

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

プラザキサ[®]カプセル適正使用のお願い 「高度の腎障害のある患者」への投与禁忌について

2013年3月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本剤の投与にあたっては、腎機能の確認と出血に関する患者さんへの指導について、2011年8月に安全性速報を配布するなど注意喚起を行って参りました。しかしながら、その後も、禁忌に該当する「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」へ投与された症例及び重篤な出血等の副作用が発現した症例が報告されております。また、本剤開始後、腎機能の低下に伴い出血事象が発現した例が認められています。引き続き、以下の点に十分ご注意頂きますようお願い申し上げます。

- 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）のある患者には、本剤を投与しないでください。
- 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。

次頁以降、本剤投与前および投与期間中の腎機能評価の際の注意事項を解説しております。御参照ください。

- 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）のある患者には、本剤を投与しないでください。

推算糸球体濾過量（eGFR）などによる腎機能の評価は、クレアチンクリアランスによる評価と異なる（乖離する）ことがあります。

本剤投与開始前のeGFRは30mL/min/1.73m²以上であったものの、クレアチンクリアランス（CCr）が30mL/min未満であり禁忌に該当し、重篤な出血に関する副作用が発現した症例が報告されています（表1）。高齢者（特に女性や低体重の患者）の腎機能評価の際は、十分な御配慮をお願いいたします。

表1. eGFRが30mL/min/1.73m²以上CCrが30mL/min未満で重篤な出血事象を発現した症例

性別	年齢	体重 (kg)	血清クレアチニン値 (mg/dL)	CCr 注1) (mL/min)	eGFR 注2) (mL/min/1.73m ²)
女性	93 歳	30.5	0.78	21.7	51.2
女性	88 歳	35	0.8	26.9	50.6
女性	88 歳	31.4	0.89	21.7	45.1
男性	90 歳	39	1.38	19.6	37.5
女性	98 歳	47	1.04	22.4	36.8
女性	85 歳	35.5	1.2	19.2	32.8
女性	89 歳	41.9	1.1	22.9	35.6
女性	86 歳	45	0.96	29.9	41.8
女性	96 歳	50	1.23	21.1	30.8
女性	86 歳	43.4	1.29	21.4	30.2
男性	88 歳	58	1.4	29.9	37.1

注1) CCr: クレアチンクリアランス、Cockcroft-Gaultの計算式((140-年齢)×体重÷(72×血清クレアチニン値)(女性の場合は×0.85))で算出

注2) eGFR: 推算糸球体濾過量、日本腎臓病学会作成 GFR 推算式¹⁾ (194×血清クレアチニン値^{-1.094}×年齢^{-0.287}(女性の場合×0.739))で算出

1) Matsuo S, et al: Revised equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 53: 982-992, 2009

なお、80歳体重45kgの女性患者のCCrとeGFRの血清クレアチニン値との関係は、図1のようになります。

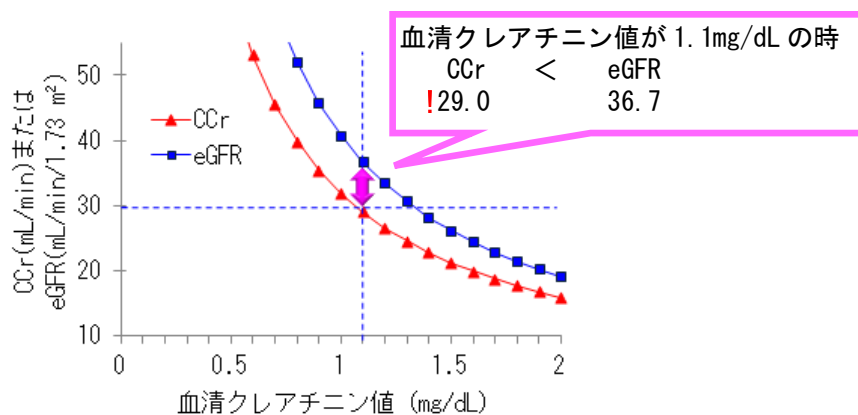


図1. 80歳体重45kgの女性患者のCCrとeGFRの血清クレアチニン値との関係

- 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、クレアチンクリアランスが30mL/min未満の場合は、投与を中止してください。

合併症の悪化、脱水、加齢などにより、腎機能が低下することがあります。

本剤投与前には投与禁忌（クレアチンクリアランス30mL/min未満）に該当しなかったものの、合併症の悪化などにより、投与期間中に腎機能低下を来し投与禁忌（クレアチンクリアランス30mL/min未満）に至ったケースが報告されています。本剤投与期間中は適宜、腎機能検査を行い、投与禁忌に該当しないか確認してください。

