®]静注液(以下、プリズバインド、一般名：イダルシズマブ)が臨床導入されました。プリズバインドは、国内の臨床試験における症例数が限られていたことから、承認条件として、プリズバインドを投与した全症例を対象とする使用成績調査の実施が付与されました。これを受け、臨床導入後から2017年5月までにプリズバインドが投与された130例を対象とした市販直後調査が実施されました。実施期間中に安全確保措置が必要な安全性情報の収集はありませんでした。プリズバインドは、出血の根本的な原因を治療する薬剤ではなく、ダビガトランの抗凝固作用のみを中和する薬剤であることを十分に理解した上で適正に使用する必要があります。さらに、プリズバインドの適正使用を推進するためには、さまざま背景を有するプリズバインド投与患者さん、およびその投与時の状況に関するより詳細な実地臨床データの集積が必要です。

そこで、本冊子では、プリズバインドの使用経験を有する先生方に実際の投与例として、「重症大動脈弁狭窄症に対する緊急TAVI施行前」、「交通事故に伴う頭部外傷による頭蓋内出血」、「転倒に伴う頭部外傷による頭蓋内出血」を挙げていただき、プリズバインド投与の判断基準、臨床経過、抗凝固療法の再開を含む治療のポイントなどを解説いただきました。本冊子で紹介させていただく症例は、市販直後調査においてプリズバインドの投与理由の約6割を占める「緊急手術前または外的要因(外傷や侵襲的な手技)が示唆される出血時の中和」に該当します。これらの症例は、高齢化社会を迎えたわが国において診療する機会が多いと思われることから、得られた臨床データは、循環器内科・救急医学科・脳神経外科などの先生方にとって有益な知見になると考えております。また、多くの心房細動患者さんを診るプライマリケアの先生方においても、適切な抗凝固療法を継続して行う上で重要な情報と存じます。本症例集が、プリズバインドの適正使用およびより安全な抗凝固療法を行うための一助となれば幸いです。

適正にご使用いただくために

プリズバインド®

投与症例集 Vol.1

目次

症例1 【重症大動脈弁狭窄症に対する緊急TAVI施行前】 プラザキサ服用中の心房細動患者さんにおいて、 重症大動脈弁狭窄症による緊急TAVIを施行する前に プリズバインドを投与した1例	1
症例2 【交通事故に伴う頭部外傷による頭蓋内出血】 交通事故に遭ったプラザキサ服用中の心房細動患者さんにおいて、 緊急開頭血腫除去術を施行する前にプリズバインドを投与した1例	3
症例3 【転倒に伴う頭部外傷による頭蓋内出血】 プラザキサ服用中の心房細動患者さんが転倒して生じた 頭部外傷に対してプリズバインドを投与した1例	5
プラザキサ Drug Information	7
プリズバインド Drug Information	9

総監修：矢坂 正弘 先生(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)

監修：多田 憲生 先生(仙台厚生病院 循環器内科 科長)

田村 哲郎 先生(上越総合病院 脳神経外科 部長)

中森 靖 先生(関西医科大学総合医療センター 救急医学科 診療教授)

(五十音順)

症例1：プラザキサ服用中の心房細動患者さんにおいて、重症大動脈弁

患者背景(入院時)

年齢(歳)	80
性別	男
身長(cm)	160
体重(kg)	65
プラザキサ服用量	110mg×2回/日
プラザキサ服用からプリズバインド投与までの時間	約3時間
収縮期血圧(mmHg)	111
拡張期血圧(mmHg)	50
脈拍数(bpm)	118
CCr(mL/min)	31.13

既往歴	高血圧、脳梗塞、心房細動、未破裂脳動脈瘤、重症大動脈弁狭窄症によるうつ血性心不全
内服薬 (プリズバインド投与前に服用していたもの)	アゼルニジピン、カンデサルタンシレキセチル、ファモチジン、アロプリノール、酸化マグネシウム、トルバプタン
プリズバインド投与理由	重大な出血が予想される緊急を要する手術または処置前であり、大動脈弁輪に複数の石灰化が認められ、出血リスクがあると判断されたため
プリズバインド投与方法	点滴静注

