

地域に根差す薬剤師～処方箋監査と最新の薬物治療に向き合う～
第1回:疾患別シリーズ

DOACの適正使用

2017.4.22

千葉大学医学部附属病院薬剤部

山口洪樹

第102回薬剤師国家試験

問324(実務)

処方2に含まれる**ダビガトランエトキシラート**による重篤な副作用である出血の回避や投与量調節のために考慮すべき検査項目は何か？

1. 血清クレアチニン
2. AST
3. 白血球数
4. PT-INR
5. 脳性Na利尿ペプチド値

2011年プラザキサ発売



直接トロンビン阻害剤

プラザキサ[®] 75mg
カプセル 110mg

新発売のご案内

納豆食べてOK！
PT-INRモニタリン
グ不要！

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、経口投与が可能な直接トロンビン阻害剤である「プラザキサ[®]カプセル 75mg・110mg」(ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤)を発売させていただくことになりましたので、ご案内申し上げます。

ご愛顧を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

謹白

平成23年3月吉日

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

経口抗凝固薬の歴史

- 2011年 プラザキサ(心房細動)
リクシアナ(下肢整形外科術後)
- 2012年 イグザレルト(心房細動)
- 2013年 エリキュース(心房細動)
- 2014年 リクシアナ(静脈血栓症、心房細動)
- 2015年 イグザレルト(静脈血栓症)
エリキュース(静脈血栓症)

NOAC : Novel Oral Anticoagulants

ではなく

DOAC : Direct Oral Anticoagulants

Recommendation statement for the use of DOAC

- 1 We suggest using the term ‘direct oral anticoagulant’ (DOAC) to reference the class of oral anticoagulants that directly inhibit a single target and have similar clinical properties (e.g. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and betrixaban).
- 2 We suggest that a drug’s specific mechanism of action (e.g. direct FXa inhibitor or direct thrombin inhibitor) should be used when it is clinically important to distinguish between the various DOAC medications.

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH

G. D. BARNES,* W. AGENO,† J. ANSELL‡ and S. KAATZ,§ FOR THE SUBCOMMITTEE ON THE CONTROL OF ANTICOAGULATION

*Frankel Cardiovascular Center and Institute for Healthcare Policy and Innovation, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; †Division of Internal Medicine, University of Insubria, Varese, Italy; ‡Department of Internal Medicine, Lenox Hill Hospital, New York, NY; and §Hurley Medical Center, Michigan State University, Flint, MI, USA

To cite this article: Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S, for the Subcommittee on the Control of Anticoagulation. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1154–6.

Scope and methodology

Oral anticoagulants are used to prevent and treat a wide range of thromboembolic diseases. Currently available oral anticoagulants include the vitamin K antagonists (VKAs), such as warfarin. VKAs reduce the synthesis of functional vitamin K-dependent factors (factor II, FVII,

not is scientifically unappealing. Perhaps more importantly, there is at least one reported account where the term NOAC written in the medical record was interpreted as meaning ‘No AntiCoagulation,’ potentially resulting in the patient not receiving the critical therapy that was intended [3].

There is a clear need to reach a consensus on the nomenclature of oral anticoagulants, and several experts have called for consensus around the nomenclature for oral anticoagulants [2,4–7].

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

安全性速報

プラザキサ®カプセル 75mg
プラザキサ®カプセル 110mg による重篤な出血について

2011年8月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本剤の発売の2011年3月14日から2011年8月11日までの間に、重篤な出血性の副作用が81例^{注)}報告されています。そのうち、専門家の評価により、本剤との因果関係が否定できないとされる死亡例が5例^{注)}報告されています（発売以降の推定使用患者数約6万4千人）。このような状況を考慮し、使用上の注意に「警告」を加えて注意喚起することに致しました。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

● **投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察してください**

患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断してください。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察し、これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意してください。

● **患者には、出血があった場合は直ちに医師に連絡するよう指導してください**

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導してください。

● **必ず腎機能を確認してください**

本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認してください。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮してください。

