

—論 説—

臨床現場における薬剤師の役割 (13)

付属病院の患者データに基づいた経口抗凝固薬の抗凝固作用の推定

宇波奈央子 伊勢 雄也

日本医科大学付属病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (13):
Estimation of Anticoagulant Activity of an Oral Anticoagulant Based on Patient Data
from Nippon Medical School Hospital

Naoko Unami and Yuya Ise

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

The incidence of cerebral infarction in patients with non-valvular atrial fibrillation is 5% per year on average, and since there are currently estimated to be more than 800,000 patients with atrial fibrillation in Japan, the use of oral anticoagulants is an important clinical issue. For many years, the only oral anticoagulant used in Japan was warfarin, but the use of direct oral anticoagulants (DOACs) has increased rapidly since they became available due to their superior efficacy in preventing thrombosis. The number of patients using these drugs has also increased, but this has been accompanied by an increase in bleeding-related adverse events and cerebral infarction. On the other hand, two types of neutralizers are now available to prevent hemorrhages in patients receiving DOACs in the preoperative period or in emergencies. In this article, we discuss the predicted anticoagulant effect of one DOAC, apixaban, and the characteristics of DOAC neutralizers.

(日本医科大学医学会雑誌 2024; 20: 4-9)

Key words: direct oral anticoagulant, warfarin, anticoagulant activity, atrial fibrillation, neutralizer

はじめに

小谷らは心房細動の新規発症率は2.5/1,000人年であると報告している¹。非弁膜症性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAf) では脳梗塞の発症率は年平均5%である²⁻⁴。本邦では現在約80万人以上の心房細動患者がいると推定されていること

から経口抗凝固薬の使用は臨床上極めて重要である⁵。長年にわたり使用されてきた経口抗凝固薬はワルファリンのみであったが、最近10年以内にエドキサバン、アピキサバン、リバーロキサバン、ダビガトランの4種類の直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) の使用が可能となり、利便性が高いために急速に普及して使用患者数が増加している⁶。それに伴って出血性の有害事象や脳梗塞が報

Correspondence to Naoko Unami, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: osakana@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

告されるようになってきた⁷⁻⁹。一方、術前や緊急時に DOAC の投与を受けている患者の出血を予防する必要があるが生じてきた。そこで開発されたのがイダルシズマブ、アンデキサネット アルファの 2 種類の中和剤であり、現在使用が可能となっている。本稿では DOAC のうちのアピキサバンの抗凝固作用の予測について、DOAC の中和剤の特徴について解説する。

DOAC の抗凝固作用の予測

DOAC の使用急増の理由は従来のワルファリンと相違して食事の影響を受けないため抗凝固作用の頻繁なモニタリングや用量調節が不要であることと抗凝固作用がワルファリンと同等かそれ以上であるとする当初の報告による¹⁰。DOAC では抗凝固作用のルーチンモニタリングや用量調節は必要ないとされているが、多くの症例に使用されるにつれて DOAC の抗凝固作用を測定または予測する必要があると考えられるようになってきた。特に術前や緊急時に DOAC の投与を受けている患者の出血を予防するためには DOAC の抗凝固作用を容易に測定する方法が必要であると考えられる。現況では個々の患者の抗凝固作用について血漿レベルの測定が一番有用であり、抗第 Xa 因子 (FXa) 発色試験法は FXa 阻害剤の血漿レベルを直接定量的に測定するための最も適切な試験法と考えられている¹¹。

DOAC の抗凝固作用を測定するためにはその作用機序を考慮する必要がある。活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は直接トロンビン (IIa) 阻害剤であるダビガトランの測定に適した検査と考えられている¹²。リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバンは直接 FXa 阻害剤なので、プロトロンビン時間 (PT) を使用して血漿中の濃度をモニターできる可能性が示唆されている^{13,14}。PT からアピキサバンの抗凝固作用を予測する特異的試薬として組織トロンボプラスチン試薬のうちヒト脳由来のシンプラスチンエクセル S[®]、ウサギ脳由来のコアグピア PT-N[®]が報告されている¹⁵。日本医科大学付属病院では、コアグピア PT-N[®]とコアグピア PT-N と同じウサギ脳由来の組織トロンボプラスチン試薬であるトロンボチェック PT プラス[®]が使用されていたため、筆者は当院でも簡便にアピキサバンの抗凝固作用を予測する方法がなかいか検討した^{16,17}。

