

A-08

低体重の高齢患者、プラザキサカプセルの色への嫌悪感と眼周囲の皮下出血によりエリキュースに切り替えになっていたが通常量であった

<処方の具体的内容は？>

86 歳の女性

<処方 1> 循環器内科 (前回までの処方)

1) メインテート錠 2.5 mg	1 錠				
アムロジン錠 2.5 mg	1 錠	1 日 1 回	朝食後	28 日分	
2) ラシックス錠 20 mg	1 錠	1 日 1 回	夕食後	28 日分	
3) コンスタン錠 0.4 mg	2 錠				
プラザキサカプセル 110 mg	2 Cap				
コナン錠 10 mg	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	28 日分	
(一包化)					

※プラザキサは吸湿性のためヒート

<処方 2> 循環器内科 (今回の処方)

1) メインテート錠 2.5 mg	1 錠				
アムロジン錠 2.5 mg	1 錠	1 日 1 回	朝食後	28 日分	
2) ラシックス錠 20 mg	1 錠	1 日 1 回	夕食後	28 日分	
3) コンスタン錠 0.4 mg	2 錠				
エリキュース錠 5 mg	2 錠				
コナン錠 10 mg	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	28 日分	
(一包化)					

<何が起こったか？>

- ・低体重の高齢患者への処方が、プラザキサカプセル<ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩>からエリキュース錠<アピキサバン>に通常用量で切り替えられていた<処方 2>。疑義照会によって減量（半量）となった。

<どのような過程で起こったか？>

- ・当該患者は、心房細動を有する心原性脳塞栓症予防に対する処方を持参して定期的に来局していた。治療開始時はワーファリンが処方されていたが、その後プラザキサでの処方が 3 年以上続いていた<処方 1>。なお、薬局ではこの間、患者の腎機能検査値の推移は聴取できていなかった。
- ・その他の併用薬にラシックスがあり、「夕食後」の指示で処方されていた。以前から継続的に夕

食後に服用していたが、夜間頻尿等の訴えはなく、睡眠良好との聴取も得られていた。

- ・約 3 年間のプラザキサ服用期間中、何度か「この薬は、色が毒々しくて嫌。」と病院や薬局で訴えていたが、医師からは「これが一番病状に合っている薬で、必要なものだから。」と説明を受け、処方の変更されなかった。
- ・患者は、嫌悪感を訴えてはいたが、服用はきちんと続けており、来局時に確認しても、残薬は数カプセル程度だった。
- ・プラザキサ服用により、出血しやすくなる（あざができやすくなる）ことは以前から説明しており、出血やあざなどの症状が出ていないことを来局時に確認していた。
- ・約 1 か月前、患者は、右眼周囲に青あざができ、痛みもあるため、眼科を受診していた。眼科の医師からは、特に異常はないとのことで、内科の医師に相談するよう勧められた。
- ・このため、患者は、内科の定期受診時に右眼周囲の症状について医師に相談したが、医師からは「副作用ではないので、きちんと服用を続けるように。」との説明を受け、＜処方 1＞を持参した（内科の医師がなぜ副作用ではないと考えたかは不明）。患者は、「右眼に髪の毛が少し入ったのが原因かも？」とも話していた。
- ・今回（前回受診から約 2 週間後）、患者は＜処方 2＞を持って来局した。
- ・患者は、自身の判断で、内科受診時に、プラザキサに対して「色が毒々しい」という嫌悪感があること、皮下出血が顔に出たのは初めてであること、右眼の青あざが改善せず、左眼のほうにも広がってきたことを医師に再度伝え、その強い希望を受けて、今回医師はプラザキサからエリキュースに処方変更したとのことであった。
- ・しかし、エリキュース錠の添付文書では、「80 歳以上」「体重 60 kg 以下」「血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上」の基準の 2 つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与するとの記載があった。本患者は高齢で低体重（年齢 86 歳、体重 40 kg）であり、処方する際には減量が必要であると考えられた。

＜どのような状態となったか？ どう対応したか？＞

- ・そこで、担当医に電話で疑義照会を行った結果、以下の処方に変更となった。

＜処方 3＞ 循環器内科 (疑義照会後の処方)

1) メインテート錠 2.5 mg	1 錠			
アムロジン錠 2.5 mg	1 錠	1 日 1 回	朝食後	28 日分
2) ラシックス錠 20 mg	1 錠	1 日 1 回	夕食後	28 日分
3) コンスタン錠 0.4 mg	2 錠			
エリキュース錠 2.5 mg	2 錠			
コナン錠 10 mg	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	28 日分
(一包化)				

