

血漿分画製剤

徹底分析
シリーズ各論 5
経口抗凝固薬の緊急拮抗緊急拮抗薬の特徴を理解して
適切に使用する

香取 信之 15a 新JM

経口抗凝固薬は血栓症の治療・予防を目的に投与されるが、抗凝固療法中は脳出血や消化管出血などの合併症が一定の頻度で発生する。出血が生命や機能予後への重大な影響を及ぼすことが予想される場合は、抗凝固薬の作用を緊急的に拮抗する必要がある。しかし、抗凝固薬の作用機序によって選択すべき拮抗薬は異なり、抗凝固薬の種類や状況に応じて適切な薬物を選択しなければならない。

12a ロダンDB
19H 18w 諸
13a ロダンDB
19H 18w 諸
17w 諸

12a ロダンDB
19H 18w 諸
17w 諸

12a ロダンDB
19H 18w 諸
17w 諸

現在日本では経口抗凝固薬として、凝固因子産生阻害薬のワルファリン、活性化第II因子（トロンビン）を直接阻害するダビガトラン、活性化第X因子（Xa）を直接阻害するリバーロキサパン、アピキサパン、エドキサパンが薬事承認されている。

ワルファリン 14a ロダンDB 19H 18w 諸

ワルファリンの作用機序は、ビタミンK依存性凝固因子と呼ばれる第II・VII・IX・X因子の産生阻害である。これらの凝固因子の産生には、還元型ビタミンKを補酵素とするγ-グルタミルカルボキシラーゼの作用が必要である。(図1)。還元型ビタミンKは、補酵素として働く際に酸化型ビタミンKに変化し、酸化型ビタミンKはビタミンKエポキシド還元酵素およびビタミンK還元酵素によって還元型ビタミンKに変化して、再利用される（ビタミンKサイクル）。ワルファリンはビタミンKエポキシド還元酵素に対し、ビタミンKと競合的に結合することでビタミンKの還元を阻害し、還元型ビタミンKの再利用を低下させる。その結果、

正常な第II・VII・IX・X因子の産生が低下し、ワルファリン投与後はそれぞれの凝固因子の半減期に応じて活性が徐々に低下する。第VII因子の半減期は3～6時間と短いため、第VII因子活性に鋭敏なプロトロンビン時間-国際標準化比（PT-INR）はワルファリン開始後すみやかに低下するが、第X因子の半減期は30～40時間、プロトロンビンは60～70時間と長いため、ワルファリン開始直後はPT-INRが延長していても血栓形成に必要な第X因子やプロトロンビンの活性は保たれている。さらに、凝固制御因子であるプロテインC、プロテインSもビタミンK依存性に産生され、その半減期は第VII因子と同程度のため、ワルファリン内服開始直後はプロテインC・S欠乏による血栓傾向となる。その後、半減期の長い凝固因子の活性が十分に低下して初めて抗凝固薬として機能するため、抗凝固作用が安定するまでに4～7日程度を要する。

直接経口抗凝固薬（DOAC） 14a ロダンDB 19H 18w 諸
直接トロンビン阻害薬のダビガトラン、直接Xa阻害薬のリバーロキサパン、アピキサパン、エドキサパンは、日本では2011年以降に臨床使用されるよ

うになった比較的新しい直接経口抗凝固薬 direct oral anticoagulant (DOAC) である。内服後腸管から吸収され、血中で標的とする活性化凝固因子の酵素活性部位に直接結合することで抗凝固作用を発揮する。DOACは作用発現が内服後数時間以内と早く、半減期も短い。また標的とする凝固因子にのみ作用するため、ワルファリンのように血栓傾向となることもない。しかし腎排泄性が高く、腎機能の低下した患者では抗凝固作用の増強や遷延がみられ、高度の腎機能障害や腎不全の患者には禁忌となっている。また、ワルファリンがあらゆる血栓症に適応となるのに対し、DOACの適応は非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防や静脈血栓塞栓症 venous thromboembolism (VTE) の治療・予防などに限定されている。しかし迅速な作用発現や安定した臨床効果など、ワルファリンと比較してメリットは多く、薬事承認以来DOACの処方増加傾向にある。