注) 2011年8月11日までに当局報告した症例数を記載しています。

直接トロンビン阻害剤

処方箋医薬品^{注)}

プラザキサ®カプセル75mg

プラザキサ®カプセル110mg

Prazaxa®Capsules 75mg・110mg

市販後、消化管出血等による死亡例が報告されたため、**安全性速報(ブルーレター)**が発出された。

ブルーレター根拠症例(5例)

性別	年齢	1日投与量	発現までの日数	身長(cm)	体重(kg)	血清Cre(mg/dL)	eGFR/eCCR ^{*1}	抗血栓薬の併用
女性	80歳代	220mg	12日	154	38.9	2.21 ^{*2}	12.4	-
女性	100歳代	220mg 150mg	不明	不明	不明	1.7 ^{*3}	21.3	-
男性	70歳代	220mg	5日	不明	不明	1.2 ^{*2}	46.9	アスピリン
女性	80歳代	220mg	11日	不明	不明	1.15 ^{*2}	34.9	アスピリン
女性	80歳代	220mg	12日	160	50	1.19 ^{*2}	29.7	リマプロスト

*1:それぞれ70,80,100歳として計算、

体重データある場合はコッククロフト式で算出

*2:投与前の血清クレアチニン値

*3:投与後の血清クレアチニン値

【禁忌】

透析患者を含む高度の腎障害
(Ccr30mL/min未満)の患者

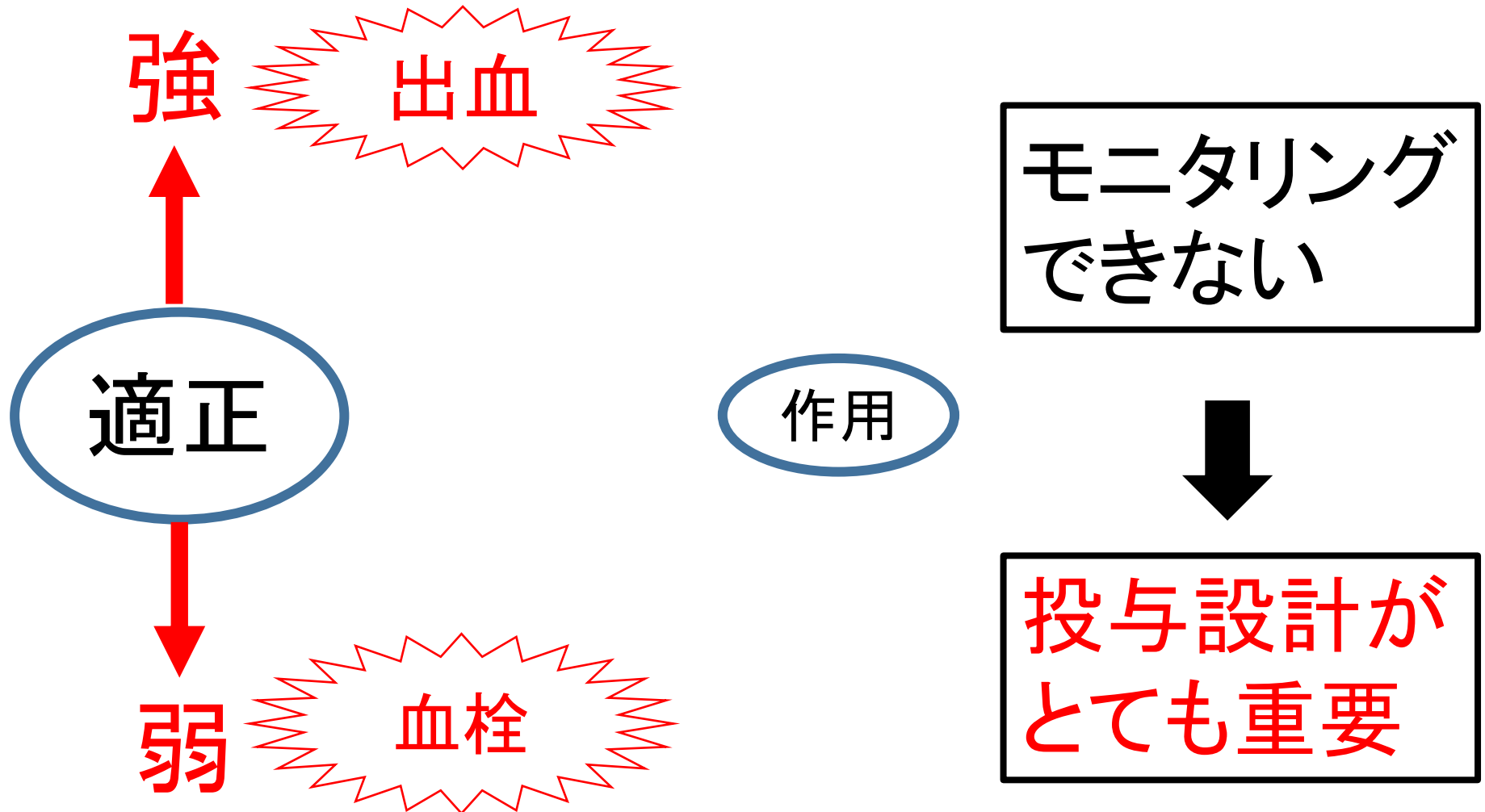
高度腎障害患者に対するDOAC投与データ

NOAC	禁忌	腎排泄率	高度腎障害患者の投与データ※1		
			AUC	t1/2	Cmax
プラザキサ (ダビガトラン)	Ccr<30	85%	6.31倍	2.03倍	2.11倍
イグザレルト (リバーロキサバン)	Ccr<15	33%	1.64倍	1.14倍	1.35倍
エリキュース (アピキサバン)	Ccr<15	27%	1.38倍	1.11倍	1.04倍
