

直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant : DOAC) 一覧

薬理作用別分類		Xa 阻害薬						直接トロンピン阻害薬
一般名		アピキサバン		エドキサバントシル酸塩水和物		リバーロキサバン		ダビガトランエデキシラート メタンスルホン酸塩
販売名		エリキュース		リクシアナ		イグザレルト		ブラザキサカプセル
製造会社等		ブリストルMスクイブ＝ファイザー		第一三共		バイエル		日本ベーリンガー
販売開始年月		2013 年 2 月		2011 年 7 月		2012 年 4 月		2011 年 3 月
規格単位		2.5mg1 錠、5mg1 錠		15mg1 錠 ※2、30mg1 錠、60mg1 錠 ※2		10mg1 錠、15mg1 錠、10mg1 包、15mg1 包		75mg1Cap、110mg1Cap
薬価(円/日) [NVAF 常用量使用時]		489.4		416.8		錠：517.0 細粒：567.9		551.6
効能・効果		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[NVAF]						
		静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制[DVT・PE]						
				下肢整形外科手術施行患者における 静脈血栓塞栓症の発症抑制[VTE prophylaxis]				
用量調節(腎機能)	(効能・効果)	NVAF	DVT・PE	NVAF、DVT・PE	VTE prophylaxis	NVAF	DVT・PE	NVAF
	CCr>50ml/min	5mg q12h	初期：10mg q12h 7 日間 維持：5mg q12h	60mg q24h ※3	30mg q24h	15mg q24h	初期：15mg q12h 3 週間 維持：15mg q24h	150mg q12h
	CCr30-50ml/min	減量考慮 ※1		30mg q24h	15mg q24h	10mg q24h		110mg q12h
	CCr15-30ml/min	2.5mg q12h	禁忌	投与適否を慎重に判断 (30mg q24h)	禁忌	投与適否を慎重に判断 (10mg q24h)	禁忌	禁忌
	CCr<15ml/min	禁忌						
HD								
減量基準	Age	減量考慮 ※1	-	-	-	-	-	≥70years：減量考慮 (110mg q12h)
	Bw≤60kg	減量考慮 ※1	-	30mg q24h	-	-	-	-
	P-gp 阻害剤併用	【CYP3A&P-gp 二重阻害剤】 減量考慮 (2.5mg q12)	【CYP3A&P-gp 二重阻害剤】 減量考慮 (初期：5mg q12h) (維持：2.5mg q12)	30mg q24h ※4 投与適否を慎重に判断 減量考慮 ※5 (30mg q24h)	減量考慮 (15mg q24h)	【CYP3A&P-gp 二重阻害剤】 10mg q24h (投与適否を慎重に判断)	【CYP3A&P-gp 二重阻害剤】 初期：併用避ける 【CYP3A&P-gp 二重阻害剤】 維持：10mg q24h (投与適否を慎重に判断)	減量考慮 (110mg q12h)
	消化管出血既往	-	-	-	-	-	-	減量考慮 (110mg q12h)
薬物動態	BA(%)	約 50.0		61.8		ほぼ 100.0		3.0-7.0
	T _{max} (hr)	3.0		1.0-2.0		2.0-4.0		4.0
	蛋白結合率(%)	87.0		40.0-58.9		92.0-95.0		34.0-35.0
	分布容積(L)	21.0		107.0		50.0		60.0-70.0
	代謝酵素	主に CYP3A4/5		一部 CYP3A4		主に CYP3A4、一部 CYP2J2		-
		P-gp の基質		P-gp の基質		P-gp の基質		P-gp の基質
	活性代謝物	×		M-4		×		Dabigatran
	未変化体 尿中排泄率(%)	27.0		35.0		42.0		80.0
T _{1/2} (hr)	11.5		10.5~11.5		5.0~9.0 (高齢者 11.0~13.0)		12.0~17.0 (高齢者 14.0~17.0)	
中和薬		Andexanet alfa [2020 年 12 月時点 本邦未承認] (Brand Names US: Andexxa▼、Brand Names EMA: Ondexxya▼)						イタルシズマブ (プリズバインド▼)
相互作用	併用禁忌	-		-		・ HIV プロテアーゼ阻害剤 ・ オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル ・ コビシスタットを含有する製剤 ・ アゾール系抗真菌剤 (ITCZ、VRCZ、MCZ)		・ P-糖蛋白阻害剤(経口剤) (ITCZ 経口剤)
	併用注意	・ アゾール系抗真菌剤 ITCZ、VRCZ 等 ・ HIV プロテアーゼ阻害剤 ・ マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン 等 ・ ジルチアゼム ・ リファンピシン ・ フェニトイン ・ カルバマゼピン ・ フェノバルビタール ・ セイヨウオトギリソウ含有食品 ・ 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロビドグレル硫酸塩 等 ・ 抗凝固剤 ワルファリン K 等 ・ 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤 等 ・ NSAIDs ジクロフェナク Na、ナプロキセン 等 ・ デフィプロチドナトリウム		・ 抗凝固剤 ワルファリン K 等 ・ 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤 等 ・ 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロビドグレル硫酸塩 等 ・ NSAIDs ジクロフェナク Na、ナプロキセン 等 ・ SSRI、SNRI パロキセチン塩酸塩水和物 等 ・ P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物 ベラパミル塩酸塩 エリスロマイシン クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム アミオダロン塩酸塩 HIV プロテアーゼ阻害剤 他		・ 抗凝固剤 ワルファリン K 等 ・ 抗血小板剤 アスピリン、クロビドグレル硫酸塩 等 ・ NSAIDs ナプロキセン、ジクロフェナク Na 等 ・ SSRI、SNRI パロキセチン塩酸塩水和物 等 ・ 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤 等 ・ フルコナゾール、ホスフルコナゾール ・ クラリスロマイシン、エリスロマイシン ・ リファンピシン ・ フェニトイン ・ カルバマゼピン ・ フェノバルビタール ・ セイヨウオトギリソウ含有食品		・ 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロビドグレル硫酸塩 等 ・ 抗凝固剤 ワルファリン K 等 ・ 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤 等 ・ NSAIDs ジクロフェナク Na 等 ・ P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ベラパミル塩酸塩 アミオダロン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 タクロリムス シクロスポリン クラリスロマイシン 等 ・ P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ含有食品 等 ・ SSRI、SNRI パロキセチン塩酸塩水和物 等
採用状況		2.5mg：院内・院外 5mg：院外		15mg：院内 30mg：院外 60mg：院内・院外		10mg：院内・院外 15mg：院内・院外		75mg：院外 110mg：院外
備考				OD 錠あり		OD 錠あり、細粒あり		

