

プラザキサ 適正使用ポケットガイド



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]

Boehringer
Ingelheim

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower
文献請求先及び問い合わせ先: DIセンター

0120-189-779 (受付時間 9:00~18:00 土・日・祝日・弊社休業日を除く)

プラザキサの効能又は効果

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

プラザキサの効能又は効果に関連する注意

5. 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。
[15.1 参照]

プラザキサの用法及び用量

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。

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

R75

R75



夕

75mgカプセル **2**カプセル

R75

R75

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

R110



夕

110mgカプセル **1**カプセル

R110

※服用時にカプセルを開けて服用しないよう指導してください。



プラザキサの用法及び用量に関連する注意

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[8.2参照]
- ・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]

■クレアチンクリアランス(CCr)の推算

Cockcroft-Gaultの計算式

$$\text{男性 CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{SCr (mg/dL)}}$$

$$\text{女性 CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{SCr (mg/dL)}} \times 0.85$$

SCr：血清クレアチニン

※CCr30mL/min未満の患者への投与は**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

■110mg1日2回投与の考慮が必要な併用注意の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	プログラフ [®] など
シクロスポリン	サンディミュン [®] ネオラル [®] 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・ ビブレンタスビル配合剤	マヴィレット [®] 配合錠

※：電子添文記載例

プラザキサの重要な基本的注意

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]

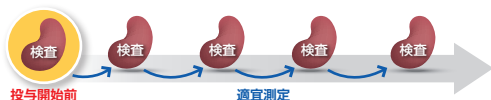
■出血の危険性を考慮する患者の状態

腎機能、高齢者、消化管出血の既往等

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]

■腎機能検査の実施

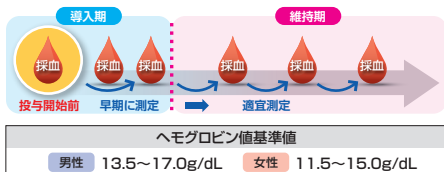
腎障害患者では、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、腎機能検査を実施してください。



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]

■ヘモグロビン値測定

ヘモグロビン値が、プラザキサ投与開始前に比べ、1 g/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。



臨床検査法提要改訂第35版

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]

■鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血を認めた場合は、直ちに医師に連絡するよう指導

● プラザキサの重要な基本的注意

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。[9.1.2参照]

■ 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

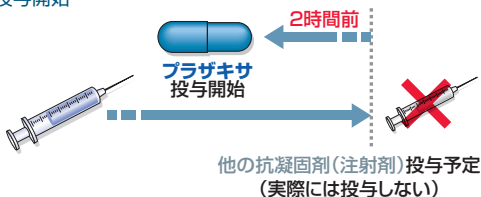
プラザキサ最終投与から12時間後に他の抗凝固剤（注射剤）の投与を開始



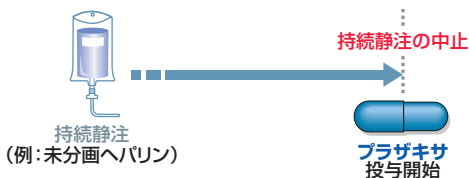
8.6 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤（注射剤）の次回投与予定時間の2時間前から、あるいは持続静注（例えば、未分画ヘパリン）中止時に本剤を投与すること。[9.1.2参照]

■ 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

他の抗凝固剤（注射剤）次回投与予定の2時間前にプラザキサ投与開始



持続静注中止時にプラザキサ投与開始

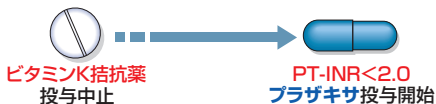


8.7 ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗薬を投与中止し、PT-INRが2.0未満になれば投与可能である。[9.1.2参照]

■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

PT-INR2.0未満: 当日にプラザキサ投与を開始

PT-INR2.0以上: PT-INR2.0未満を確認後、プラザキサ投与を開始



■プラザキサ→ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)への変更時の注意事項

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-INR 1.6以上) 後、速やかにプラザキサの投与を中止する。
- ・切り替え期間中は、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。

