

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.3**

 **ダビガラン特異的中和剤** 薬価基準収載
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**

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.3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「転倒に伴う頭部外傷による頭蓋内出血」、「くも膜下出血および脳動脈瘤頸部クリッピング術前」、「脳梗塞超急性期に対するrt-PA静注療法前」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」に該当します。本症例から得られた臨床データは、脳神経外科および脳神経内科の先生方のみならず、カテーテルアブレーション治療や緊急手術などの侵襲的な手技に携わる循環器内科や救急医学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。

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.3

目次

症例1 【転倒に伴う頭部外傷による頭蓋内出血】 プラザキサ服用高齢患者さんの転倒に伴う 頭蓋内出血に対してプリズバインドを投与し、 急性期の開頭処置を回避できた1例	1
症例2 【くも膜下出血および脳動脈瘤頸部クリッピング術前】 プラザキサ服用中にくも膜下出血を発症し、 脳動脈瘤頸部クリッピング術施行前に プリズバインドを投与した1例	3
症例3 【脳梗塞超急性期に対するrt-PA静注療法前】 プラザキサ服用中の脳梗塞超急性期患者さんに対して、 rt-PA静注療法前に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：大屋 祐一郎 先生[公立学校共済組合 九州中央病院 脳血管内科
(現：九州大学大学院 医学研究院 病態機能内科学)]

刈 部 博 先生[仙台市立病院 脳神経外科 部長]

福田 健志 先生[岩手県立二戸病院 脳神経外科 科長]

(五十音順)

症例1：プラザキサ服用高齢患者さんの転倒に伴う頭蓋内出血に対して

患者背景(搬送時)

年齢(歳)	78	既往歴	発作性心房細動、高血圧、脂質異常症、前立腺肥大症、神経因性膀胱
性別	男	内服薬 (プリズバインド投与前に服用していたもの)	フルバスタチンナトリウム、アロプリノール、イルベサルタン、アゼルニジピン、ビソプロロールフマル酸塩、フレカイニド酢酸塩、ジスチグミン臭化物、ナフトピジル、プラノプロフェン
身長(cm)	170	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、かつさらなる血腫増大が予後不良につながると判断されたため
体重(kg)	65	出血部位	頭蓋内出血
プラザキサ服用量	110mg×2回/日	出血の経緯	脳挫傷、急性硬膜下血腫
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21:00	重症度	出血が持続しているか不明であり、血行動態安定している
収縮期血圧(mmHg)	146	プリズバインド投与方法	点滴静注(約30分)
拡張期血圧(mmHg)	95		
脈拍数(bpm)	98		
CCr(mL/min)	61.51		