※1 「Age≥80years」、「Bw<60kg」、「SCr≥1.5mg/dL」の基準のうち 2 つ以上に該当する場合は 2.5mg q12h へ減量
※2 15mg 錠：「NVAf、DVT・PE 抑制」への使用はワルファリンへの切替え時のみ。60mg 錠：「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の適応なし。
※3 CCr>95ml/min の NVAf 患者ではエドキサバンの使用は推奨されない(他の抗凝固薬使用を考慮)
※4 **キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン併用時は 30mg q24h に減量すること**
※5 アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩、HIV プロテアーゼ阻害剤 等併用時は 30mg q24h を考慮すること

○直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant : DOAC) の種類

本邦で承認されている DOAC にはアピキサバン(エリキュース)、エドキサバン(リクシアナ)、リバーロキサバン(イグザレルト)、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩(ブラザキサ)の 4 種類がある。アピキサバン、エドキサバン及びリバーロキサバンはいずれも Xa 因子を可逆的に直接阻害し、プロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制することによりトロンビンの生成を抑制させる。ダビガトランは、トロンビンの活性部位に競合的かつ可逆的に結合し、フィブリン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。
ワルファリンと比較した DOAC のメリットは、「固定用量での投与が可能で用量調節のための定期的な採血が不要であること」、「頭蓋内出血発生率が低いこと」、「食事や併用薬の影響が少ないこと」などがあげられる。一方、デメリットとしては「半減期が短いことによる飲み忘れ時の効果減弱」や「患者の費用負担増加」などがあげられる。
日本循環器学会『2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン』では非弁膜症性心房細動(nonvalvular atrial fibrillation：NVAf)患者において CHADS₂スコア 1 点以上で DOAC の内服推奨、その他のリスクとして、心筋症、年齢(65~74 歳)、血管疾患、持続性・永続性心房細動、腎機能障害、低体重(≤50kg)、左房径(> 45mm)が存在する場合には DOAC の内服を考慮可能とされる。また、同学会『肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017 年改訂版)』では静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism：VTE)の薬物療法として、初期治療から維持治療には非経口抗凝固薬(未分画ヘパリンやフォンダパリヌクス)で治療を開始し、経口薬のワルファリンやエドキサバンに切替えるか、初めからアピキサバンやリバーロキサバン高用量で治療を開始し、その後維持用量へ減量することが推奨されている。
DOAC 間の使い分けについては、これまでの臨床試験で DOAC 同士を直接比較した RCT はなく、試験毎に患者背景が異なるため、単純に比較をすることはできない。

