

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.2



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)が登場して以来、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、DOAC服用中における生命を脅かす出血また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または処置の施行時といった、出血リスクマネージメントに関する臨床的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)が発売されました。プリズバインドは、今日さまざまな診療科で導入されていますが、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、さまざまな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臨床データの集積が必要です。

そこで、プリズバインド投与症例集Vol.2では、プリズバインドの使用経験を有する先生方に、実際の投与例である「カテーテルアブレーション治療(以下、アブレーション)周術期の心タンポナーデ」について、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。本症例集で紹介させていただくアブレーション周術期の心タンポナーデは、市販直後調査においてプリズバインドの投与理由の約4割を占める「外的要因(外傷や侵襲的な手技)が示唆される出血」に該当します。本症例から得られた臨床データは、アブレーションを施行する循環器内科の先生方のみならず、緊急手術などの侵襲的な手技に携わる救急医学科や脳神経外科などの先生方におかれましても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。

目次

症例1 【アブレーション周術期(プラザキサ継続投与)の心タンポナーデ】	
プラザキサ服用患者さんに対するアブレーション施行後に発生した 心タンポナーデにおいて、プリズバインド投与により 心嚢ドレナージを安全に施行できた1例	1
症例2 【アブレーション周術期(プラザキサ休薬)の心タンポナーデ】	
アブレーション周術期のプラザキサ服用症例で、 心嚢ドレナージ施行が困難であった心タンポナーデにおいて、 プリズバインド投与によってドレナージを回避可能となった1例	3
症例3 【アブレーション周術期(プラザキサ休薬)の心タンポナーデ】	
プラザキサ服用患者さんに対するアブレーション施行中に発生した 心タンポナーデにおいて、プリズバインド投与により速やかな止血が得られた1例	5
プラザキサ Drug Information	7
プリズバインド Drug Information	9

本症例集をご覧いただく先生方へ

東京慈恵会医科大学 循環器内科 教授 山根 穎一

本症例集では、プラザキサ服用患者さんにおけるアブレーション周術期の心タンポナーデに対してプリズバインドを投与した3例を取り上げました。

わが国では、高齢化社会の到来に伴い心房細動患者さんが増加し、その治療法の一つとしてアブレーションも急速に普及しています。アブレーション周術期には、抗凝固薬によって出血リスクや血栓リスクに応じた適切な抗凝固療法が実施されますが、従来、出血リスクを考慮してアブレーション施行当日は休薬するのが一般的でした。このような中、RE-CIRCUIT試験の結果を踏まえた「心房細動のカテーテルおよび外科的アブレーションに関するコンセンサスステートメント」*において、プラザキサ継続投与下でのアブレーション施行が推奨されたことから、近年、アブレーション施行当日はプラザキサを継続投与するケースが増加しています。この実臨床の状況を踏まえ、本症例集では、アブレーション施行当日にプラザキサを休薬した症例に加え、継続投与した症例も紹介しています。また、アブレーション周術期に万が一出血性合併症を発現した際も、プリズバインド投与により抗凝固作用に伴う出血リスクを軽減し、迅速かつ適切に対応できた臨床データは、心房細動患者さんを診療する多くの循環器内科の先生方にとって有用な知見であると考えます。

本症例集をアブレーション周術期の適切な抗凝固療法の選択にお役立ていただければ幸いです。

* : Calkins H, et al. Europace 2018; 20: 157-208.

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)

専門監修：山根 穎一 先生(東京慈恵会医科大学 循環器内科 教授)

監修：井上 耕一 先生(国立病院機構大阪医療センター 循環器内科 不整脈センター長)

花木 裕一 先生(筑波大学附属病院 循環器内科 病院講師)

山内 康照 先生(横浜市立みなと赤十字病院 循環器内科 部長)

(五十音順)

症例1：プラザキサ服用患者さんに対するアブレーション施行後に発生心嚢ドレナージを安全に施行できた1例

患者背景(アブレーション施行時)

