

## —論 説—

## 直接経口抗凝固薬 (DOAC) の特徴と使い分け

櫻井 まみ 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

## Distinguishing between Individual Direct Oral Anticoagulants on the Basis of their Specific Characteristics

Mami Sakurai, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

## Abstract

Before dabigatran was introduced in 2011, vitamin K antagonist was for nearly 50 years the only oral anticoagulant available. Including dabigatran, there are now four non-vitamin K antagonist direct oral anticoagulants (DOACs), which has greatly increased treatment options. However, the increased number of options has led to some confusion in the selection of appropriate anticoagulants in specific cases. In this paper, we outline the characteristics of each individual DOAC on the basis of recent reports.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 113-120)

**Key words:** direct oral anticoagulants, vitamin K antagonist, ischemic stroke, systemic embolism

## はじめに

ビタミン K 拮抗薬 (vitamin K antagonist: VKA) は 50 年近くにわたり唯一の経口抗凝固薬として使用されてきたが、2011 年にダビガトランが非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬として発売されたのを皮切りに、現在 4 種類が使用可能である。これらは当初、新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulants: NOAC) と呼ばれたが、現在では直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOAC) という名称への変更が国際血栓止血学会より提唱されている。また、DOAC はトロンビンや Xa 因子を選択的に阻害することで抗凝固作用を示すため、食事による影響がない、服用後速やかに効果が発現する、頭蓋内出血が少ないといった

利点が挙げられ、VKA に代わり広く臨床使用されるようになってきている。しかし DOAC の登場により、治療の選択肢が増えたことで使い分けに関して迷う部分もある。そこで、本稿では最近の報告をもとに、各 DOAC の特徴について解説する。

## 各 DOAC の薬理学的な違い

現在国内で発売されている 4 種類の DOAC をまとめる (表 1)。DOAC は標的因子の違いからトロンビン阻害薬に分類されるダビガトランと、Xa 阻害薬のリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの 2 種類に大きく分類できる。

ダビガトランは 1 日 2 回服用する薬剤であり、注意すべき点としてカプセル剤のため粉砕ができないこ

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

E-mail: m-319@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 各DOACの適応・用法用量の比較

製品名	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
一般名	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
規格	75 mg/110 mg	10 mg/15 mg	2.5 mg/5 mg	15 mg/30 mg/60 mg
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	○	○	○	○*
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	—	○	○	○*
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	—	—	—	○ (60 mg は適応なし)
通常1回用量（日本承認用量）	150 mg	20 mg (15 mg)	5 mg	60 mg (体重 60 kg 未満： 30 mg)
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	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
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	—	3週間 15 mg 以降 20 mg (15 mg)	7日間 10 mg 以降 5 mg	60 mg (体重 60 kg 未満： 30 mg)
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	—	3週間 1日2回 以降 1日1回	1日2回	1日1回
通常用量の投与が可能な腎機能	CrCL $\geq$ 50 mL/min	CrCL $\geq$ 50 mL/min	Cr $<$ 1.5 mg/dL	CrCL $\geq$ 50 mL/min
禁忌（CrCL）	$<$ 30 mL/min	$<$ 15 mL/min	$<$ 15 mL/min	$<$ 15 mL/min
腎機能低下時1回用量（日本承認用量）	(110 mg)	15 mg (10 mg)	2.5 mg	30 mg
標的因子	トロンビン	第 Xa 因子	第 Xa 因子	第 Xa 因子
内服回数	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
粉砕	×	×（都度粉砕可）	×（都度粉砕可）	○
1日薬価（日本承認用量の場合）	—	—	545.60 円	—
他の剤形	—	細粒製剤あり	—	OD錠あり
中和薬	○	×	×	×

\* 本剤からワーファリンへの切り替え時のみ

- ・プラザキサ添付文書. [http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/650168\\_3339001M1024\\_1\\_12.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/650168_3339001M1024_1_12.pdf)
- ・イグザレルト添付文書. [http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/630004\\_3339003F1024\\_1\\_15.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/630004_3339003F1024_1_15.pdf)
- ・エリキュース添付文書. [http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/670605\\_3339004F1029\\_1\\_12.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/670605_3339004F1029_1_12.pdf)
- ・リクシアナ添付文書. [http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/430574\\_3339002F1020\\_1\\_11.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/430574_3339002F1020_1_11.pdf)

