

## 日本人における新規抗凝固薬のエビデンス

国立病院機構京都医療センター循環器科 科長

赤尾昌治

### 1. 心房細動と抗凝固薬

心房細動は高齢化社会が進むにつれ増加の一途をたどっており、国内の患者数は 100 万人に達する勢いで、いまや **common disease** といってよい疾患である。日常臨床でも遭遇する機会の多い疾患であるが、ひとたび脳塞栓を起こせば致命的、あるいは重度の脳機能障害を残すことも多い。

脳塞栓予防にはこれまで専ら、抗凝固薬であるワルファリンが使用されてきた。ワルファリンの脳塞栓症予防効果は絶大で、メタ解析の結果からは 62%脳塞栓症を減少させることが示されている。しかしながら、ワルファリンは、数多い食事制限や併用薬制限、出血合併症や投与量コントロールの煩雑さから、敬遠されたり、忍容性がないと判断されるなど、適正に使用されているとは言い難い。その一方で、低リスクで抗凝固療法の適応の乏しい患者に対して抗凝固療法が行われ、重篤な出血を起こす事例も跡を絶たない。

こうしたワルファリンの欠点を克服すべく、凝固カスケードのキーファクターを選択的に抑制する経口薬が開発された。先陣を切って、2011 年から抗トロンビン薬であるダビガトランが登場し、続いて 2012 年には選択的凝固第 10 因子阻害薬のリバーロキサバンが、そして後にもアピキサバン、エドキサバンが控えている。こうした新規抗凝固薬は、食事や併用薬の制限を受けにくく、頻回の採血モニタリングを必要とせず固定容量の投与が可能で、また効果と安全性のバランスがワルファリンより優れていることから、まさに理想的な新薬と期待されて華々しく登場したことは記憶に新しい。新規抗凝固薬の登場により、心房細動治療は新たな時代を迎えつつある。

### 2. ROCKET 試験紹介

ROCKET 試験 1)は、リバーロキサバンの心房細動患者における血栓塞栓症予防効果を、二重盲検下ダブルダミー法で、既存薬であるワルファリンと直接比較検討した臨床第 3 相試験である。ダビガトランの効果安全性を検討した RELY 試験では、投与薬剤があらかじめわかっている open-label 法が用いられたが、その意味では ROCKET 試験のほうがより試験の厳密性が高い。ROCKET 試験では、登録基準が CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点以上の患者ということになっており、0 点、1 点の患者は一人も含まれていない点に注目すべきである。RELY 試験、ARISTOTLE 試験では 1 点以上が対象となっており、ROCKET 試験の患者群は両者に比べて圧倒的にハイリスクである。平均 CHADS<sub>2</sub> スコアは約 3.5 と高く、すでに脳卒中を起こしている患者が半数を超え、二次予防の患者が多く含まれていることが特徴である。CHADS<sub>2</sub> スコアの類推からは、何も治療をしなければ脳卒中を年間 7%ぐらい起こすであろう患者群に対して、ワルファリンが 2.2%、リバーロキサバンが 1.7%と、いずれも良好な予防効果を示した。もっとも憂慮すべき副作用である頭蓋内出血はワルファリンの半分以下であり、大出血はワルファリンとほぼ同等であった。

### 3. 日本人のエビデンス～J-ROCKET 試験

国際試験である ROCKET 試験と平行して、日本人の心房細動患者を対象とした J-ROCKET 試験 2)が行われた。本試験では、日本人の体格が小さいことを考慮して、用量設定を下げた。これは、承認後の臨床利用を視野に入れて、大変適切な判断であったと思われる。ROCKET 試験にエントリーされた海外の患者では平均体重が 80 キロを超え、BMI が 28 を超えていることに比べ、筆者らが行っている日本人の AF 患者の登録データでは、平均体重は 60 キロを切り、

BMI も 22 台と圧倒的な乖離がみられることから、日本人で独用量のエビデンスが得られたことは意義が大きい。

J-ROCKET 試験では、ROCKET 試験と比較して登録患者数が少ないため、対照薬であるワルファリンとの優劣を論ずるにはパワー不足であるが、少なくともその効果、安全性において、日本人で不利であるとするデータは得られておらず、ROCKET 試験との一貫性が確認された。

#### 4. 新規抗凝固薬の適正使用と今後の展望

現時点で、本邦で臨床使用できるのはダビガトランとリバーロキサバンの 2 種類、大規模臨床試験の結果が発表されているアピキサバンを加えて 3 種類となる。このあとにもエドキサバンの臨床試験が進行中である。これら新規抗凝固薬のあいだの優劣はどうしても話題にのぼるが、これらを直接比較した試験は存在せず、またそれぞれのワルファリンとの比較の臨床試験においても、患者背景がそれぞれに異なっているので、公平な比較は不可能である。先日発表されたヨーロッパのガイドライン(ESC guideline 2012)においても、新規抗凝固薬は、相違点以上に共通点のほうが多い、との解釈であり、それらに優劣をつけていない。従って、実臨床の現場においては、どれを使っても良い、という解釈になる。それぞれの臨床試験は、非常に工夫してデザインされ、それぞれの特徴を有しているが、それを根拠に各薬剤の優劣を論ずるあらゆる論評は、今のところは個人的意見の域を出るものではない。現時点でそれぞれの薬剤の、他から優れている点を挙げるとするならば、ダビガトランは first-in-class であること、サブ解析のデータも豊富に発表されエビデンスがもっとも揃っていること、リバーロキサバンは 1 日 1 回 1 錠の服用でよく生体利用率に優れていること、アピキサバンは高齢者や腎機能障害患者を含むあらゆる階層での安全性に優れていること、といった点になろうか。いずれ劣らぬ強力な最新兵器、その勝敗の行方も見物であるが、患者さんにとっては複数の選択肢ができたことは福音といってよいであろう。新規抗凝固薬は、発売前の予想では、瞬く間にワルファリンを駆逐してしまうのでは、と考えられていたが、新規導入はともかく、すでにワルファリンを服用している患者からの切替は、予想ほどは進んでいない。しかし、現在すでにワルファリンを服用している患者は大半が高齢者であり、10 年も経てば大きく状況は変わることは間違いない。ワルファリンが世の中からなくなることはないと思われるが、いずれは、弁置換後の患者、腎機能が悪くて新規抗凝固薬の適応にならない患者、ぐらいに限定されることになるだろう。

##### 1) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators.

N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91.

##### 2) Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –.

Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N,

Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators.

Circ J. 2012;76(9):2104-11.