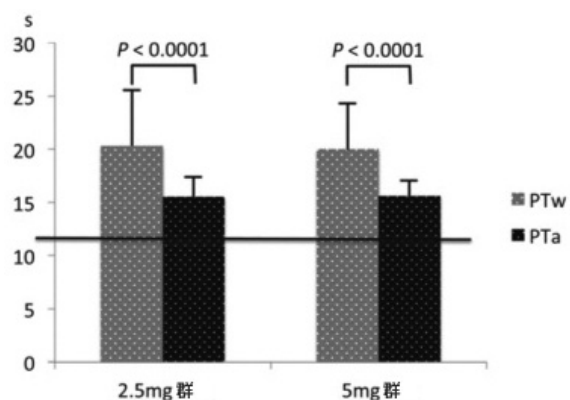


図1 ワルファリン服用中のプロトロンビン時間 (PTw) とアピキサバン服用中のプロトロンビン時間 (PTa) の比較
スチューデントの対になった t 検定が用いられた 12 秒の横線は正常 PT 範囲の上限を示している

簡便にアピキサバンの抗凝固作用を予測する 推定式の研究

抗 FXa 活性はアピキサバンの血漿中濃度の好ましい指標であるため、抗 FXa アッセイは信頼性が高いと報告されている¹¹。しかし、このアッセイは広く使用されているわけではない。井上らはアピキサバン 2.5 mg 投与患者において、5 mg 投与患者と比較して血栓塞栓症および大出血の発生率が高いことを報告した¹⁸。そこで、筆者らはアピキサバンの抗凝固作用を簡便に測定する方法を開発し、PT および他の臨床パラメータから推定できるかどうかを検討した。

方法：日本医科大学付属病院において 2013 年 2 月 1 日から 2017 年 7 月 31 日の期間に NVAF でワルファリンからアピキサバンに変更された 194 例の患者の診療記録について後方視的に調査を行った。105 例に標準用量 (5 mg 群)、89 例に減量用量 (2.5 mg 群) が投与された。重回帰分析により、年齢、体重 (BW)、血清クレアチニン、CHA2DS2-VASc スコアなどの因子に基づいて、アピキサバン内服中のプロトロンビン時間 (PTa) の予測式を求めた。

結果と考察：①PTa は両群とも正常範囲の 10~12 秒と比較して有意に延長した ($P \leq 0.05$)。②PTw (ワルファリン内服中の PT) は両群とも PTa より有意に長かった ($P < 0.0001$) (図 1)。これよりアピキサバンの PT への延長作用はワルファリンより小さいことが示唆された。③PTa と PTw は両群で有意に相関した (相関係数 $R=0.239$ [$P=0.014$] 5 mg 群; $R=0.248$ [$P=0.019$] 2.5 mg 群)。アピキサバンとワルファリン

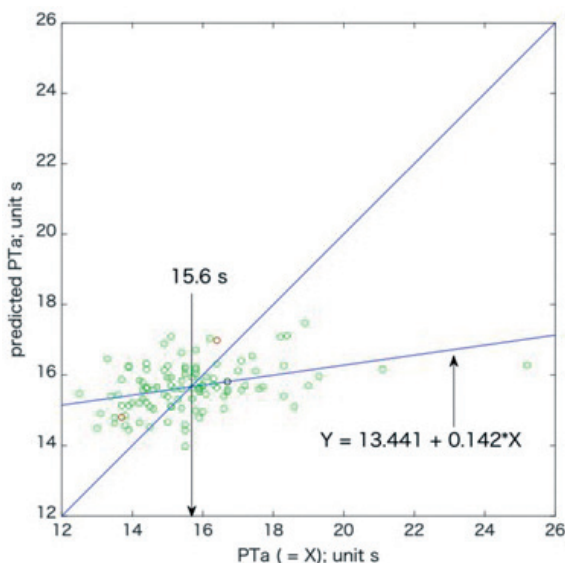


図2 アピキサバン5 mgを1日2回服用患者におけるプロトロンビン時間の実測値(x軸)と重回帰分析による予測PTa(y軸)の散布図
対角線上の2つの赤丸はそれぞれ脳梗塞患者(右丸)と左付属器血栓患者(左丸)を示す
対角線の下黒丸は、鼻出血を繰り返す患者を表す
予測線と対角線は15.6秒で交差している