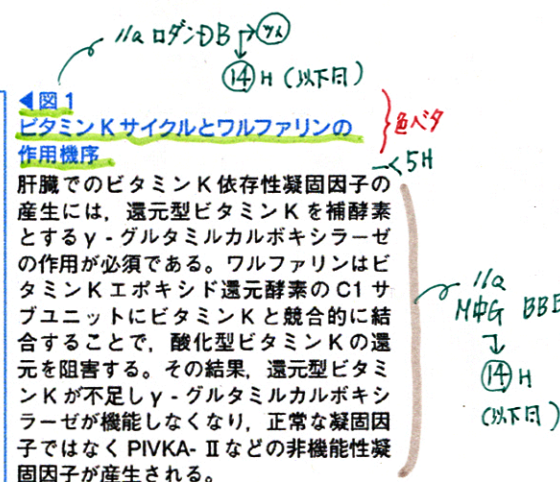
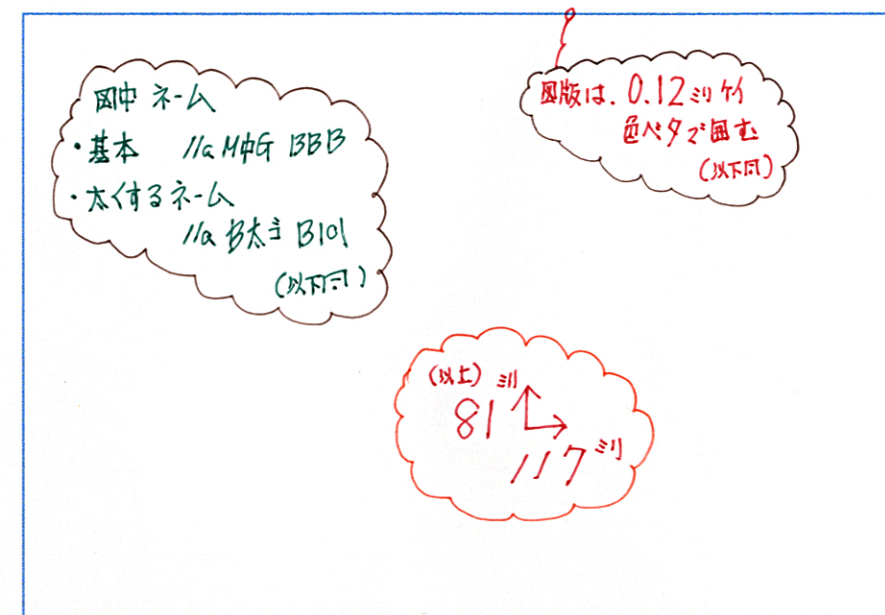
経口抗凝固薬の
緊急拮抗は行うべきか？

抗凝固療法には薬物の種類にかかわらず頭蓋内出血や消化管出血などの自然出血、外傷や手術・侵襲的処置時の止血困難のリスクが常に伴い、循環動態の維持が困難な状況や生命および中枢神経系・感覚器などに重篤な機能障害を残す可能性が高い場合は緊急拮抗薬による迅速な止血が必要となる。一方、抗凝固療法患者は深部静脈血栓症や脳血栓塞栓症といった血栓症の高リスク群であり、治療の中断が重篤な血栓症に至る可能性があることを忘れてはいけない。特に、抗凝固薬の休止では凝固能が時間とともに徐々に回復してくるのに対し、緊急拮抗では数分から数十分で急速に凝固能が回復し、血液凝固と凝固制御のバランスが劇的に変化するため、一定の確率で血栓症が生じる。

手術・侵襲的処置において緊急拮抗

薬を使用するか否かは、まず術式や処置に伴う出血リスクを評価する必要がある。日本循環器学会は『冠動脈疾患患者における抗血栓療法』¹⁾、『不整脈薬治療ガイドライン』²⁾、『非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン』³⁾において、術式や侵襲的処置に伴う出血リスクを低中高の3段階に分類して提示している。抜粋すると表1のようにまとめられるが、同じ術式であっても術者や施設によって出血量が異なることもあり、ガイドラインに盲目的に従うだけでなく、各自の施設での術式ごとの平均出血量なども考慮してリスク分類を調整する余地はあると思われる。