【入院までの経緯】

ショッピングモールで買い物中に突然後方へ転倒し、その後数分間の意識消失が出現した。意識レベルはJCSI-2であった。受傷30分後に救急車で当院へ救急搬送された。

【搬送時所見】

GCSはE:4 V:5 M:6、運動麻痺などの神経脱着症状は認められなかった。頭部外表に明らかな外傷痕はみられなかった。心電図により心房細動が認められた。

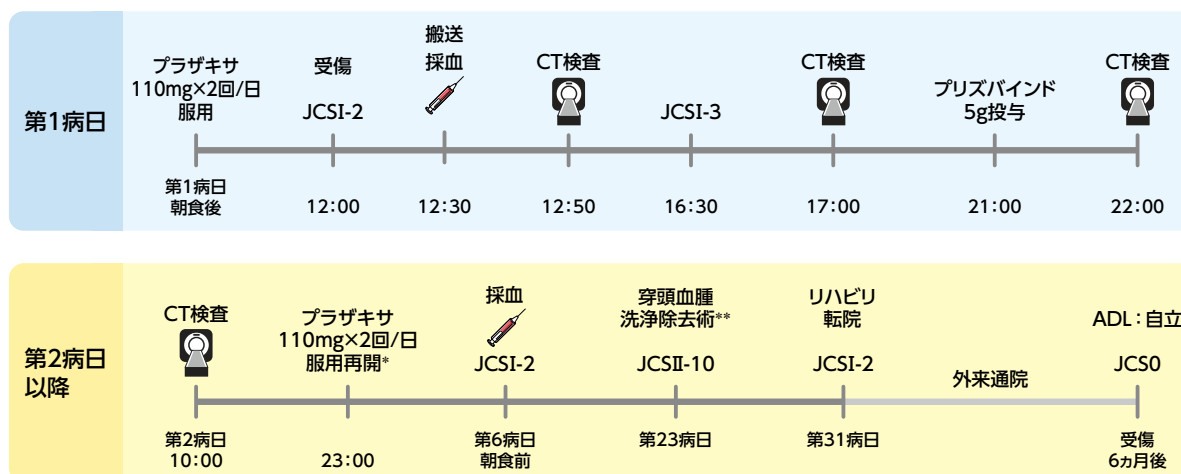
【プラザキサ服用判明の経緯】

搬送時、患者さんは意識消失していたが、搬送後に所持品のかばんの中にお薬手帳があるのを患者さんのご家族が発見し判明した。

【プリズバインド投与までの経緯】

当時は、当院にプリズバインドの在庫がなかったため、在庫がある他施設に緊急調達を要請した。悪天候などによりプリズバインドの調達に時間を要したため、プラザキサ服用判明からプリズバインド投与までに約8時間30分かかった。

経過概要



*:患者さんの年齢および運動機能などを考慮して可能な限り早期に離床させたかったため、比較的早期にプラザキサを再開させた。

**：傾眠傾向があり、CTにより慢性硬膜下血腫が認められたため施行した。安定期であり、かつ比較的侵襲性の低い処置であったため、プラザキサによる抗凝固療法は継続した。術後は傾眠傾向が改善され、転帰は良好であった。

本症例において副作用は認められなかった。

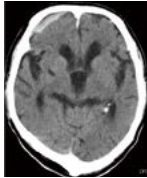

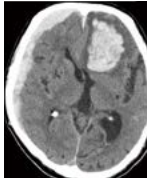
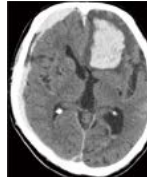
プリズバインドを投与し、急性期の開頭処置を回避できた1例

検査所見の経過

	第1病日 12:30(搬送時)	第6病日 朝食前(プラザキサ再開後)
aPTT(秒) ^{※1}	45.6	35.5
PT(%)	48	76
PT-INR	1.5	1.2
ヘモグロビン(g/dL)	13.3	14.2
血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)	15.7	12.2
尿素窒素(mg/dL)	20	23
CCr(mL/min) ^{※2}	61.51	74.63

※1: 施設基準値は22.0~38.0、※2: Cockcroft-Gault式による推算値

CT画像の経過

	第1病日 12:50	第1病日 17:00 (プリズバインド投与4時間前)	第1病日 22:00 (プリズバインド投与1時間後)	第2病日 10:00
画像				
解説	右急性硬膜下血腫が認められた(上画像)。左後頭骨骨折が認められた(下画像)。	右急性硬膜下血腫の増大と左前頭葉に脳内血腫が認められた。	第1病日17:00と比べて、左前頭葉血腫と右硬膜下血腫の増大が認められたが、プリズバインド投与前に増大したものと考えられた。	明らかな血腫の増大、新たな血腫の出現は認められず、止血されたと判断した。
臨床的アウトカム		徐々に発語量が減少し、指示動作にも応じることができなくなり(JCSI-3)、全失語を呈した。	意識障害の進行や麻痺は認められなかった。	意識障害の進行や麻痺は認められなかったため、急性期ではあったものの、開頭処置などを行わずに、保存的加療を継続する方針とした。

三善健矢, ほか. 新薬と臨床 2017; 66: 1561-1566.

監修医師からのコメント

本症例は、プラザキサ服用中の高齢患者さんにおける転倒に伴う頭蓋内出血に対してプリズバインドを投与した結果、急性期の開頭処置を回避できた1例である。転倒などによる頭部外傷は経過の予測が困難であり、急性期に血腫が増大して、意識障害や麻痺などにより予後不良となるケースも少なくない。特に、抗凝固療法中の頭部外傷では、血腫増大により開頭などの侵襲度の高い処置が必要となるが、抗凝固作用の残存により術中の止血に難渋することがある。本症例では、プラザキサ服用中の転倒に伴う頭部外傷により、受傷数時間後に全失語などの意識障害およびCTにて血腫増大が認められた。さらなる血腫増大は予後不良につながると判断し、プリズバインドを投与した。投与後は血腫増大および新たな血腫の出現、意識障害の進行、麻痺などはみられず、急性期に開頭などの処置を行うことなく保存的加療で対応することができた。安定期であった第23病日に傾眠傾向を伴う慢性硬膜下血腫に対して穿頭血腫洗浄除去術が行われたものの、転帰は良好であり、第31病日にリハビリ転院した。受傷6ヵ月後時点において、意識清明でADLは自立しており、外来通院中である。転倒しやすい高齢の心房細動患者さんにおける抗凝固療法として、抗凝固作用を迅速に中和できることが望ましい。

