

## 抗凝固療法における薬学的管理

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 田尻優史(日本赤十字社医療センター薬剤部)

ハイリスク薬に関する業務ガイドライン (ver2.1)<sup>1)</sup>によると抗凝固薬の薬学的管理指導は服薬アドヒアランスの確認・服薬管理の徹底(検査, 手術前の服薬中止など)をはじめ併用薬や食事, 健康食品等との相互作用の指導, 過量投与の徴候(あざ, 歯茎からの出血等)の確認と対策, 定期的な血液検査結果による副作用のモニタリングなどと多岐にわたっており, 薬剤師の果たすべき役割は非常に重要です。

近年, 非ビタミンK阻害抗凝固薬(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: 以下, NOAC)と呼ばれる新しい抗凝固薬が次々と上市され, ワルファリンに代わる薬剤として注目されています。心房細動そして静脈血栓塞栓症の抗凝固療法においては薬剤の選択肢が広がる一方, NOACにはそれぞれ異なった特徴があり, 個々の患者に応じた適正使用が求められます。

今回のプレアボイド広場では, 各抗凝固薬の特性を十分に把握した薬学的管理により, 出血事象などによる副作用またはその重篤化を回避した事例について紹介します。

### ◆事例 1

薬剤師のアプローチ:

患者の訴えと症状に基づき腎機能に応じた用量に減量したことから重篤な出血を回避した。

回避した不利益:

重篤な出血

患者情報: 70歳代, 男性

肝機能障害(-), 腎機能障害(+), アレルギー歴(-), 副作用歴(-)

原疾患: 心房細動, 高血圧, 心不全, 糖尿病

処方情報:

リバーロキサバン錠	15mg/日	2013/9～
カンデサルタン錠	8mg/日	
カルベジロール錠	12.5mg/日	
シタグリプチン錠	50mg/日	

臨床経過:

1/17 入院時, 持参薬を確認していたところ「2週間ほど前より鼻血が出ており, ドロツとした血の塊のようなものが幾つも出る」と患者より訴えがあった。持参薬ではリバーロキサバン15mgを1日1回服用していた。

### 【薬剤師】

腎機能を確認したところ, クレアチニンクリアランス(creatinine clearance: 以下, CCr): 48.7mL/minと, 中等度の腎障害が認められた。リバーロキサバンはCCr: 30~49mL/minの患者には10mg 1日1回に減量する必要があった。減量基準の境界ではあるが鼻出血の症状

が現れていることと, 大出血のリスク因子である高血圧を合併していることから重篤な出血を回避するため, 厳密な投与量の調整が必要であった。主治医にリバーロキサバン10mg 1日1回に減量するよう提案した。

1/18 リバーロキサバン錠 10mg/日

1/23 鼻出血の発現なし。

1/28 その後も鼻出血は認められず退院となる。

### 《薬剤師のケア》

患者の初期症状と訴えから腎機能障害や高血圧などの出血のリスク因子を評価し, 腎機能に応じた用量に減量したことから重篤な出血を回避した事例です。

鼻出血はリバーロキサバンの国内第Ⅲ相試験において最も多くみられている副作用であり, 重篤な出血を回避するうえで重要な初期症状でもあります。その他患者の訴えや症状から過剰投与を見極めるには, 皮下出血(あざ), 歯肉出血, 血尿, 咯血, 血便, 貧血などのモニタリングが必要となってきます。

一方, リバーロキサバンは生物学的利用率がほぼ100%であり, 活性代謝物の腎排泄率が投与量の1/3であるため, 腎機能に応じた投与量の調整が必要になります<sup>2)</sup>。日本人を対象としたリバーロキサバンのJ-ROCKET AF試験における大出血の頻度は, CCr: 50mL/min以上で2.47%, 50mL/min未満で5.09%と, 腎機能低下例で増加しています<sup>3)</sup>。

また本事例において血圧のコントロールは不明ですが, リバーロキサバンのROCKET AF試験(国際共同試験)のサブ解析では, 拡張期血圧 $\geq$ 90mmHgは大出血の独

