

『脳卒中治療薬の選び方と使い方』 内容一部補足のお知らせ

株式会社 南江堂(2012年10月)

本書の一部内容につきまして、最新情報に基づき補足を致します(52頁と53頁の間に追加致します)。

○ 心原性脳塞栓症：新規抗凝固療法(ダビガトラン、リバロキサバン)

心房細動患者の心原性脳塞栓症または全身性塞栓症予防にワルファリンが数十年にわたり使用されてきたが、新規経口抗凝固薬として2011年より直接トロンビン阻害薬(ダビガトラン)、2012年より第Xa因子阻害薬(リバロキサバン)が加わった。これらの新規経口抗凝固薬は、いずれも定期的な血液凝固検査とそれに伴う用量調節、ビタミンKを含む食事の摂取制限がいずれも不要で、他剤との相互作用も少ないことから、ワルファリンに代わる利便性の高い薬剤として大きな期待が寄せられている。

1. ダビガトラン

◆ 適応基準と治療薬選択のポイント ◆

ダビガトランは、直接トロンビン阻害薬で、血液凝固系において中心的な役割を担うトロンビンの酵素活性を直接かつ選択的に阻害することで抗凝固作用を発揮する。本剤は、2011年3月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」を適応症として発売された。人工弁、弁膜症、心筋症など非弁膜症性心房細動以外の心疾患は適応外である。また、出血症状、出血性素因および止血障害を有する患者、透析患者を含む高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)を有する患者では禁忌となる。投与経路については経口のみで、脱カプセルによる服用の場合、血中濃度が上昇するおそれがあり、経鼻胃管、胃瘻などからの経管投与による有効性、安全性は確認されていない。

ダビガトランの臨床第Ⅲ相試験であるRE-LY試験は、日本人326人を含む18,113人の非弁膜症性心房細動患者を対象に実施され、有効性と安全性が確認されている。150mg・2回/日群では脳卒中と全身塞栓症の発症をワルファリン群と比較して有意に抑制し、110mg・2回/日群ではワルファリン群と同等であった(図1)。頭蓋内出血はいずれのダビガトラン群もワルファリン群より有意に少なく、大出血は150mg・2回/日群でワルファリン群と同等、110mg・2回/日群でワルファリン群より少なかった。

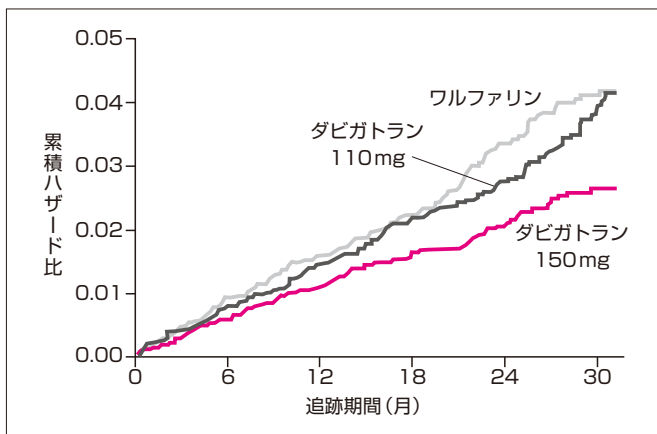


図1 RE-LY試験における脳卒中または全身塞栓症の成績

◆ 薬剤の投与方法 ◆

《処方例》

- ・ダビガトラン(プラザキサ[®]75mg) 4カプセル 分2
必要に応じて、減量。
- ・ダビガトラン(プラザキサ[®]110mg) 2カプセル 分2

1. 使用上の注意点

a) 用法・用量

中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス30~50mL/分)のある患者あるいはP-糖蛋白阻害薬(表1)を併用している患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回110mg 1日2回投与を考慮する。また、出血合併症の危険性が高い70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者においても1回110mg 1日2回投与を考慮する。

b) 他剤からの切り替え

ワルファリンからダビガトランに切り替える場合、PT-INRが2.0未満を確認後にダビガトランを開始する必要がある。リパロキサパンからダビガトランに切り替える場合、少なくとも24時間の間隔をあける必要がある。

また、注射抗凝固薬からダビガトランに切り替える場合、次回投与予定時

表1 110mg 1日1回投与を考慮するP-糖蛋白阻害薬（経口薬）

一般名	商品名
ベラパミル塩酸塩	ワソラン [®]
アミオダロン塩酸塩	アンカロン [®]
キニジン硫酸塩水和物	硫酸キニジン [®]
タクロリムス	プログラフ [®]
シクロスポリン	サンディミュン [®] 、ネオール [®]
リトナビル	ノービア [®]
ネルフィナビル	ピラセプト [®]
サキナビル	インビラーゼ [®]