リクシアナ (エドキサバン)	Ccr<15	48.6%	1.88倍	1.97倍	1.08倍

※1: 正常腎機能患者データとの比較
データは各薬剤のインタビューフォームおよび承認審査報告書をもとに算出

DOACの適正使用について

DOACの作用



添付文書上の用法用量

DOAC	通常用量	減量基準	低用量
プラザキサ	150mgを1日2回	Ccr50未満(考慮) P糖蛋白阻害剤(考慮) 出血リスク高い(70歳以上、消化管出血の既往)(考慮)	110mgを1日2回
イグザレルト	15mgを1日1回	Ccr50未満 クラリスロマイシン・エリスロマイシン、フルコナゾール	10mgを1日1回
エリキュース	5mgを1日2回	80歳以上、クレアチニン1.5以上、 体重60kg以下 のうち2項目以上満たす イトラコナゾール・ボリコナゾール・ リトナビル	2.5mgを1日2回
リクシアナ	60mgを1日1回、 60kg未満は 30mgを1日1回	Ccr50未満 P糖蛋白阻害剤	30mgを1日1回

症例① 70代 女性 内科

イグザレルト錠15mg
分1 朝(食後30分)

1T
7日分

添付文書上の用法用量

DOAC	通常用量	減量基準	低用量
プラザキサ	150mgを1日2回	Ccr50未満(考慮) P糖蛋白阻害剤(考慮) 出血リスク高い(70歳以上、消化管出血の既往)(考慮)	110mgを1日2回
イグザレルト	15mgを1日1回	Ccr50未満 クラリスロマイシン・エリスロマイシン、フルコナゾール	10mgを1日1回
エリキュース	5mgを1日2回	80歳以上、クレアチニン1.5以上、 体重60kg以下 のうち2項目以上満たす イトラコナゾール・ボリコナゾール・ リトナビル	2.5mgを1日2回
リクシアナ	60mgを1日1回、 60kg未満は 30mgを1日1回	Ccr50未満 P糖蛋白阻害剤	30mgを1日1回

