

薬物相互作用 (32—新規経口抗凝固薬における 薬物相互作用)

猪田宏美, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (32. Drug interaction in novel oral anticoagulants)

Hiromi Ida, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

ワルファリンは、ビタミンKと拮抗し抗凝固作用を発揮する薬剤であり、1943年に合成され広く臨床検討された経口抗凝固薬として臨床で使用されてきた。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）の治療および予防を効能・効果として持つ。ワルファリンは、薬効の有効域が狭いことに加えて、個体差が大きく、同一個体でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行うことが必須である。ワルファリンは、主として肝薬物代謝酵素CYP2C9によって代謝され、CYP450代謝酵素の阻害あるいは誘導を引き起こす薬剤との併用により効果の増強あるいは減弱を引き起こす。さらに、ビタミンKにより効果が減弱するため食事の影響を受けるため、食事内容について患者への指導が必要となる。長期管理には、患者の内服コンプライアンスと食事制限の遵守が重要となる。

新規経口抗凝固薬（novel oral anticoagulant：NOAC）は、定期的な血液検査や食事内容への配慮が不要で、併用薬剤の注意は少なく、ワルファリンに替わる抗凝固薬として期待されている。早急な抗凝固療法が必要な場合、従来であれば、ヘパリン持続点滴を併用しワルファリン開始後1～2週間の導入期間を要していた。一方、NOACは、効果の発現・消失が早いいため、ヘパリンの併用は不要で薬剤導入の期間が短縮される。中止時も同様であり、周術期における管理が容易になるという利点もある。

ワルファリンと比較して頭蓋内出血のリスクが低いことが報告されているが、出血性合併症の報告もあり、従来の抗凝固薬と同様に効果が増強あるいは減弱した場合、命に関わるイベントが出現する危険性を有している。また、ワルファリンと比較して併用に注意を要する薬剤は、少ないものの併用により作用が増強し、出血をきたす可能性は十分ありうる。本稿ではNOACの薬物相互作用について概説する。

NOACの抗凝固作用のメカニズム

NOACは、半減期が短いため、薬物血中濃度のピーク期とトラフ期が存在する。ピーク期には、NOAC

は薬効を発揮し凝固反応が阻害される。一方、トラフ期には、凝固系には影響せず多少のトロンビン産生が引き起こされ生理的トロンビンが維持される。トロンビン産生が過剰になると、生理的凝固制御因子によりコントロールされる。NOACでは、抗凝固薬による薬理作用と患者自身が有する凝固制御因子の双方の働きによりトロンビン産生阻害を維持する。NOACの血中濃度が多少変化しても、トラフ期に抗凝固作用がいったんリセットされることにより、次のピーク期の抗凝固作用への影響は極めて少ない。これが、有効血中濃度域が広い理由と考えられている。

現時点で、直接トロンビン阻害薬1剤とXa阻害剤3剤が臨床使用されている（表1）。

直接トロンビン阻害薬

トロンビンは、血栓症および止血において中心的な役割を果たすトリプシン様セリンプロテアーゼである。トロンビンはフィブリノゲンをフィブリンにする反応を触媒する血液凝固カスケードの重要な酵素であり、血栓形成の中心的な役割を果たす。したがって、直接トロンビン阻害剤は、血栓塞栓性疾患に対して有用な予防薬になると考えられる。ダビガトランは、経口投与可能な直接

平成26年12月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7640

FAX：086-235-7794

E-mail：sendou@md.okayama-u.ac.jp

表1 新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant : NOAC)

薬効分類	トロンビン阻害剤		Xa 阻害剤	
一般名	ダビガトラン	リバロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
商品名	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
適応症	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			
				<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
用法	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
半減期	12～14時間	8～11時間	12時間	9～11時間
用量	1回150mg	1回15mg	1回5mg	1回30mg
腎機能低下時	Ccr30-50mL/min では 1回110mgへ減量	Ccr30-49mL/min では 10mgへ減量	血清クレアチニン 1.5mg/dL以上では 1回2.5mgへ減量	Ccr30-50mL/min では 15mgへ減量
禁忌	Ccr30mL/min 未満の患者	中等度以上の肝障害 Ccr15mL/min 未満の患者	Ccr15mL/min 未満の患者	Ccr30mL/min 未満の患者
相互作用	P-糖タンパク	CYP3A4 P-糖タンパク	CYP3A4 P-糖タンパク	CYP3A4 P-糖タンパク

トロンビン阻害剤である。プロドラッグである本剤は、経口投与の後、消化管から吸収されるとエステラーゼによって活性代謝物であるダビガトランに変換される。血中濃度ピーク期には、完全にトロンビン産生を阻害する。

Xa 阻害剤

Xa 阻害剤とは、血液凝固活性化第X因子 (FXa) を可逆的に阻害する経口抗凝固薬である。FXa は、第X因子が活性化されて生成されるセリンプロテアーゼの一種で、フィブリノーゲンをフィブリンに変換する役割を担うトロンビン (FIIa) を生成する酵素であり、血液凝固の中心的役割を果たしている。FXa の阻害を介してトロンビン産生を抑制することにより、直接的な抗血液凝固作用および間接的な抗血小板作用を示し、抗血栓作用を発揮する。

Xa 阻害剤では、血中濃度ピーク期でも極めて微量のトロンビン産生は許容され、生理的なトロンビンは

維持される。現在、3種類の経口 Xa 阻害剤が臨床使用可能であり、作用機序に多少の違いがあり、1日1回投与（リバロキサバン、エドキサバン）、1日2回投与（アピキサバン）の違いにつながる。