と、大部分が腎臓を介して排出されるため、腎障害がある場合は減量・中止をすることが挙げられる。またDOACで現時点において唯一、特異的中和剤が発売されている製剤である。リバーロキサバンは、1日1回服用での有効性が確認されており、人種によって血中濃度に変動が認められるため<sup>1</sup>、日本人では15 mgの低用量が推奨されている。また他の剤形として細粒が発売されており、嚥下障害のある場合や経管栄養の場合にも使用が可能である。

アピキサバンは、1日2回の服用が必要であり、年齢・腎機能・体重に応じて減量基準が明確に決まっているという特徴がある。エドキサバンは1日1回服用の薬剤で、4剤のうち深部静脈血栓症に対して唯一、

予防保険承認を得ているという特徴を有している。

次に生体内の凝固反応と各DOACの作用点を示す<sup>2</sup>（図1、図2）。

生体内の凝固反応は、①活性化第VIIa因子が、凝固開始因子である組織因子と複合体を形成することで少量の初期トロンビンが産生される（凝固開始期）。②初期トロンビンによって血小板や凝固因子が活性化されて、活性化内因子系凝固因子が第X因子活性化複合体（Xase）を形成し大量のXaを産生する（凝固増幅期）。③XaはVaとプロトロンビナーゼ複合体を形成し、プロトロンビンから膨大なトロンビンを産生する（凝固増大期）。④トロンビンは増幅期にフィードバックし、さらに大量のXa、トロンビン産生を促

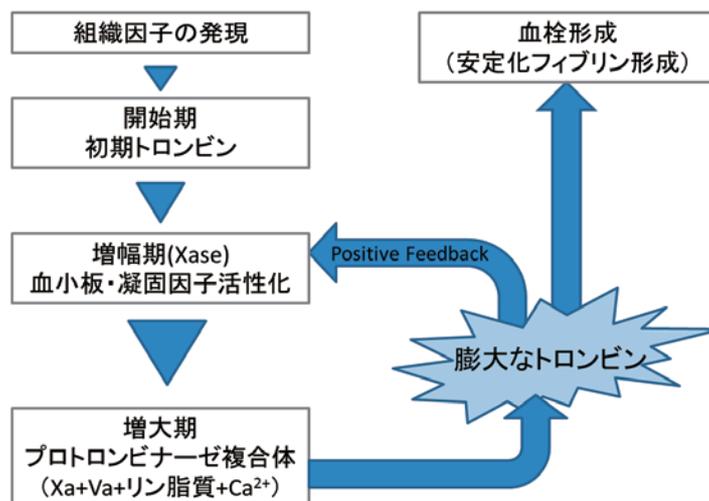


図1 細胞性凝固反応 (文献2をもとに筆者作成)

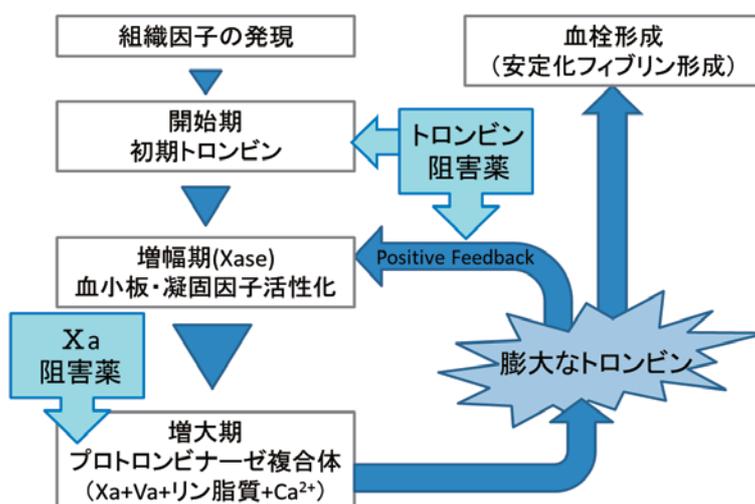


図2 DOACの作用機序 (文献2をもとに筆者作成)