年齢(歳)	52
性別	男
身長(cm)	167
体重(kg)	80.2
プラザキサ服用量	150mg×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	7時間25分
収縮期血圧(mmHg)	113
拡張期血圧(mmHg)	63
脈拍数(bpm)	71
CCr(mL/min)	-

既往歴	発作性心房細動、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心不全、一過性脳虚血、陳旧性心筋梗塞、WPW症候群
内服薬 (プリズバインド投与前に服用していたもの)	リナグリップチン、グリメピリド、ピタバスタチンカルシウム、フロセミド、テルミサルタン、ビソプロロール フマル酸塩、ランソプラゾール、フレカイニド酢酸塩
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が認められたため
出血部位	心膜内出血
出血の経緯	アブレーション周術期の心タンポナーデ
重症度	出血が持続しているか不明で、血行動態不安定である
プリズバインド投与方法	急速静注(2分)

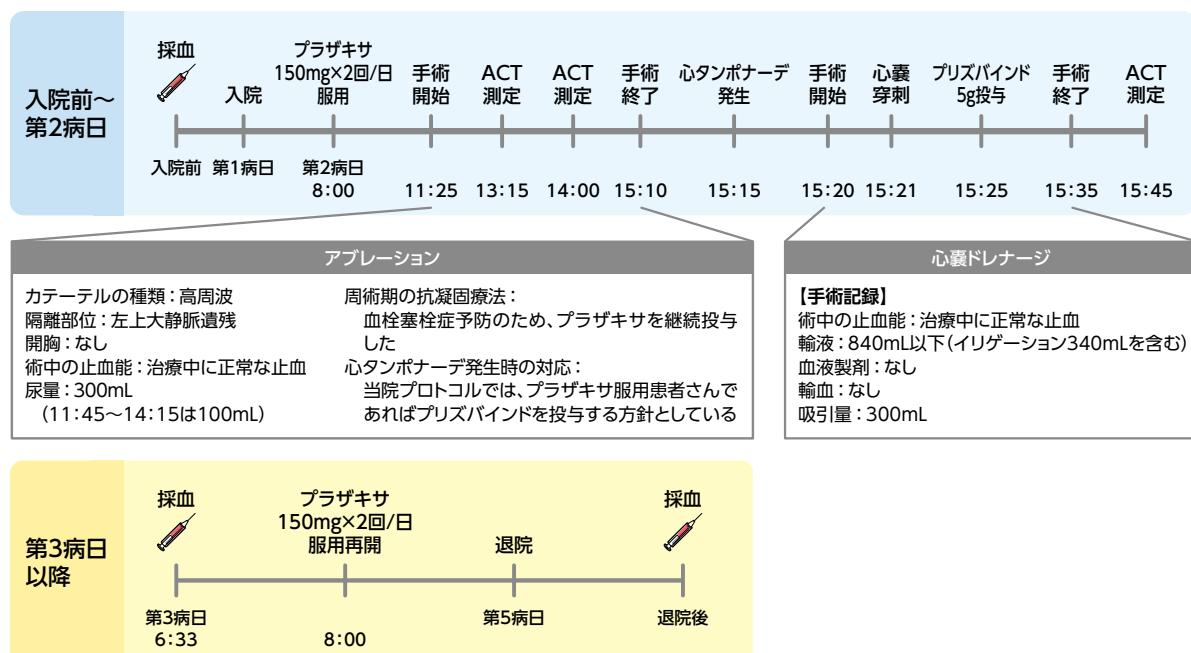
【入院時所見】

本症例は、過去に3回カテーテルアブレーション治療(以下、アブレーション)が施行されていた。初回は今回のアブレーションの6年前に施行され、肺静脈隔離術と副伝導路離断術が実施された。5年前に2回目、2年前に3回目のアブレーションが施行された。しかし、その後も薬物治療抵抗性の不整脈がみられ、約半年前にホルター心電図検査により心房細動の再発が確認された。今回、患者さんの希望により4回目のアブレーションを施行することとなった。なお、4年前にペースメーカーの植込み術が施行されている。