出血リスクとともに評価すべきは血栓リスクである。抗凝固療法の適応は主に心房細動やVTE、心臓人工弁であり、血栓リスクは表2のようにまとめられる³⁾。血栓リスクの高い患者では多少の出血リスクは容認せざるを得ない状況もあり、緊急拮抗薬の使用に



KATORI, Nobuyuki
東京慈恵会医科大学 麻酔科学講座

0.5ml/kg・色ベタ・天地 14ml

徹底分析シリーズ

血漿分画製剤

1/4a ロダ>B

表中 ケイ・指定外
0.25 IU/kg・白スス (以下同)

色バタ + 20%
110 → 117

11a M中G BBB (以下同)

色50% + 20%
11a ロダ>B (以下同)

11a M中G BBB (以下同)

表1 術式に応じた出血リスクの評価 (文献2~4を参考に作成)

出血リスク	低	中	高
一般外科領域	ヘルニア (鼠径・癒痕)	胃・小腸・結腸切除、胆摘、甲状腺・胃全摘、乳癌、肥満手術、脾摘、直腸切除、痔核	食道全摘、肝切除、脾頭十二指腸切除
心臓・血管外科領域		頸動脈内膜剝離、腹部大動脈瘤 TEVAR・EVAR、下肢動脈バイパス、四肢切断	人工心肺手術、胸部・胸腹部大動脈瘤
整形外科領域	駆血下の上肢・下腿手術、肩・膝の関節鏡	人工肩関節手術、脊椎手術、膝手術 (前十字靱帯、骨切り術)、足の手術	人工股関節・膝関節置換、外傷手術 (骨盤、長骨)、高齢者の大腿骨骨折手術
泌尿器科領域	膀胱鏡、尿管鏡	切除術前立腺生検、精巣摘除、包茎環状切除	腎部分切除、腎全摘、副腎摘出、膀胱全摘、前立腺全摘、TUR-P、TUR-BT、腎癌、ESWL
胸部外科領域	診断目的の胸腔鏡	肺部分切除、肺葉切除、肺全摘、縦隔鏡検査、縦隔腫瘍摘出	胸膜肺合併切除
その他	体表手術、抜歯などの歯科処置、白内障、観察内視鏡、体表面の末梢神経ブロック	生検のある内視鏡・気管支鏡、深部末梢神経ブロック	脊椎くも膜下麻酔、硬膜外麻酔、頭蓋内手術、脊髄手術、後眼房手術など

に応じて決定する (表4)。ただし、ケイセントラの薬事承認時の投与量設定は INR 2.0 以上の患者を対象としており、2.0 未満の患者への投与量は設定されていない。しかし、日本人では INR 2.0 未満の患者においても 2.0 以上の患者と同程度の出血性合併症を生じることが報告されており⁴⁾、実臨床では INR 2.0 未満の患者であっても PCC の投与が必要な場合がある。そのため、参考として表4には INR 2.0 未満の患者への投与量を検証した報告⁵⁾をもとにした投与量を記載した。

エビデンス

緊急手術または侵襲的処置を必要とする患者を対象として、FFP との非劣性を検証した第Ⅲ相臨床試験⁶⁾では、INR の回復 (≤ 1.3) は PCC 群のほうがすみやかであり、止血評価も PCC 群で高いこと (PCC 88% vs. FFP 73%) が報告されている。また、血栓性合併症は PCC 群で 7%、FFP 群で 8% と有意差はないものの、容量過負荷もしくはそれに類似した循環系合併症は PCC 群で 3%、FFP 群で 13% であった。近年報告された日本の市販後調査⁷⁾ (n = 1381) では、頭蓋内出血の止血目的に PCC 投与を受けた患者が 59.6% と多くを占め、手術または侵襲的処置時に PCC 投与を受けた患者は全体の 14.8% であった。また、INR 2.0 未満であっても PCC 投与を受けた患者は 20.8% であり、適応外の INR 2.0 未満であっても治療を必要とする患者が多いことが見てとれる。