し、トロンビンバーストがフィブリノゲンからフィブリンへ変換し、血栓形成がなされる。

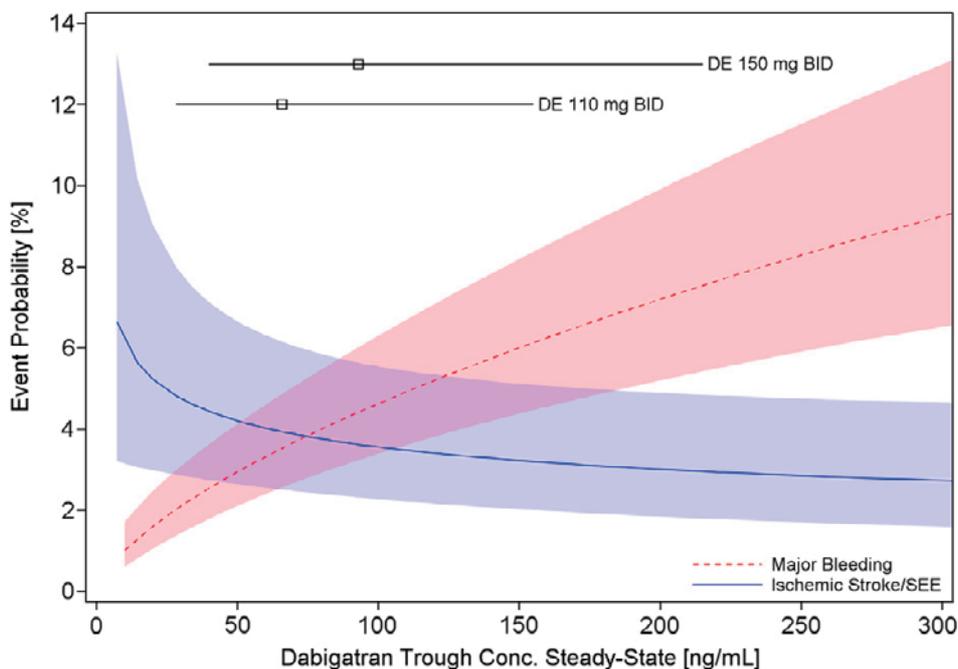
トロンビン阻害薬は、最大の凝固促進酵素であるトロンビンの活性部位に選択的に結合し、初期トロンビンと増幅期にフィードバックする少量トロンビンを阻害し、凝固増幅期を阻害することでトロンビン産生速度を遅延させ、トロンビンバーストを抑制する。Xa阻害薬は凝固増大期に発生するプロトロンビナーゼ複合体を阻害することでトロンビン生産総量および産生速度を阻害し、抗凝固効果を発揮する。

### 有効性・安全性

DOACの有効性・安全性はVKAと比較して、同等またはより優れているというランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)ベースのメタ

アナリシスが今までに発表されているが、RCTでは患者選択が実臨床に沿っていないことが問題点として挙げられ、実臨床でのデータは不十分な部分も多い。2017年に発表されたRCTと観察研究ベースのメタアナリシスの結果、全体として、DOACはVKAに匹敵するかまたはそれより優れていた<sup>3</sup>。着目すべき点としては、ダビガトランの1回用量によって結果に差が認められた点と、リバーロキサバンにおいてVKAと比較して出血性脳卒中、全死亡、脳内出血のリスク低下が認められなかった点である。

RE-LY試験においてもダビガトラン150mgは有効性(脳卒中、全身性塞栓症の発生率)でVKAより優れるが、安全性(重大な出血)ではVKAと同等であり、ダビガトラン110mgは有効性ではVKAと同等であるが、安全性ではVKAより優れていることが示されている<sup>4</sup>。ダビガトランの出血の頻度と血中濃度



Calculated for 72-year-old male atrial fibrillation patient with prior stroke and diabetes. Lines and boxes at the top of the panel indicate median dabigatran concentrations in the RE-LY trial with 10th and 90th percentiles. Conc. = concentration; DE = dabigatran etexilate; SEE = systemic embolic event(s).