表2 腎機能別にみた手術・侵襲的技法前におけるプラザキサ[®]投与中止期間

腎機能 (CCr, mL/分)	プラザキサ [®] の 半減期(時間)	最後のプラザキサ [®] 投与を行ってからの中止期間	
		出血リスク(standard)	出血リスク(high)*
> 80	13(11-12)	24時間	2～4日
> 50 to ≤80	15(12-34)	24時間	2～4日
> 30 to ≤50	18(13-23)	少なくとも2日	4日

*出血リスク(high)：完全な止血機能を要する大手術(例：心臓外科手術、脳外科手術、腹部手術、重要臓器に関連する手術)、腰椎麻酔など。また、高齢、合併症、抗血小板薬の併用など出血リスクの高い患者の手術。

間の2時間前から、持続静注(例：未分画ヘパリン)では、中止時にダビガトランを投与開始する。

c) 他剤への切り替え

ダビガトランからヘパリン等の注射抗凝固薬へ切り替える際には、12時間の間隔をあける必要がある。

◆ 副作用・薬剤相互作用 ◆

出血合併症、薬物相互作用(表2)に注意を要する。抗真菌薬イトラコナゾールは併用禁忌である。胃腸障害の合併症が数%にみられることから、必要に応じてH₂ブロッカー、胃粘膜保護薬、制吐薬を考慮する。

1. 出血性合併症への対処法

aPTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) > 80秒は、出血している患者では過度の抗凝固状態を判断する目安となる可能性がある。ダビガトランに対する拮抗薬はなく、出血合併症に際しては、一般救急処置を実施のうえ、ダビガトランを一時的に中止し、原因検索を行う。ダビガトランは大部分が腎臓から排泄されるため、必要に応じて、適切な輸液等で循環動態を安定させ、利尿処置を行う。緊急の止血を要する場合は、トロンビン補充の観点から新鮮凍結血漿、第Ⅸ因子複合体(保険適用外)を、止血機能全般を改善させるという観点から遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤(保険適用外)の投与による是正を考慮する。

2. 手術や侵襲的手技を実施する際の服薬法・注意点

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、危険性に応じてダビガトランを一時中止しなければならない(表2)。可能であれば、24時間前までに内服を中止する。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。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。

2. リバロキサバン

◆ 適応基準と治療薬選択のポイント ◆

リバロキサバンは、選択的直接作用型第Xa因子阻害薬で、血液凝固系の内因系と外因系が交わり中心に位置する第Xa因子を阻害することで、トロンビンの生成を抑制し抗凝固作用を発揮する。本剤は、2012年4月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」を適応症として発売された。人工弁、弁膜症、心筋症など非弁膜症性心房細動以外の心疾患は適応外である。また、出血症状、出血性素因および止血障害を有する患者、中等度以上の肝障害(Child-Pugh分類BまたはCに相当)、透析患者を含む高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス15mL/分未満)を有する患者などでは禁忌となる。粉碎投与の有効性、安全性は現時点では確認されていない。

リバロキサバンの臨床第Ⅲ相試験であるJ-ROCKET AFは、日本人の非弁膜症性心房細動患者1,280例を対象とした用量調節ワルファリンとの二重盲検比較試験である。国際試験ROCKET AFではリバロキサバン20mg/日で実