立危険因子として報告されています<sup>4)</sup>。国内では、血圧の管理が不十分であったと考えられる高血圧合併の患者において、脳出血を発症しその後死亡に至った事例が4例報告され、2012年9月に製薬企業より、出血リスク軽減のためには十分な血圧管理が必要であるとする「適正使用のお願い」が発出されました<sup>5)</sup>。

Xa因子阻害薬においては現在のところ出血リスクを正確に評価できる指標が確立されていません。本事例のようにXa因子阻害薬投与中は出血や貧血などの徴候を十分に観察しながら出血リスク因子を評価し、適正使用に努めることが重篤な出血回避に繋がると考えられます。

### ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

患者の症状と病態の変化から早期にプロトロンビン時間国際標準比（prothrombin time-international normalized ratio：以下、PT-INR）を確認し対処したことにより重篤な出血を回避した。

回避した不利益：

重篤な出血

患者情報：70歳代，女性

肝機能障害（+），腎機能障害（-），アレルギー歴（-），副作用歴（-）

原疾患：肺血栓塞栓症，全身性エリテマトーデス（SLE），胆管炎

処方情報：

ワルファリンカリウム錠	2 mg/日
ランソプラゾール錠	20mg/日
プレドニゾロン錠	10mg/日
アレンドロン酸ナトリウム錠	35mg/週

臨床経過：

9/1 外来でワルファリンカリウム錠 2 mg/日 →2.5mg/日に増量。PT-INR：1.19。

9/15 PT-INR：1.79。

9/29 PT-INR：1.91。

10/25 胆管炎によるステント交換のため入院。

### 【薬剤師】

入院時、皮下出血と眼底出血を認めており、また肝機能障害がみられたことから医師にPT-INRの測定を依頼した。PT-INR：4.81と延長していたため、ワルファリンカリウムを中止し、メナテトレノン10mgを静注した。

10/26 PT-INR：1.43。

10/27 ステント交換実施し、出血等なく経過。

10/28 転棟。

### 《薬剤師のケア》

初回面談時に副作用症状を発見し、早期に抗凝固能（PT-INR）を確認して対処したことにより重篤な出血を回避した事例です。外来で継続されていたワルファリンカリウムですが、病態の変化（肝機能障害）により抗凝固能（PT-INR）が変動したものと推測しています。

ワルファリンカリウムは肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子の産生を阻害することによって抗凝固作用を発揮します。本事例において肝機能の数値は不明ですが、肝機能低下時にはビタミンK依存性凝固因子の産生も減少しており、ワルファリンカリウムの感受性が増加して出血のリスクが高い状態になっていると考えられます。また、ワルファリンカリウムは肝臓で代謝されるため、肝機能低下時にはワルファリンカリウムの代謝が遅延することも考慮する必要があります。

ワルファリンカリウムにはPT-INRという抗凝固能における明確な指標がある一方、適正用量において個体間の変動が大きく多くの因子の影響を受けやすいため、定期的な血液検査によるモニタリングが必須となってきます。

### ◆事例3

薬剤師のアプローチ：

出血のリスク因子を適正に評価し服薬アドヒアランスを考慮した処方提案により未然に出血事象の副作用を回避した。

回避した不利益：

出血事象の副作用，服薬アドヒアランスの低下

患者情報：90歳代，女性

肝機能障害（-），腎機能障害（+），アレルギー歴（-），副作用歴（-）

原疾患：心原性脳塞栓症，心不全

処方情報：

ダビガトランカプセル	220mg/日	4/12～
エナラプリル錠	5 mg/日	
カルベジロール錠	12.5mg/日	
フロセミド錠	10mg/日	

臨床経過：

4/11 左下肢急性動脈閉塞にて入院。血栓除去術施行。

4/12 術後抗凝固療法としてダビガトランカプセル 220mg/日 開始。

4/14 初回面談。

### 【薬剤師】

初回面談時、患者より「ダビガトランのカプセルは大

きくて飲み込みづらい」との訴えがあった。また腎機能を確認したところCCr：32.1mL/minと、中等度の腎障害が認められた。ダビガトランはCCr：30mL/min未満の患者には禁忌の薬剤であるが、90歳と高齢でもあることから出血のリスクを懸念し他剤への変更を検討する必要があった。主治医には服薬アドヒアランスの維持と出血のリスクを回避するため、小型の錠剤で腎排泄率が低いアピキサバンへの処方変更を提案した。