【緊急TAVI施行までの経緯】

重症大動脈弁狭窄症によるうつ血性心不全のため入院した。心不全治療を行いつつ、待機的TAVI施行を予定していたが、第9病日起床時に全身状態が悪化し、息切れなどがみられ、起き上がることができなかった。内科的治療でのコントロールが困難と判断されたため、同日に緊急TAVIを施行することとなった。

【入院時所見】

大動脈弁口面積0.85cm²、大動脈弁平均圧較差66mmHg、左室駆出率39%であり、大動脈弁輪に複数の石灰化が認められた。

【プラザキサ服用判明の経緯】

入院時に患者さん本人に確認した。

経過概要



緊急TAVI	
【手術記録】	
術中の止血能	治療中に正常な止血
輸液	700mL
血液製剤	なし
輸血	なし
出血カウント	少量
尿量	155mL
麻酔時間	約1時間50分

本症例において副作用は認められなかった。

狭窄症による緊急TAVIを施行する前にプリズバインドを投与した1例

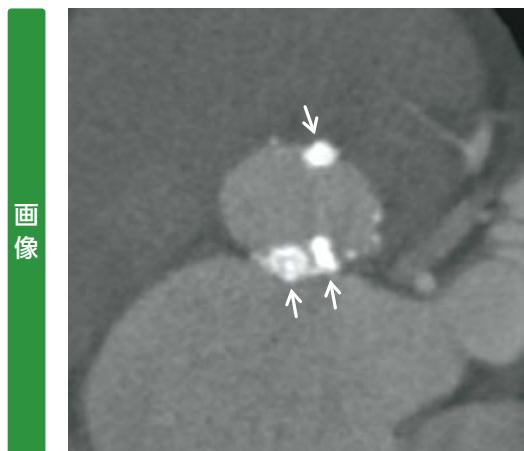
検査所見の経過

	第1病日	第9病日		第22病日
		6:30 (プリズバインド投与前)	14:30頃 (プリズバインド投与後)	
aPTT(秒) ^{※1}	-	60.5	-	40.9
PT-INR	-	1.45	-	1.48
ACT(秒)	-	-	123	-
ヘモグロビン(g/dL)	11.3	10.2	-	11.1
血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)	24.0	25.8	-	26.8
尿素窒素(mg/dL)	32.9	45.7	-	22.9
CCr(mL/min) ^{※2}	31.13	26.29	-	49.69

※1:施設基準値は25~38、※2:Cockcroft-Gault式による推算値

臨床的アウトカム

術前320列CTによる大動脈弁輪単軸画像

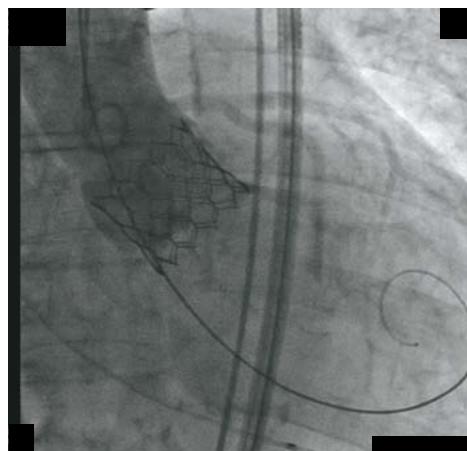


画像

解説

大動脈弁輪に複数の石灰化(白矢印)が認められ、術中の弁輪破裂による出血リスクが予測された。

人工弁留置後の画像



弁輪破裂はみられず、傍弁周囲逆流は少量であり、人工弁留置に成功した。

監修医師からのコメント

本症例は、プラザキサ服用中の重症大動脈弁狭窄症患者さんに対する緊急TAVI施行前にプリズバインドを投与した1例である。抗凝固療法実施例に対する緊急TAVIでは、大口径カテーテル挿入や大動脈弁輪の石灰化などに伴う出血リスク、および術中の出血性合併症への対応の難しさを考慮して、抗凝固作用が低下するまで止むを得ず施行を延期するケースが多い。本症例では、プラザキサによる抗凝固療法中に、全身状態悪化により緊急TAVIが必要と判断され、かつ大動脈弁輪に石灰化が認められたため、出血リスクを考慮して術前にプリズバインドを投与した。その後、ACTで中和効果を確認し、緊急TAVIを施行した。術中は正常に止血でき、出血性合併症などは認められず、人工弁留置に成功した。術後の経過は良好であり独歩退院となった。TAVI施行予定の非弁膜症性心房細動患者さんにおける抗凝固療法の選択肢として、緊急手術の適応を持った中和剤を有するDOACを考慮する必要がある。