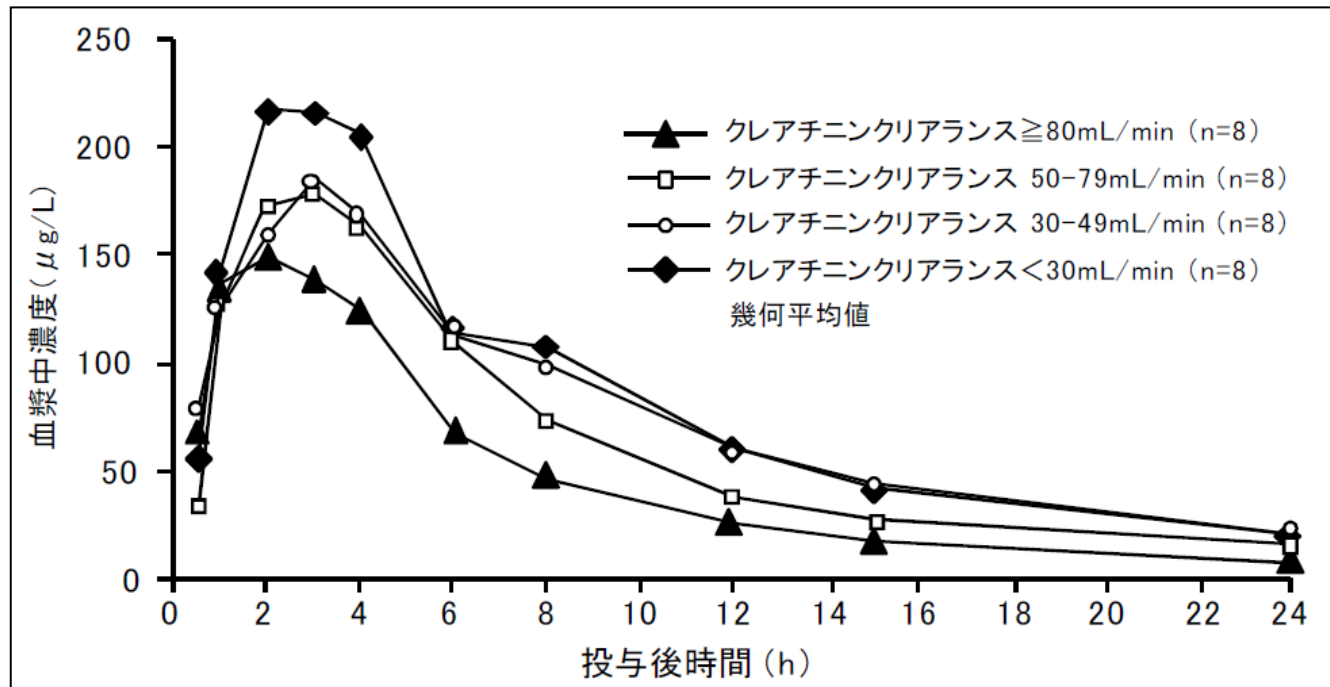
症例① 70代 女性 内科

イグザレルト錠15mg 1T
分1 朝(食後30分) 7日分

●相互作用
特に問題なし

●腎機能
クレアチニン 0.86 → eGFRcre/1.73m²: 49.5 (150cm 48kg 1.4m²)
eGFRcre/body: 40.3mL/min Ccr(CG式): 44.8mL/min

イグザレルト錠 腎障害時における血中濃度推移



イグザレルト錠インタビューフォームより

- 中等度腎障害 (Ccr30-49) でAUC1.5倍
- 臨床試験もCcr50未満は10mgに減量されている

症例① 70代 女性 内科

イグザレルト錠15mg 1T
分1 朝(食後30分) 7日分

●相互作用
特に問題なし

●腎機能

クレアチニン 0.86 → eGFRcre/1.73m²: 49.5 (150cm 48kg 1.4m²)
eGFRcre/body: 40.3mL/min Ccr(CG式): 44.8mL/min