図3 ダビガトランの血中濃度と副作用の発現頻度の相関（文献5より引用）

の関係を見た試験では、ダビガトランの投与量が一定でも、血中濃度は患者ごとに幅広い変動を有することが示されており、ダビガトランのトラフ濃度は、外れ値を除いてもダビガトラン1回110mg1日2回の投与で28.2~155 ng/mL、1回150mg1日2回投与で39.8~215 ng/mLまで変動が認められ、血中濃度の個人差は5.2~5.5倍であった<sup>5</sup>。RE-LY試験の結果をもとに出血のリスクを予測したデータを示す(図3)。ダビガトランは有効血中濃度域が広いが、有害事象の観点でみると、血中濃度50 ng/mLの場合、出血の頻度は約2~3%であるのに対して、300 ng/mL前後では9%まで増加する。

この変動性はダビガトランの薬力学的特性によって説明が可能であり、生物学的利用能(Bioavailability: BA)が低いこと(3~7%)、プロドラックが活性代謝物に変換するのに2つの代謝過程が必要であること、排泄経路が腎臓であることが理由である<sup>67</sup>。そのため患者に応じて75 mg製剤と110 mg製剤を使い分ける必要があり、特に年齢、腎機能、体重、性別の因子が血中濃度の変動に寄与するため注意が必要である<sup>5</sup>。海外では添付文書上、クレアチニンクリアランス値、併用薬が減量基準として挙げられており、高齢者などで過量投与となっている可能性が示唆されている<sup>8</sup>。

その点においては、国内ではクレアチニンクリアランス値、併用薬以外に、年齢、既往歴も減量基準として挙げられ110 mg製剤を使用している患者は海外と比較して多いと考えられ、適正使用に寄与しているが、患者背景や併用薬などの確認が必須である。

また、リバーロキサバンに関しては添付文書上1日1回の投与であるが、半減期が5~9時間と短いために次回内服時間前には血中濃度が低くなっている可能性を指摘する報告もある<sup>9</sup>。しかし5~9時間の半減期は若年者におけるデータであり、高齢者では11~13時間の半減期となること、リバーロキサバンのピークが必ずしも出血のリスクを高めるとは限らないという意見もあり<sup>10</sup>、今後さらなる臨床データの蓄積が望まれる。

また、エドキサバンは出血を懸念して抗凝固療法を行っていない80歳以上の心房細動(atrial fibrillation: Af)患者に対する低用量療法(1日15 mg)について現在、第III相臨床試験を行っており、今まで未治療もしくは低用量のDOACなどの適応外使用をしていた高齢者に対する治療の選択肢が広がる可能性もある。

表2 各 DOAC の血液凝固検査データ (文献 11 をもとに筆者作成)

血液凝固アッセイ	薬物濃度	ダビガトラン	リバーロキサパン	アピキサパン	エドキサパン
APTT	≦治療域	正常 or 延長	正常範囲	正常範囲	正常範囲
	治療域	延長	正常 or 延長	正常 or 延長	正常範囲
	治療域≦	延長	正常 or 延長	延長	正常 or 延長
PT-INR	≦治療域	正常範囲	正常範囲	正常範囲	正常範囲
	治療域	正常 or 延長	正常 or 延長	正常 or 延長	正常 or 延長
	治療域≦	正常 or 延長	正常 or 延長	正常 or 延長	正常 or 延長
TT	≦治療域	延長	正常	—	—
	治療域	延長/範囲外	正常	—	—
	治療域≦	延長/範囲外	正常	—	—
Dilute TT	≦治療域	延長/範囲外	正常	—	—
	治療域	延長	—	—	—
	治療域≦	延長	—	—	—
Anti-Xa	≦治療域	—	正常 or 増加	正常 or 増加	正常 or 増加
	治療域	—	増加	増加	増加
	治療域≦	—	増加	増加	増加

表3 DOAC のモニタリング指標 (文献 11 をもとに筆者作成)