【プリズバインド投与までの経緯】

アブレーション施行後に心タンポナーデが発生したため、心嚢ドレナージ施行を決定した。また、心タンポナーデ悪化のリスクをさらに低下させるため、心嚢ドレナージ施行中にプリズバインドを投与した。

経過概要



本症例において副作用は認められなかった。

薬剤の使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参考ください。

した心タンポナーデにおいて、プリズバインド投与により

検査所見の経過

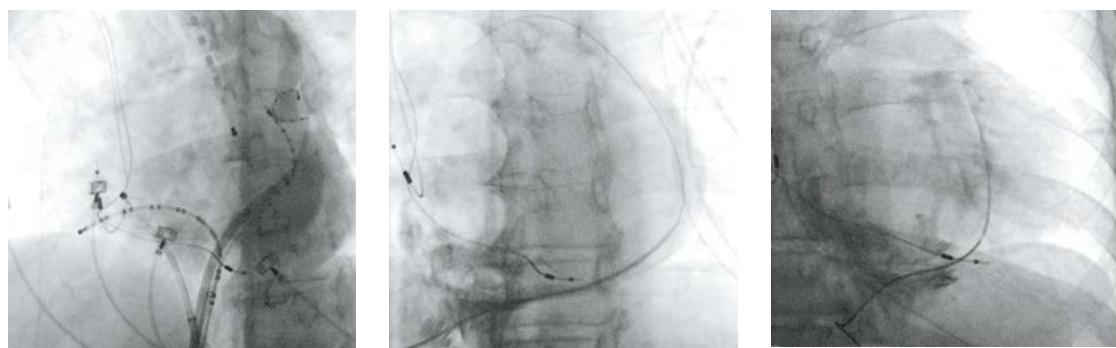
	入院前	第2病日*			第3病日* 6:33	退院後
		13:15 (プリズバインド 投与前)	14:00 (プリズバインド 投与前)	15:45 (プリズバインド 投与後)		
aPTT(秒)*1	49.5	-	-	-	-	51
PT*2	15.4	-	-	-	-	15.1
PT-INR	1.34	-	-	-	-	1.24
ACT(秒)	-	416	403	124	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	13.7	-	-	-	12.4	13.2
血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)	44.4	-	-	-	30.8	33.7
尿素窒素(mg/dL)	22.0	-	-	-	24.2	16.8
CCr(mL/min)*3	115.32	-	-	-	97.05	116.69

※1：施設基準値は25～35、※2：施設基準値は10.5～13.5、※3：Cockcroft-Gault式による推算値

※：本症例は、血栓塞栓症予防を目的としてアブレーション周術期もプラザキサによる抗凝固療法を継続していたため、周術期にaPTT、PT、PT-INRは測定しなかった。

画像所見*

画像



解説

左上大静脈遺残があり、冠静脈洞の拡大が認められた。

心囊穿刺のため、心外膜腔内にカテーテルを留置した。

心囊ドレナージ用のチューブを挿入した。

*: 本症例は、緊急的心囊ドレナージ施行であったため、心囊液貯留などの臨床的アウトカムを示す心エコー画像は得られなかった。

監修医師からのコメント

本症例は、アブレーションが施行されたプラザキサ服用患者さんにおける心タンポナーデに対してプリズバインドを投与した1例である。2017年3月に報告されたRE-CIRCUIT試験の結果を受け、血栓塞栓症予防を目的として、アブレーション周術期もプラザキサによる抗凝固療法を継続するケースが増加しつつある。一方、アブレーション周術期の抗凝固療法における出血性合併症のリスクはゼロではなく、特に心タンポナーデ発生時には、心囊ドレナージのみならず、開胸などの侵襲的な処置を要することもある。本症例では、アブレーション施行後に心タンポナーデが発生したが、心囊ドレナージ施行に加えてプリズバインドを投与したところ、心タンポナーデは悪化することなく、止血が認められ、開胸を回避することができた。アブレーション周術期の抗凝固療法として、心タンポナーデなどの出血性合併症に迅速に対応するためにも、各薬剤毎の中和剤の使用方法、特徴を理解しておくことが大切である。