症例2：交通事故に遭ったプラザキサ服用中の心房細動患者さんにおける

患者背景(搬送時)

年齢(歳)	72
性別	男
身長(cm)	170
体重(kg)	67.3
プラザキサ服用量	110mg×2回/日
プラザキサ服用からプリズバインド投与までの時間	プラザキサ最終服用は第1病日朝食後 プリズバインド投与は同日18:00
収縮期血圧(mmHg)	156
拡張期血圧(mmHg)	86
脈拍数(bpm)	51
CCr(mL/min)	52.97

既往歴	肥大型心筋症、心房細動、慢性心不全、高尿酸血症
内服薬 (プリズバインド投与前に服用していたもの)	カルベジロール、アゼセミド、アミオダロン塩酸塩
プリズバインド投与理由	生命を脅かす出血または止血困難な出血のため
出血部位	頭蓋内出血
出血の経緯	脳挫傷
重症度	血行動態によらず重要な器官での出血
プリズバインド投与方法	急速静注

【入院までの経緯】

自転車で走行中に、乗用車と接触し受傷した。救急隊接触時、道路の路肩で倒れており、意識レベルはJCSII-10であった。事故後約30分で当院に搬送された。

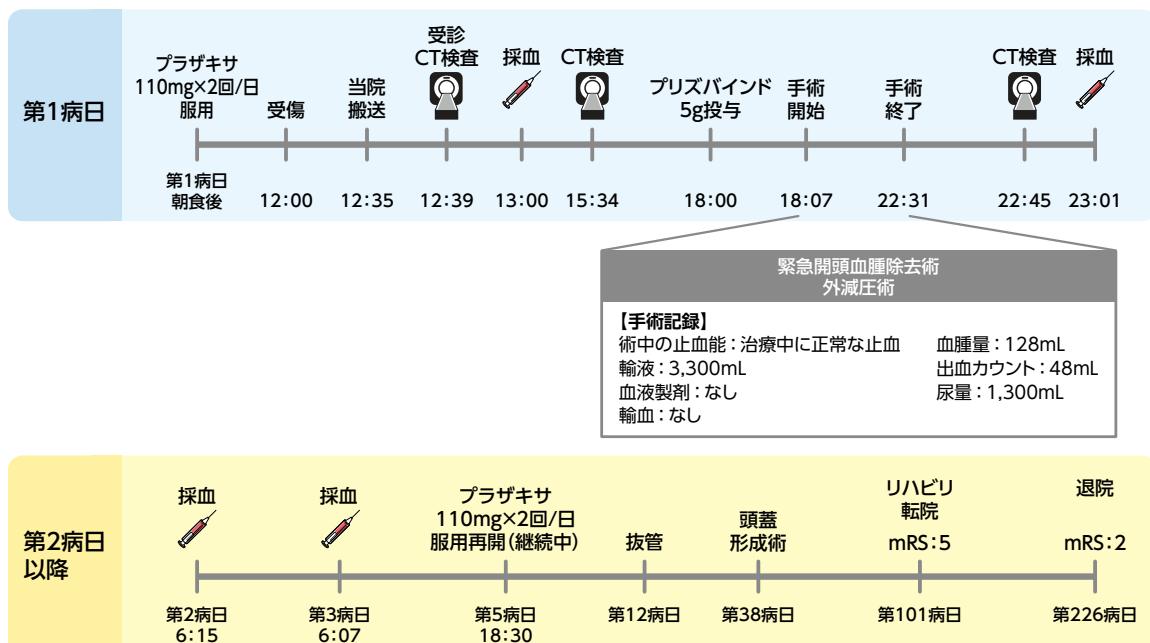
【搬送時所見】

気道開通で、会話は可能であった。GCSはE:3 V:5 M:6、受傷時の記憶はなかった。CTで急性硬膜下血腫、脳挫傷、第3腰椎圧迫骨折が認められた。

【プラザキサ服用判明の経緯】

救急搬送時は患者さんからの情報聴取は困難であり、お薬手帳も持参していなかった。来院後に患者さんに確認したところ、抗凝固薬は服用していないと述べていたが、来院時の凝固検査値、心電図、CT画像の推移から、抗凝固薬の服用を疑った。患者さんのご家族は内服薬を把握していなかったが、通院中の病院が判明したため、祝日ではあったが問い合わせをして情報を得た。プラザキサを含む内服薬が判明するまでに2時間を要した。