	ガイドライン	スクリーニング	定量化
トロンビン阻害薬	ISTH	APTT	TT
	ACCP	TT	ECT
Xa 阻害薬	ISTH	PT	抗FXaアッセイ <sup>1)</sup>
	ACCP	PT <sup>2)</sup>	抗FXaアッセイ <sup>1)</sup>

1) リバーロキサパン, アピキサパン

2) リバーロキサパン

### モニタリング

次にモニタリング指標に関してまとめる。VKA は定期的にプロトロンビン時間国際標準比 (Prothrombin Time International Normalized Ratio : PT-INR) をモニタリングして治療評価を行うが、DOAC はモニタリングが不要とされている。しかし DOAC であっても、出血時や虚血時の薬効評価として患者個人の凝固能の確認が必要となる場合がある。DOAC のモニタリング指標について評価したシステマティックレビューの結果を示す (表 2)。

トロンビン阻害薬であるダビガトランにおけるモニタリング指標としては、Dilute TT (dTT) および Ecarin clotting time (ECT) が血漿濃度との相関が非常に高いことが知られている<sup>12)</sup>。また、活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated Partial Thromboplastin Time : APTT) は活性化剤と微量のリン脂質を被検血漿に加えることで、凝固反応の増幅期 (Xase) を活性化し、その結果産生されたトロンビンが増幅期へフィードバックする反応を反映する検

査方法であり、トロンビン阻害薬の濃度依存的に凝固時間が延長することが知られている<sup>13)</sup>。

これらのモニタリング指標の使い分けは、血栓溶解剤投与の必要性を検討する場合や、緊急手術時における術前の内服薬を検討する場合などのスクリーニングの選択肢として APTT を使用し、体重過多や腎機能低下時の薬物の定量化のための選択肢として Dilute TT が国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis : ISTH) が公表したガイドラインで推奨されている (表 3)<sup>14)</sup>。また、American College of Chest Physicians (ACCP) の Evidence-Based Clinical Practice Guidelines はそれぞれ TT と ECT を推奨している<sup>15)</sup>。

Xa 阻害薬では抗 FXa アッセイが血漿濃度との相関が非常に高く、その他の指標としてプロトロンビン時間 (Prothrombin Time : PT) が、薬剤の血漿中濃度と比較的よく相関することが指摘されている。抗 FXa アッセイは被検血漿に Xa を加え、Xa 阻害薬存在下で残存する Xa 活性を測定する方法であり、Xa 阻害薬の血中濃度をきわめて良好に反映する<sup>13)</sup>。また、PT は組織因子と十分量のリン脂質を加えることにより P

表4 DOACと相互作用が報告されている薬剤(添付文書より記載)

		ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
併用禁忌	HIV プロテアーゼ阻害剤		↑		
	コピシタット含有製剤		↑		
	アゾール系抗真菌剤				
	イトラコナゾール	↑	↑		
	ボリコナゾール		↑		
	ミコナゾール		↑		
ケトコナゾール*		↑			
併用注意	HIV プロテアーゼ阻害剤	↑		↑	↑
	アゾール系抗真菌剤				
	イトラコナゾール			↑	↑
	ボリコナゾール			↑	
	ミコナゾール			↑	
	ケトコナゾール*			↑	
	フルコナゾール		↑	↑	
	ホスフルコナゾール		↑	↑	
	マクロライド系抗菌薬				
	アジスロマイシン			↑	↑
	クラリスロマイシン	↑	↑	↑	↑
	エリスロマイシン		↑	↑	↑
	その他マクロライド系抗菌薬			↑	
	シクロスポリン	↑			↑
	タクロリムス	↑			
	アミオダロン塩酸塩	↑			↑
	キニジン硫酸塩水和物	↑			↑
	ジルチアゼム			↑	↑
	ベラパミル塩酸塩	↑			↑
	カルバマゼピン	↓	↓	↓	
	フェニトイン		↓	↓	
	フェノバルビタール		↓	↓	
ナプロキセン			↑		
リファンピシン	↓	↓	↓		
セイヨウオトギリソウ	↓	↓	↓		