復は凝固因子が産生されるまで待たなくてはならないため、迅速な拮抗は望めない。FFP はワルファリンにより欠乏した凝固因子の補充に有効だが、解凍に時間がかかり、容量負荷が大きいという欠点がある。PCC はヒト血漿を原料とした血漿分画製剤であり、濃縮乾燥製剤なので準備時間が短く容量負荷をすることなく短時間でビタミン K 依存性凝固因子の活性を上昇させることができる。日本ではケイセントラ[®]が薬事承認されており、四つのビタミン K 依存性凝固因子に加えプロテイン C・S も含む製剤である。

PCC の適応と投与法

ケイセントラは、ワルファリン患者の出血や手術時の緊急拮抗に適応があり、投与量は患者の体重と投与前の INR

ダビガトランの緊急拮抗

ダビガトランの緊急拮抗薬として、イダルシズマブが 2016 年に薬事承認されている。イダルシズマブはダビガトランのみを阻害標的としたモノクローナル製剤 [抗体フラグメント (Fab) 製剤] であり、ダビガトランに対する特異的拮抗薬といえる。また薬理学的な特徴として、①イダルシズマブとダビガトランの結合親和性がトロンビンとダビガトランの約 300 倍であること、②イダルシズマブとダビガトランの結合が迅速であること、③イダルシズマブのダビガトランからの解離が緩やかであること、が挙げられる^{8~10)}。すなわち、イダルシズマブはトロンビンに結合したダビガトランをトロンビンから引き離して迅速に結合し、容易には離れない。したがってイダルシズマブは 1 回 5 g (1 バイアル 2.5 g × 2) の投与ですみやかにダビガトランの抗凝固作用を中和できることが、第Ⅲ相臨床試験で示されている¹¹⁾。

イダルシズマブの適応


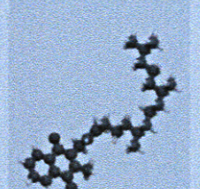
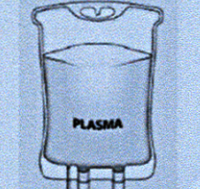

イダルシズマブの適応は、ダビガトラン服用患者での①生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時、②重大な出血が予想される緊急を要する手術または処置施行時の抗凝固作用の中和であり、出血が予想される緊急手術患者に予防的に投与できる点は術後管理において重要である。ダビガトランの残存を評価する際はエカリン凝固時間が最も感度が高いとされているが、臨床検査として実施することはできない。しかし、活性化凝固時間 (ACT) や活性化部分トロンボプラスチン時間

表2 抗凝固療法の適応疾患別血栓性リスク (文献4を参考に作成)

血栓性リスク (年間)	低 (< 5%)	中 (5 ~ 10%)	高 (> 10%)
心房細動	心房細動患者で CHADS ₂ スコア ≤ 3 かつ脳梗塞や TIA の既往なし	CHADS ₂ スコア 4 ~ 6 点	・中等度以上の僧帽弁狭窄症 ・3 か月以内の脳梗塞、TIA の既往
静脈血栓性症 (VTE)	VTE 発症後 12 か月を超える	・VTE 発症後 3 ~ 6 か月を超え ~ 12 か月以内 ・VTE 再発 ・活動性の癌	・VTE 発症後 3 ~ 6 か月以内 ・AT 欠乏症、PC/PS 欠乏症、APS の合併あり
人工弁 (機械弁)	大動脈機械弁かつリスク因子*なし	大動脈機械弁かつリスク因子*あり	・僧帽弁機械弁 ・6 か月以内の脳梗塞、TIA の既往 (生体弁でも術後 3 か月以上は高リスク)

TIA: 一過性脳虚血発作, VTE: 静脈血栓性症, AT: アンチトロンビン, PC: プロテイン C, PS: プロテイン S, APS: 抗リン脂質抗体症候群
*リスク因子: 心房細動, 脳梗塞や TIA 既往, 高血圧, 糖尿病, 心不全, 75 歳以上