※実際の処方には下線はない。

- ・4 週間後の翌来局時、顔面の皮下出血は消失しており、経過は良好であった。（ただし、これまでプラザキサを長年にわたり服用していたが、皮下出血は一度も見られていなかった。今回、

プラザキサの作用増強を起こしうる要因は同定できず、今回の皮下出血がプラザキサの副作用であるかは不明である)

- ・プラザキサでは、その吸湿性により一包化不可であったが、エリキュースへの変更により、一包化が可能になった。全処方薬を一包化できることで、今後のアドヒアランス向上も期待できると考えられた。

＜なぜ起こったか？ 何が問題か？＞

エリキュースへの切り替えにおける要因・問題

- ・医師が高齢で低体重の患者への投与ではアピキサバンを減量することを知らなかった又は忘れていたと考えられる。
- ・医師による患者の年齢、体重、腎機能の確認が不足していたと考えられる。

カプセル色への嫌悪感・眼周囲の皮下出血等、これまでの対応における要因・問題

- ・医師および薬剤師とも、患者が抱えているカプセル色への嫌悪感を和らげる努力が足りなかった。患者の治療に必須であったとしても、患者がより納得できる説明を行う等の考慮が必要だったかもしれない。薬剤師は、より積極的に患者の訴えを医師に伝えたり、不安を軽減する等の対応がとれると良かった。
- ・薬剤師が高齢の患者へのダビガトランの投与の適切性についての定期的な確認（腎機能や血液凝固等に関する検査値など、患者への症状確認以外のデータ入手・確認）が不足していた。
- ・医師および薬剤師から患者に対しての副作用の初期症状や副作用発現時の対応（異常な出血（皮下出血も含む）が認められた場合には、ただちに担当医や薬剤師に連絡すること）に関する具体的な説明が不足していた（このため、患者は自己判断でまず眼科を受診していた）。
- ・患者が眼周囲の皮下出血を訴えた後も、医師も薬剤師も対応をとるのが遅れてしまった。薬剤師は、内科の医師が当初、眼周囲の皮下出血は副作用ではないと判断した時、その理由を医師に確認すべきだったかもしれない。
- ・薬剤師は患者の訴えをより積極的に医師に伝え相談したり、具体的な対応策を提案できていなかった。

＜二度と起こさないために今後どう対応するか？ 確認ポイントは？＞

- ・処方切り替え時はもちろんのこと、同処方が継続されている場合であっても、患者情報（年齢、体重、腎機能・肝機能、血液凝固関連の検査値など）を確認した上で、用法用量や薬剤選択が適切であるかチェックする。
- ・ダビカトラン投与中は、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とる（添付文書の警告）。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、直ちに医師や薬剤師に連絡するよう指導する。
- ・日頃から、医師にも患者の状態に応じて用量調節が必要な薬剤について情報提供をしていく。
- ・長期にわたり服用している薬剤であっても、副作用の初期症状や症状があらわれたときの対応を定期的に説明する。何か症状があらわれた場合には、いつでも薬剤師に相談できることも伝

えておく。

- ・心房細動治療における抗凝固薬の役割は大きく、自己判断で中断しないよう指導することが重要である。食物の嗜好や薬剤の色・形に対するイメージ、飲みにくさなどの訴え（なぜ嫌なのか、どの程度嫌なのか、どうしたいのか等）を患者から十分に聞き取り、患者の訴えに対するフォローをより丁寧に行う。

<特記事項は？>

1. ダビガトランエテキシラートによる出血関連の副作用について

- ・非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 III 相国際共同試験と国内第 II 相試験における日本人評価症例 320 例における出血関連の副作用を表 1 にまとめた [文献 1]。
- ・重大な副作用として、「出血（消化管出血、頭蓋内出血等）」があり、「消化管出血、頭蓋内出血等の出血があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと」とされている [文献 1]。
- ・プラザキサの市販直後調査期間中（推定 70,000 名使用）、副作用は 1,484 例 2,376 件（うち重篤な副作用は 249 例、497 件）、死亡例は 24 例報告された [文献 2]。このうち、重篤な出血事象が発現した 139 例における、主な出血部位は消化管が 83 例、頭蓋内が 29 例だった。出血事象による死亡例 15 例の主な出血部位は消化管 8 例、頭蓋内 3 例だった。皮下出血についても重篤 4 件、非重篤 61 件、合計 65 件が報告された（皮下出血の部位不明）。