の作用機序は異なるが、PTaとPTwの弱いながらも有意な相関は、PTaがアピキサバンの抗凝固作用を反映していることを示していると考えられた。これらより、アピキサバン2.5 mgおよび5 mg投与時の抗凝固作用の指標としてPTaが使用できることが確認された。④5 mg群におけるPTaは以下のように予測された： $16.952 - 0.036 \times BW + 0.299 \times \text{CHA2DS2-VASc}$ スコア ($P < 0.0004$; $R = 0.378$) (図2)。5 mg群では体重とCHA2DS2-VAScスコアを用いてPTaを予測することができ ($P < 0.0004$, $R = 0.378$)、PTはアピキサバンの抗凝固作用の指標として利用可能であると考えられる。これにより、重回帰分析に基づく患者固有の変数によってPTaが予測可能であることが確認された。PTa予測式における体重の係数が負であることは、体重が増加すると予測されるPTaが減少することを示している。これは、体重の多い患者ほど血漿中のアピキサバン濃度が低いためと考えられる。このことは、体重の少ない患者ほど大出血を起こしやすいことを示した井上らの知見と一致する¹⁸。しかし、2.5 mg群ではPTaを予測することはできなかった。⑤5 mg群におけるPTaの予測値と実測値の平均は15.6秒であり、2.5 mg群におけるPTaの実測値の平均15.5秒とほぼ同じであった。PTaの予測値および

実測値の平均値は5 mg群で同じ値(15.6秒)であり、実測値の平均値はアピキサバンの抗凝固作用の基準値として適切であることが示唆された。また、この値は2.5 mg群におけるPTa測定値の平均値(15.5秒)とほぼ等しかった。この2つの値は類似しているため、簡便のために15.6秒を標準値と定義した。PTaがこの値より大きくなると出血する可能性があり、逆にこの値より小さくなると抗凝固作用が十分でない可能性がある。これにより、アピキサバンの抗凝固作用を反映する標準的なPT値が特定できることが確認された。⑥本研究では、5 mg群と2.5 mg群のPTaに有意差はなく、両群間に抗凝固作用の有意差はないことが示唆された。これは、大出血や血栓塞栓症などの有害事象に関して、アピキサバンの投与量に差がないという過去の知見と一致している¹⁷。アピキサバン減量基準(年齢80歳以上、血清クレアチニン1.5 mg/dL以上、体重60 kg以下のうち2項目以上該当)により、減量しても標準用量と同等の血中濃度になったと推定される。

結論：アピキサバンにおいてPTが抗凝固作用の指標となることが示唆された。アピキサバン標準用量投与時におけるPTは、体重とCHA2DS2-VAScスコアを用いた計算式で予測することができた。予測式は、アピキサバンを内服している患者の出血および血栓症リスクの推定に役立つ可能性があると考えられる。