症例2：アブレーション周術期のプラザキサ服用症例で、心嚢ドレナージ プリズバインド投与によってドレナージを回避可能となった1例

患者背景(入院時)

年齢(歳)	71
性別	女
身長(cm)	148.2
体重(kg)	55.2
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第2病日11:10頃
収縮期血圧(mmHg)	145
拡張期血圧(mmHg)	75
脈拍数(bpm)	73
CCr(mL/min)	40.88

既往歴	発作性心房細動、高血圧、脂質異常症
内服薬 (プリズバインド投与前に服用していたもの)	アムロジピン、ロスバスタチンカルシウム、ランソプラゾール、ベプリジル塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩、ビソプロロールフルマ酸塩、カルベジロール
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であり、腎機能低下によりダビガトラン抗凝固作用の残存が懸念されたため
出血部位	心膜内出血
出血の経緯	アブレーション周術期の心タンポナーデ
重症度	出血が持続し、血行動態不安定である
プリズバインド投与方法	急速静注(約5~10分)

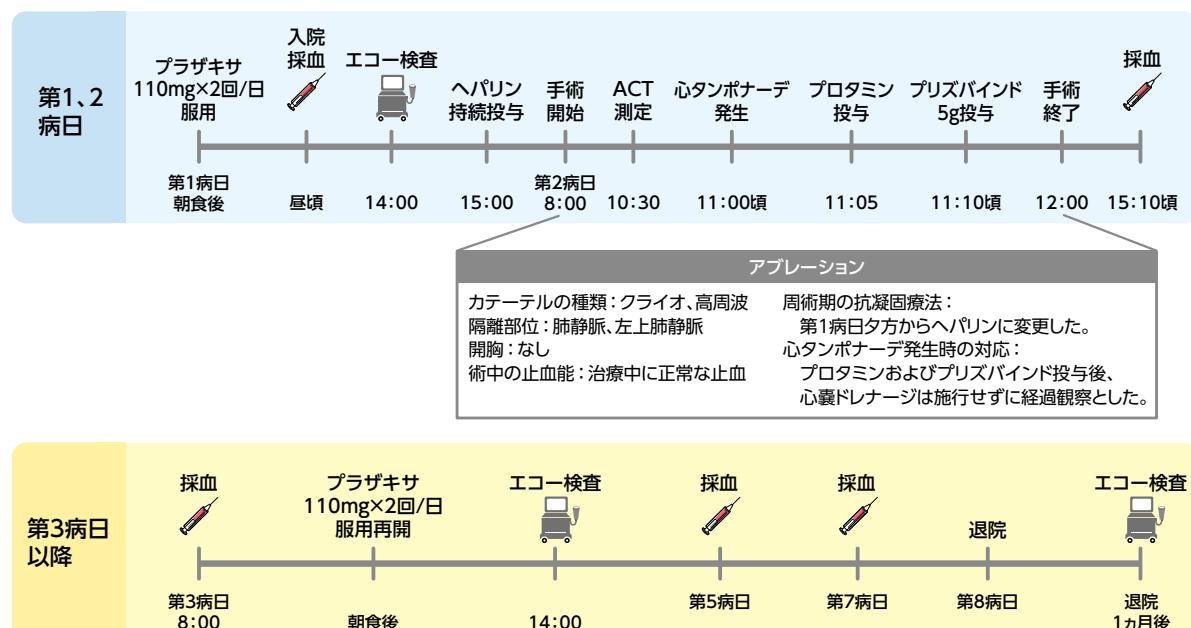
【入院時所見】

本症例は、薬物治療抵抗性の発作性心房細動に対する初回のカテーテルアブレーション治療(以下、アブレーション)施行のため入院した。複数の抗不整脈薬の服用により洞調律が維持できる状態であり、動悸の症状がみられた。