\* : 国内未発売

ロトロンビナーゼ複合体を活性化し、産生されるトロンビンによる凝固時間を測定する方法である。

これらのモニタリング指標は、ISTHのガイドラインではリバーロキサバン、アピキサバンの2剤に関してスクリーニング時にはPT、定量時には抗FXaアッセイを使用することが推奨され、CHESTではリバーロキサバンのスクリーニング時はPT、リバーロキサバン、アピキサバンの2剤について、定量時は抗FXaアッセイが推奨されている。また、エドキサバンに関しては、2つのガイドラインで共に推奨されておらず、不明確な点も多い。また、試薬による感受性が一定でないこと、採血結果と臨床症状の間の関連性が明確でなく目標値を設定することが困難であることなどの問題点もある。

## 相互作用

DOACは、VKAと比較して食事の影響を受けにくく、また薬物相互作用の報告も少ないが、CYP3A4代謝や、p-糖タンパクとの競合に注意が必要である。代謝経路がDOACと重なる薬剤のうち、添付文書上に記載のある薬剤をまとめる(表4)。DOACはP-糖タンパクとCYP3A4の代謝を受けるため、それらを阻害する薬剤の併用は、DOACの作用を増強させ、出血が増えることが知られており、減量または併用禁忌とされるものが多い。

ダビガトランのプロドラッグであるダビガトランエトキシレートはBAが6.5%と低く、吸収過程で消化

表5 DOACの薬物動態 (文献18をもとに筆者作成)

製品名 一般名 標的因子 プロドラッグ	プラザキサ ダビガトラン トロンビン ○	イグザレト リバーロキサバン 第Xa因子 ×	エリキウス アピキサバン 第Xa因子 ×	リクシアナ エドキサバン 第Xa因子 ×
体内動態				
最高血中濃度到達時間 (hr)	1.5 ~ 3	2 ~ 4	1 ~ 3	1 ~ 2
分布容積 (L)	50 ~ 70	50	~ 23*	>300
半減期 (hr)	12 ~ 17	5 ~ 9	9 ~ 14	9 ~ 11
生物学的利用能	6.5%	>80%	>50%	45%
蛋白結合率	35%	92 ~ 95%	87%	40 ~ 59%
代謝	グルクロン酸抱合	CYP3A4/2J2	CYP3A4	CYP3A4
排泄	腎: 80%	腎: 66% (代謝活性物: 33%)	腎: 25%	腎 35%
食事の影響	Tmax: 延長 Cmax, AUC: 変化なし	Tmax: 延長 Cmax, AUC: 増加	Tmax: 延長 Cmax, AUC: 変化なし	Tmax: 延長 Cmax, AUC: 変化なし
CYP3A4の基質	×	○	○	○
P-糖タンパクの基質	○	○	○	○
薬物相互作用	強力なP-糖タンパク阻害剤/誘導剤	強力なCYP3A4阻害剤・P-糖タンパク阻害剤/誘導剤	強力なCYP3A4阻害剤・P-糖タンパク阻害剤/誘導剤	CYP3A4阻害剤・P-糖タンパク阻害剤/誘導剤

管からP-糖タンパクを介して排泄される<sup>15</sup>。そのため、P-糖タンパク誘導剤もしくは阻害剤の併用によって血中濃度が変動する可能性がある。また酸性下で吸収・溶解されるためH2ブロッカーやPPIの併用によってBAが低下するという報告があるが、臨床問題ない程度とされている<sup>17</sup>。なお、代謝過程はグルクロン酸抱合が主であり、CYPが関与しないためCYPによって代謝される薬物との相互作用は可能性が低い(表5)。

一方リバーロキサバンのBAは約100%であり、吸収過程における相互作用は考えにくい。CYP3A4/5, 2J2, P-糖タンパク, ABCトランスポーターの基質であることが分かっているため、代謝・排泄過程でこれらを阻害、誘導する薬剤との相互作用の可能性はある。

アピキサバンのBAは50%程度であり、高脂肪食や高カロリー食、空腹状態によって血中濃度に変動は認められなかった。代謝過程においてはCYP3A4/5, 乳がん耐性タンパク質(BCRP), P-糖タンパクの基質であることから、これらを阻害または誘導する薬剤との併用投与によりアピキサバンの動態が影響を受ける可能性が考えられる<sup>19</sup>。