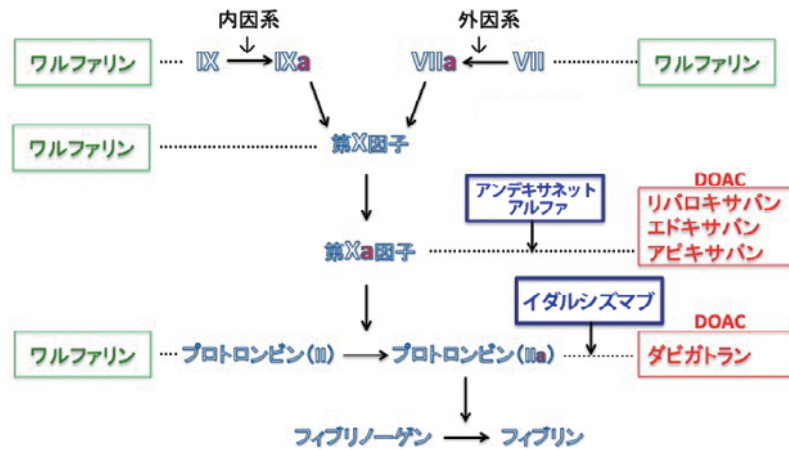
中和剤の薬理的な違い・適応

現在国内で発売されている2種類の中和剤をまとめる(表1)。イダルシズマブはトロンピン阻害剤のダビガトランの抗凝固作用を中和し、アンデキサネットアルファは第Xa因子阻害剤のアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンの抗凝固作用を中和する。この適応薬剤の違いはそれぞれの作用機序に由来するものである(表2)。イダルシズマブはモノクローナル抗体のFabであり、ダビガトランと結合しトロンピンの結合を阻害する。イダルシズマブはトロンピンと複数の構造的類似性があるが抗凝固作用は示さない。また、ダビガトランに特異性が高いことが特徴である¹⁹。アンデキサネットアルファはデコイタンパク質であり、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンなど第Xa因子阻害剤と結合し、第Xa因子阻害剤が第Xa因子へ結合するのを妨げる。アンデキサネットアルファは第Xa因子に構造が似ているが、第Xa因子の活性部分であるセリンをアラニンに置換されているため、プロトロンピンを活性化させる作用

表1 DOAC の中和剤の比較

製品名	プリズバインド静注液 2.5 g	オンデキサ静注用 200 mg
一般名	イダルシズマブ	アンデキサネット アルファ
発売開始年月	2016 年 11 月	2022 年 5 月
薬効分類名	ダビガトラン特異的中和剤	直接作用型第 Xa 因子阻害剤中和剤
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
効能効果	以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和 ・生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時 ・重大な出血が予想される緊急を要する手術または処置の施行時	直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバロキサバンまたはエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和
用法用量	通常、成人にはイダルシズマブ（遺伝子組み換え）として1回 5 g（1 バイアル 2.5 g/50 mL を 2 バイアル）を点滴静注または急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1 バイアルにつき 5～10 分かけて投与すること。	通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて A 法または B 法の用法および用量で静注内投与する。
作用機序	ダビガトランおよびそのグルクロン酸抱合代謝物と高い親和性で特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）であり、ダビガトランおよびそのグルクロン酸抱合代謝物の抗凝固作用を中和する。	ヒト第 Xa 因子の遺伝子組換え改変デコイタンパク質であり、活性部分のセリンをアラニンに置換しているため血液凝固因子としての酵素活性がない。
対象薬剤	プラザキサ	アピキサバン リバロキサバン エドキサバン
抗凝固薬の再開	止血後は、速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。なお、プラザキサの投与は本剤の投与から 24 時間後に再開可能であり、他の抗凝固剤の投与は本剤の投与後いつでも再開可能である。	止血後は、血栓塞栓症のリスクを低減するため、患者の状態を十分に観察し、抗凝固療法の再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、できる限り速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。

表2 ワルファリン・DOAC と中和剤の作用機序



はなく、生体由来の第 Xa 因子が持つ凝固促進作用は示さない²⁰。ただし、アンデキサネット アルファは TFPI（組織因子経路インヒビター）と複合体を形成することで、間接的に凝固反応を促す可能性が示唆されている。これは内因性の FXa-TFPI 複合体が有する凝固反応に対するネガティブフィードバックを抑制する可能性があるからである²¹。また、本国では適応拡大を目的とした臨床試験は行われていないが、米国

ではエノキサパリン治療中の患者へも適応を拡大する Phase2 試験が行われている²²。使用場面についてはアンデキサネット アルファは出血（生命を脅かす出血または止血困難は出血の発現時）のみ、イダルシズマブは出血時だけではなく緊急手術または処置時にも使用が可能である^{19,20}。

中和剤の投与方法

イダルシズマブは1用法のみ、静注液であり希釈の必要がない。点滴静注の種類は3種類であり自然滴下、輸液ポンプ、シリンジポンプを用いることができる。緊急で生命を脅かす可能性のある臨床状態であることから可能な限り早く投与することができるように患者の状態に応じた適切な投与方法を選択することが望ましい。一方、アンデキサネット アルファは直接作用型第Xa因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じてA法とB法があり、ボラス投与と持続投与を行う。B法の投与量はA法の2倍であるが、必要バイアル数はA法5本、B法9本であり調剤・監査時、投与時には注意が必要である。調製時には1バイアルあたり20 mLの注射用水が必要である。調製時はコアリング発生防止のため20 G以上の注射針を使用する。また、タンパク製剤であり泡立ちやすいため慎重に調製を行う必要がある。投与時にはA法は輸液ポンプまたはシリンジポンプ、B法は輸液ポンプを用いる。