【プリズバインド投与までの経緯】

当初はクライオアブレーションにて肺静脈隔離術を実施していたが、左上肺静脈電位残存の焼灼のため高周波アブレーションに切り替えたところ血圧低下がみられた。心タンポナーデを疑い、経胸壁心エコー検査を実施したところ、入院時にはみられなかった心嚢液貯留が認められた。心嚢ドレナージを試みたが、肝損傷のリスクなどがあり穿刺は困難であった。そこで、心嚢ドレナージに伴う出血リスクを考慮して、まずプロタミンを投与しヘパリンの作用を中和した。また、プラザキサ服用から24時間以上経過していたが、腎機能低下によるダビガトラン抗凝固作用の残存の可能性を考慮して、プリズバインドも投与した。

経過概要



本症例において副作用は認められなかった。

CCr: クレアチニクリアランス、ACT: 活性化凝固時間、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

薬剤の使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参考ください。

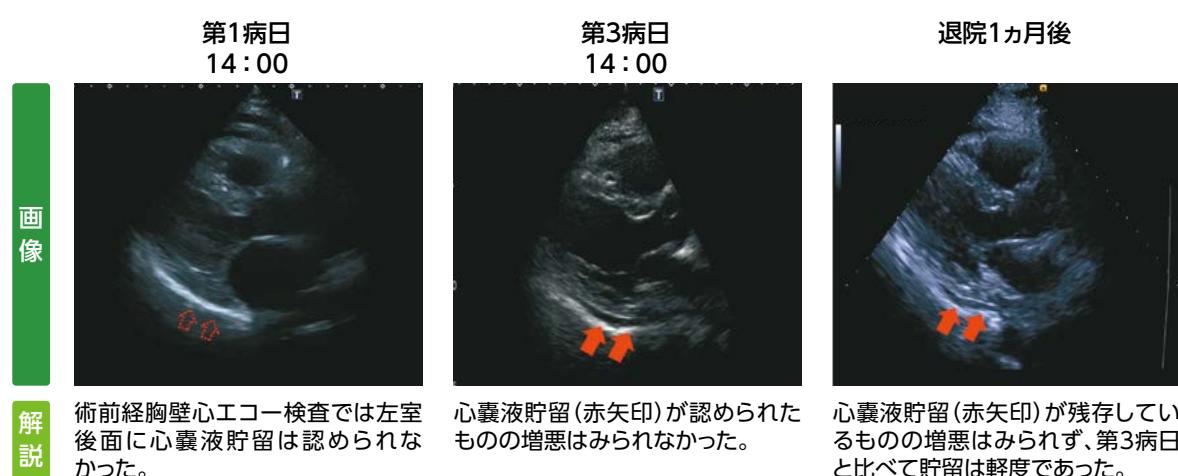
施行が困難であった心タンポナーデにおいて、

検査所見の経過

	第1病日 (入院時)	第2病日		第3病日 8:00	第5病日	第7病日
		10:30 (プリズバインド 投与前)	15:10頃 (プリズバインド 投与4時間後)			
aPTT(秒) ^{*1}	36.8	-	34.9	29.3	34.0	33.7
PT-INR	1.16	-	1.18	1.11	1.13	1.13
D-dimer(μg/mL) ^{*2}	0.5	-	0.5	0.7	0.8	0.9
ACT(秒)	-	364	-	-	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	13.2	-	11.3	11.0	11.7	11.7
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	29.4	-	21.3	21.6	22.3	23.6
尿素窒素(mg/dL)	16.2	-	19.0	15.4	18.8	17.9
CCr(mL/min) ^{*3}	40.88	-	56.92	57.65	48.35	47.84

※1:施設基準値は24~39、※2:施設基準値は0.0~1.0、※3:Cockcroft-Gault式による推算値

経胸壁心エコー画像



監修医師からのコメント

本症例は、アブレーションが施行されたプラザキサ服用患者さんにおける心囊ドレナージ施行が困難であった心タンポナーデに対してプリズバインドを投与した1例である。アブレーション周術期の心タンポナーデへの対応の一つとして、心囊ドレナージが挙げられるが、穿刺による肝損傷や心臓穿孔に伴う出血リスクがあり、発見が遅れるとショック状態に至るケースもある。また、動脈性の出血の場合、開胸することも少なくない。本症例では、アブレーション施行中に心タンポナーデが発生したものの、穿刺による肝損傷のリスクなどがあったため心囊ドレナージ施行が困難であった。そこで、心囊ドレナージに伴う出血リスクを考慮してプリズバインドを投与したところ、心タンポナーデの悪化は認められなかつたため、心囊ドレナージを施行することなく経過観察で対応することができた。退院後の経過は良好で、心タンポナーデの悪化は認められなかつた。アブレーション周術期における心タンポナーデに対する心囊ドレナージのリスクを考慮すると、周術期の抗凝固療法として、抗凝固作用を迅速に中和できることを念頭に置いて治療に臨む必要がある。