経過概要



CCr:クリアチニクリアランス、JCS:ジャパン・コーマ・スケール、GCS(E V M):グラスゴー・コーマ・スケール(開眼 最良言語反応 最良運動反応)、mRS:modified Rankin Scale、aPTT:活性化部分トロンボプラスチン時間、PT-INR:プロトロンビン時間国際標準化比、MMT:徒手筋力検査

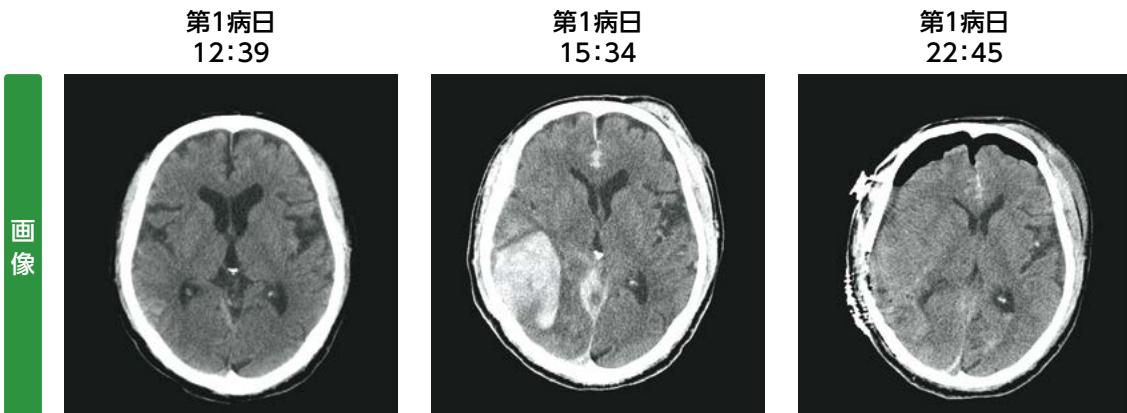
て、緊急開頭血腫除去術を施行する前にプリズバインドを投与した1例

検査所見の経過

	第1病日		第2病日 6:15	第3病日 6:07
	13:00 (プリズバインド投与前)	23:01 (プリズバインド投与後)		
aPTT(秒) ^{*1}	94.9	43.9	42.8	37.3
PT-INR	1.86	1.40	1.52	1.32
D-dimer(μg/mL) ^{*2}	12.8	22.6	12.2	4.1
ヘモグロビン(g/dL)	12.3	-	8.0	8.4
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	19.9	-	13.4	13.3
尿素窒素(mg/dL)	24	-	18	16
CCr(mL/min) ^{*3}	52.97	-	62.93	68.35

*1:施設基準値は26.5～38、*2:施設基準値は0.0～0.9、*3:Cockcroft-Gault式による推算値

CT画像の経過



画像

解説

血腫内に造影剤の漏出像はなく、D-dimerは12.8μg/mLと、頭部外傷としては低値であったため、保存的加療とした。3時間後にフォローCTを予定した。
GCSはE:3 V:5 M:6、受傷時の記憶なし。

右側頭葉に80×80×40mmの挫傷内血腫の増大が認められ、緊急血腫除去術が必要であると判断した。

GCSはE:3 V:4 M:6、左半身麻痺(MMT:3)。

術後は頭蓋内圧が上昇することもなく経過した。

監修医師からのコメント

本症例は、プラザキサ服用中の交通事故による頭部外傷患者さんに対して、緊急開頭血腫除去術前に特異的中和剤プリズバインドを投与した1例である。頭部外傷は凝固線溶系に異常をきたすことがあり、特に抗凝固療法実施例では周術期の出血管理が困難となり、血腫が増大したり、輸血を要するケースが少なくない。本症例では、術前にプリズバインドを投与し、術中は止血に難渋せず、輸血を行わずに救命に至った。抗凝固薬の種類毎に抗凝固作用を中和できる薬剤があることや、万一の際に適切な中和剤を投与できるように、服用している抗凝固薬が分かるお薬手帳などを常備することがとても大切であることを、救命救急センターの医師をはじめとする医療従事者や患者さんに、より一層周知する必要がある。

