

# 新規経口抗凝固薬の適正使用と 薬剤管理指導

## 国立循環器病研究センター薬剤部

特任副薬剤部長 和田 恭一

### ●はじめに●

心房細動を持つ患者さんでは、心原性脳塞栓症の発症抑制のために抗凝固療法が必要となります。ワルファリンは約半世紀以上の歴史をもち、非弁膜症性心房細動患者さんの抗凝固療法としての有用性が確立しています。しかし、実臨床では、適応のあるすべての患者さんに使用されているとはいえ、使用されていてもその管理は十分といえない状況となっています。その理由として、ワルファリンは、薬効発現に個人差が大きいことや、食事内容、併用薬剤との相互作用が大きいことから、用量調節のために定期的な止血効果のモニタリングが必要となることがあげられます。この欠点を解消するために近年、直接トロンビン阻害薬としてのダビガトランやXa因子阻害薬のリバーロキサバン、アピキサバンやエドキサバンが市販され、2013年の心房細動治療ガイドラインにも、その推奨度が追記されました。今回は、特に新規経口抗凝固薬の効果を最大限に発揮させ、副作用を最小限に食い止める手助けとなるよう各薬剤の特徴および使用上の注意、薬剤管理指導の留意点についてお話したいと思います。

### ●新規経口抗凝固薬の適正使用の上での留意点●

#### ① ダビガトラン

ダビガトランは、トロンビンの活性部位に競合的かつ可逆的に結合し、フィブリノーゲンからフィブリンに変換するトロンビンの触媒反応を阻害し、抗凝固作用を発揮します。ダビガトランの製剤であるプラザキサは、変動しやすい胃内環境下でも確実に吸収されるように特殊な製剤加工がなされています。しかし、その半面、この製剤加工のために胃腸障害を訴える患者さんがいます。ダビガトランの特性の1つとして、腎排泄率が約80%と高いために、腎機能障害時や高齢者においては減量が必要となります。2011年3月14日の発売時から2011年9月13日までに、消化管出血、脳出血等の副作用による死亡例が15例認められたことから、腎機能低下などの危険因子を有する患者さんや、出血の既往のある患者さんなどに対

しては投与量および投与の適否を慎重に判断する必要があるとするブルーレターが発出されました。特にダビガトランの腎機能障害時の投与量設定に関しては、小柄な高齢者等の場合、eGFRでは過大評価となることがあるため、必ずCockcroft-Gaultの計算式で求めたクレアチニンクリアランスで設定しているかどうかを確認する必要があります。また、ダビガトラン投与開始時のクレアチニンクリアランスが正常であっても、投与中に腎機能が低下すると過量投与となり、副作用が発現するために投与中も必ず腎機能を確認することが大切となります。さらに、ダビガトランの薬剤特性として、生物学的利用率、すなわち、吸収率が6.5%と低いことから、吸収時の相互作用が問題となり、ダビガトランの吸収にかかわるP-糖蛋白の阻害作用をもつイトラコナゾール、ベラパミル、アミオダロンなどの薬剤との併用には注意する必要があります。

## ② リバーロキサバン

リバーロキサバンは、血漿中遊離型およびプロトンビナーゼ複合体結合型の第Xa因子の活性部位を選択的かつ直接的に阻害し、トロンビンの生成を抑制することで、抗凝固作用を発揮します。その生物学的利用率は、ほぼ100%でダビガトランに比べ、吸収は良好です。また、活性代謝物の腎排泄率が投与量の3分の1であるために、腎機能の寄与率はダビガトランより少なくなっています。投与方法は、1日1回となっており、1日2回ではアドヒアランスの確保が難しい患者さんでは有用となります。この薬剤の減量基準は、Cockcroft-Gault式で求めたクレアチニンクリアランスが30~49mL/minで、10mgを投与することとなっています。リバーロキサバンは主にCYP3A4による酸化的代謝およびP-糖蛋白による能動的尿細管分泌を受けるので、CYP3A4およびP-糖蛋白の阻害薬・誘導薬の併用により薬物動態が影響を受けるため、併用時には注意が必要となります。次に副作用の点では、重篤な出血事象発現までの日数が、投与開始から1カ月間に集中することから、投与開始早期の腎機能の確認および患者指導を含めた薬剤管理が大切です。逆に、過少投与例で虚血関連事象の発症も認められたことから、初期投与・維持投与量の薬剤師の確認が必要となります。