NOAC の薬効モニタリング

NOAC の薬効は、血中濃度のピーク期とトラフ期を繰り返しており、薬効を反映する良い指標があったとしても、服用後の採血のタイミングによっては、検査値が変動することになり、投与量調節のためのモニタリングには、不向きである。しかし、ルーチン検査として用いられる既存のプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) に少なからず NOAC は影響するため、薬剤服用の有無や過量投与の可能性の判断に有用な場合がある。

直接トロンビン阻害薬であるダビガトランの薬効は、APTT にある程度反映されることが知られてお

り、安全性の確認に用いることができる。実際に、「日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、トラフ時 APTT が80秒を超える場合は、大出血が多かった」と添付文書に記載がある。

Xa 阻害剤では、添付文書上、APTT および PT は、抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されないとされている。

薬物相互作用

すべての NOAC に共通して、抗凝固作用、抗血小板作用をもつ薬剤との併用は出血の危険性が増大する可能性があり併用注意である。

ダビガトランは、P-糖タンパクの基質であり、P-糖タンパク阻害剤との併用により血中濃度は上昇し、P-糖タンパク誘導剤との併用により血中濃度は低下する可能性がある。リバロキサバン、アピキサバンおよびエドキサバンも P-糖タンパクの基質である。加えて CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 阻害剤、

表2 NOACの薬物相互作用

一般名 (商品名)	血中 濃度	薬力学的相互作用	薬物動態的相互作用
ダビガトラン (プラザキサ)	上昇↑	<併用注意> 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗凝固剤, 血栓溶解剤 非ステロイド性消炎鎮痛剤	<併用禁忌> P-糖蛋白阻害剤 (イトラコナゾール) <併用注意> P-糖蛋白阻害剤 (ベラパミル塩酸塩, 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, リトナビル, ネルフィナビル, サキナビル等) → 1回110mg 1日2回投与を考慮 P-糖蛋白阻害剤 (クラリスロマイシン), 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)
	低下↓	該当なし	<併用注意> P-糖蛋白誘導剤 (リファンピシン, カルバマゼピン, セイヨウオトギリソウ含有食品等)
リバロキサバン (イグザレルト)	上昇↑	<併用注意> 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗凝固剤, 血栓溶解剤 非ステロイド性消炎鎮痛剤 サルチル酸誘導体	<併用禁忌> HIV-プロテアーゼ阻害剤 (リトナビルなど), アゾール系抗真菌剤 (フルコナゾールを除く) <併用注意> フルコナゾール, クラリスロマイシン, エリスロマイシン→本剤10mg 1日1回投与を考慮
	低下↓	該当なし	<併用注意> CYP3A4誘導作用のある薬剤 (リファンピシン, フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, セイヨウオトギリソウ含有食品)
アピキサバン (エリキウス)	上昇↑	<併用注意> 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗凝固剤, 血栓溶解剤 非ステロイド性消炎鎮痛剤	<併用注意> アゾール系抗真菌剤 (フルコナゾールを除く), HIVプロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) → 1回2.5mgへの減量を検討 マクロライド系抗菌薬 (クラリスロマイシン, エリスロマイシン等), フルコナゾール, ナプロキセン, ジルチアゼム
	低下↓	該当なし	<併用注意> CYP3A4誘導作用のある薬剤 (リファンピシン, フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, セイヨウオトギリソウ含有食品)
エドキサバン (リクシアナ)	上昇↑	<併用注意> 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗凝固剤, 血栓溶解剤	<併用注意> P-糖蛋白阻害作用を有する薬剤 (キニジン硫酸塩水和物, ベラパミル塩酸塩, アミオダロン塩酸塩, エリスロマイシン, イトラコナゾール等) → 15mg 1日1回に減量することを考慮
	低下↓	該当なし	該当なし

誘導剤によりクリアランスが低下, 上昇する可能性がある。詳細については, 表2に示す。

おわりに

NOACは, ワルファリンと比較して, 定期的な抗凝固能のモニタリングが不要で, 薬物相互作用が少ないという点で利便性が高い。一方で, ワルファリンのように有効性と安全性を正確に評価するための血液凝固検査方法が確立していないという問題もある。また, 重篤な出血が起きた場合, ワルファリンではビタミンKを投与し抗凝固作用をリバースする手段があるが, NOACの場合, 現時点で臨床使用できる拮抗薬は存在しない。

NOACの適応症は, 現在, 非弁膜性心房細動による脳梗塞の予防, 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(エドキサバンのみ), 下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制(エドキサバンのみ)である。今後, 今までワルファリンが投与されてきた抗凝固療法が必要なケースについても, 適応が広がる事が期待されている。NOACの利点を活かし, 多くの患者が恩恵を受けるために薬物相互作用による作用の増強および減弱について認識しておくべきである。

文 献

1) ワルファリン錠医薬品インタビュー

フォーム(改訂第18版), エーザイ株式会社, 東京(2014)。

- 2) 特集1 抗凝固療法の展望と課題。医薬ジャーナル(2014) 50, 661-727。
- 3) あなたも名医!新しい経口抗凝固薬, どう使う?—心房細動を診るジェネラリストのために, 後藤信哉編, 日本医事新報社, 東京(2012)。
- 4) プラザキサカプセル医薬品インタビューフォーム(第10版), 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 東京(2014)。
- 5) イグザレルト錠医薬品インタビューフォーム(第5版), バイエル薬品株式会社, 東京(2013)。
- 6) エリキウス錠医薬品インタビューフォーム(第4版), ファイザー株式会社, 東京(2014)。
- 7) リクシアナ錠医薬品インタビューフォーム(第7版), 第一三共株式会社, 東京(2014年)。