

DIニュース

今月のトピック

保存

NO.128 発行日 2011/10/31
第二中央病院薬剤課



プラザキサカプセルのその後・・・

DI ニュースの No.124 で新薬のプラザキサとワーファリンとの違いについて紹介しました。そのプラザキサについて、発売して数カ月で 5 例の死亡例が出たために使用上の注意の改訂とブルーレター（安全性情報）が発行されました。今回は、国内での発売後のプラザキサカプセルの使用基準の変更点について紹介します。

① プラザキサってどんな薬？

直接トロンピンを阻害することにより抗凝固効果を示す抗凝固薬です。

- 1.PT-INR により用量の調節は行わなくても良いため定期的に PT-INR の測定を行わなくて良いこと
- 2.VK などとの相互作用が少ないことを利点に発売されました。腎機能による調節は必要です。

その他、適応症や用法用量など詳しくは No.124 を参照下さい。

② 出血の副作用の発現は？

抗凝固薬使用中に特に注意する副作用は出血です。発売後、メーカーによる市販後調査が行われています。その調査において、9 月 13 日までに 138 例（うち死亡例 23 例 23 例のうち重篤な出血による死亡例が 14 例）の重篤な出血の副作用が報告されています。主な出血部位としては、消化管出血（83 例）、頭蓋内出血（30 例）となっています。

市販直後調査の結果

- ・ **出血の発現までの服用日数** 投与開始後、出血発現までの投与期間の長さに大きな差はなかった
- ・ **年齢** 98 例/138 例が 75 歳以上 死亡例のうち 10 例/14 例が 80 歳以上であった
- ・ **腎機能** 死亡例のうち 7 例/14 例が、プラザキサが禁忌となっているような高度腎障害であった
- ・ **併用薬** 56 例/138 例で併用注意薬を服用 33 例/138 例が抗血小板薬を併用していた
- ・ **消化管出血の有無** 3 例/138 例で、プラザキサが禁忌であると考えられる消化管出血の合併例であった 46 例/138 例で PPI もしくは H2 ブロッカーを併用していた

③ワーファリンに比べて、出血リスクは高いの？

発売前の臨床試験で心房細動におけるプラザキサとワーファリンの比較試験が行われています。

試験内容は、脳卒中危険因子を 1 つ以上有する非弁膜症性心房細動患者（18113 例）に対して、プラザキサ 150mg ×2 回/日群、プラザキサ 110mg×2 回/日群、ワーファリン PT-INR2.0~3.0 群に分けて投与を行い、出血の発現率をみています。この試験は 44 カ国で行われており、このうち日本人の症例は 326 例となっています。

結果

	プラザキサ 150mg×2 回/日 n=6076 例	プラザキサ 110mg×2 回/日 n=6015 例	ワーファリン INR2.0~3.0 n=6022 例
大出血	399	342	421
生命を脅かす出血	179	147	218
頭蓋内出血	38	27	90
小出血	1594	1412	1745

④副作用（出血）を早く見つけるためには？

基本的には、その他の抗凝固薬や抗血小板薬と同じことに注意が必要です。

- ・ **目に見える出血（皮下出血、血尿、鼻出血など）** はないか
- ・ 頭蓋内出血では、**頭痛や意識障害、言葉のもつれなど**が見られます
- ・ 消化管出血では、**下血や吐血、腹痛など**が見られます

出血を早期に発見するための指標として有効と言われているものがあります。

閲覧後、DI ニュースのファイルに保管してください。

消化管出血などの持続性出血の早期発見には、**ヘモグロビン**の測定が有効といわれています。
おおよそ3か月に1回の測定で、ヘモグロビンが1g/dL以上低下していれば出血の可能性が高いです。

臨床試験では **APTT** が基準値の2倍以上では大出血リスクが増加するとの結果も出ています。

⑤本当に、ワーファリンよりも使いやすい薬なの？

確かに、ワーファリンに比べ相互作用は少ない薬です。現在報告されている出血の副作用発現率もワーファリンに比べて極端に高いというわけではありません。しかし、ワーファリンは定期的な PT-INR 値の測定により出血リスクを減らすことが出来ます。ワーファリンは粉砕、簡易懸濁が出来ますが、プラザキサは一包化、粉砕、簡易懸濁、脱 Cap 不可となっています。発売されて1年も経っていないため、出血リスクについてなど不明な部分もあります。ワーファリンでは出血が起こった場合に中和薬の VK 製剤がありますが、プラザキサには中和薬がありません。そのため、早期に出血などの副作用を発見する必要があります。承認前の臨床試験の結果は日本人の症例が326例と少ないため、人種差など考慮して判断する必要があります。