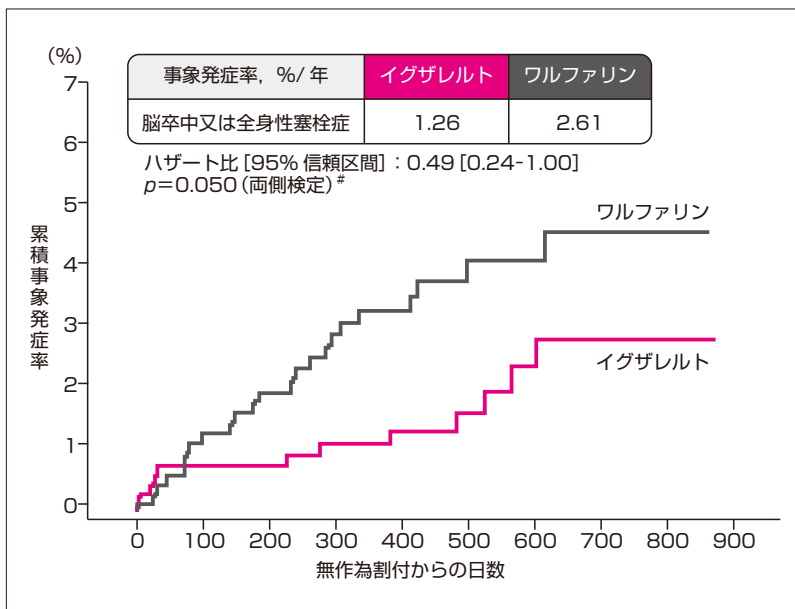


図2 J-ROCKET AF 試験における脳卒中または全身性塞栓症の発症抑制に関する成績

施されたのに対し、体格差を考慮し、15mg/日（腎機能低下例では10mg/日）で実施された。安全性についてはワルファリンとの非劣性が認められ、頭蓋内出血および消化管出血はリバロキサバン群で低値を示した。また、有効性を検証するための十分な症例数は有していないものの、ワルファリン群と比較して脳卒中または全身塞栓症の発症率は低値であり（図2）、また、虚血性脳卒中の発症リスクは相対リスクとして約60%減少した。なお、本剤は、1日1回1錠の服薬であることから服薬アドヒアランスの向上が期待される。

◆ 薬剤の投与方法 ◆

《処方例》

- ・ リバロキサバン（イグザレルト[®]15mg） 1錠 分1
必要に応じて、減量
- ・ リバロキサバン（イグザレルト[®]10mg） 1錠 分1

◆ 使用上の注意点 ◆

1. 用法・用量

中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30～49mL/分）の患者には10mgを1日1回投与する。高度の腎障害（クレアチニンクリアランス15～29mL/分）の患者では、有効性および安全性が確立しておらず、投与は推奨されない。

2. 他剤からの切り替え

ワルファリンからリバロキサバンに切り替える場合、PT-INRが治療域の下限以下（70歳未満2.0～3.0，70歳以上1.6～2.6）になったことを確認後にリバロキサバンを開始する必要がある。ダビガトランからリバロキサバンに切り替える場合、少なくとも12時間の間隔をあける必要がある。また、注射抗凝固薬からリバロキサバンに切り替える場合、次回投与予定時間の0～2時間前に、持続静注（例：未分画ヘパリン）では、中止後からリバロキサバンを投与開始する。

3. 他剤への切り替え

リバロキサバンからヘパリン等の注射抗凝固薬へ切り替える際には、24時間の間隔をあける必要がある。

◆ 副作用・薬剤相互作用 ◆

フルコナゾールを除く抗真菌薬（経口および注射薬）、HIVプロテアーゼ阻害薬は併用禁忌である。あらかじめ、鼻出血、歯肉出血が起こりやすいことを患者に伝え、出血が起こっても勝手に服用をやめないこと、対処しても止血しない場合には医師に連絡するよう指導する必要がある。

1. 出血性合併症への対処法

リバロキサバン血中濃度とPT（プロトロンビン時間）は高い正の相関性を示すことから、PTを測定することで薬剤の残存性を確認することが可能と考えられる。薬剤の残存性を確認する意義としては、服薬アドヒアランスの確認、重大な出血事象における薬剤残存性の確認などであるが、PTはリバロキサバン血中濃度とパラレルに推移することから、本剤の最高血中濃度到達時間約3時間前後および消失半減期約10時間前後であることを十分に留意し評価する。リバロキサバンに対する拮抗薬はなく、出血合併症に際しては、一般救急処置を実施のうえ、リバロキサバンを一時的に中止し、原因検索を行う。緊急の止血を要する場合は、プロトロンビン複合体製剤、新鮮凍結血漿、活性型プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤の投与による是正を考慮する（保険適用外）。

2. 手術や侵襲的手技を実施する際の服薬法・注意点

抜歯、白内障手術時、消化器内視鏡施行時でも観察のみの場合については、継続投与が望ましいと考えられる。観血的手術（消化器内視鏡によるポリペクトミーおよび生検を含む）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、施行24時間前にリバロキサバンの投与を中断、施行後は止血を確認したうえで、速やかに投与を再開することが望ましい。

● 文 献 ●

- 1) Connolly SJ et al ; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **361** : 1139-1151, 2009
- 2) Connolly SJ et al ; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* **363** : 1875-1876, 2010
- 3) van Ryn J et al ; Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* **103** : 1116-1127, 2010
- 4) Patel MR ; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* **365** : 883-891, 2011
- 5) リバーロキサバン申請時評価資料