- 4/15 ダビガトラン中止。アピキサバン錠5mg/日開始。  
 4/16 患者より「錠剤が小さくて飲みやすい」との声があった。  
 4/22 服薬アドヒアランスは良好。副作用症状はなし。

#### 《薬剤師のケア》

出血のリスク因子を適正に評価し代替え薬を提案したことから未然に出血事象による副作用を回避できた事例です。また患者の服薬状況から、服薬アドヒアランスを考慮した処方提案により、抗凝固療法が継続できた事例でもあります。

ダビガトランは腎排泄率が約80%と高いため、CCr：30mL/min未満の患者には禁忌となっています。RE-LY試験（ダビガトラン）の出血事象のサブ解析では、年齢、腎機能障害、アスピリンの併用が大出血の独立因子として指摘されています。特に高齢者で消化管出血のリスクが高いと報告されています<sup>6)</sup>。国内においては2011年3月14日の発売時から2011年8月11日までの間に重篤な出血性の副作用による死亡例が5例認められたことから、腎機能障害などの出血リスク因子を有する患者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りますとするブルーレーターが発出されました<sup>7)</sup>。死亡症例のほとんどは腎機能障害を合併した高齢者でした。

一方、アピキサバンの腎排泄率は約27%とNOACのなかでは腎排泄への依存が最も低く、CCrにおいては15mL/min未満の患者で禁忌となっています。ARISTOTLE試験（アピキサバン）の結果を年齢別、腎機能別にみたサブ解析では、アピキサバン群はワルファリン群に対してどちらも大出血におけるリスクが低い結果となっています<sup>8, 9)</sup>。本事例では年齢や腎機能といった出血のリスク因子を適正に評価し、高齢者や腎機能低下例においても比較的安全性が高いアピキサバンへの処方変更を提案しています。またアピキサバンの剤型は小型の錠剤であり、高齢者では服薬アドヒアランスの向上が期待できます。NOACはワルファリンに比べて半減期が短い薬剤であり、服薬アドヒアランスの低下は塞栓症の発症リ

スクを高めます。そのためNOAC服用時においては服薬アドヒアランスの向上に努める必要があります。

#### ◆事例4

薬剤師のアプローチ：

薬物間相互作用を回避した適切な処方提案により、抗凝固薬による出血事象などの副作用を未然に回避した。

回避した不利益：

出血事象などによる副作用

患者情報：70歳代、男性

肝機能障害（-）、腎機能障害（-）、アレルギー歴（-）、副作用歴（-）

原疾患：心房細動、悪性リンパ腫

処方情報：

ワルファリンカリウム錠	3mg/日
フルコナゾール錠	200mg/日
アシクロビル錠	200mg/日
ランソプラゾール錠	15mg/日
フェブキソスタット錠	20mg/日

臨床経過：

- 5/7 入院時、PT-INR：5.07と高値を示していた。ワルファリンカリウムを中止。メナテトレノン10mgを静注。

#### 【薬剤師】

併用薬を確認したところフルコナゾールによる肝薬物代謝酵素（CYP2C9）阻害によりワルファリンの作用が増強していると考えられた。主治医にその旨を報告した。

- 5/11 PT-INR：1.56。

#### 【医師】

PT-INRの測定が必要のないリバーロキサバン錠15mg/日を処方した。

#### 【薬剤師】

リバーロキサバンもフルコナゾールによる肝薬物代謝酵素（CYP3A4）阻害の影響を受ける報告があるため、肝薬物代謝酵素（CYP）による代謝を受けないダビガトランへの処方変更を主治医に提案した。