ケース1：投与中、腎機能低下が評価されておらず、出血に至った例

体重75kg、88歳、男性患者

合併症：慢性心不全、良性前立腺肥大症、排尿困難

本剤投与前

血清クレアチニン値1.2mg/dL

クレアチンクリアランス^{注)} 45.1mL/min

投与開始約2か月後

尿が出なくなり、急激に腎機能が悪化

膀胱ろう造設手術の為入院の際、

皮下出血、APTT延長、PT-INR延長発現

血清クレアチニン値1.9mg/dL

クレアチンクリアランス^{注)} 28.5mL/min

⇒禁忌に該当

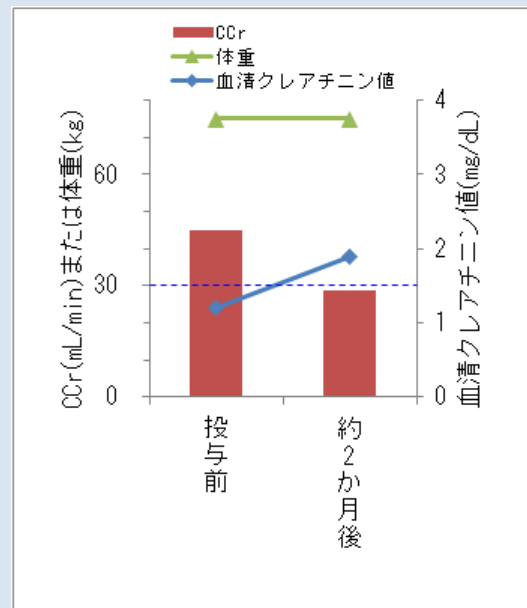
プラザキサ中止後、膀胱ろう造設手術実施

術後の止血を確認の際、ワルファリンへ切替

皮下出血、APTT延長、PT-INR延長は回復

膀胱ろう造設手術後、腎機能悪化は軽快

注) Cockcroft-Gaultの計算式で算出



ケース2：熱中症の脱水により急激に腎機能が低下し、出血に至った例

体重51kg、78歳、女性患者

合併症：脳梗塞、認知症、洞不全症候群

本剤投与前

血清クレアチニン値0.9mg/dL

クレアチンクリアランス^{注)} 41.5mL/min

投与開始約4か月後(8月)

気温が高く、熱中症状に似た体調変化を

来し、食欲不振・嘔気が出現

嘔気発現3日後： 発熱あり外来受診。38℃、咳、嘔声あり

体重45kg 血清クレアチニン値1.1mg/dL

クレアチンクリアランス^{注)} 29.9mL/min

⇒禁忌に該当

嘔気発現6日後： 下痢、血便あり。ここ数日食事とれず

脱水による急性腎不全が出現

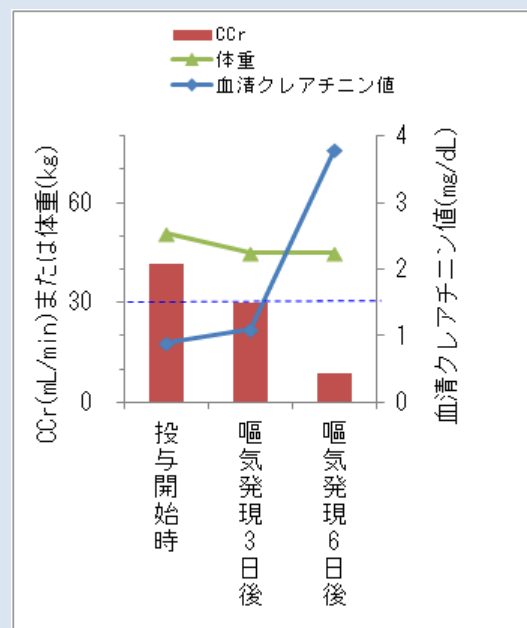
緊急入院。補液投与、プラザキサ中止

体重45kg 血清クレアチニン値3.8mg/dL

クレアチンクリアランス^{注)} 8.7mL/min

⇒禁忌に該当

注) Cockcroft-Gaultの計算式で算出



本剤の投与にあたってご注意頂きたいこと

- **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。
- **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。
- **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。


その他ご注意頂きたいこと

- **重篤な出血事象は、投与期間に関わらず発現するため、出血や貧血の徴候を十分に観察してください**
本剤投与中の重篤な出血事象は、投与開始後早期から発現する傾向にありますが、長期に使用しても発現する症例もあることが報告されています。投与期間に関わらず、出血や貧血の徴候を十分に観察してください。
- **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、慎重に投与してください**
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未満になったことを確認してから本剤を投与してください。
- **服用時、カプセルを開けて服用しないよう指導してください**
カプセルを開け内容物のみを服用した場合、カプセルでの服用に比べて本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者にはカプセルを開けて服用しないよう指導してください。また、カプセルを開け経鼻チューブや胃瘻等から投与しないでください。
- **人工心臓弁置換術後患者への投与は適応外ですので、本剤の投与は避けていただけますようお願いいたします。**
 - ・ 本剤の適応症は「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。
 - ・ 機械式心臓弁置換術後の患者における全身性塞栓症予防を目的とした海外での第Ⅱ相用量設定試験において安全性、有効性が認められませんでした。

※ 処方時に患者さんの状態を確認するためのチェックリスト、患者さんの指導にご利用いただける指導箋等ご用意しております。ご活用ください。

【お問い合わせ先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター

 0120-189-779

受付時間 9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

011664