## ③ アピキサバン

アピキサバンも、リバーロキサバンと同様の作用機序で抗凝固作用を発揮します。アピキサバンの生物学的利用率は、約66%でダビガトランに比べ、吸収は良好で、リバーロキサバンよりも、やや劣ります。腎排泄率は約27%で、新規経口抗凝固薬のなかで最も低い薬剤となっています。投与量・投与方法は、1回5mgを1日2回となっていますが、80歳以上、体重60kg以下、血清クレアチニンが1.5mg/dL以上のいずれか2項目を満たす場合には、1日量を5mgに減量する必要があります。アピキサバンの場合も、ダビガトラン、リバーロキサバン同様に腎機能に応じて投与量を調節する必要がありますが、血清クレアチニンによる分類である点が違いとなっています。アピキサバンの主な代謝酵素もCYP3A4で、P-糖蛋白の基質となるため、リバーロキサバン同様な薬物相互作用に注意が必要です。

## ●服薬アドヒアランス向上のための手段●

ワルファリンに関しては、半減期が長いために服用忘れによる影響は、2~3日後に出現

し、一度低下したPT-INRを元に戻すためには日数を要します。ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンについては、半減期が短いことから、服用忘れによる影響は中止後早期に出現します。ワルファリンの抜歯による休薬例で約1%が脳梗塞を発症し、そのうち80%が死亡したとの報告があります。このことは、約100万人の非弁膜症性心房細動患者さんに当てはめると1万人が脳梗塞を発症し、8千人が死亡するという重大な結果となります。したがって、抗凝固薬の服薬アドヒアランスを確保することは非常に重要な課題であり、患者さんへの薬剤師の服薬指導は必須となります。

それでは、服薬指導のどこに重点をおけばよいかについて、健康日本21推進フォーラムが心房細動患者さんの服薬遵守実態について調査した結果から考えていきたいと思えます。まず、中止時期に関しては、「1年未満」が55.9%と過半数を占める一方、「5年以上」服用の患者さんも7.5%存在し、長期服用者の中止例も少なくないことがわかりました。次に服用を中止した時に脳梗塞が起こる危険性についてたずねたところ、「起こるかもしれないが、そんなに高い確率ではないと思っていた」などの危険性を軽視したものが83.9%もありました。中止理由については、薬剤要因によるもの、通院要因、生活要因によるものがあり、そのうち薬剤要因によるものが、半数で、その理由として、副作用・出血の危険性について心配であるとのものが、26.9%と最も多く、次いで定期的に服用することが難しいが24.7%となっていました。以上のことから、経口抗凝固薬のアドヒアランスを確保するためには、年齢、性格、高齢者では家族・介護者サポートなどの因子を考慮したうえで、心房細動と抗凝固薬の服薬意義の知識確認とその強化、短期・長期にわたる服薬の意識づけを繰り返し行う必要があると考えられます。そして、同時に服薬にかかわる障害の除去・服薬習慣の確立を行うことが大切となります。これらのことを行うことで、経口抗凝固薬のアドヒアランスを確保することができると考えます。

## ●おわりに●

古くから使用されてきた抗凝固薬のワルファリンに代わり、新しい抗凝固薬の市販・開発が盛んに行われています。しかし、出血性副作用は全く起こらないわけではないために、薬剤師はより安全で有効な抗血栓療法が行えるような適正使用のモニタリングとアドヒアランス確保のための服薬指導を行う責務があると考えます。