

薬剤紹介

プラザキサ[®]カプセル

(日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)

加 藤 隆 児*

特 徴

抗凝固薬であるプラザキサカプセル 75mg, 110mg(一般名: ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩)は経口投与可能な非ペプチド性の直接トロンビン阻害薬である。本剤はプロドラッグであり、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(図1)¹⁾。

本剤は「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応症として2011年1月に承認され、a. 世界初の経口投与が可能な直接トロンビン阻害薬である、b. 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症を抑制する、c. ワルファリンに対する臨床的有用性が示されている、d. 血液凝固能のモニタリングやそれに伴う用量調節が不要である、e. ワルファリンは作用のon-offに3~4日間必要であり、手術3~4日前に断薬の必要があったが、本剤は作用発現時間が短時間であるため、手術や内視鏡の前後1日程度断薬で用量調整が行いやすい、f. ワルファリンは、ビタミンKを多く含む納豆や緑

黄色野菜などの摂取制限が必要であるが、本剤はビタミンKを含有する食物の制限がない、g. ワルファリンは肝臓で代謝酵素の影響を受けるため薬物相互作用(CYP2C9 欠損者は要減量)があるが、本剤の代謝はグルクロン酸抱合であるため、相互作用が少ない、などの特性が示されている。

以上、企業サイドの見解であったが、2011年6月に「適正使用のお願い」が企業から出され(図2)、同年8月には「安全性速報(ブルーレター)」が発行され(図3)、上記特徴の「d」に関して、「血液凝固に関するモニタリングが不要である」ではなく、「血液凝固を測定する指標がない」に変わった。抗凝固薬である以上、効果の延長(副作用)である出血リスクが免れ得ない。

使用患者の適切な選択と使用上の注意を遵守する必要がある。

作用機序¹⁾から考えられる用量-血中濃度相関性について

ダビガトランはトロンビンの活性部位に直接、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

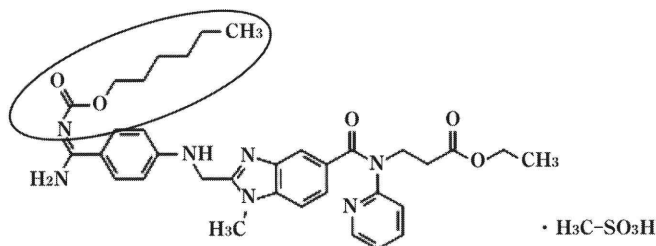


図1 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の構造式

*大阪薬科大学循環病態治療学研究室

—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。—

適正使用のお願い

プラザキサ®カプセル75mg
プラザキサ®カプセル110mg
Prazaxa® Capsules 75mg・110mg

2011年6月
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

『プラザキサ®カプセル 75mg、110mg』の市販直後調査にご協力を賜り、誠にありがとうございます。

心房細動を有する患者さんには、その疾患の特性上、**高齢者が多く、本剤が投与される機会が多い**と考えられます。高齢者では一般的に腎機能が低下しており、本剤は大部分が腎臓を介して排出されるため、本剤の血中濃度が上昇し**出血の危険性が增大**するおそれがあります。

本剤の市販直後調査中に、本剤の投与を受けた**腎障害を有する高齢の患者**において、**重篤な出血性の副作用**が報告されていることから、出血の危険性を避けるため、特に以下の事項にご注意頂きますようお願い申し上げます。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

【投与に際しての注意事項】

- 本剤を使用する前に、必ず患者の腎機能を確認してください。
- 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者は【禁忌】のため、本剤を投与しないでください。
- 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min）のある患者では、本剤 1回 110 mg 1日 2回投与を考慮し、投与する際には慎重に投与してください。
- 高齢者は出血の危険性が高いため、本剤 1回 110 mg 1日 2回投与を考慮し、投与する際には慎重に投与してください。
- 重篤な副作用が報告された症例では、ワルファリンから本剤への切り替え症例が多く認められていることから、ワルファリンからの切り替えの際には、患者の状態等を十分観察し、慎重に投与してください。