症例2：プラザキサ服用中にくも膜下出血を発症し、脳動脈瘤頸部

患者背景(搬送時)

年齢(歳)	78	既往歴	高血圧、糖尿病、一過性脳虚血発作、 発作性心房細動
性別	女	内服薬 (プリズバインド投与前に 服用していたもの)	インスリン アスパルト
身長(cm)	147	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 前のため
体重(kg)	33.3	出血部位	頭蓋内出血
プラザキサ服用量	110mg×2回/日	出血の経緯	くも膜下出血
プラザキサ服用から プリズバインド投与までの 時間	11時間45分	重症度	出血が持続しているか不明であり、 血行動態安定している
収縮期血圧(mmHg)	174	プリズバインド投与方法	点滴静注(30分)
拡張期血圧(mmHg)	119		
脈拍数(bpm)	93		
CCr(mL/min)	30.09		

【入院までの経緯】

夕食の準備中に突然頭痛がみられ、嘔吐を繰り返した後、当院に搬送された。

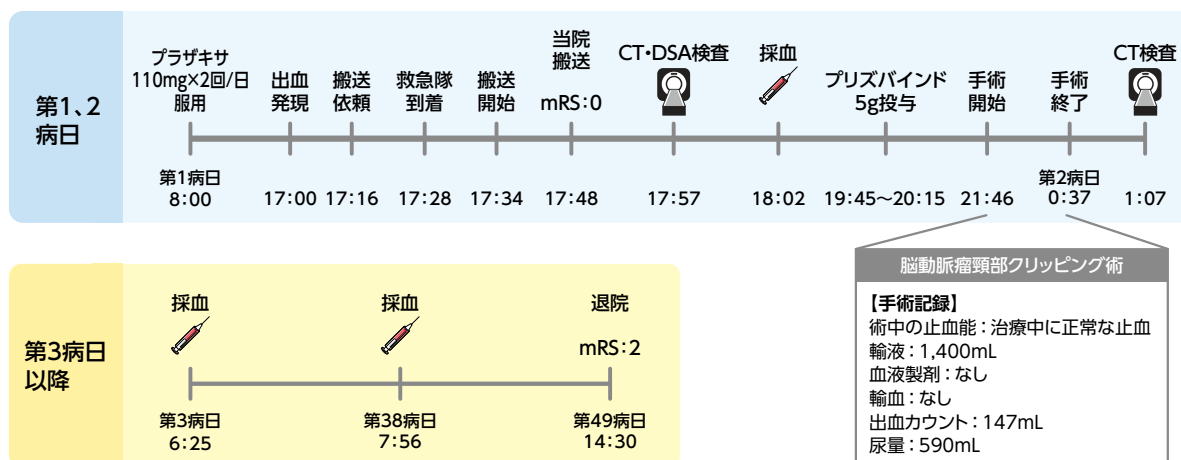
【搬送時所見】

JCSI-1で、局所神経脱落症状はなく、CTでくも膜下出血、3D-CTAで右内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤が認められた。搬送中および頭部CT・X線撮像中の計2回、一過性の昏睡状態をきたした。突然の頭痛およびこれらの昏睡状態の所見から、3回程度出血を繰り返していると考えられた。