○DOAC の用量調節

薬剤毎に腎排泄率は異なるが、いずれの DOAC も腎機能の程度に応じた減量基準が定められており、投与前及び投与中の腎機能評価は必須となる。

本邦で最初に承認されたダビガトランは、発売後 5 ヶ月の間に死亡 5 例を含む重篤な出血をきたした症例が 81 例報告され、安全性速報が発出された。この死亡した 5 例はいずれも 70 歳以上の高齢者であり、CCr<30ml/min の禁忌該当症例も含まれていた。安全性速報発出後も禁忌該当症例への投与や重篤な出血等の副作用が発現した症例が報告された。そのため、高齢者(特に女性や低体重の患者)では「eGFR と CCr に乖離が生じる可能性があることに十分配慮し腎機能进行评估すること」、「腎機能に応じて適切に減量・投与中止を判断すること」について改めて注意喚起された。また、ダビガトランは P-糖タンパク質(P-glycoprotein：P-gp)の基質であり、P-gp 阻害薬との併用により血中濃度が上昇する可能性があるため減量を考慮する。

エドキサバンは ENGAGE AF-TIMI48 試験の腎機能別サブグループ解析で、CCr>95ml/min の患者においてワルファリン群と比較し、虚血性脳卒中の発生率増加(HR2.16 [95%CI:1.17-3.97])が示された。その結果、FDA は CCr>95ml/min の NVAf 患者ではエドキサバンを使用すべきではなく、他の抗凝固薬を選択すべきであると警告している。一方、ELDERCARE-AF 試験で標準用量が適さない日本人高齢 NVAf 患者において、エドキサバン 15mg/日がプラセボと比較し大出血リスクを増加させることなく、脳卒中及び全身性塞栓症リスクを有意に低下させることが報告され、用法・用量の一部変更承認申請がなされている。(2020 年 12 月時点 NVAf に対する 15mg/日は適応外用量)

リバーロキサバンは、重度腎機能障害(NVAf：CCr<15ml/min、DVT・PE：CCr<30ml/min)及び中等度以上の肝機能障害(Child-PughB 又は C)のある患者では禁忌である。また、CYP3A 及び P-gp の基質であり、CYP3A 及び P-gp の強力な二重阻害剤との併用によりクリアランスが減少し、抗凝固作用増強の恐れがあることから併用禁忌に指定されている。

アビキサバンは DOAC の中で最も全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与率が低く、本邦では「年齢、体重、血清クレアチニン値」による用量調節が推奨されている。また、CYP3A 及び P-gp の基質であるため、CYP3A 及び P-gp の強力な二重阻害剤との併用時は減量が推奨される。

※ENGAGE AF-TIMI48：NVAf 患者におけるエドキサバンの有効性・安全性をワルファリンと比較した多国籍二重盲検非劣性試験

※ELDERCARE-AF：標準療法が適さない日本人高齢 NVAf 患者におけるエドキサバン 15mg/日の有効性・安全性をプラセボと比較した多施設共同無作為化二重盲検比較試験

○周術期の抗凝固療法

待機的手術・侵襲的手技を実施する場合には、患者の出血リスク及び血栓リスクに応じて抗凝固薬の投与を一時中止する必要がある。日本循環器学会『2020 年 JCSガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法』では抗凝固薬を服用中の患者が、抜歯や体表手術など出血リスクの極めて低い手術を受ける場合、抗凝固薬を中断しないことが推奨され、出血リスクの低い手術を受ける場合は DOAC 服用中の患者では手術の 24 時間以前を最終の服用とし、出血リスクが中等度～高度の手術を受ける場合は 48 時間以前を最終の服用とすることが推奨されている。また、特にダビガトランでは腎機能障害の程度に応じて休薬期間を延長することが望ましいとされる。なお、DOAC 服用患者では手術前は短期間の休薬で管理が可能であり、術前のヘパリンによる代替療法は原則不要であると考えられている。ただし、人工弁置換術などで確実な抗凝固療法の継続が必要とされる患者では、周術期のヘパリン代替療法が考慮される。