【投与中の注意事項】

- 重篤な出血性の副作用は、本剤投与後早期（約1週間以内）に認められる症例が多いことから、特に注意してください。

【患者への説明事項】

- 患者に対して、出血が続くなどの症状が見られた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

-1-

図2 適正使用のお願い(2011年6月)

阻害すると考えられている。

本剤の活性代謝物であるダビガトランはヒトの血漿を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、エカリン凝固時間(ECT)およびプロトロンビン時間(PT)を濃度依存的に延長させた(*in vitro*)。多血小板血漿を用いた *in vitro* でのヒト血小板凝集に対して、血小板凝集惹起物質としてト

ロンビンを用いた場合には、ダビガトランはヒト血小板凝集を濃度依存的に阻害した($IC_{50}:1.04 \times 10^{-8}$ M)が、アデノシンニリン酸、コラーゲンあるいはアラキドン酸を使用した場合には、ダビガトランは影響を及ぼさなかった。また、*in vivo* においては、ダビガトランはラット、アカゲザルおよびウサギにおいて用量依存的な抗凝固作用(aPTTの延

重
要

—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^{*)}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^{*)}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。

図3 安全性速報(2011年8月)

長作用)が観察されている。ラットに本剤5～30mg/kgを経口投与したところ、5mg/kgでは投与30分後に約80%の血栓形成阻害がみられ、20mg/kg以上の用量では完全な血栓形成阻害がみられた。ウサギにおいても同様の血栓形成阻害作用がみられた。ラット尾部に切開を行い出血させ、止血までの時間に及ぼす作用を検討した結果は、ダビガ

トランは静脈内投与により、用量依存的に出血時間の延長を示し、有意に出血時間の延長を生じた最小用量は0.5mg/kgであった。ラットの静脈血栓症モデルにおいて静脈内投与により、完全に血栓を阻害する用量(0.1mg/kg)と比較すると、5倍の安全域があることが示唆されている。

ここで一考してみると、静脈内投与の場合、効

果が用量依存性を示し、経口投与では用量依存性が確認できないということは、本剤の低吸収性(約6.5%)が原因と考えることもできる。よって、血中濃度とaPTTの相関性に対する研究を展開すべき余地がある。

ダビガトランのような抗プロトロンビン薬は、その構造および物性から低吸収であるために、内服薬の開発は皆無であった。本剤はダビガドランにエテキシラート(図1の丸で囲われた部分)をエステル結合させ、メタンスルホン酸塩で安定化させたプロドラッグとして、吸収率を約6.5%に引き上げ、内服薬として開発された。本剤はプロドラッグであり、主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であるが、吸収率は非常に少なく約6.5%に留まる。健康被験者に¹⁴C標識ダビガトラン(活性代謝物)を静脈内投与したときには、投与168時間後までに投与量の85%が尿中に、6%が糞便中に排泄された。しかし、健康被験者に¹⁴C標識ダビガトランエテキシラートを経口投与したときには、総放射能は主として糞便中に回収され、投与168時間後までに投与量の85%が回収されている。この吸収率の低さには注意が必要である。低吸収性の物質は、僅か数mgの吸収の差で、相対度すなわち吸収率に換算すると数10%にも達する可能性がある。よって、何らかの理由で吸収率が変動(健康人でのデータからC_{max}の中央値が124ng/mL(最大値-最小値:25.5ng/mL)との報告があり、少なくとも約10%程度の変動はあると考えられる)し、10%以上の吸収をした場合、出血等の重篤副作用が出現する可能性が否定できない。このことは本剤のmg設定にも反映されていると考えられる。すなわち、75mgと110mgの規格を見ると、倍数の設定になっていない。本来であれば投与量と薬効とが比例することが多いため、薬剤の規格は倍数の設定が多い。本剤の治験時に投与量と薬効との間に比例関係が確認できなかったのは、吸収率に変動があったために成立しなかったのではないかと考えられる。

薬物代謝酵素P450の寄与はごくわずかと考えられ、薬物代謝酵素P450の阻害や誘導はみられなかった。しかし、本剤はP-糖蛋白の基質であるため、イトラコナゾールなどのP-糖蛋白阻害薬と併用する際は、ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝

固作用が増強することがあるため注意が必要である。

以上、本剤のようなlife saverは、aPTTのようなバイオマーカーやダビガトランの血中濃度のoptimal therapeutic rangeをしっかりと設けておく必要がある。なぜならば効き過ぎて大出血、効かなくて脳梗塞を起こすlife saverの由縁である。したがって、投与量と血中濃度の相関性を取り直す必要があると考える。最後に付け加えるとすると、手術前中止期間の1日は、本剤の血中濃度低下により効果が消失するということが理由に挙げられており、血中濃度と効果は相関していることを彷彿させる。

非弁膜症性心房細動患者への抗血栓療法のリスクとベネフィット

心房細動時、左心房(特に左心耳)内の血液の流れが悪くなると、血栓が生じやすくなる。特に左心耳内の血液のよどみは高度で、血栓はときどき流れ出し、また形成されるということを繰り返す。左心房が拡大するほど、また左心耳内に血栓を認める人や左心耳内の血液のよどみが強い人ほど脳梗塞が多いと報告されている²⁾。

「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」によれば、非弁膜症性心房細動とはりウマチ性僧帽弁疾患、人工弁および僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動と定義され、脳梗塞のリスク評価を行ったうえで適切な抗血栓療法を選択することが奨励されている²⁾。

非弁膜症性心房細動における高リスクとして、脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)および心筋症があり、脳梗塞やTIAの既往を有する症例にワルファリン療法(抗凝固薬療法)を行わないと、年間約12%の頻度で脳梗塞を発症することが報告されている³⁾。

一方、抗血小板薬による非弁膜症性心房細動の脳梗塞予防効果はそれを否定する報告が散見される。Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial(JAST研究)では、日本人の非弁膜症性心房細動症例896例を対象として脳梗塞、TIAおよび心血管死を主要評価項目とするアスピリン150~200mg/日の予防効果が、投与群と非投与群によるランダム化比較試験で検討された⁴⁾。その中間解析で投与群における

主要評価項目の発症率(3.1%/年)は非投与群の発症率(2.8%/年)より高く、重篤な出血の頻度(0.8%/年)も非投与群(0.2%/年)の4倍であることが示され、本研究はこの中間解析結果を受けて中止された。この研究は、我が国ではアスピリンを心房細動症例に投与しても脳梗塞予防効果はなく、重篤な出血性合併症を増やす結果になることを示した点で極めて重要な研究といわれている。海外では、非弁膜症性心房細動症例にアスピリンとクロピドグレルを併用投与してもワルファリンの脳梗塞予防効果には及ばないことが示されており(Active W研究)⁵⁾、非弁膜症性心房細動における抗血小板薬の脳梗塞予防効果は弱く、第一選択として投与すべきではないとされている。

「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」では非弁膜症性心房細動における中等度のリスク評価にCHADS2スコアを取り入れ、2つ以上のリスクに該当する場合はワルファリン療法(抗凝固薬療法)を勧めており、1つの場合は同療法を考慮してよいと記されている。また、リスクの程度が十分検討されていない5つの項目に関しては、該当する場合は同療法を考慮してもよいとされている。ワルファリン療法を行う場合はINR 2.0～3.0でのコントロールが推奨され、70歳以上ではINR 1.6～2.6でのコントロールが勧められている。

血栓形成と抗血栓薬

血栓症の発症における三大要因は、A. 血管壁の性状の変化、B. 血液成分の変化、C. 血流の変化、であり、これらが互いに密接な影響を与えあい血栓症を発症すると考えられている。血液は通常、流動性を維持して血管内を流れているが、ある病的状態では血栓を形成して血流障害を起し、重大な臓器障害を惹起する。血栓症あるいは塞栓症は、最終的には血栓形成により血管の閉塞が発生することによって惹き起こされる病態である。血栓症は多くの場合、閉塞した血管そのものに問題があると考えられ、動脈内の速い血流内で血小板が血管壁に粘着し血栓形成のきっかけを作る。

一方、塞栓症の場合は多くは閉塞した血管とは異なる場所で形成される。たとえば、心房内、静脈内などで血液がうっ滞することにより、血液凝固が亢進し、そこにフィブリンが作られ、血小板、