表 1. 日本人評価症例 320 例（第 III 相国際共同試験と国内第 II 相試験）
における出血関連の副作用 [文献 1]

副作用分類	第 III 相国際共同試験（日本人）		国内第 II 相試験		合計		
	例数	%	例数	%	例数	%	
解析症例	216		104		320		
副作用発現症例	86	39.8	30	28.8	116	36.3	
胃腸障害	血便排泄	2	0.9			2	0.6
	大腸出血	2	0.9			2	0.6
	直腸出血	1	0.5	1	1.0	2	0.6
	歯肉出血			2	1.9	2	0.6
	痔出血			2	1.9	2	0.6
	吐血	1	0.5			1	0.3
	口腔内出血			1	1.0	1	0.3
眼障害	結膜出血			2	1.9	2	0.6
血液及びリンパ系障害	貧血	2	0.9			2	0.6
	凝血異常			2	1.9	2	0.6
血管障害	創傷出血	1	0.5			1	0.3
腎及び尿路障害	血尿	1	0.5	3	2.9	4	1.3
皮膚及び皮下組織障害	皮下出血	3	1.4	7	6.7	10	3.1
	皮膚出血	1	0.5			1	0.3
臨床検査	ヘモグロビン減少	1	0.5			1	0.3
	血小板数減少	1	0.5			1	0.3
	便潜血陽性			1	1.0	1	0.3

- ・添付文書における出血関連（出血を助長するおそれのあることも含む）の注意喚起を表 2 に示した [文献 1]。

- ・患者には、「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」ことが重要である [文献 1]。
- ・患者の状態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必要がある。出血の危険因子としては、腎機能障害、高齢者、消化管出血の既往、消化管潰瘍の既往、併用注意の薬剤の併用などが挙げられる [文献 1]。
- ・腎機能：ダビガトランを投与する前には、必ず腎機能を確認する。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 [文献 1]。
- ・高齢：65歳を超える高齢男性被験者における定常状態の $AUC_{\tau, ss}$ は、18～40歳の健康男性被験者に比べて約 2.2 倍であった。本剤は腎臓から排泄されるため、腎機能が低下している高齢患者ではクリアランスが低下しているためと考えられる。また第 III 相国際共同試験では、いずれの治療群でも高齢になるほど出血のリスクが増大した [文献 1]。

表 2. 出血関連（出血を助長するおそれのあることも含む）の注意喚起 [文献 1]

<p>【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おらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、<u>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。</u></p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 <抜粋></p> <p>(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 30 mL/min 未満）のある患者 [本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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</p> <p>(6) イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min）のある患者 [ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。]</p> <p>(2) P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者 [ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。]</p> <p>(3) 高齢者 [出血の危険性が高い。]</p> <p>(4) 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。]</p> <p>(5) 出血の危険性が高い患者</p> <p>2. 重要な基本的注意<抜粋></p> <p>(1) <u>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。</u></p> <p>(2) <u>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。</u></p> <p>(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「慎重投与」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</p>

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。

- (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。
- (5) 本剤と併用することにより、本剤の抗凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。
- (6) 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、ヘモグロビン 2 g/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。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。
- (7) 出血の危険性が増大する可能性があるため、抗凝固剤や血栓溶解剤との併用は注意すること。
- (8) 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) 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。
- (10) 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。
- (11) ベラパミル塩酸塩（経口剤）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 110mg 1 日 2 回投与を考慮すること。また、本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩（経口剤）の併用を開始する患者では、併用開始から 3 日間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。
- (12) 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。
- (13) 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。
- (14) 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。
- (15) 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。

2. ダビガトラン、ワルファリン、アピキサバンの主な使用上の注意点の比較

- ・ダビガトラン、ワルファリン、アピキサバンの比較を表 3 に示した [文献 1, 3, 4]。

<確認ポイント>

- ・ダビガトランエテキシラートの効能効果は「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」であり、同様の効能効果をもつ薬剤として、本事例の患者への投与歴があるワルファリンとダビガトランから切り替えられたアピキサバン、その他アピキサバンと作用機序が同一のリバーロキサバン、エドキサバントシル酸塩がある。
- ・ワルファリンでは定期的な PT-INR モニタリングによる管理が必要であるが、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンやダビガトランでは PT-INR での定量的なモニタリングはできない。
- ・リバーロキサバンとエドキサバン、ワルファリンは 1 日 1 回服用でよいが、アピキサバン、ダビガトランは 1 日 2 回服用である。
- ・ダビガトランは主に腎消失型であり腎機能の影響が大きく、ワルファリンは肝代謝型であり CYP2C9、3A4 などを経た相互作用に注意する必要がある。アピキサバンは主に肝代謝型であるが、腎排泄の寄与も約 3 割程度ある。リバーロキサバン、エドキサバンも体内からの消失に