DOAC の術後再開について同ガイドラインでは、出血がコントロールされていれば術後 6～8 時間から再開可能だが、出血リスクが中等度から高度の手術を受けた患者で、術後の出血が問題となる場合には術後 48～72 時間以降に再開することを推奨している。術後の出血が問題となる場合には、術後の血栓症予防と容易な出血管理を目的としてヘパリン投与が考慮される。

※臨床現場での抗凝固薬継続、休薬、ヘパリンブリッジの判断は、症例ごとに出血リスク及び血栓リスク等に十分考慮し、当該専門医と相談の上、行ってください。

○抗凝固薬の切替え

抗凝固薬治療中の患者において、临床上の理由により薬剤を切替える必要性が生じた場合には、患者の状態を十分に観察しながら適切に判断する必要がある。切替えの際は添付文書等を参考に、患者の状態に応じて行う。

○：服用 △：手術の施行時間や患者の病状等もふまえ内服の可否を決定。術前のカッコ内は推奨される最終服薬のタイミングを表す。×：休薬

A. 出血リスクが極めて低いまたは止血が容易である手術（抜歯、体表手術など）

	5 日前	4 日前	3 日前	2 日前	1 日前	手術日 (術後)	1 日後	2 日後	3 日後
DOAC	○	○	○	○	△ (≥ 12 時間)	△ 術後 6～8 時間以降	○	○	○
ワルファリン	○	○	○	○	○	△ 術後 24 時間以内	○	○	○

B. 出血リスクの低い手術

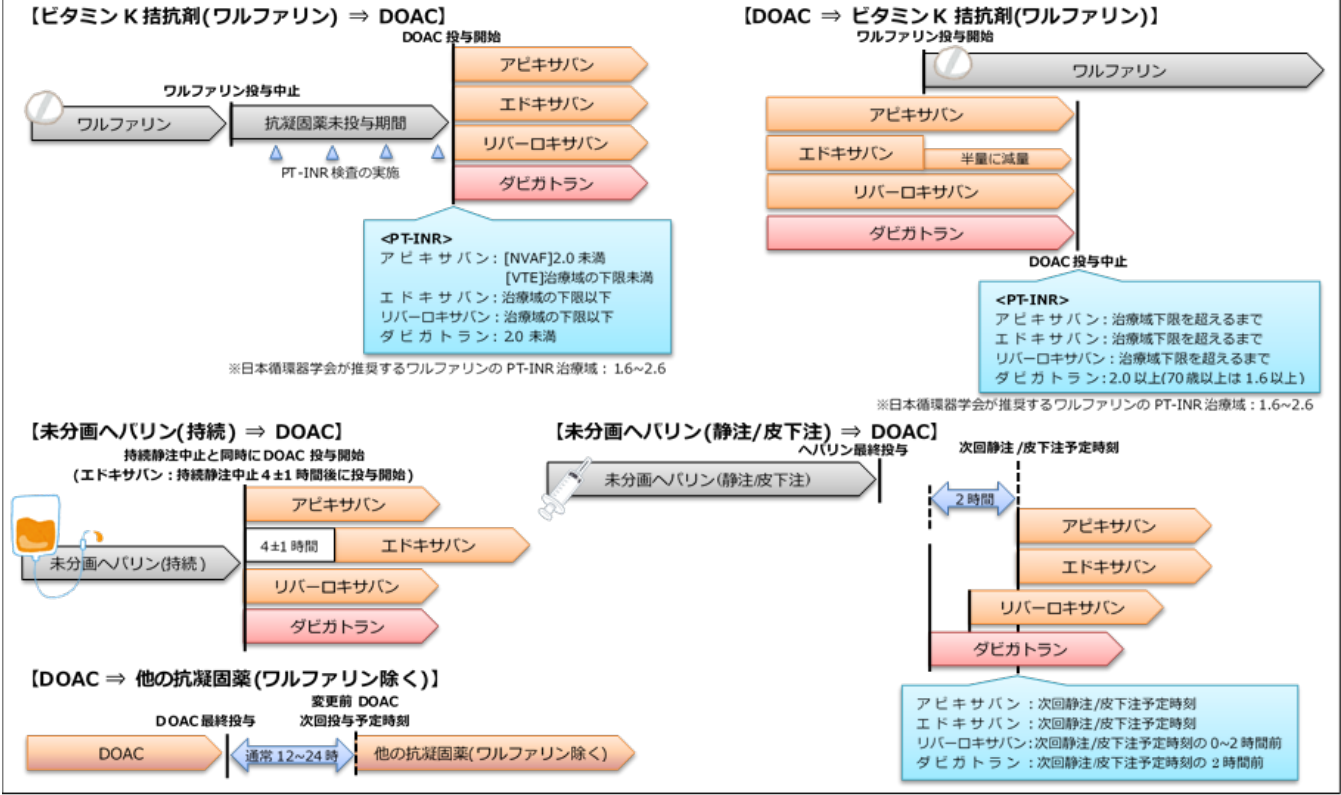
	5 日前	4 日前	3 日前	2 日前	1 日前	手術日 (術後)	1 日後	2 日後	3 日後
ダビガトラン	CCr ≥ 80 mL/分	○	○	○	△ (≥ 24 時間)	△ 術後 6～8 時間以降	○	○	○
	CCr 50～79 mL/分	○	○	○	△ (≥ 36 時間)		○	○	○
	CCr 30～49 mL/分	○	○	○	△ (≥ 48 時間)		○	○	○
リバーロキサバン アビキサバン エドキサバン	CCr ≥ 30 mL/分	○	○	○	△ (≥ 24 時間)	△ 術後 24 時間以内	○	○	○
	CCr 15～29 mL/分	○	○	○	△ (≥ 36 時間)		○	○	○
ワルファリン	△ (> 3～5 日)	△ (> 3～5 日)	×*	×*	×*	△* 術後 24 時間以内	○*	○*	○*