エドキサバンのBAは50%程度であり、P-糖タンパクとの相互作用が証明されている。代謝過程でCYP3A4が関与するが、CYP3A4の関与は10%未満と低い<sup>20</sup>。

また、実臨床での相互作用のデータとして、Af患

者においてDOACと代謝経路を共有するほかの薬剤を併用した場合の大出血のリスクに及ぶ影響を調べた後ろ向き研究を紹介する<sup>21</sup>。アミオダロン、フルコナゾール、リファンピシン、フェニトインとDOACの併用は、単剤で用いた場合に比べ大出血リスクを有意に高めていた。一方で、アトルバスタチン、ジゴキシン、エリスロマイシンまたはクラリスロマイシンを併用した場合の大出血リスクは、DOAC単剤より有意に低かった。ベラパミル、ジルチアゼム、シクロスポリン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール、ボサコナゾール(国内未承認)、ドロネダロン(国内未承認)を併用した場合には、DOAC単剤との間に有意差は認められなかった。この結果はそれら薬剤が本当に臨床問題となる出血に関与するのかわを確認した研究データであり、加えてアジア人のデータであることから、日本人に適應できる可能性は高く、アミオダロン、フルコナゾール、リファンピシン、フェニトインは特に臨床現場で注意すべき薬剤であると言える。しかし後ろ向きコホート研究であり、DOAC開始時に併用薬を考慮して投与量を調節した上でのデータであると考えられるため、リスク増加が見られなかった薬剤に関しても血中濃度の変動が起こる可能性はある。

おわりに

DOACを使用する場合、十分な抗凝固作用を維持

しながら、出血、特に頭蓋内出血などの重篤な出血を起こさないようにコントロールすることが必要である。DOACは頻回なモニタリング検査の必要がなく、食事の影響がないなど使用しやすい反面、過少投与や過量投与の判断がつきにくい、コスト面や服薬アドヒアランス、併用薬などを含めた各患者の特徴を踏まえた上で、抗凝固薬を選択していくことが大切である。

### 文 献

1. Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K, et al: Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28: 59-70.
2. 家子正裕：各種抗凝固薬の特徴とリスク評価. *JPN J ELECTROCARDIOLOGY* 2014; 34: 149-156.
3. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al: Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther* 2017; 39: 1456-1478.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
5. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al: The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *JACC* 2014; 63: 321-328.
6. デビガトラン インタビューフォーム. [www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/650168\\_3339001M1024\\_1\\_16Y\\_1F](http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/650168_3339001M1024_1_16Y_1F)
7. QuarterWatch Monitoring FDA MedWatch Reports; 2017 July.
8. Dillinger JG, et al: Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: Why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2018; 111: 85-94.
9. Moore TJ: Optimal dosing of rivaroxaban is undefined. *BMJ* 2016; 18: 355.
10. Aggarwal A: Rivaroxaban dosing is based on more than just pharmacokinetic properties. *BMJ* 2017; 356.
11. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al: Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017; 151: 127-138.
12. Giuseppe Lippi, Emmanuel J.Favaloro: Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 185-197.
13. 家子正裕：新規経口抗凝固療法における出血と虚血のリスク評価は可能か？ *JPN J ELECTROCARDIOLOGY* 2013; 33: 49-58.
14. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al: Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013 Jan 24.
15. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al: Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e44S-e88S.
16. Di Minno A, et al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* 2017; 31: 193-203.
17. Stangier J, Eriksson BI, et al: Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatranetexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555-563.
18. Katherine P: Cabral: Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 133-140.
19. 今井 希, 藤井 裕, 天野 学：経口FXa阻害薬アピキサバン（エリキュース）の薬理学的特性と臨床効果. *日薬理誌* 2013; 142: 247-254.
20. リクシアナ インタビューフォーム. [www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574\\_33390A1F1029\\_1\\_LX9\\_1F](http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_33390A1F1029_1_LX9_1F)
21. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al: Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017; 318: 1250-1259.

(受付：2018年3月5日)

(受理：2018年5月16日)