イグザレルト15mgは過量。
10mg1日1回への減量を提案、処方変更となった。

症例② 50代 男性 内科

プラザキサカプセル75mg	4C
アロプリノール錠100mg	2T
カルベジロール錠2.5mg	4T
分2 朝・夕(食後30分)	7日分
ロサルタンK錠25mg	1T
アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg	1T
分1 朝(食後30分)	7日分
フロセミド錠20mg	2T
分2 朝・昼(食後30分)	7日分

添付文書上の用法用量

DOAC	通常用量	減量基準	低用量
プラザキサ	150mgを1日2回	Ccr50未満(考慮) P糖蛋白阻害剤(考慮) 出血リスク高い(70歳以上、消化管出血の既往)(考慮)	110mgを1日2回
イグザレルト	15mgを1日1回	Ccr50未満 クラリスロマイシン・エリスロマイシン、フルコナゾール	10mgを1日1回
エリキュース	5mgを1日2回	80歳以上、クレアチニン1.5以上、 体重60kg以下 のうち2項目以上満たす イトラコナゾール・ボリコナゾール・ リトナビル	2.5mgを1日2回
リクシアナ	60mgを1日1回、 60kg未満は 30mgを1日1回	Ccr50未満 P糖蛋白阻害剤	30mgを1日1回

プラザキサ相互作用データ

併用薬	AUC	Cmax	添付文書指示
ケトコナゾール	253%	249%	禁忌
イトラコナゾール	-	-	禁忌
ベラパミル (単回) 投与1時間後	243%	279%	3日間はプラザキサの 2時間以上あとに服用 (AUC118%、Cmax112%)
ベラパミル (4日間以降) 投与1時間後	154%	163%	110mg1日2回を考慮
アミオダロン	158%	150%	110mg1日2回を考慮
シクロスポリン	-	-	110mg1日2回を考慮
タクロリムス	-	-	110mg1日2回を考慮
ネルフィナビル	-	-	110mg1日2回を考慮
サキナビル	-	-	110mg1日2回を考慮
リトナビル	-	-	110mg1日2回を考慮

プラザキサインタビューフォームおよび承認審査資料から作成

症例② 50代 男性 内科

プラザキサカプセル75mg	4C
アロプリノール錠100mg	2T
カルベジロール錠2.5mg	4T
分2 朝・夕(食後30分)	7日分
ロサルタンK錠25mg	1T
アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg	1T
分1 朝(食後30分)	7日分
フロセミド錠20mg	2T
分2 朝・昼(食後30分)	7日分

腎機能⇒問題なし

相互作用⇒アミオダロン内服中

プラザキサ150mg × 2回は過量
110mg1日2回への減量を提案、処方変更となった。

症例③ 50代 男性 内科

プラザキサカプセル110mg	2C
分2 朝・夕(食後30分)	7日分
ベラパミル塩酸塩錠40mg	3T
分3 朝・昼・夕(食後30分)	7日分

プラザキサ相互作用データ

併用薬	AUC	Cmax	添付文書指示
ケトコナゾール	253%	249%	禁忌
イトラコナゾール	-	-	禁忌
ベラパミル (単回) 投与1時間後	243%	279%	3日間はプラザキサの 2時間以上あとに服用 (AUC118%、Cmax112%)
ベラパミル (4日間以降) 投与1時間後	154%	163%	110mg1日2回を考慮
アミオダロン	158%	150%	110mg1日2回を考慮
シクロスポリン	-	-	110mg1日2回を考慮
タクロリムス	-	-	110mg1日2回を考慮
ネルフィナビル	-	-	110mg1日2回を考慮
サキナビル	-	-	110mg1日2回を考慮
リトナビル	-	-	110mg1日2回を考慮