C. 出血リスクが中等度から高度の手術

	5 日前	4 日前	3 日前	2 日前	1 日前	手術日 (術後)	1 日後	2 日後	3 日後
ダビガトラン	CCr ≥ 80 mL/分	○	○	○	△ (≥ 48 時間)	△* 術後の出血の状況に応じて、可能な限り早期 (術後 6～8 時間以降)	△* 術後出血が問題となる場合は 48～72 時間以降を考慮		
	CCr 50～79 mL/分	○	○	△ (≥ 72 時間)	×*				
	CCr 30～49 mL/分	○	△ (≥ 96 時間)	×*	×*				
リバーロキサバン、アビキサバン、 エドキサバン		○	○	○	△ (≥ 48 時間)	△* 術後 24 時間以内	○*	○*	○*
		△ (> 3～5 日)	△ (> 3～5 日)	×*	×*				
ワルファリン	△ (> 3～5 日)	△ (> 3～5 日)	×*	×*	×*	△* 術後 24 時間以内	○*	○*	○*

* 周術期のヘパリン代替療法は原則として推奨されない。ただし、人工弁置換術などで確実な抗凝固療法の継続が必要とされる患者では、周術期のヘパリン代替療法は考慮される可能性がある。また、術後の出血が問題となる場合には、術後の血栓塞栓症予防と容易な出血の管理を目的としてヘパリン投与が考慮される可能性はある。

待機的手術における抗凝固薬の術前休薬時期と術後再開時期
(2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法より)



抗凝固薬の切替え方法(各薬剤 添付文書を基に作成)

[参考]

- 1) 木村 一雄, 他. 2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法. 一般社団法人日本循環器学会. 2020. (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf)
- 2) 小野 克重, 他. 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. 一般社団法人日本循環器学会. 2020. (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf)
- 3) 伊藤 正明, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017 年改訂版). 一般社団法人日本循環器学会. 2017. (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/JCS2017_ito_h.pdf)
- 4) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. 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. 平成 23 年 8 月 12 日. (<https://www.pmda.go.jp/files/000143273.pdf>)
- 5) Product Information - SAVAYSA® tablets - updated Apr-2020. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/206316s016lbl.pdf)
- 6) Ken O, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1735-1745. (PMID: [32865374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865374/))
- 7) 第一三共株式会社. 抗凝固剤「エドキサバン」の用法及び用量の追加に係る国内における一部変更承認申請について. 2020 年 9 月 11 日. (https://www.daiichisankyo.co.jp/files/news/pressrelease/pdf/007187/20200911_J.pdf)
- 8) 平田 純生, 他. 透析患者への投薬ガイドブック -慢性腎臓病(CKD)の薬物治療- 改訂 3 版. じほう. 2017.
- 9) 各薬剤 添付文書、インタビューフォーム、審査結果報告書、適正使用ガイド