- 5/12 ダビガトランカプセル 220mg/日 開始。

#### 【薬剤師】

患者には胸やけや吐き気、むかつきなどが現れることがあると説明し、予防策として、速やかに胃に到達させるために多めの水とともに服用するように服薬指導をした。

- 5/17 副作用症状なし。

### 《薬剤師のケア》

薬物間相互作用を回避し、薬物動態を十分に把握した処方提案により、抗凝固薬による出血事象などの副作用を未然に回避した事例です。

フルコナゾールが肝薬物代謝酵素（CYP2C9）を阻害することによりワルファリンの作用が増強した報告は数多くあります<sup>10)</sup>。消化管出血のリスクを検討した研究では、フルコナゾールのオッズ比（odds ratio：OR）は2.09（95%信頼区間（confidence interval：CI）：1.34–3.26）と有意な増加があったと報告されています<sup>11)</sup>。リバーロキサバンにおいてはフルコナゾールが肝薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害することによりリバーロキサバンの血中濃度が上昇するといった報告があります。外国人健康成人男性13例を対象にリバーロキサバンとフルコナゾールを併用したところ、リバーロキサバンのAUCが1.4倍、最高血中濃度（maximum concentration：C<sub>max</sub>）が1.3倍に上昇したことが確認されています<sup>2)</sup>。

一方、ダビガトランは肝薬物代謝酵素（CYP）による代謝を受けません。しかしダビガトランはP-糖蛋白の基質であるためP-糖蛋白の阻害作用・誘導作用のある薬剤との併用においては十分な注意が必要です。抗凝固薬をより安全に有効に投与するためには、本事例のように薬剤師が薬物間相互作用を見極め、適切な処方支援をすることが大切です。

またダビガトラン服用中は胸やけや吐き気、むかつきなどといったディスペプシア症状が現れることがあり、服薬アドヒアランス低下の一因となっています。添加物として含まれている酒石酸が原因ではないかと考えられています。本事例においてはプロトンポンプ阻害薬をすでに服用していたこともありますが、事前にこれらの症状が発現する可能性を伝え、予防するための服薬指導を行ったことによりディスペプシア症状の副作用も回避できていると推測できます。

### おわりに

今後、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症への適応拡大に伴い、NOACの使用はますます増えることが予想されます。NOACは主に薬物動態の差異や大規模臨床試験の結果により、禁忌や併用注意、減量基準などが異なってきます。そして抗凝固薬には出血性合併症といった重大で見逃せない副作用が存在します。

抗凝固療法をより安全で有効な治療法へと導いていくには、薬剤師の職能を十分に発揮したきめ細かい薬学的管理が必要不可欠であり、これらを実践できるのは、日常臨床において患者の安全対策や質の高い医療への貢献が大きい我々薬剤師しかいないものと思っています。

### 引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会：ハイリスク薬に関する業務ガイドライン（ver2.1）。  
<http://www.jshp.or.jp/cont/13/0327-1.pdf>
- 2) バイエル薬品株式会社：イグザレルト<sup>®</sup>錠インタビューフォーム（2015年9月）。
- 3) M. Hori *et al.* : J-ROCKET AF study investigators. Safety and efficacy of adjusted dose of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation, *Circ. J.*, **77**, 632–638 (2013).
- 4) S.G. Goodman *et al.* : ROCKET AF Investigators : Factors associated with major bleeding events : insights from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-daily oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), *J. Am. Coll. Cardiol.*, **63**, 891–900 (2014).
- 5) バイエル薬品株式会社：「イグザレルト錠」についての適正使用のお願い（2012年9月）。  
[https://www.bayer-hv.jp/hv/files/pdf.php/xar\\_proper.pdf](https://www.bayer-hv.jp/hv/files/pdf.php/xar_proper.pdf)
- 6) J.W. Eikelboom *et al.* : Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation : an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial, *Circulation*, **123**, 2363–2372 (2011).
- 7) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社：「安全性速報（ブルーレター）：プラザキサ<sup>®</sup>カプセルによる重篤な出血について」（2011年8月）。
- 8) S. Halvorsen *et al.* : Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation : observations from the ARISTOTLE trial, *Eur. Heart J.*, **35**, 1864–1872 (2014).
- 9) S.H. Hohnloser *et al.* : Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation : insights from the ARISTOTLE trial, *Eur. Heart J.*, **33**, 2821–2830 (2012).
- 10) 青崎正彦ほか 監：Warfarin適正使用情報，第3版，エーザイ株式会社（2006）。
- 11) E. Nutescu *et al.* : Drug and dietary interaction of warfarin and novel oral anticoagulants : an update, *J. Thromb. Thrombolysis*, **31**, 326–343 (2011).