において一部腎排泄の寄与があり、腎機能に応じて用量調節が必要である。

- ・アピキサバンはダビガトランに比べての腎排泄の寄与が小さい。したがって、クレアチニンクリアランス毎の投与量設定の必要はないが、アピキサバンは「80 歳以上の高齢者、体重 60 kg 以下、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上」の基準のうち、2 つ以上に該当する患者では半量に減量する。
- ・アピキサバンやダビガトランなどの NOAC は、ワルファリンと異なり、ビタミン K を含む食品、健康食品などの影響を受けない。

表 3. ダビガトラン、ワルファリン、アピキサバンの比較

	直接トロンビン阻害薬	ビタミン K 依存性凝固因子合成阻害薬	直接第 Xa 因子阻害薬
商品名	プラザキサカプセル 75/110 mg	ワルファリン錠 0.5/1/5 mg、顆粒 0.2%	エリキュース錠 2.5/5 mg
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	ワルファリンカリウム	アピキサバン
効能・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	血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防	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 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
用法用量のポイント	通常：1 回 150mg 1 日 2 回 CCr：30～50mL/min、70 歳以上、 消化管出血の既往：1 回 110mg 1 日 2 回	PT-INR、TT に基づいて決定	通常：1 回 5mg 1 日 2 回 Cr：≥1.5mg/dL、80 歳以上、体重 60kg 以下（上記 2 項目以上該当）：1 回 2.5mg 1 日 2 回
禁忌（腎障害関連）	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 30 mL/min 未満）のある患者	腎臓に重篤な障害のある患者	腎不全（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）の患者
慎重投与（腎障害関連）	中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30～50 mL/min）のある患者	記載なし	腎障害（クレアチニンクリアランス 15～50 mL/min）のある患者
体内からの消失経路	腎排泄型	肝消失型	主に肝代謝。腎排泄の寄与は約 3 割、胆汁中排泄の寄与はわずか
未変化体尿中排泄率	約 76.8%	未変化体は尿中にはほとんどみられない	約 20～30%
代謝酵素	未変化体・活性体（ダビガトラン）の代謝には、CYP の各アイソフォームはほとんど関与しない。	S-体：主に CYP2C9 R-体：主に CYP1A2、CYP3A4	CYP3A4/5
P-糖タンパク質	未変化体：基質 活性体：基質とならない	—	基質
バイオアベイラビリティ	約 7%（総ダビガトラン：活性代謝物ダビガトランおよびそのグルクロン酸抱合体）	ほぼ 100%	約 50%
Tmax	約 3-4 時間（食後単回経口投与時の総ダビガトランの Tmax）	0.5 時間（単回投与時）	2～4 時間
半減期	約 11-12 時間（反復経口投与時、総ダビガトラン）	95 時間（単回投与時） 但し、遺伝子多型による	6～8 時間（単回投与時） 8～10 時間（反復投与時）

	直接トロンビン阻害薬	ビタミン K 依存性凝固因子合成阻害薬	直接第 Xa 因子阻害薬
商品名	プラザキサカプセル 75/110 mg	ワーファリン錠 0.5/1/5 mg、顆粒 0.2%	エリキュース錠 2.5/5 mg
飲食物の注意	セント・ジョーンズ・ワート	納豆、クロレラ食品、青汁	セント・ジョーンズ・ワート

各医薬品インタビューフォームより

[引用文献]

- 1) プラザキサカプセル 75 mg/110 mg 市販直後調査最終報告、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、2011 年 11 月
- 2) プラザキサカプセル 75 mg/110 mg 医薬品インタビューフォーム、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、2014 年 7 月 (第 10 版)
- 3) ワーファリン錠 0.5mg/1mg/5mg・顆粒 0.2% 医薬品インタビューフォーム、エーザイ株式会社、2015 年 8 月改訂 (改訂第 19 版)
- 4) エリキュース錠 2.5mg/5mg 医薬品インタビューフォーム、ブリストル・マイヤーズ株式会社、2015 年 12 月改訂 (第 6 版)