赤血球などの血球成分が絡みあい大きく成長して血栓が形成され、それらが(左心房で形成され)脳血管(心原性塞栓性脳梗塞)、(下肢深部静脈系で形成され)肺動脈に流れて閉塞することで発症する(エコノミークラス症候群)⁶⁾。

抗血栓薬は、抗凝固薬と抗血小板薬に大別される。前者は心房内(脳塞栓)、静脈内(肺塞栓)などでの血液のうっ滞によって血液凝固系が亢進しやすくなる。後者は、血管が粗面化した状態で血小板凝集機能が亢進しやすくなる。よって、前者による血栓・塞栓症の治療は、抗凝固薬が適切であり、後者は抗血小板薬が適応することになる。

有効性情報¹⁾

第III相国際共同試験では、非弁膜症性心房細動患者1万8,113例を対象に1回110mgを1日2回、1回150mgを1日2回、または治療域に投与量を調節したワルファリンを経口投与し、主要評価項目である脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制について検討されている。本剤110mg群および150mg群の年間イベント発現率はそれぞれ1.53%、1.10%であり、いずれもワルファリン群の年間イベント発現率1.68%に対する非劣性を示している($p < 0.0001$, 非劣性マージン: 95%信頼区間の上限1.46)。日本人サブグループ(326例)での脳卒中および全身性塞栓症の年間イベント発現率は、本剤110mg群で1.38%、150mg群で0.67%に対しワルファリン群2.65%と試験全体の成績と同様の傾向が認められている。

「用法・用量に関連する使用上の注意」では、①中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30～50mL/min)のある患者およびイトラコナゾール(経口剤)などのP-糖蛋白阻害薬を併用している患者において、本剤はワルファリン投与群と比べて出血リスクを上昇させなかったが、中等度の腎機能障害患者やP-糖蛋白阻害薬併用患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあること、②75歳以上の高齢者では本剤150mg 1日2回投与群はワルファリン投与群に比べて出血の発現頻度が上昇すること、さらに、「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」において70歳以上の高齢者ではワルファリンの目標INRが非高齢者よりも低く設定されていること、③消化管出

血の既往がある患者では本剤により消化管出血の発現頻度が上昇する傾向がみられたこと、からこれらの母集団に属する患者には1回110mg、1日2回投与を慎重に考慮することになっている(2011年8月に安全性速報が発行され、「用法・用量に関連する使用上の注意」が改訂されているため、最新の添付文書を参照)。

心房細動患者におけるワルファリンとの比較検討の結果(RE-LY試験)は、本剤110mg×2/日群はワルファリン群と同等の脳卒中、全身塞栓症の予防効果を示し、合併症である重篤な出血の頻度はワルファリン群よりも有意に低く、本剤150mg×2/日群ではワルファリン群より脳卒中、全身塞栓症の予防効果が有意に高く認められたが重篤な出血の頻度は同等であった。さらにトラフ時aPTTが80秒を超える場合は大出血が多く発現し、重篤な出血イベントは、本剤投与初期に認められる症例が多かった⁷⁾。

安全性情報¹⁾

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第III相国際共同試験では1万2,043例中、副作用報告症例は2,575例(21.4%)で、主な副作用は消化不良365例(3.0%)、下痢136例(1.1%)、上腹部痛134例(1.1%)、鼻出血133例(1.1%)、悪心131例(1.1%)であった。日本人は324例中216例に本剤が投与され、副作用報告症例は86例(39.8%)で、主な副作用は消化不良12例(5.6%)、悪心8例(3.7%)、胸痛7例(3.2%)、上腹部痛6例(2.8%)であった。非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第II相試験(総症例174例)では104例中、副作用報告症例は30例(28.8%)で、主な副作用は皮下出血7例(6.7%)、血尿3例(2.9%)、消化不良3例(2.9%)であった(承認時)。なお、重大な副作用として出血〔頭蓋内出血(頻度不明)、消化管出血(1.6%)など〕が現われることがある。

心房細動を有する患者は高齢者が多く、本剤が投与される機会が多いと考えられる。活性代謝物のダビガトランは大部分が腎臓を介して排出されるため、腎機能が低下している高齢者ではダビガトランの血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがある。本剤の市販直後調査中に、本剤の投与を受けた腎障害を有する高齢の患者におい