症例3：プラザキサ服用患者さんに対するアブレーション施行中に発生速やかな止血が得られた1例

患者背景(入院時)

年齢(歳)	85
性別	男
身長(cm)	165
体重(kg)	55
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	19時間35分
収縮期血圧(mmHg)	98
拡張期血圧(mmHg)	52
脈拍数(bpm)	61
CCr(mL/min)	50.62

既往歴	発作性心房細動、胃癌、膀胱癌、胆石症
内服薬 (プリズバインド投与前に服用していたもの)	ビソプロロールフルマドカル酸塩、水酸化マグネシウム、ピルシカイニド塩酸塩水和物、エソメプラゾールマグネシウム水和物
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が認められたため
出血部位	心膜内出血
出血の経緯	アブレーション周術期の心タンポナーデ
重症度	出血が持続し、血行動態不安定である
プリズバインド投与方法	急速静注

【入院時所見】

本症例は、薬物治療抵抗性の発作性心房細動に対する初回のカテーテルアブレーション治療(以下、アブレーション)施行のため入院した。主な症状として動悸がみられた。

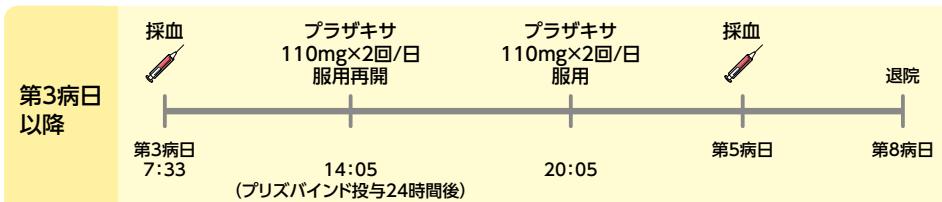
【プリズバインド投与までの経緯】

左肺静脈を通電中に血圧が低下し、心タンポナーデとなっていることが確認された。心嚢穿刺前にプロタミン投与でヘパリンの作用を中和した。その後600mLドレナージした時点でも血性排液のペースは低下せず、凝固能マーカーのうちACTも延長しており抗凝固作用の残存が疑われた。プラザキサ服用中であったため、プリズバインド投与とプロタミン追加投与を行った。

経過概要



アブレーション	
カテーテルの種類: 高周波	周術期の抗凝固療法:
隔壁部位: 左肺静脈の途中まで	第1病日の夕方までプラザキサを継続投与し、第2病日の朝・夕方は休薬した。プリズバインド投与24時間後の第3病日の14:05からプラザキサを再開した。
開胸: なし	心タンポナーデ発生時の対応:
血性排液量:	プロタミン投与後に心嚢穿刺を実施し、追加でプロタミンおよびプリズバインドを投与した。
700mL(プリズバインド投与前は600mL、投与後は100mL)	
輸血: 赤血球液4単位、新鮮凍結血漿2単位	
プリズバインド投与後の止血能: 治療中に正常な止血	



本症例において副作用は認められなかった。

薬剤の使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

した心タンポナーデにおいて、プリズバインド投与により

検査所見の経過

	第1病日 10:18	第2病日				第3病日 7:33	第5病日
		13:25	14:02 (プロタミン初回 投与後、プリズバイ ンド投与前)	14:20 (プリズバインド 投与、プロタミン 追加投与後)	帰室時		
aPTT(秒) ^{*1}	40.4	-	≥212	-	25.9	-	30.7
PT-INR	-	-	-	-	1.0	-	1.0
ACT(秒)	-	357	194	94	-	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	13.8	-	-	-	10.6	13.1	-
血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)	14.3	-	11.8	-	-	10.8	-
尿素窒素(mg/dL)	13.3	-	12.9	-	-	10.3	-
CCr(mL/min) ^{*2}	50.62	-	55.28	-	56.78	-	-