症例3：プラザキサ服用中の心房細動患者さんが転倒して生じた頭部

患者背景(搬送時)

年齢(歳)	73
性別	男
身長(cm)	152
体重(kg)	53.0
プラザキサ服用量	110mg×2回/日
プラザキサ服用からプリズバインド投与までの時間	プラザキサ最終服用は第1病日朝食後 プリズバインド投与は同日17:16
収縮期血圧(mmHg)	130
拡張期血圧(mmHg)	64
脈拍数(bpm)	96
CCr(mL/min)	79.55

既往歴	高血圧、糖尿病、心筋梗塞、心房細動、脂質異常症、軽度認知症
内服薬 (プリズバインド投与前に服用していたもの)	アスピリン、スピロノラクトン、フルセミド、カルベジロール、アトルバスタチン、ランソプラゾール、ビルダグリップチン/メトホルミン塩酸塩、アンブロキソール塩酸塩、抑肝散エキス、ゾルピデム酒石酸塩
プリズバインド投与理由	生命を脅かす出血または止血困難な出血、およびCT画像の経過から出血の悪化が認められたため
出血部位	頭蓋内出血
出血の経緯	脳挫傷、急性硬膜外血腫
重症度	出血が持続し、血行動態安定はしている
プリズバインド投与方法	シリンジポンプを用いた静注(30分)

【入院までの経緯】

要介護1で施設に入居していたが、施設内玄関で転倒により受傷し、倒れているところを発見された。意識レベルはJCSI-1であった。受傷直後、当院とは別の医療機関に搬送されたが、プリズバインドが常備されていなかったため、当院へ搬送された。