プラザキサインタビューフォームおよび承認審査資料から作成

症例③ 60代 男性 内科

プラザキサカプセル110mg 分2 朝・夕(食後30分)	2C 7日分
ベラパミル塩酸塩錠40mg 分3 朝・昼・夕(食後30分)	3T 7日分

腎機能⇒問題なし

相互作用⇒ベラパミル開始にともなう一時的な血中濃度上昇の可能性がある

医師と協議しリクシアナ30mgへ変更となった

DOACの適正使用のために

①過量投与・禁忌の回避

- ・腎機能、相互作用、体格等

⇒ **安全性確保のため**の減量または
薬剤変更を推奨

症例④ 70代 男性 内科

イグザレルト錠10mg
分1 朝(食後30分)

1T
7日分

添付文書上の用法用量

DOAC	通常用量	減量基準	低用量
プラザキサ	150mgを1日2回	Ccr50未満(考慮) P糖蛋白阻害剤(考慮) 出血リスク高い(70歳以上、消化管出血の既往)(考慮)	110mgを1日2回
イグザレルト	15mgを1日1回	Ccr50未満 クラリスロマイシン・エリスロマイシン、フルコナゾール	10mgを1日1回
エリキュース	5mgを1日2回	80歳以上、クレアチニン1.5以上、 体重60kg以下 のうち2項目以上満たす イトラコナゾール・ボリコナゾール・ リトナビル	2.5mgを1日2回
リクシアナ	60mgを1日1回、 60kg未満は 30mgを1日1回	Ccr50未満 P糖蛋白阻害剤	30mgを1日1回

症例④ 70代 男性 内科

イグザレルト錠10mg 1T
分1 朝(食後30分) 7日分

相互作用⇒問題なし

腎機能⇒クレアチニン 0.88 → eGFRcre/1.73m²:71.8 (170cm 63kg 1.73m²)

eGFRcre/body: 65.7mL/min Ccr(CG式):68.6mL/min

イグザレルト10mg × 1回は過小
15mg1日1回への増量を提案、処方変更となった。

DOACの適正使用のために

②過小投与の回避

- ・腎機能、相互作用、体格等

⇒ 有効性確保のための増量を推奨

DOACの適正使用のために

③服薬指導・モニタリング

出血時の対応(大出血)

激しい頭痛、マヒ
ろれつが回らない



喀血
吐血



血尿・血便
(黒色便・赤い鮮血便)



(エリキュース適正使用ガイドより引用)

