

り医療目的外の鎮痛薬の使用が急増したことが要因の1つとして挙げられる。

乱用防止対策として使用する患者・家族への麻薬管理についての指導も重要になる。SAMHSAによる2012年の調査ではオピオイド鎮痛薬の入手経路は、売人やインターネットの購入よりも、家族や友人から無償または有償で入手するケースが7割を占めていたことが分かった。厚生労働省が2017年4月に改訂した「医療用麻薬適正使用ガイダンス」においても患者・家族への指導内容(表1)を記しており、薬剤師として服薬指導の際には、これらの内容にも留意されたい。そして、本稿中で米国における医療用麻薬を取り巻く現状をいくつか記したが、米国と本邦では医療用麻薬の管理体制の違いや、処方消費量が世界的に多い米国と、その逆である本邦の違いがある。医療用麻薬の乱用防止を過度に心配するあまり、必要とされる患者に行き届かないようなことがないように、医療側の配慮が重要である。

#### 参考資料

- ・厚生労働省ホームページ：医療用麻薬適正使用ガイダンス 平成29年4月版  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryotekisei\\_guide.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryotekisei_guide.html)
- ・厚生労働省，薬生薬審発0329第23号，薬生監麻発0329第2号：医療用麻薬の乱用防止製剤について
- ・Substance Abuse and Mental Health Services Administration：Result from the 2012. National Survey on Drug Use and Health, p29-30.

(順天堂東京江東高齢者医療センター薬剤科

高野 賢児)

## より安全な抗凝固療法を行うために ～抗凝固作用に対する拮抗薬について～

50年以上唯一の経口抗凝固薬として用いられてきたワルファリンに加え、2011年以降、トロンビン阻害薬のダビガトラン、Xa阻害薬のリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンといった直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulants: DOAC)が臨床使用可能となり、主に非弁膜症性心房細動における抗凝固療法の導入患者は増加した<sup>1)</sup>。しかし、抗凝固療法施行中には重篤な出血(頭蓋内出血や消化管出血など)の発生時や緊急を要する手術を行う際に、出血傾向を早急に抑えることが必要となる。近年、ワルファリンおよびダビガトランの抗凝固作用に対

し拮抗作用を有する薬剤(表2)が本邦においても臨床使用可能となったため、それぞれの薬剤について作用機序を中心に紹介する。

まず、クマリン系抗凝固薬であるワルファリンは、ビタミンKを拮抗阻害することにより、肝臓における4つのビタミンK依存性血液凝固因子(第II, 第VII, 第IXおよび第X因子)の生合成を阻害し、血栓の形成を抑制するとともに、ビタミンK依存性凝固阻止因子であるプロテインC, プロテインSの産生を抑えて生理的凝固阻止機能を低下させる。従来、ワルファリン服用中の出血性合併症の対応としては、ワルファリンの休薬やビタミンKの投与が行われてきたが、即効性に乏しく、血液の凝固能が正常化するまでに半日以上を要するという問題点があった。また、早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合は、新鮮凍結血漿(FFP)または乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤の投与が行われてきたが、FFPの投与は効果が限定的であるため新鮮凍結血漿(FFP)の使用ガイドライン上では推奨されておらず、また、第IX因子複合体製剤は保険適応外であった。

このような課題をクリアし、2017年9月に上市された4因子含有プロトロンビン複合体(4-Factor PCC)である「ケイセントラ静注用」は、高濃度の血液凝固因子およびプロテインCとプロテインSを含有する製剤であり、不足している凝固因子を直接補充することで迅速に抗凝固状態を是正し、同時にプロテインCを介した生理的凝固阻止機能を回復させることが可能である。海外第Ⅲ相臨床試験(3002試験)において、ビタミンK拮抗薬投与中の患者における速やかなPT-INRの是正(投与終了後30分時点でPT-INR ≤ 1.3)効果は、ケイセントラ群(N=98)で62.2%であり、対照である血漿群(N=104)の9.6%よりも有意に高かった<sup>2)</sup>。

次に、DOACの1つであるダビガトランは、血液凝固カスケードの重要な酵素であるトロンビンの活性部位に競合的かつ可逆的に結合し、フィブリノ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阻害することで抗凝固作用を発揮する。従来、ダビガトラン服用中の出血性合併症の対応としては、ダビガトランを休薬する以外の方法は無かったが、2016年11月にダビガトランの特異的中和剤であるイダルシズマブ製剤「プリズバインド静注液」が上市

表2 ワルファリンおよびダビガトランに対し拮抗作用を有する薬剤

商品名 (会社名)	ケイセントラ静注用500, 1000 (CSL ベーリング)	プリズバインド静注液2.5g (ベーリンガー インゲルハイム)		
成分	人プロトロンビン複合体 (血液凝固第Ⅱ・Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ因子, プロテインC, プロテインS)	イダルシズマブ (遺伝子組換え)		
規格 (薬価)	500 IU (35,004円) 1000 IU (65,225円)	2.5g/50mL (199,924円)		
効能・効果	ビタミンK拮抗薬投与中の患者における, 急性重篤出血時, 又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制	以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和 ・生命を脅かす出血又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又は処置の施行時		
用法・用量	添付の溶解液で溶解し 下記量を単回静脈内投与		1回5g (100mL) を 点滴静注又は急速静注	
	投与前 PT-INR	100kg 以下		100kg 超える
	2~<4	25 IU/kg		2500 IU
	4~6	35 IU/kg		3500 IU
	>6	50 IU/kg		5000 IU

され、臨床応用されている。イダルシズマブは血漿中の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、投与直後に抗凝固作用を中和することができる。国際共同第Ⅲ相症例集積試験 (RE-VERSE AD 試験) において、希釈トロンビン時間またはエカリン凝固時間に基づいて評価されたイダルシズマブ投与終了後4時間以内に達成されたダビガトランの抗凝固作用に対する最大の中和効果の中央値は100%であり、ほぼ全例で投与直後に中和効果が得られた<sup>3)</sup>。

このように、抗凝固能作用を速やかに是正することが可能な製剤が上市されたことで、より安全な抗

凝固療法を行うことができるようになった。しかし、これらの製剤はあくまでも緊急時に使用される薬剤のため、施設に一定数常備しておくことが求められるが、高価な薬剤であり、使用期限切れによる損失等も考慮しなくてはならない。

#### 参考資料

- 1) Suzuki S, et al : Nine-Year Trend of Anticoagulation Use, Thromboembolic Events, and Major Bleeding in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation - Shinken Database Analysis. Circ J 80 : 639-649, 2016.
- 2) ケイセントラ静注用インタビューフォーム
- 3) プリズバインド静注液インタビューフォーム

(日本大学病院 薬剤部 佐々木祐樹)