表3 ワルファリン患者の出血・緊急手術への対応

内服の中止	ビタミン K の投与 (10 ~ 20 mg)	新鮮凍結血漿 (FFP) の投与	プロトロンビン複合体製剤 (PCC) の投与
			
ワルファリン中止後、PT-INR が 6 ~ 10 から < 4 に低下するのに約 2.5 日必要。INR の回復に 3 ~ 5 日必要。	ビタミン K 静注後、凝固因子 (第Ⅱ・Ⅶ・Ⅹ・Ⅺ因子) の体内での合成開始までに数時間、INR 正常化に約 24 時間を要する。	止血のためには大量の製剤を必要とする。TACO、TRALI などの輸血関連合併症のリスクあり。解凍に 30 分 ~ 1 時間を要する。投与に 2 時間程度を要する。	濃縮製剤なので循環負荷が少ない。INR の回復がすみやか。

PT-INR: プロトロンビン時間・国際標準化比, TACO: 輸血関連循環過負荷, TRALI: 輸血関連急性肺障害

投与前の PT-INR	投与量		相当する FFP 量
	体重 ≤ 100 kg	体重 > 100 kg	
≤ 1.6 (参考)	15 IU/kg	1500 IU	6 mL/kg
< 2 (参考)	20 IU/kg	2000 IU	8 mL/kg
2 ~ < 4	25 IU/kg	2500 IU	10 mL/kg
4 ~ 6	35 IU/kg	3500 IU	12 mL/kg
> 6	50 IU/kg	5000 IU	15 mL/kg

表4 ケイセントラの投与量設定

38 → 84

徹底分析
シリーズ 血漿分画製剤

▼表5 DOACに対する緊急拮抗薬の比較

一般名 (販売名)	イダルシズマブ (プリズバインド)	アンデキサネット アルファ (オンデキサ)
拮抗対象	ダビガトランのみ	すべての国内承認直接Xa阻害薬
適応	ダビガトラン内服中の出血患者 出血が予想される手術・処置が 必要な患者	直接Xa阻害薬内服中の出血患者 手術患者や予防投与は適応外 11a 見出しMB 31
DOACとの結合	ダビガトランへの結合力が高 く、解離しにくい	Xa阻害薬と可逆的に結合 Xa阻害薬との親和性は生理的Xa と同程度
投与法	ボラス投与1回	ローディング後2時間の持続投与が 必要
拮抗作用の維持	投与後12～24時間で軽度減 弱の可能性	投与中止直後から減弱
ほかの凝固系因 子との結合	なし	あり

(APTT)も血漿ダビガトラン濃度との相関が良いことが示されており¹²⁾、ダビガトラン内服患者で緊急拮抗を考える際の指標となり得る。

◎エビデンス

海外で実施されたイダルシズマブの第Ⅲ相臨床試験¹¹⁾では、自然出血群(n=301)のうち有効性評価の対象となった203人中134人(66%)は24時間以内に止血が得られ、手術または侵襲的処置を受けた患者群(n=197)では93.4%で止血が正常化したと評価された。30日以内の血栓性合併症はそれぞれ5.0%、4.6%だった。日本の市販後調査をまとめた報告では、手術患者群の術式で最も多かったのは開頭血腫除去などの脳神経手術(53.1%)であり、血管手術(19%)、腹部手術(18%)と続いている¹³⁾。またイダルシズマブの投与後、81%の患者で止血が正常化したと評価され、最初の投与から手術までの時間は中央値で1.24時間だった。投与後4週間の

フォローアップ期間中に生じた血栓性合併症は6.3%であり、イダルシズマブ投与に関連があると認定された血栓症は2.1%だった。

Xa阻害薬の
緊急拮抗

Xa阻害薬であるリバーロキサパン、アビキサパン、エドキサパンの緊急拮抗薬として、アンデキサネット アルファが薬事承認されている。日本では2022年3月に製造販売が承認された。アンデキサネット アルファは疑似(デコイ)Xaとも呼ばれ、生理的Xaの分子構造を一部改変した遺伝子組換え加工Xaである。構造上の特徴として、①Xa酵素活性部位の419番目のセリンをアラニンに置換している、②生理的Xaがもっているγ-カルボキシグルタミン酸(Gla)ドメインが欠損している、という2点が挙げられる。アンデキサネット アルファは、①によ