【プラザキサ服用判明の経緯】

搬送時に患者さん本人に確認した。

経過概要



当院搬送後に発作性心房細動が認められなかったため、プリズバインド投与後は抗凝固療法を再開しなかった。

本症例において副作用は認められなかった。


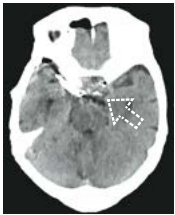
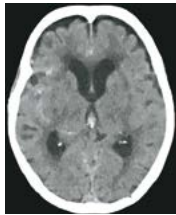
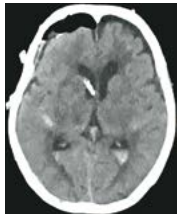
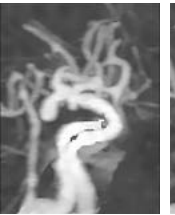
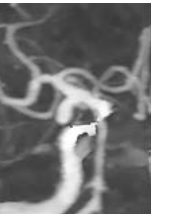
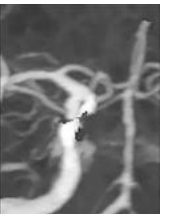

クリッピング術施行前にプリズバインドを投与した1例

検査所見の経過

	第1病日 18:02 (プリズバインド投与前)	第3病日 6:25	第38病日 7:56
aPTT(秒) ^{※1}	32.7	-	-
PT-INR	1.18	-	-
D-dimer($\mu\text{g/mL}$) ^{※2}	0.72	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	12.6	10.1	10.2
血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)	18.3	12.2	19.7
尿素窒素(mg/dL)	17	14	16
CCr(mL/min) ^{※3}	30.09	32.50	32.94

※1:施設基準値は23.0~38.0、※2:施設基準値は0~1、※3:Cockcroft-Gault式による推算値

臨床的アウトカム

	第1病日 17:57	第2病日 1:07
画像		
		
解説		
		
	搬送直後のCTではくも膜下出血が認められた(白矢印)。	術後に出血性合併症はみられず、止血が確認された。

監修医師からのコメント

本症例は、プラザキサ服用中のくも膜下出血患者さんに対して、脳動脈瘤頸部クリッピング術を施行する前にプリズバインドを投与した1例である。くも膜下出血においては、破裂脳動脈瘤による出血を繰り返すと生命を脅かされるケースが少なくない。また、抗凝固療法下で脳動脈瘤頸部クリッピング術を施行し、破裂脳動脈瘤による出血を発現した場合、止血に難渋して手術に時間を要するだけでなく、救命が困難となる。そのため、抗凝固療法中にくも膜下出血を発症した際には、再出血により生命を脅かされるリスクの懸念があるものの、抗凝固作用が消失するまで手術開始を延期せざるを得なくなり、救命に至らないことが危惧される。本症例は、プラザキサ服用中にくも膜下出血を繰り返していると考えられたリスクの高い患者さんであったため、プリズバインドを投与することで、脳動脈瘤頸部クリッピング術を速やかに開始した。術中の出血カウントは少量で、止血に難渋することなく比較的短時間で手術を終了することができた。さらに、術後に出血性合併症はみられず、経過は良好であり独歩退院となった。このように、未破裂脳動脈瘤をはじめとするくも膜下出血のリスクを有する心房細動患者さんには、万が一のリスクを考慮した治療を検討する必要がある。

症例3: プラザキサ服用中の脳梗塞超急性期患者さんに対して、

患者背景(搬送時)

年齢(歳)	57	既往歴	心房細動、慢性心不全、高血圧、脂質異常症、2型糖尿病
性別	男		
身長(cm)	174	内服薬 (プリズバインド投与前に服用していたもの)	ニフェジピン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、アゾセミド、テルミサルタン、ビソプロロール fumarate、イコサペント酸エチル、ビルダグリプチン
体重(kg)	74.0		
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日時は不明 プリズバインド投与は第1病日17:08	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ったため
収縮期血圧(mmHg)	217		
拡張期血圧(mmHg)	127	プリズバインド投与方法	点滴静注(15分)
脈拍数(bpm)	77		
CCr(mL/min)	74.18		

