

座談会 非弁膜症性心房細動治療 における新規経口抗凝固薬 使用の実際

— EHRA Practical Guideから学ぶ —

新 博次 氏 司会：日本医科大学多摩永山病院院長

Hein Heidbuchel 氏 Professor of University of Leuven, Leuven, Belgium

赤尾昌治 氏 京都医療センター循環器内科医長

宮内靖史 氏 日本医科大学循環器内科学准教授

廣井透雄 氏 国立国際医療研究センター病院循環器内科科長
(発言順)



第Xa因子阻害剤リバーロキサパン（商品名：イグザレルト®錠）を含めた新規経口抗凝固薬（NOAC）の臨床応用が可能となり、心房細動（AF）患者における脳塞栓症発症抑制のための抗凝固療法は大きく変化しつつある。しかし、実臨床でのNOAC使用には、解決していない疑問点も存在する。このような状況の中、2012年、欧州心臓病学会は『心房細動管理ガイドライン』を改訂し、2013年、欧州不整脈学会（European Heart Rhythm Association: EHRA）はNOACの使用方法を記載した実用ガイド『EHRA Practical Guide』を公表した。今回、このガイドの作成委員長であるHein Heidbuchel氏を迎え、国内の専門医にリバーロキサパンを中心としたNOACの実臨床における使い方について話し合っていた。

PRESENTATION

EHRA Practical GuideにみるNOACの使い方

Hein Heidbuchel 氏
Professor of University of Leuven, Leuven, Belgium

NOAC使用に関する15の臨床上の疑問点への対応を記載した実用ガイド

『EHRA Practical Guide(非弁膜症性AF患者におけるNOACの実用ガイド)』(EHRA実用ガイド)¹⁾には、NOAC使用に関する15の具体的な臨床シナリオについて、どのように考え、どう対応すべきかについて提示されている。ここでは、その中から特に重要と思われる項目を紹介する。

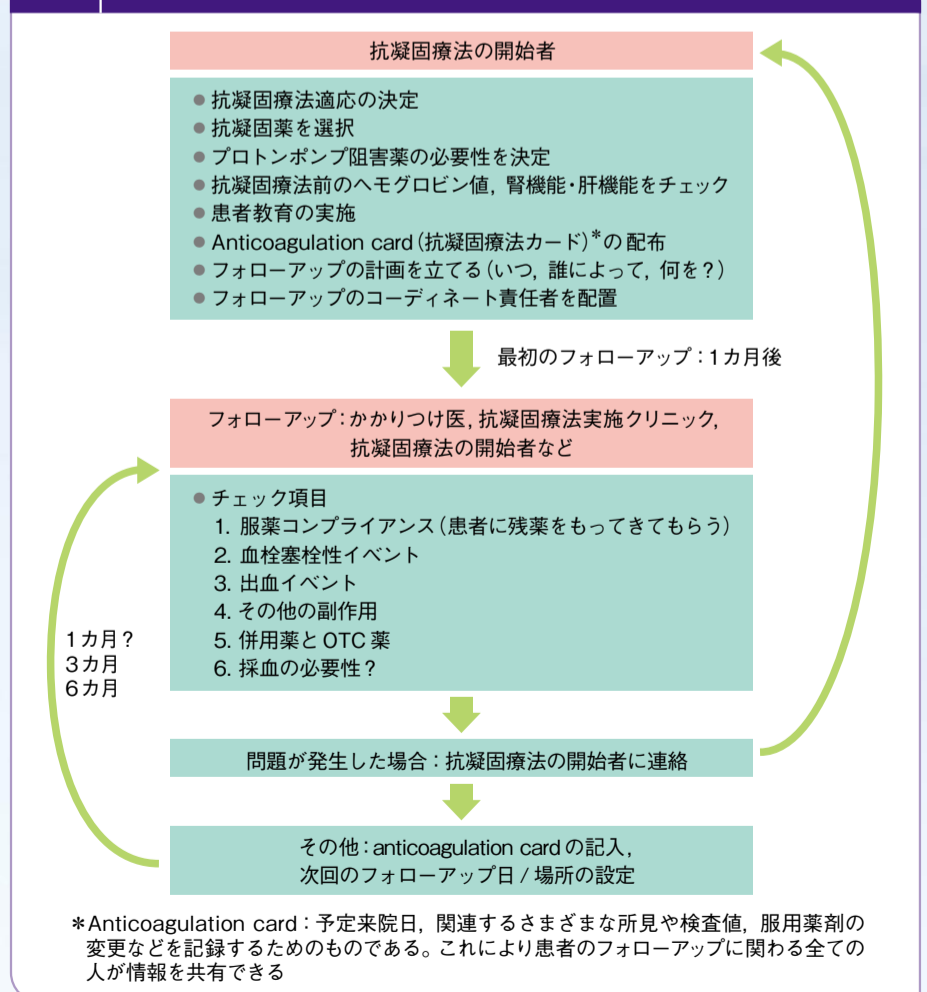
NOACの導入とその後のフォローアップ方法については全体像を示して(図1)、NOACは適応を見定め、適切な処方を検討し、患者を教育し、フォローアップの計画を立てて処方すべきであるとした。その上で、最初の1カ月目、その後は一定期間ごとに6つのチェック項目を評価し、必要な対応を行う。