市販直後調査の結果より、添付文章の改訂が行われました。

警告：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、出血や貧血の特徴を十分に観察すること。

使用上の注意：腎機能、高齢者、消化管出血既往歴のある場合は、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

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兆候に注意すること。

添付文章でも追加となっているように、プラザキサカプセルの投与においては他の薬剤と同様に、腎機能低下患者では慎重に投与を行う必要があり、早期に出血を発見するためには、発売前には定期的な検査は不要と言われていましたがワーファリンにおける PT-INR と同様に、ヘモグロビン値や APTT 値を定期的に測定する必要があると思われます。

新薬紹介

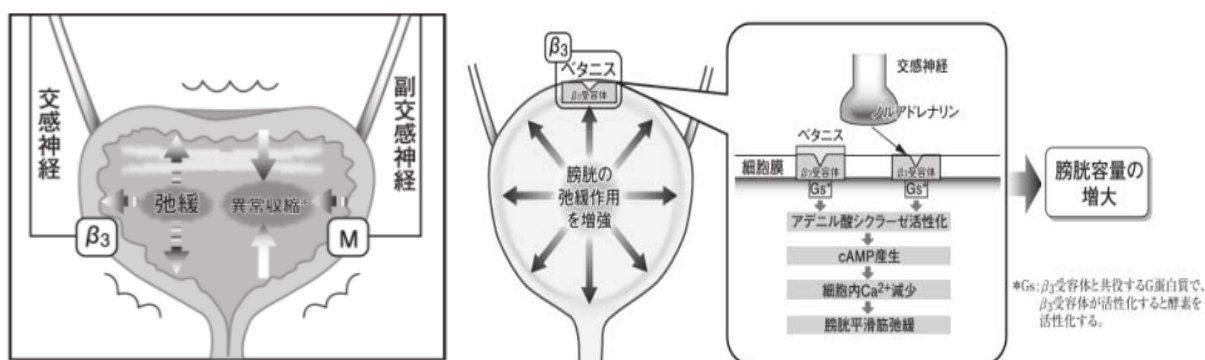
過活動膀胱の新薬：ベタニス

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁に対する治療薬である**ベタニス**が新しく薬価収載されました。**ベタニス**は膀胱に多く存在する β_3 アドレナリン受容体に選択的に刺激し、膀胱の弛緩作用を増大させることで膀胱用量を増やす作用があります。

従来の治療薬である抗コリン薬(ベシケア錠、デトルシトル Cap)や、抗コリン薬に Ca 拮抗薬を加えた合剤(パップベリン錠、ボラキス錠)とは異なる作用機序の薬として注目されています。しかしベタニスは β_3 受容体以外にも β_1 、 β_2 、M2 受容体に対しても弱いながらも刺激作用を示し、特に β_1 刺激作用によって不整脈を中心とした心血管系への影響が示唆され、イヌやサルを用いた非臨床試験では死亡例もあります。また、脂肪代謝を含むステロイド合成・代謝系に影響を与える可能性があり、ラットにおける精囊、前立腺および子宮の収縮や、性周期異常、黄体数減少などの所見があることから、「妊娠および妊娠している可能性のある婦人」に対して禁忌となっています。また、警告として「生殖可能な年齢の患者への本剤の投与は出来る限り避けること」としています。

抗コリン薬の副作用である眼圧の上昇は見られず、現在抗コリン薬を使えない患者さんに対してベタニスが選択肢の一つとなる事は考えられます。

過活動膀胱における蓄尿期のイメージ



過活動膀胱では、蓄尿期においてもアセチルコリンが放出され、膀胱のムスカリン(M)受容体に結合し、膀胱の異常な収縮が起こる。そのため十分な量の尿をためられるだけの弛緩が起こらない。

*異常収縮の原因は排尿筋の過活動

閲覧後、D I ニュースのファイルに保管してください。