【入院までの経緯】

仕事中に突然椅子から転落したところを患者さんの同僚が発見した。右上下肢が動かさず、意思疎通が図れなかったため同僚が救急要請し、発症39分後に当院へ搬送された。

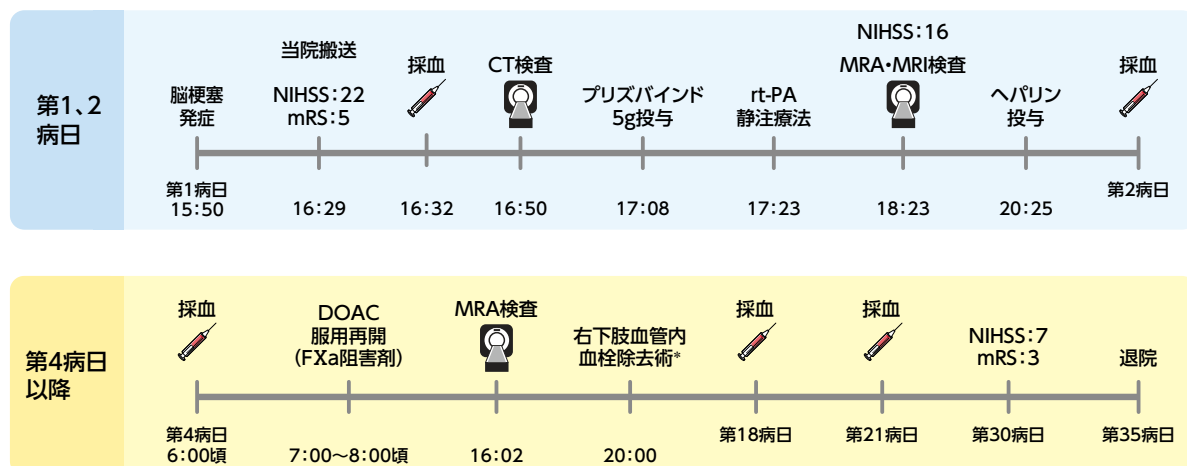
【搬送時所見】

GCSはE:4 V:1 M:5で意識障害、全失語、右半側空間無視があり、顔面を含む右片麻痺(MMT:1)が認められた。NIHSS:22、mRS:5であった。発症60分後のCT検査により、左中大脳動脈に血栓が疑われ、ASPECTS:8であった。なお、脳梗塞の既往歴はなかった。

【プラザキサ服用判明の経緯】

全失語により患者さんからの聴取は困難であったため、前医に電話で確認した。

経過概要



*: 第4病日に左右下肢の温度差がみられ、CT検査を実施したところ右下肢急性動脈閉塞が認められたため、右下肢血管内血栓除去術を施行した。発現日時は不明であり、プリズバインド投与との因果関係は否定できなかった。

rt-PA: アルテプラゼ, CCr: クレアチンクリアランス, 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), MMT: 徒手筋力検査, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin Scale, ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score, DOAC: 直接作用型経口抗凝固薬, FXa: 第Xa因子, 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

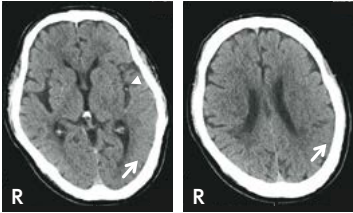

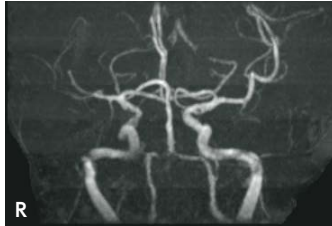
rt-PA静注療法前にプリズバインドを投与した1例

検査所見の経過

	第1病日 16:32	第2病日	第4病日 6:00頃	第18病日	第21病日
aPTT(秒) ^{*1}	41.3	40.8	37.1	37.6	-
PT-INR	1.13	1.18	-	1.34	-
D-dimer($\mu\text{g/mL}$) ^{*2}	0.77	2.69	0.92	2.08	2.36
ヘモグロビン(g/dL)	17.5	16.2	17.9	14.9	15.6
血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)	20.4	21.4	23.1	23.0	20.8
尿素窒素(mg/dL)	15.5	13.4	10.7	21.9	16.1
CCr(mL/min) ^{*3}	74.18	80.48	87.05	64.14	81.24

※1:施設基準値は24~39、※2:施設基準値は1.00未満、※3:Cockcroft-Gault式による推算値

CT・MRA・MRI画像所見

	第1病日 16:50	第1病日 18:23 (rt-PA静注療法1時間後)	第4病日 16:02
画像			
解説	左中大脳動脈にdot signが認められ(白矢頭)、血栓が疑われた。また、左側頭・頭頂葉の一部に皮髄境界不明瞭化が認められた(白矢印)。ASPECTS:8。	中大脳動脈に残存血栓がみられるものの(上画像の白矢印)、部分再開通していることが認められた(上画像)。左側頭・頭頂葉および島皮質に高信号域が認められたが、出血性合併症は認められなかった(下画像2つ)。	中大脳動脈の残存血栓はみられず、完全再開通していることが認められた。

Ohya Y, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27: e128-e131.