結合するが、活性化第Ⅴ因子と複合体を形成してプロトロンビンをトロンビンに変化させる能力を失っている。②のGlaドメインはビタミンK依存性凝固因子(第Ⅱ・Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ因子)が共通してもつ構造である。血管損傷部位に凝集した活性化血小板表面のリン脂質膜に、このGlaドメインを介してビタミンK依存性凝固因子が結合することで局所的に濃縮し効率的なトロンビン産生に至るため、生理的止血には必須の構造である。アンデキサネット アルファにGlaドメインが存在していると、酵素活性をもたないアンデキサネット アルファも活性化血小板上に結合し、生理的Xaが結合する場所を奪ってしまうため、生理的Xaの作用効率が減弱し凝固抑制作用を呈してしまう。Glaドメインを取り除いてしまえばリン脂質膜に結合できないため、生理的な凝固能を抑制することなく液相中のXa阻害薬と結合できる。

◎アンデキサネット アルファの適応

イダルシズマブとアンデキサネット アルファを比較すると、両者にはいくつかの違いがある(表5)。アンデキサネット アルファは手術や侵襲的処置を必要とする患者での臨床試験を行っていないため、手術患者への投与や出血を危惧した予防投与は適応外となる。また生理的Xaと競合してXa阻害薬と結合するため、常に一定以上の血中濃度を維持していないと拮抗作用が得られない。したがってイダルシズマブが1回のボラス投与で約24時間拮抗作用が持続するのに対し、アンデキサネット アルファはボラス投与後に持続投与を組み合わせなければ拮抗作用を維持できない。アンデキサ

DOAC	最終内服量	最終内服からの時間	
		8時間未満または不明	8時間以上
アビキサパン	2.5 mg, 5 mg 10 mg, 不明	A 法 B 法	A 法
リバーロキサパン	2.5 mg 10 mg, 15 mg, 不明	A 法 B 法	
エドキサパン	15 mg, 30 mg, 60 mg, 不明	B 法	

▼表6
アンデキサネット
アルファの投与法

A 法: 400 mg を 30 mg/min でローディングし、480 mg を 4mg/min で 2 時間投与 (5 バイアル使用)
B 法: 800 mg を 30 mg/min でローディングし、960 mg を 8mg/min で 2 時間投与 (9 バイアル使用)

▼図2
アンデキサネット
アルファによる
ヘパリン抵抗性

アンデキサネット アルファは、ヘパリンと結合して構造変化(活性増幅)したアンチトロンビンのXa結合部位に結合する。アンチトロンビンへのアンデキサネット アルファの結合は生理的Xaと同程度と考えられており、アンデキサネット アルファの血中濃度が高い間は生理的Xaがアンチトロンビンに結合することができないため、凝固系の活性化を抑制することができない。

ネット アルファの投与法は服用しているXa阻害薬の種類、投与量、最終内服から治療開始までの時間によってA法またはB法のどちらかを選択するが(表6)、持続投与を終了するとすみやかにXa阻害薬の作用が復活し、投与終了から4.5時間経過するとプラセボ群と同程度まで拮抗効果が減弱することが示されている¹⁴⁾。

◎エビデンス

アンデキサネット アルファをボラス投与に続き2時間の持続投与することで、投与中はXa阻害作用をアビキサパン、リバーロキサパンでは約90%、エドキサパンでは約70%減弱させることが示されている¹⁵⁾。投与終了12時間後の止血効果評価(n=342)で、優または良と評価されたの

は80%だった。一方、30日以内の血栓性合併症は10.4%に発生した。

ヘパリン抵抗性

最近ではアンデキサネット アルファ投与後に生じるヘパリン抵抗性が話題の一つになっている。アンデキサネット アルファはデコイXaであり、生理的Xaと同様に血中のさまざまな因子と結合する。ヘパリン抵抗性に関しては、ヘパリンで活性化したアンチトロンビンにアンデキサネット アルファが結合することで、本来アンチトロンビンと結合すべきXaがアンチトロンビンによる阻害を受けることなく凝固能を維持して、ヘパリンの抗凝固作用が得られなくなると考えられている¹⁶⁾。アンデキサネット アルファ投与中は