【搬送時所見】

当院搬送時、頭痛を訴え、頭蓋骨に骨折線が認められたものの、意識はあり、GCSはE:4 V:5 M:6であった。

【プラザキサ服用判明の経緯】

当院搬送前の医療機関からの紹介状にプラザキサ服用の旨が記載されていた。

経過概要



本症例において副作用は認められなかった。

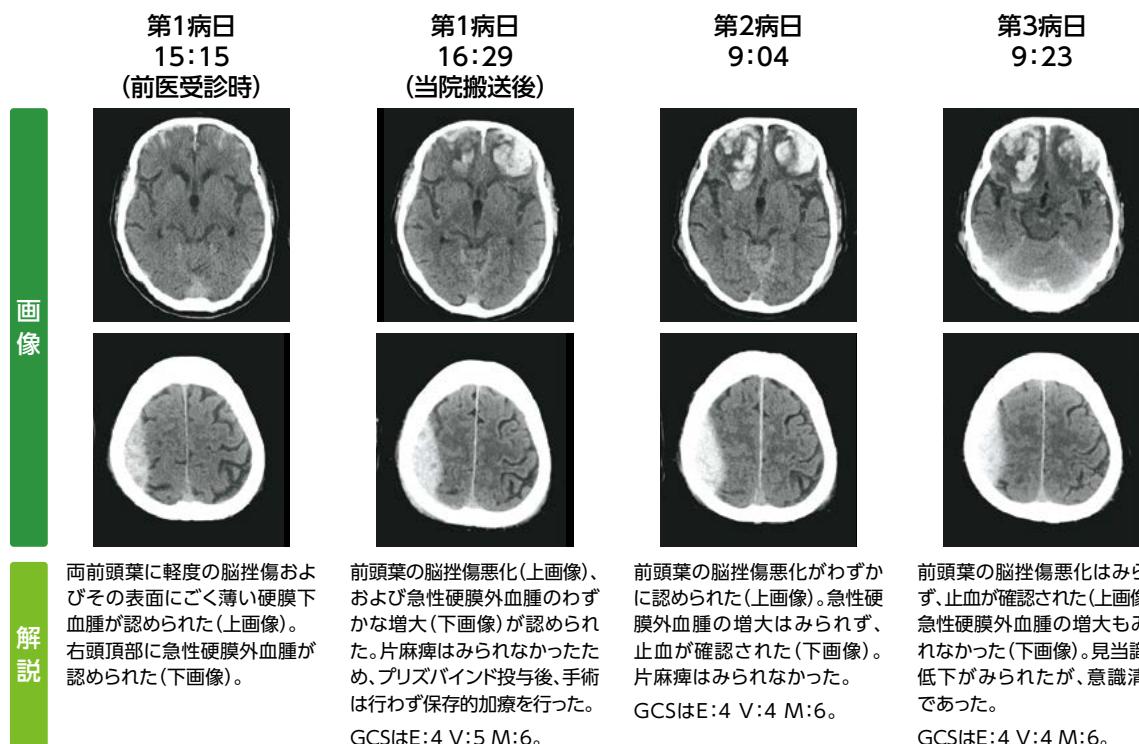
外傷に対してプリズバインドを投与した1例

検査所見の経過

	第1病日 16:20頃 (プリズバインド投与前)	第5病日	第8病日	第12病日	第19病日
aPTT(秒) ^{*1}	56.8	-	-	-	-
PT-INR	1.18	-	-	-	-
D-dimer(μg/mL) ^{*2}	50.7	-	-	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	14.1	13.5	14.4	13.9	15.4
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	25.2	24.2	32.2	46.0	46.8
尿素窒素(mg/dL)	9.3	16.0	10.7	12.3	14.1
CCr(mL/min) ^{*3}	79.55	75.88	107.22	93.06	61.65

*1:施設基準値は22.6～34.6、*2:施設基準値は0～1、*3:Cockcroft-Gault式による推算値

CT画像の経過



監修医師からのコメント

本症例は、プラザキサ服用中の転倒による頭部外傷患者さんに対して、プリズバインド投与後に保存的加療を行った1例である。頭部外傷などによる前頭葉の脳挫傷は、著しく悪化すると、精神機能や活動性が低下して寝たきりになるケースがある。また、急性硬膜外血腫は、著しく増大して症状が悪化すると、緊急手術が必要になることがある。本症例は、プラザキサ服用中に脳挫傷と急性硬膜外血腫の複数の出血点がみられたものの、プリズバインド投与によりこれら出血点の著しい悪化は認められず、片麻痺などもみられなかったため、手術を行うことなく保存的加療で対応することができた。その後、見当識の低下がみられたものの、意識清明であり、退院となった。DOAC服用中の頭部外傷などにより頭蓋内で複数の出血点が認められるケースでは、血腫増大や症状悪化に伴い、緊急手術を要する場合のみならず、侵襲的な処置を回避するためにも、従来の対症療法に加えて特異的中和剤も考慮する必要がある。

直接トロンビン阻害剤
处方箋医薬品^注プラザキサ[®]カプセル 75mg・110mg
Prazaxa[®] Capsules 75mg・110mg(ダビガトランエテキシラートメンタルホン酸塩製剤)
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
葉価収載	22300AMX00433000	22300AMX00434000
販売開始	2011年3月	2011年3月
国際誕生	2011年3月	2011年3月
	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 トランカゾール(経口剤)を投与中の患者[9.1.2、10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プラザキサカプセル 75mg	プラザキサカプセル 110mg
有効成分	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタ ンスルホン酸塩 86.48mg (ダビガトランエテキシラートと して75mg)	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタ ンスルホン酸塩 126.83mg (ダビガトランエテキシラートと して110mg)
添加剤	酒石酸、アラビアゴム末、ヒブ 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、 塩化カリウム、酸化チタン、食 用青色2号、ヒプロメロースを含有 する。	酒石酸、アラビアゴム末、ヒブ 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、 塩化カリウム、酸化チタン、食用 青色2号、ヒプロメロースを含有 する。

3.2 製剤の性状

販売名	プラザキサカプセル 75mg	プラザキサカプセル 110mg
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
内容物	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒
外 形	2号  R75	1号  R110
長さ	約18mm	約19mm
直径	約6mm	約7mm
重さ	約0.28g	約0.39g
識別コード	■ R75	■ R110