抗凝固薬の再開

イダルシズマブ投与後のダビガトランの再開はイダルシズマブの投与の24時間後に再開可能であり、他の抗凝固剤の投与はイダルシズマブ投与後いつでも再開可能である。アンデキサネット アルファ投与後消失半減期は約5時間であり、比較的速やかに体内から消失するため、患者が医学的に良好な状態に回復すれば直ちに抗凝固療法を再開することが可能である^{23,24}。

おわりに

NVAFに合併する血栓症の予防のためにワルファリンが長年月使用されてきたが、その欠点を補いさらに血栓症の予防効果が勝っているとしてDOACが登場した。大規模調査では患者一人ひとりの抗凝固作用について適正であるか評価できていない可能性がある。それを判定する簡易かつ低コストの試薬の開発・普及が患者にとって安全で安心な質の高い医療の確保として恩恵があると思われる。また、適切な使用が個々の患者でなされているかが今後の課題だと考えられる。使用が適切であるかを簡便に判定するシステムが構築されることが望まれる。また、中和剤が使用でき

るようになったのでそれぞれの薬剤の特徴を把握し、迅速かつより良い医療を提供していきたいと考える。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし

文献

1. Kodani E, Kaneko T, Fujii H, et al.: Prevalence and incidence of atrial fibrillation in the general population based on national health insurance special health checkups—TAMA MED Project-AF. *Circ J* 2019; 83: 524–531.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
3. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484.
4. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al.: Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999; 99: 3028–3035.
5. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al.: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102–107.
6. 櫻井まみ, 伊勢雄也, 片山志郎: 直接経口抗凝固薬(DOAC)の特徴と使い分け. *日医大医会誌* 2018; 14: 113–120.
7. Kohsaka S, Murata T, Izumi N, Katada J, Wang F, Terayama Y: Bleeding risk of apixaban, dabigatran, and low-dose rivaroxaban compared with warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a propensity matched analysis of administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1955–1963.
8. Halvorsen S, Ghanima W, Frøde T, et al.: A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 28–36.
9. Inoue H, Umeyama M, Yamada T, Hashimoto H, Komoto A, Yasaka M: Safety and effectiveness of apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: A regulatory postmarketing surveillance, the STANDARD study. *J Arrhythm* 2019; 35: 506–514.
10. Saji N, Kimura K, Aoki J, Uemura J, Sakamoto Y: Intracranial hemorrhage caused by non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)—multicenter retrospective cohort study in Japan. *Circ J* 2015; 79: 1018–1023.
11. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A: Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1263–1271.
12. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al.: Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. *Thromb Haemost* 2012; 107: 985–997.
13. Hillarp A, Baghaei F, Blixter F, et al.: Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on

- commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 133-139.
14. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA: Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017; 151: 127-138.
 15. Kanemoto M, Kuhara H, Ueda T, et al.: Association of apixaban therapy and prothrombin time in patients with atrial fibrillation—single center cohort study. *Circ J* 2014; 78: 2651-2656.
 16. Unami N, Katayama S: Predicting the Anticoagulant Activity of Apixaban from Prothrombin Time of Warfarin when Replacing Warfarin with Apixaban. *J Cardiol Clin Res* 2016; 4: 1065-1069.
 17. Unami N, Ise Y, Suzuki H: Anticoagulant activity of apixaban can be estimated by multiple regression analysis. *J Arrhythmia* 2020; 36: 1032-1038.
 18. Inoue H, Umeyama M, Yamada T, Hashimoto H, Komoto A, Yasaka M: Safety and effectiveness of reduced-dose apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: A sub-analysis of the STANDARD study. *J Cardiol* 2020; 75: 208-215.
 19. イダルシズマブ添付文章. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399412A1027_1_05/
 20. アンデキサネット アルファ インタビューフォーム. https://www2.astrazeneca.co.jp/product/di.asp?pr_kikaku_id=OND200&di_type=02
 21. アンデキサネット アルファ 審議結果報告書. https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220401001/87005600_30400AMX00178000_A100_1.pdf
 22. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03551730>
 23. アンデキサネット アルファ 適正使用ガイド. <https://med2.astrazeneca.co.jp/safety/download/OND01.pdf>
 24. 渡邊友起子：直接作用型第 Xa 因子阻害剤投与中の緊急的な出血に対する新しい中和剤について. *THPA* 2023; 20: 19-21.

(受付：2023 年 9 月 6 日)

(受理：2023 年 10 月 10 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。