低分子ヘパリンであるエノキサパリンの作用も約75%減弱することが示されており¹⁵⁾、アンチトロンビン依存性に抗凝固作用を発揮するヘパリン類はすべてアンデキサネット アルファの影響を受ける。また、アンデキサネット アルファは組織因子経路阻害因子 tissue factor pathway inhibitor (TFPI) にも結合して血管損傷部位における生理的凝固制御を阻害し、凝固を亢進させる可能性も指摘されており¹⁷⁾、アンデキサネット アルファの投与がXa阻害薬の拮抗だけでなく、血栓リスクを高める可能性がある。

経口抗凝固薬の緊急拮抗薬は、周術期の出血治療にかかわる麻酔科医にとっては心強い薬物であるが、一方で使用

39
2
する薬物の選択や投与方法、投与量を誤ると重篤な合併症に至る可能性がある。また緊急拮抗薬の使用を考慮する際は、拮抗によって得られる止血のメリットと血栓症という重篤な合併症のリスクを十分に評価すべきであり、“とりあえず”や“念のため”といった投与は患者の害になる可能性が高いことを忘れてはいけない。

文献 13a 見出し H831

1. 日本循環器学会＞木村一雄，中村正人．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．2024年2月9日更新．(https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf) (2024年9月●日閲覧)
2. 日本循環器学会，日本不整脈心電学会，日本小児循環器学会ほか．2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン．2023年10月13日更新．(https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf) (2024年9月●日閲覧)
3. 日本循環器学会，日本心臓病学会．2022年改訂版 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン．2023年9月29日更新．(https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_hiraoka.pdf) (2024年9月●日閲覧)
4. 小谷英太郎，新 博次，奥村 謙ほか．心房細動に対するワルファリン療法における日本人の至適INR－J-RHYTHM Registryからの報告－．心電図 2013；33：25-31．
5. Sarode R, Fukutake K, Yasaka M, et al. Pharmacometric modeling to explore 4F-PCC dosing strategies for VKA reversal in patients with INR below 2. Blood Adv 2020；4：4208-16．
6. Goldstein JN, Refaai MA, Milling Jr TJ, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions : a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2015；385：2077-87．
7. Yasaka M, Suzuki M, Kushimoto S, et al. Real-world safety and effectiveness of a 4-factor prothrombin complex

concentrate in Japanese patients experiencing major bleeding : a post-marketing surveillance study. Cardiol Ther 2024；13：221-32．

8. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran : functional and structural characterization. Blood 2013；121：3554-62．
9. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, et al. Idarucizumab : the antidote for reversal of dabigatran. Circulation 2015；132：2412-22．
10. Wienen W, Stassen JM, Pripke H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. Thromb Haemost 2007；98：155-62．
11. Pollack Jr CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. N Engl J Med 2017；377：431-41．
12. Okubo K, Kuwahara T, Takagi K, et al. Relation between dabigatran concentration, as assessed using the direct thrombin inhibitor assay, and activated clotting time/activated partial thromboplastin time in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2015；115：1696-9．
13. Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, et al. Idarucizumab for emergency reversal of the anticoagulant effects of dabigatran: final results of a Japanese post-marketing surveillance study. Cardiol Ther 2023；12：723-40．
14. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med 2015；373：2413-24．
15. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med 2019；380：1326-35．
16. Kalathottukaren MT, Creagh AL, Ab-bina S, et al. Comparison of reversal activity and mechanism of action of UHRA, andexanet, and PER977 on heparin and oral FXa inhibitors. Blood Adv 2018；2：2104-14．
17. Siddiqui F, Tafur A, Ramacciotti LS, et al. Reversal of factor Xa inhibitors by andexanet alfa may increase thrombogenesis compared to pretreatment values. Clin Appl Thromb Hemost 2019；25：1076029619863493．

1/a
15 H
13 H
ま
可
!!