

△プラザキサカプセル [内]

【重要度】★★★【透析患者に投与禁忌】 【一般製剤名】ダビガトラン エテキシラート メタンスルホン酸塩 Dabigatran Etxilate Methanesulfonate 【分類】抗凝固剤 [直接トロンビン阻害剤]

【単位】▼75mg・△110mg/Cap

【常用量】300mg/日 [1回150mgを1日2回]

■Ccr 30～50mL/min の患者、P-gp 阻害剤を併用している患者、70歳以上、消化管出血の既往のある患者では1回110mg1日2回投与を考慮

【用法】1日2回 【用法・用量の注意】ワルファリンからの切り替えてはPT-INRが2.0未満であれば開始可能

■速やかに胃に到達させるため、十分量の水で服用 [食道滞留で食道潰瘍及び食道炎の可能性] (1)

【透析患者への投与方法】禁忌 (1)

【その他の報告】出血リスクから避ける (17) シミュレーションによると、投与する場合は75mgもしくは110mgを1日1回 (Liesenfeld KH, et al: Thromb Haemost 2016 PMID: 26467062) HD時の抗凝固剤としての効果はない (Cho Y, et al: Nephrology 15:594-5, 2010)

透析患者への投与はワルファリンに比べて出血による入院や死亡のリスクが高い (Chan KE, et al: Circulation 131: 972-9, 2015)

ワルファリンと比べて大出血イベントが多い (Feldberg J, et al: Nephrol Dial Transplant 2019 PMID: 29509922)

【CRRT】データなし (17)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr 30～50mL/min : 1回110mg, 1日2回への減量を考慮, Ccr30mL/min 未満の腎障害患者には禁忌 (1)

【その他の報告】AUCは腎機能正常者に比べ、50<Ccr ≤80mL/minで1.5倍、30<Ccr ≤50mL/minで3.2倍、Ccr 30mL/min以下で6.3倍に上昇 (Stangier J, et al: Clin Pharmacokinet 49: 259-68, 2010)

Ccr 15～30mL/minの患者においてPKからは75mg×2日を設定される (Mack DR and Lim JJ: Ann Pharmacother 46:1105-10, 2012)

高度腎障害患者にはPKから75mg×2日を設定できる (Hariharan S and Madabushi R: J Clin Pharmacol 52: 119S125S, 2012, Lehr T, et al: J Clin Pharmacol 52: 1373-8, 2012)

Ccr >30mL/min : 150mgを1日2回, Ccr 30mL/min以下 : データがなく他剤を選択 (17)

腎機能推算式の違いにより過量になりやすい傾向 (Lin SY, et al: Sci Rep 2021 PMID: 34903821)

【特徴】非ペプチド性直接トロンビン阻害剤で、可溶性遊離トロンビンおよびフィブリン結合トロンビンの活性部位に可逆的に結合し抗凝固作用を発揮する。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制に適用される。プロドラッグであり、消化管から吸収されエステラーゼにより活性代謝物のダビガトランに変換される。ビタミンKによる影響を受けない (拮抗薬がない)。アンチトロンビンに依存せず、血中の可溶性トロンビンやフィブリン結合トロンビンにも作用する。脳梗塞予防効果に優れる。

【主な副作用・毒性】急性肝不全, 消化不良, 下痢, 上腹部痛, 鼻出血, 悪心, 胸痛, 上腹部痛, 出血, 貧血, 浮腫など。

【安全性に関する情報】出血リスクは血中濃度依存的 (Reilly PA, et al: J Am Coll Cardiol 2014 PMID: 24076487)

抗凝固作用の中和が必要な場合は抗体製剤 [イダルシズマブ] が利用できる (1) 中和抗体 idarucizumab に関する試験 (Pollack CV, et al: N Engl J Med 373: 511-20, 2015) 腎機能悪化リスクはワルファリンより小さい (Ahmad T, et al: Circulation 2018 PMID: 29352071)

【モニターすべき項目】出血性合併症, APTT (80秒未満に), 出血時間など

【吸収】Fは食事の影響をほとんど受けない (1) 食事によりAUCの個体間変動が軽減される (Stangier J, et al: J Clin Pharmacol 45: 555-63, 2005 PMID: 15831779) 吸収の変化が個体間変動の大きな要因となる (Troconiz IF, et al: J Clin Pharmacol 47: 371-82, 2007 PMID: 17322149) 吸収率7% (1) カプセルを開けて服用するとAUCが1.8倍に上昇 [理由は不明, データの詳細は提供されていない] (1)

【F】約6.5% (1) pantoprazole 併用により吸収率は低下する (Stangier J, et al: J Clin Pharmacol 45: 555-63, 2005 PMID: 15831779)

【tmax】4hr (1) 活性体として6hr (Stangier J, et al: J Clin Pharmacol 45: 555-63, 2005 PMID: 15831779) 【Cmax】150mg 単回: 116ng/mL, 150mg 反復: 169ng/mL (1) HD患者に110mg 単回投与時95ng/mL (Wilson JA, et al: J Clin Pharmacol 54: 901-9, 2014 PMID: 24846496)

【代謝】CYPで代謝されない (1) P-gpの基質 (1) エステラーゼにより中間体を経て活性体のダビガトランに変換され、グルクロン酸抱合体として代謝される (1) 中間体の1種には活性があるが、存在濃度は極めて低い (1) ヒト血漿中には大部分がダビガトランとして存在しており、薬理活性を有するアシルグルクロン酸抱合体が全体の20%存在する (1) 活性体に変換するエステラーゼの遺伝的多型はダビガトランの出血性有害事象の低下と関連 (Pare G, et al: Circulation 2013 PMID: 23467860)