て、重篤な出血性の副作用が報告されていることから、出血の危険を避けるため、2011年6月に「適正使用のお願い」(図2)が日本ペーリンガーイングルハイムから発出された。さらに、2011年8月に「安全性速報(ブルーレター)」(図3)が発行され、添付文書に警告欄が新たに設けられ、出血リスクについての注意喚起がなされた^{1,8)}。また禁忌の項目には主に腎排泄の薬物であること、用法・用量に関する使用上の注意には、中等度腎障害患者や70歳以上の高齢者などに慎重に投与することなどが追加され、添付文書の改訂が行われた。

処方時のポイント

A. 服薬遵守の徹底

本剤は服用を中止するとワルファリンに比べてすみやかに抗凝固作用が消失するため、服用を忘れた場合は2回量を服用せず、次回、服用まで6時間あけるように指導する。

B. 効果のメルクマール

aPTT 80秒以上で出血傾向が確認されたが⁷⁾、本剤の効果とaPTTとの相関関係は証明されていない。よって、aPTTを効果の指標とすることができない。aPTT>80秒の場合、ワルファリンへの変更を考慮する。

C. 腎障害者への投与

本剤使用前に患者の腎機能を必ず確認すること。透析患者を含む高度腎障害者(CCr<30mL/min)には投与禁忌である。中等度腎機能障害者(CCr=30~50mL/min)は1回110mg、1日2回慎重投与を行う(大半が活性体の腎排泄ならば、通常CCr30~50mL/minの患者に対して、1/2以下に減量することが多い)。腎機能障害者に対して、ワルファリンへの変更を考慮する。

D. 高齢者に対する投与

高齢者は、腎機能が低下している場合が多いため、ワルファリンへの変更を考慮する。今回の安全性速報で発出された注意事項(図3)には十分留意する必要がある。また、プラザキサカプセル75mgは2号カプセル、同カプセル110mgは1号カプセルであり、その大きさの違いはわずかである。また、おのおの識別コードやシート色調は異なるものの、カプセル本体は淡青色/帯黄白色とまったく同じ色調のため、視力が衰えた高齢者が用量調整

のため両剤を服用するような場合があれば、十分に配慮する必要がある。

E. 手術前投与の中止

本剤の手術前の投与中止は1日前でよい。ただし、腎機能低下者、高齢者に対しては、その半減期(血中濃度が低下する時間)を目安にする。

F. 出血性合併症の対処

ワルファリンでは減量や投薬の中止、ビタミンKの投与が推奨されているが、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版)」では、ダビガトランには効果が確立されている拮抗薬は今のところない。ゆえに、本剤を中止することが出血への対応策となる。

G. P-糖蛋白阻害薬との相互作用

心房細動患者で投与されることの多いベラパミルやアミオダロンなどのP-糖蛋白阻害薬(経口剤)と併用する際は、ダビガトランの血中濃度が上昇し抗凝固作用が増強することがあるため、特に70歳以上の患者では、1回110mg 1日2回への減量を考慮する必要がある(上述済み)。

H. 出血の初期症状

「手足に点状出血」, 「あおあざがでやすい」, 「皮下出血」, 「鼻血」, 「過多月経」, 「歯磨時の歯ぐきの出血」⁹⁾などの出血に対する初期症状を患者に伝える。

文 献

- 1) 日本ベーリンガーインゲルハイム: プラザキサ®カプセル 75mg, 110mg インタビューフォーム(第7版, 2012年7月)。
- 2) 小川 聡ら: 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版), *Circulation Journal* 2008; 72(Suppl. IV): 1581-638.
- 3) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary-prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
- 4) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al: Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447-51.
- 5) Connolly S, Pogue J, Hart R, et al: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
- 6) 堀 正二ら: ダイジェスト版 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版), 2009.
- 7) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- 8) 日本ベーリンガーインゲルハイム: プラザキサ®カプセル 75mg, 110mg 添付文書(第5版, 2012年7月改訂)。
- 9) 重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚生労働省ホームページ; <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>)