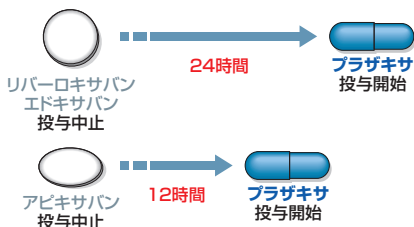


プラザキサの重要な基本的注意

<参考> プラザキサと第Xa因子阻害剤との変更

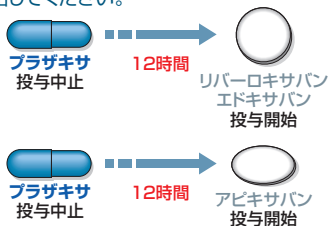
■第Xa因子阻害剤(経口剤：リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバン)→プラザキサへの変更時の注意事項

- ・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因子阻害剤から本剤に変更する場合は、服薬中の薬剤を中止し、次回の本剤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。



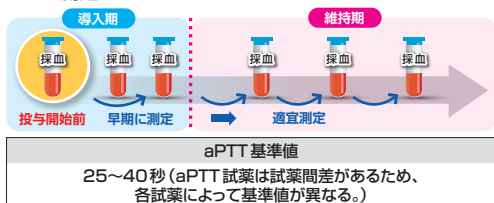
■プラザキサ→第Xa因子阻害剤(経口剤：リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバン)への変更時の注意事項

- ・プラザキサ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、第Xa因子阻害剤の用量を決定してください。
- ・本剤から第Xa因子阻害剤に変更する場合は、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定される時間に抗凝固剤の投与を開始してください。



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]

■aPTT測定



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]

■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

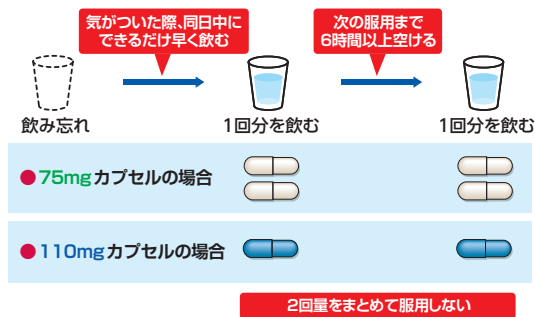
プラザキサの重要な基本的注意

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。

■プラザキサを服用し忘れた場合の注意事項

- ・患者の判断で服用を中止しないよう指導してください。

飲み忘れたときは



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）の電子添文を必ず参照し、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]

*イダルシズマブ（商品名：プリズバインド静注液2.5g）の「効能又は効果」「用法及び用量」についてはP11をご参照ください。

イダルシズマブ(商品名:プリズバインド静注液2.5g)

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。



プラザキサの特定の背景を有する患者に関する注意

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 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 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]

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]

■ブラザキサ投与中の出血時の対応(緊急に止血が必要な場合)

必ず実施すること	状況に応じて考慮すること
<ul style="list-style-type: none">・内服中止・機械的圧迫、外科的止血処置(止血できた場合でも、再出血予防のために処置を行う)・輸液等で循環血液量や血圧を確保し、利尿処置を行う・「脳内出血」や「クモ膜下出血」の場合は、十分な降圧を行う	<ul style="list-style-type: none">・新鮮凍結血漿^{注1)}、第Ⅸ因子複合体^{注1,2,3)}の投与(含まれる第Ⅱ因子によって止血機能を改善させる観点から)、遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤^{注1,2)}の投与(止血機能全般を改善させる観点から)・胃洗浄^{注1)}や活性炭の経口投与^{注1)}(内服後2時間以内の場合)・血液透析^{注1)}・輸血・イダルシズマブ(商品名:プリズバインド 静注液 2.5g)の投与

※ブラザキサの休業・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、休業・投与中止の際には他の抗凝固剤(ヘパリン等)への置換の可否を検討してください。

注1) 臨床データは十分でない。

注2) 保険適応外

注3) 第Ⅸ因子複合体は凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子を含む。

van Ryn J et al: Thromb Haemost 103: 1116-1127, 2010より改変

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。
[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。



プラザキサの相互作用

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)

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) [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)

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。また、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
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、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。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。

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 [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日間に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、グレカプレビル水和物・ピブ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ため、併用時には患者の状態を十分に観察するなど注意すること。
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。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。
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。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。

プラザキサ処方時のチェックリスト

プラザキサを処方される際は、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重にご判断ください。その後、下記のSTEP1～3の項目をご確認いただいたうえで、用法及び用量を守ってご処方ください。

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)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
 - ☐ 血小板凝集抑制作用を有する薬剤
〔アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール、チクロピジン、ジピリダモール等〕
 - ☐ 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

※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。