頭蓋内出血・消化管出血の可能性があるため
速やかに受診

出血時の対応（小出血）

鼻血のとき



前かがみの姿勢で、小鼻を親指と人差し指で強くつまむようにしてしっかり押さえ続けます。
親指の頭位の大きさの脱脂綿を出血した鼻の中につめるとよいでしょう。

怪我や打撲で出血したとき

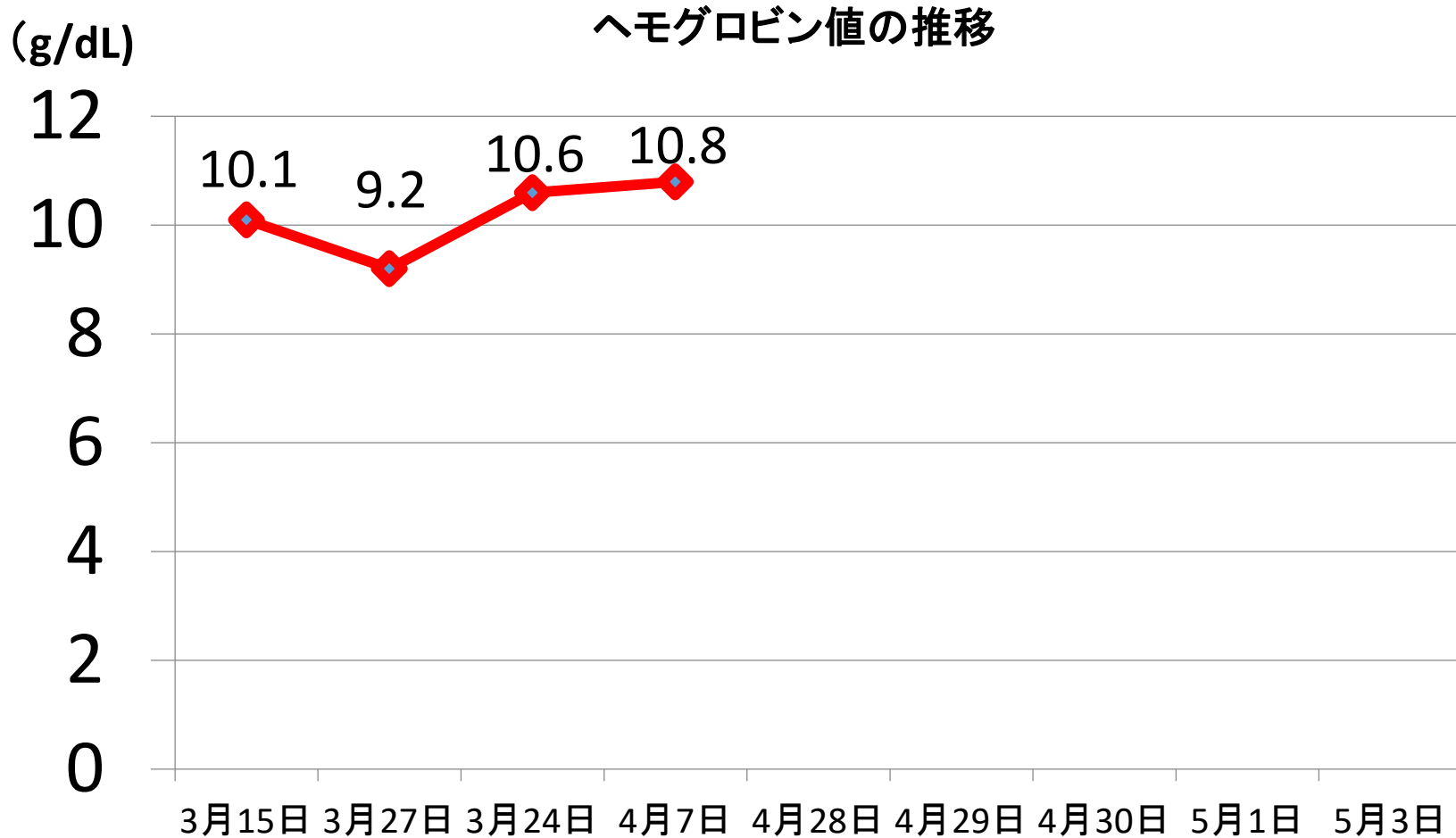


きれいなガーゼやハンカチなどを出血部位に当てて、手でしっかりと圧迫して、止血してください。

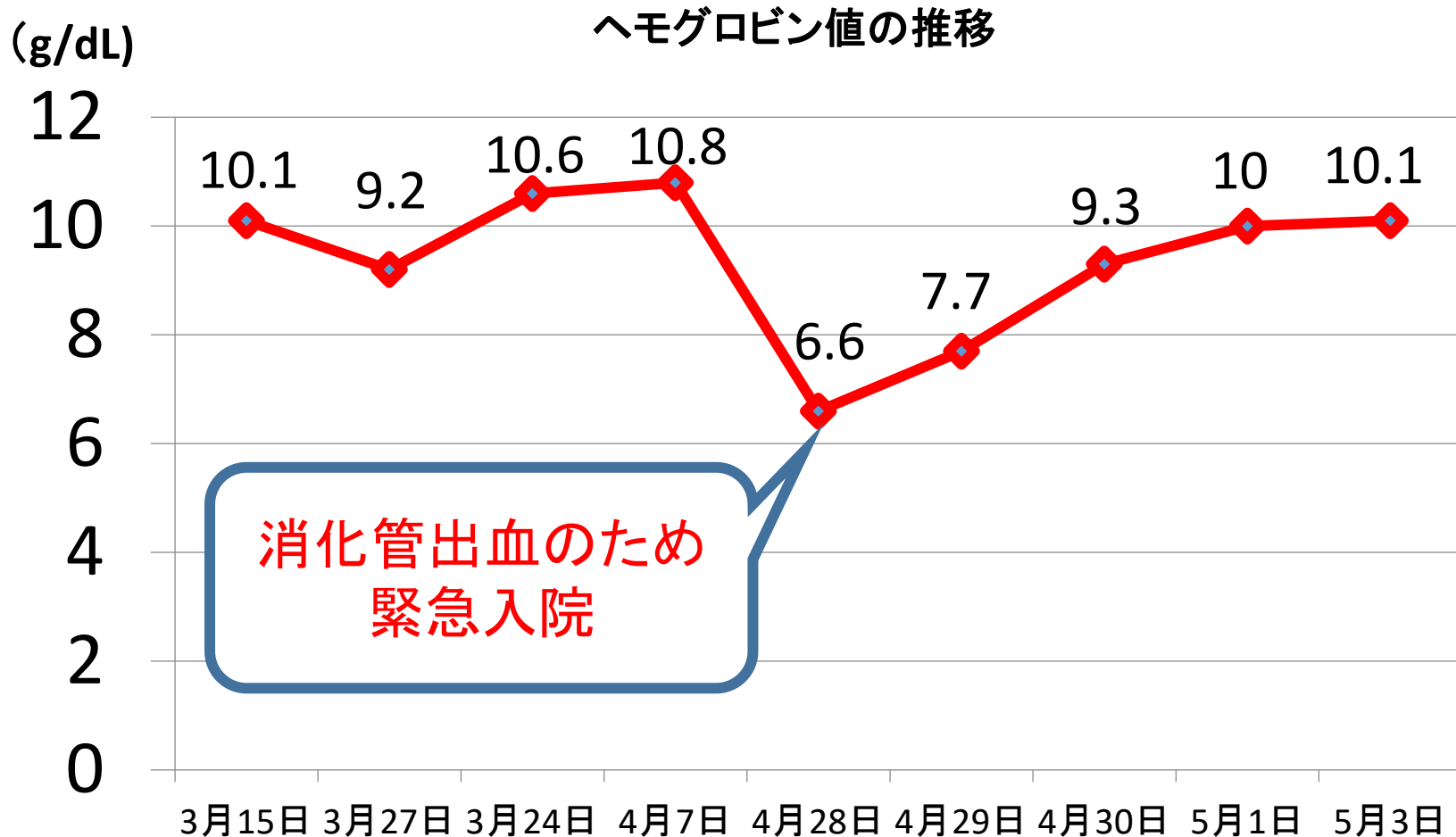
（エリキュース適正使用ガイドより引用）

**圧迫止血を行い、出血が気になる場合は医療機関へ連絡
また、自己判断で休薬しない**

症例⑥50代男性(ワルファリン服用中)



症例⑥50代男性(ワルファリン服用中)



貧血のGrade分類

(CTCAE ver4.0)

Grade	定義	ヘモグロビン値 (g/dL)
1	軽症：治療を要さない	基準値下限～10.0
2	中等症：非侵襲的治療を要する	<10.0～8.0
3	重症：入院を要する	8.0未満or 輸血を要する
4	生命を脅かす	生命を脅かすor 緊急処置を要する
5	死亡	

まとめ

- DOACはモニタリング法が確立していないため、投与設計が非常に重要
- 薬剤師は患者のリスクを考慮し、医師と協議した上でDOACの用量調節または他のDOACへの変更を提案していく
- 副作用の重篤化回避のために、適切な患者指導、出血のモニタリングを行う

補足：DOACの投与量（静脈血栓塞栓症）

DOAC	高用量	通常量	低用量
プラザキサ	適応なし		
イグザレルト	15mg × 2回 21日間	15mg × 1回	10mg × 1回 (相互作用の場合)
エリキュー ス	10mg × 2回 7日間	5mg × 2回	2.5mg × 2回 (相互作用の場合)
リクシアナ	なし	60mg × 1回 60kg未満は 30mg × 1回	30mg × 1回