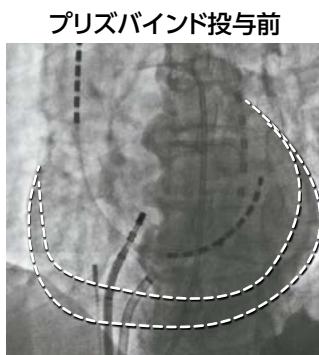
※1:施設基準値は24.5~33.5、※2:Cockcroft-Gault式による推算値

アブレーション施行中は30分毎にACTを測定し、300~350秒程度に維持*。

*参照:日本循環器学会ほか.カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン 2012.

画像所見

画像



プリズバインド投与前

解説

心窩部より心嚢穿刺を施行した。心嚢腔へ造影剤10mLを注入して、カテーテルの先端が挿入されていることを確認するとともに、心嚢液を可視化した。大量の心嚢液が横隔膜側にあることが確認された(点線)。また、心嚢が球形であることから、心嚢腔内の圧が高いと推測された。



プリズバインド投与後

プリズバインド投与後は血性排液の一部血栓化を認めるようになった。ドレナージ後、心嚢液貯留が消失し、再出現は認められなかった。

監修医師からのコメント

本症例は、プラザキサ服用患者さんに対するアブレーション施行中に発生した心タンポナーデの症例であり、プリズバインド投与によって速やかな止血が得られた。抗凝固療法中のアブレーション周術期に心タンポナーデが発生した際は、抗凝固作用の残存によって止血に難渋することが懸念される。本症例では、プロタミン投与後に心嚢穿刺を施行したにもかかわらず、600mLドレナージした後も出血の持続とACTの延長が認められた。プラザキサ服用中であったため、プリズバインドを投与し、プロタミンも追加投与した。プリズバインド投与後は、ACTの延長が速やかに改善し、その後は難渋することなく100mLドレナージした後に止血が確認された。なお、本症例においては、緊急時の混乱もありプラザキサ服用中であることが失念されていた。アブレーション施行予定の心房細動患者さんにおいては、心タンポナーデをはじめとする万が一の出血性合併症に迅速に対応するためにも、患者さんの抗凝固療法の情報およびプラザキサには特異的中和剤プリズバインドが存在するという認識をスタッフ間で共有する必要がある。また、プラザキサ服用中に出血性合併症が発現した際は、aPTTが延長していないとも、ダビガトランの抗凝固作用の残存は否定できないため、速やかにプリズバインドを投与することが重要であると考えられる。

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トスルホン酸塩製剤)
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
葉価収載	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 イトロナゾール(経口剤)を投与中の患者[9.1.2、10.1参照]

3. 組成・性状

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、ヒプロメロース、ジメチルポリシリコン、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、ヒプロメロース、ジメチルポリシリコン、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]

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向けた注意」の項に掲載さ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尿尿などの出血の徵候に注意すること。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(ワルフルイン)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2日前以上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をすること。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のある患者

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.、2.2-2.6、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 過透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、8.2、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) ・イトロナゾール(経口剤) [2.6参照]	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増強することがあるので、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。

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、フンドラ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、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) クラリソスマイン	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、そろ痒、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		血中ピリルビン増加、便潜血陽性、γ-グルタミ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入、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(ループラスアンチコアグラン、抗カルジオリビン抗体、抗C2グリコプロテインI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(リバーロキサン)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

日本ベーリングインターナショナル株式会社 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を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
葉 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・削形	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。

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

1%未満
血液及びリンパ系障害
神経系障害
心臓障害
血管障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害
胃腸障害
皮膚及び皮下組織障害
筋骨格系及び結合組織障害
一般・全身障害及び投与部位の状態

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)