【排泄】尿中未変化体排泄率85% [ダビガトラン iv 後168hrまで] (1) 糞便中回収率85% [168hrまで, po] (1)

【CL】110mL/min (1) 腎CL87～92mL/min [健康人] (1)

【t1/2】11～12hr (1) Ccr 51～80mL/min : 13.4hr, Ccr 31～50mL/min : 18.4hr, Ccr 30mL/min以下 : 27.2hr (1) 吸収が遅く、フリップフロップ型をとる (Troconiz IF, et al: J Clin Pharmacol 2007 PMID: 17322149) Ccr 30mL/min 未満 : 28hr (Stangier J, et al: Clin Pharmacokinet 49: 259-68, 2010 PMID: 20214409) HD患者の非HD時30.2±7.8hr, HD時2.6±1.3hr (Wilson JA, et al: J Clin Pharmacol 2014 PMID: 24846496) 健康な高齢者で12～14hr (Stangier J, et al: Clin Pharmacokinet 2008 PMID: 18076218)

【蛋白結合率】34～35% (1)

【Vd】60～70L/man [iv] (1) 中枢神経系には移行しない (1)

【MW】 723.84 (prodrug)

【透析性】 除去率 62~68% (1, Stangier J, et al: Clin Pharmacokinet 49: 259-68, 2010) 4hr の HD [QB200] で約 50%除去され、リバウンドが 10%程度存在 (Khadzhynov D, et al: Thromb Haemost 109, 2013) 分布容積がやや大きいため HD 後にリバウンドが観察され、除去を試みるには長時間血液浄化が必要 (Chang DN, et al: Am J Kidney Dis 61: 487-489, 2013) 血中からの除去には HD を試みてもよいと思われる (Harinstein LM, et al: J Pharm Pract 2012) 間歇的血液浄化法で血中濃度は 52~77%に低下するが、リバウンドにより 87%まで戻り、CRRT での緩徐な除去は可能であるが、体外循環やカテーテル挿入のリスクを評価して実施すべき (Singh T, et al: Clin J Am Soc Nephrol 8: 1533-9, 2013 PMID: 23704302) 除去目的に HD を行った症例 (Chai-Adisaksopha C, et al: J Thromb Haemost 13: 1790-8, 2015 PMID: 26270886) HD よりも除去率は高くないが、血行動態が不安定なら除去目的の CVVHD も選択肢 (Liesefeld KH, et al: J Clin Pharmacol. 2015 PMID: 26272714) 低効率でも長時間 HD を行うとリバウンドが小さく除去率も高い (Artunc F, et al: Blood Purif 39: 331-2, 2015 PMID: 25998505)

【薬物動態】 65 歳以上の高齢者では Ccr 低下の影響を受け、AUC が 2.2 倍上昇 (1) 年齢や性別による PK の差異は、主に腎機能に起因している (Stangier J: Clin Pharmacokinet 47: 285-95, 2008) Caucasian と日本人の PK に差はない (Hartter S, et al: Thromb Haemost 107: 260-9, 2012)

PK の個人差が大きく高齢者への適用は勧められない (Edwina AE, et al: Clin Pharmacokinet 2023 PMID: 36862336)

【O/W 係数】 LogP=3.8 [塩] (1)

【相互作用】 イトラコナゾール経口剤と併用禁忌 [P-gp 阻害によるダビガトランの血中濃度上昇] (1) ベラパミル・アミオダロン・キニジン・タクロリムス・シクロスポリン・リトナビル・ネルフィナビル・サキナビルなどの P-gp を阻害する経口剤併用時には 1 回 110mg 1 日 2 回に減量を考慮 (1) SSRI, SNRI との併用により出血の危険性増大の可能性 (1) ベラパミル投与の 2 時間以上前にダビガトランを投与すれば相互作用を最小にできる可能性 (Hartter S, et al: Br J Clin Pharmacol 75: 1053-62, 2013)

【肝障害患者における情報】 中等度肝障害患者にも用量調節の必要はない (Stangier J, et al: J Clin Pharmacol 48: 1411-9, 2008 PMID: 18827075)

【主な報告】 塞栓症高リスク NVAF 患者に 110 mg×2 回/日を投与すると、脳卒中と全身性塞栓症のリスクはワルファリンと同等で、大出血リスクはワルファリンより有意に低値。150mg×2 回/日では、脳卒中と全身性塞栓症のリスクはワルファリンより有意に低下し、大出血リスクはワルファリンと同等。心筋梗塞の発現率や消化器系の副作用はダビガトラン群で高値 [RE-LY 試験] (Connolly SJ, et al: N Engl J Med 361:1139-51, 2009 PMID: 19717844) 静脈血栓症に対してワルファリンよりも出血性イベントリスクが低い (Majeed A, et al: Thromb Haemost 2015 PMID: 26403199)

ワルファリンに比べた出血リスクの軽減効果は CCr 80mL/min 以上の群で顕著 (Hijazi Z, et al: Circulation 2014 PMID: 24323795)

【備考】 他の抗凝固剤への変更には、ダビガトラン投与後 12hr 以上空ける (1) 手術や侵襲的処置を実施する 24hr 前までに中止し、完全な止血を有する大手術実施時には 2 日以上前までの投与中止を考慮し、ヘパリンなどに置き換える (1) 腎障害時の術前休薬期間は腎機能正常時よりも長くなる可能性 (5) 忘れた場合には気付いた時点で服用するが、服用から次回服用までの時間は 6hr 以上空ける (1) 吸湿性のため一包化調剤を避け、カプセルを開けずに服用する (NG チューブから投与不可) [カプセルを開けて服用すると AUC が 1.8 倍に上昇する] (1) 酒石酸は原薬の溶解性を高めるために添加されている [pH3 を越えるとほとんど溶解しない] (1)

【更新日】 20231206

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。