

## 経口抗凝固薬について

経口抗凝固薬は、1962年にワーファリン錠<sup>®</sup>（ワルファリンカリウム）が発売されて以来、約50年間新薬の開発がありませんでした。ところが2011年3月、経口抗凝固薬プラザキサカプセル<sup>®</sup>（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）が新しく発売となりました。

ワーファリン錠<sup>®</sup>はビタミンKに拮抗し、プロトロンビンの生合成を抑制することによって抗凝固作用を現しますが、プラザキサカプセル<sup>®</sup>はトロンビンの活性部位を直接阻害することにより抗凝固作用を発揮します。ワーファリン錠<sup>®</sup>はビタミンKを阻害することから、服薬時にはビタミンKを増加させる納豆やクロレラなどとは同時に摂取できませんでしたが、プラザキサカプセル<sup>®</sup>の場合はビタミンKの影響を受けないため、これらの食べ物を摂取することに制限は設けられていません。また、ワーファリン錠<sup>®</sup>はINR（プロトロンビン時間の国際標準比）が治療域にはいるまで用量調節と定期的な血液凝固能のモニタリングが必要ですが、プラザキサカプセル<sup>®</sup>にはその必要はありません。ワーファリン錠<sup>®</sup>とプラザキサカプセル<sup>®</sup>の違いについてまとめてみました。

		ワーファリン錠 <sup>®</sup>	プラザキサカプセル <sup>®</sup>
一般名		ワルファリンカリウム	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
規格		0.5mg, 1mg, 5mg	75mg, 110mg
会社名		エーザイ	日本ベーリンガー
薬価		0.5mg：9.6円, 1mg：9.6円, 5mg：10.6円	75mg：132.6円, 110mg：232.7円
効能・効果		血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防	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
用法・用量	成人	初回20～40mgを経口投与し、1両日休薬して凝固能が治療域にはいったことを確認して1～5mg程度の維持量を毎日1回経口投与する（Loading dose法） 初回より5～6mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域にいれ、維持量を経口投与する（Daily dose法）	1回150mgを1日2回経口投与。必要に応じて1回110mgを1日2回経口投与。
	小児	12ヵ月未満：0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日	記載なし
用法・用量に関する使用上の注意		1. 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。 2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は活性（%）以外の表示方法として、一般的にINRが用いられている。INRを用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。 3. ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。	1. 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30～50ml/min）のある患者あるいはP-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg、1日2回投与を考慮すること。 2. 70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者等の出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg、1日2回投与を考慮すること。

小児等への投与	新生児に対する安全性は確立していない	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない
禁忌	<p>出血している患者 出血する可能性のある患者 重篤な肝障害，腎障害のある患者 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 骨粗鬆症治療用ビタミンK製剤を投与中の患者</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 透析患者を含む高度の腎障害 出血症状のある患者，出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者</p>
併用禁忌	グラケールカプセル，ケイツーシロップ，ケイツーN注	イトリゾールカプセル，イトリゾール内用液
併用注意	相互作用のある薬剤は多数あり(添付文書参照)。	相互作用のある薬剤は多数あり(添付文書参照)。ただしペラパミル塩酸塩（ワソラン錠）の併用を開始する場合は，併用開始から3日間はペラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。
血液凝固機能検査	個々の患者の病態に合わせて治療コントロールを行う	モニタリングやそれに伴う用量調節が不要
代謝 / 排泄	肝代謝（代謝酵素：CYP2C9）	腎排泄
腎障害時の投与量	記載なし	Ccr50ml/min以上：1回150mg，1日2回 Ccr30～50ml/min：1回110mg，1日2回 Ccr30ml/min未満：禁忌
肝障害時の投与量	記載なし	記載なし
Tmax (h) 1 (最高血中濃度到達時間)	0.5mg：0.5，1mg：0.5，5mg：1.0	110mg：4.0，150mg：4.0
T1/2 (h) 2 (血中濃度半減期)	0.5mg：133±42，1mg：95±27，5mg：60±16	110mg：10.7，150mg：11.8
血漿蛋白結合率 (in vivo)	90～99%	34～35%
副作用と発現率	頻度不明	21.4%（2575例/12043例） 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験より
重大な副作用	出血，皮膚壊死，肝機能障害・黄疸	出血
摂取を避ける 飲 食 物	納豆，クロレラ，青汁	なし
過量投与時	ビタミンKを経口，静注	抗凝固作用を中和する薬剤なし。利尿措置を行うこと。
術前対応	大手術：5日前から休薬 診断法，小手術時：4～5日前から減量。術式に応じてINRを2.5以下に調整する。 (warfarin適正使用情報を参照)	手術や侵襲的手技：1日前から休薬 大手術や出血の危険性が高い患者：2日以上前から休薬

1・ 2：ワーファリン錠は絶食時投与，プラザキサカプセルは食後投与時の測定値を表す

参考文献：各薬剤添付文書，各薬剤インタビューフォーム，各薬剤製品情報概要，  
Warfarin適正使用情報

(鹿児島市医師会病院薬剤部 新上香奈子)