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を人工心臓置換術後の抗凝固療法には使用しないこと。
[15.1参照]

6. 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。

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]
7.2 以下のようないかだ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]

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。
[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。
[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、直ちに適切な処置を行なうこと。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 患者は出血しやすくなることを説明し、鼻出血、膿肉出血、皮下出血、尿路、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(ワルフルリン)中止時に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、トラフ時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増大する場合、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24時間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]

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すること。本剤を服用し忘れた場合、同日にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空きさせること。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。

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置換の施行時に本剤の抗凝固作用の中止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)の投与を必ず参考し、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]

8.13 本剤が食道に滞留した場合、食道潰瘍及び食道炎があらわれるおそれがあるので、以下の点を患者に指導すること。
[11.1.5参照]

・本剤を速やかに胃に到達させるため、十分量(2口1杯程度)の水とともに本剤を服用すること。
・食道疾患の症状(嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等)があらわれた場合には、担当医に相談すること。

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を有する患者
出血の危険性が増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.、2.2-6.8.1.8.2.8.5-8.7.8.9.8.10参照]
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。
[2.2.8.16.6.1参照]
9.5 妊婦
妊娠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ことと判断される場合にのみ投与すること。
動物実験(ラット)で胎兒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ト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]

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)

葉剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ・トランカゾール(経口剤)	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。 [2.6参照]	本剤による抗凝固作用が増強することがある。 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、ジビリダモール、チクロビジン塩酸塩、クロビドグレル硫酸塩等	これらの薬剤との併用ににより、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に注意すること。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、フランダ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 ジクロフェナカナトリウム等	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) ペラバミル塩酸塩 [7.1、16.7.5参照]	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、本剤と同時にペラバミル塩酸塩の併用を開始し、もしくは本剤服用中に新たにペラバ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。	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、シクロスボリン、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、グレカブリール水和物・ピブレンタスピル配合剤等 [7.1参照]	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇するため、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、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。	
P-糖蛋白誘導剤 リファンビシン、カルバマゼピン、セイヨウオタギリソウ(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。	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)

11.1.5 食道潰瘍(頻度不明)、食道炎(頻度不明)

[8.13参照]

11.1.6 急性腎障害(頻度不明)

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている。

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、しゃべり、胸水、咽喉絞扼感	喀血
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%)、心窓部不快感(1.6%)、嘔吐(1.3%)、消化管潰瘍(1.3%)	便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、歯槽下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸过多、口の錯覚	腹痛
肝胆道系障害		胆囊ポリープ、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		背筋痛、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-グルタミルトランプフェラーゼ増加、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、血中クレアチニ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 薬剤貯蔵時の注意

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、アルミピロー包装のまま、剤を行なうことが望ましい。

注)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。[20.参照]

14.1.3 カプセルを開けて服用しないよう指導すること。

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置換術後患者(術後3~7日以内にセウト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、出血性心臓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(ループラヌアンチコアグラン、抗カルジオリビン抗体、抗C2グリコプロテイノン抗体)のいずれも陽性で、血栓症の既往がある抗リノ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(リバーコキサノン)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、リバーコキサノン群では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

アルミピロー包装開封後は、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/アルミピロー(乾燥剤入り)]×4
560カプセル[14カプセル×2]PTP/アルミピロー(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/アルミピロー(乾燥剤入り)]×4
560カプセル[14カプセル×2]PTP/アルミピロー(乾燥剤入り)]×20

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)

●警告・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。

*2023年11月改訂(第3版)



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

貯 法	凍結を避けて2~8°Cで保存
有 効 期 間	48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

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	水酢酸 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. 効能又は効果に関する注意

- 5.1 本剤は、ダビガトランエ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D-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

妊娠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。

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があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

血液及びリンパ系障害	1%未満
神経系障害	血小板減少症
心臓障害	脳血管発作、頭痛
血管障害	心停止、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	深部静脈血栓症、低血圧
胃腸障害	肺塞栓症
皮膚及び皮下組織障害	下痢、びらん性胃炎
筋骨格系及び結合組織障害	発疹
一般・全身障害及び投与部位の状態	四肢痛
	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 同じ点滴ルートを介して、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1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

日本ベーリングーイングルハイム株式会社 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)