監修医師からのコメント

本症例は、プラザキサ服用中の脳梗塞超急性期患者さんに対して、rt-PA静注療法前にプリズバインドを投与した1例である。抗凝固療法中の脳梗塞超急性期において、抗凝固作用に伴うaPTTの延長などによりrt-PA静注療法が適応外である場合や、自施設で機械的血栓回収療法が施行できない場合は、治療が遅れて救命に難渋するケースも少なくない。プラザキサ服用中であった本症例は、脳梗塞超急性期にプリズバインドを投与することで、迅速にrt-PA静注療法を施行でき、感覚性失語はみられたものの、出血性合併症はみられず第4病日に完全再開通して右片麻痺などの神経症状の改善が認められた症例である。このように、抗凝固療法中に万が一の脳梗塞を発症し、超急性期での対応を要するケースは少なくない。抗凝固作用が残存している患者さんではrt-PA静注療法を施行する前に抗凝固作用を中和することにより、迅速に処置を実施できる可能性がある。また、2017年11月に日本脳卒中学会により、aPTTの値などに応じてプリズバインド投与後にrt-PA静注療法施行を考慮してもよいと提言*されたことから、今後、rt-PA静注療法前にプリズバインドを投与する症例がさらに集積されることが予想され、プリズバインドのさらなる適正使用につながることを望まれる。

*:豊田一則, ほか. 脳卒中 2018; 40: 123-135.

直接トロンピン阻害剤
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シルホン酸塩製剤)
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効期間	3年	
日本標準商品分類番号	873339	
	カプセル75mg	カプセル110mg
承認番号	22300AMX00433000	22300AMX00434000
薬価収載	2011年3月	2011年3月
販売開始	2011年3月	2011年3月
国際誕生	2008年3月	2008年3月

貯	法	室温保存
---	---	------

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性病変(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]

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 ダビガランエテキシラートメタン シルホン酸塩 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 シルホン酸塩 126.83mg (ダビガ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。

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 	1号
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

本剤を人工心臓弁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。

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]
- 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尿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 手術や侵襲的処置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を中止を考慮し、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。
- 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]
- 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(コップ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]

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	機序・危険因子
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ため、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)			11. 副作用	13. 過量投与																																																																																										
<table border="1"> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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、フォンダリヌクサナトリウム等 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</td> <td>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。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ペラミル塩酸塩 [7.1、16.7.5参照]</td> <td>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。</td> <td>本剤による抗凝固作用が増強することがある。</td> </tr> <tr> <td>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、リナピル、ネルフィナビル、サキナビル、グレカプリベル水和物・ピブレンタスビル配合剤等 [7.1参照]</td> <td>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。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>P-糖蛋白阻害剤(経口剤) クラリスロマイシン</td> <td>上記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けませんが、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。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウトヨギソウ(St. John's Wort)、セントジョンズ・ワート)含有食品等</td> <td>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。</td> <td>本剤による抗凝固作用が減弱することがある。</td> </tr> <tr> <td>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)</td> <td>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。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </table>	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、フォンダリヌクサナトリウム等 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) ペラミル塩酸塩 [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、リナピル、ネルフィナビル、サキナビル、グレカプリベル水和物・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ませんが、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 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウトヨギソウ(St. John's Wort)、セントジョンズ・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。	<p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>11.1.5 食道潰瘍(頻度不明)、食道炎(頻度不明) [8.13参照]</p> <p>*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、腎生検により尿管管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>貧血、凝血異常、好酸球増加症</td> <td>血小板減少症、好中球減少症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣、血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>浮動性めまい、傾眠</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td>結膜出血、結膜ポリープ</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>うっ血性心不全、動悸</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>高血圧、創傷出血</td> <td>血腫、出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器障害</td> <td>鼻出血(1.3%)</td> <td>口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感</td> <td>喀血</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>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%)</td> <td>便秘、肉肉出血、腹部膨満、肉肉炎、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、痔核、胃酸過多、口の錯覚</td> <td>腹痛</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>胆嚢ポリープ、肝障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>皮下出血(3.1%)</td> <td>発疹、湿疹、じん麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血</td> <td>脱毛症</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td></td> <td>背部痛、関節腫脹、筋痙攣</td> <td>出血性関節症</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>血尿(1.3%)</td> <td>腎機能障害、腎不全、排尿困難</td> <td>尿生殖器出血</td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td></td> <td>良性前立腺肥大症、女性化乳房</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td> <td>胸痛(2.2%)、浮腫(1.6%)</td> <td>異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害</td> <td>注射部位出血、カテーテル留置部位出血</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>血中ビリルビン増加、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</td> <td>白血球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒及び処置合併症</td> <td></td> <td>硬膜下血腫、創傷</td> <td>外傷性出血、切開部位出血</td> </tr> </tbody> </table>		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	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%)、心窩部不快感(1.6%)、嘔吐(1.3%)、消化管潰瘍(1.3%)	便秘、肉肉出血、腹部膨満、肉肉炎、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、痔核、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	<p>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]</p> <p>13.2 処置 出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与を中止し、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]</p> <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p> <p>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、アルミビロー包装のまま開封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]</p> <p>14.1.3 カプセルを開けて服用しないよう指導すること。</p> <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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、出血性心嚢液貯留が認められた。[5.参照]</p> <p>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ラント、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(リパロキサラン)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、リパロキサラン群では59例中7例に認められたとの報告がある。</p> <p>20. 取扱い上の注意</p> <p>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]</p> <p>22. 包装</p> <p>〈ブラザキサカプセル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</p> <p>〈ブラザキサカプセル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</p> <p>24. 文献請求先及び問い合わせ先</p> <p>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)</p>
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、フォンダリヌクサナトリウム等 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) ペラミル塩酸塩 [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、リナピル、ネルフィナビル、サキナビル、グレカプリベル水和物・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ませんが、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 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウトヨギソウ(St. John's Wort)、セントジョンズ・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。																																																																																												
	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	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%)、心窩部不快感(1.6%)、嘔吐(1.3%)、消化管潰瘍(1.3%)	便秘、肉肉出血、腹部膨満、肉肉炎、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、痔核、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																																																																																											

●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[※]

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

<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>																																										
<p>3. 組成・性状</p> <p>3.1 組成</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="3">プリズバインド静注液2.5g</td> </tr> <tr> <td colspan="4">成分・含量(1バイアル50mL中)</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td>イダルシズマブ(遺伝子組換え)</td> <td>2.5g</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">添加剤</td> <td>氷酢酸</td> <td>10.05mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ポリソルベート20</td> <td>10.00mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>酢酸ナトリウム水和物</td> <td>147.35mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>D-ソルビトール</td> <td>2004.20mg</td> <td></td> </tr> </table> <p>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。</p> <p>3.2 製剤の性状</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="3">プリズバインド静注液2.5g</td> </tr> <tr> <td>性状・剤形</td> <td colspan="3">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)</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td colspan="3">5.3～5.7</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比</td> <td colspan="3">約1(生理食塩液に対する比)</td> </tr> </table>		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		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)		
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																																								
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)																																									
<p>4. 効能又は効果</p> <p>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</p>																																										
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>																																										
<p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p>																																										
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p>																																										
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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]</p> <p>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。</p>																																										

*

貯法	凍結を避けて2～8℃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																				
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	<p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>1%未満</td> </tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>血小板減少症</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>脳血管発作、頭痛</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>心停止、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>深部静脈血栓症、低血圧</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸部及び縦隔障害</td> <td>肺塞栓症</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢、びらん性胃炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td>四肢痛</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>溢出、注入部位疼痛</td> </tr> </table>		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、胸部及び縦隔障害	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
	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、胸部及び縦隔障害	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	<p>14.1 薬剤投与前の注意</p> <p>14.1.1 目視による確認を行い、注射液に微粒子又は変色認められる場合には使用しないこと。</p> <p>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。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 本剤を他の薬剤と混合しないこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>																				
15. その他の注意	<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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]</p>																				
20. 取扱い上の注意	<p>外箱開封後は遮光して保存すること。</p>																				
21. 承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>																				
22. 包装	<p>2バイアル</p>																				
24. 文献請求先及び問い合わせ先	<p>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)</p>																				

●禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。
●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

*2023年11月改訂(第4版)