NOACの凝固能測定では、ワルファリンと異なり、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)の評価は推奨されていない。また、第Xa因子阻害剤の凝固能評価には、活性化部

分トロンボプラスチン時間(aPTT)を用いることができない。リバーロキサパン服用患者で参考にできるのは、プロトロンビン時間(PT)であろう。PTは、リバーロキサパン血中濃度と直線的に相関するからである。しかし、PTの大小が出血や血栓塞栓症のリスクに関連するというデータはない。加えてPTは、試薬の違いにより値が大きく異なるため、施設ごとに標準化を行う必要がある。

NOACによる出血への対処については、軽微な出血であれば、薬物の代謝・排泄を待つ。腎機能が正常であれば、前服用時から約12～24時間経過すれば、それにより凝固能は正常化すると考えられるためである。NOACは、生命を脅かす出血の発現頻度は低いが、このような場合は、プロトロンビン複合体濃縮製剤(PCC)または活性化PCCの投与が考慮される。これらはいくつ

図1 NOAC処方例の図式化した経時的フォローアップ方法(EHRA実用ガイド)



(Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013; 15: 625-651)

特別企画 ● 非弁膜症性心房細動治療における新規経口抗凝固薬使用の実際

かの試験でNOACの抗凝固作用をリバーシブルであることが確認されているためである。〔注：リバーロキサバン使用時における出血事例に対するPCC投与は保険適応外〕

手術などの侵襲的手技施行時におけるNOACの休薬に関しては、AF患者のアブレーションや手術などの観血的手技を施行する場合は、手技に応じた出血リスクおよび腎機能を参考に、休薬の要否と期

間を設定すべきである。EHRA実用ガイドには、SmPC(summary of product characteristics:日本での添付文書)の情報をもとに、腎機能別の術前休薬期間を明記した。加えて各侵襲的手技を出血リスク別に分類し、周術期の出血リスクを明確にした。しかし現在のところ、周術期の休薬については、プロスペクティブ研究で有用性が証明されているわけではない。

奨される。非ST上昇型心筋梗塞の場合は、NOACの作用が消失するまで待ってから未分画ヘパリンなどの投与を開始する。術後、再虚血がなく他の侵襲的処置も必要なければ、これまでに使用していたNOACおよび少なくとも1種類の抗血小板薬を再開する。抗血小板薬併用期間は可能な限り短いほうが望ましい。NOACと抗血小板薬を併用するのであれば、より安全と考えられる選択肢として低用量のNOACを考慮する。

2つ目は、ACS発症1年以内の患者が新規AFを発症した場合である。CHA₂DS₂-VAScスコア、GRACEリスクスコアおよびHAS-BLEDスコアで、脳塞栓症リスクと虚血性心イベントリスクおよび出血リスクを層別化し、抗血小板療法と抗凝固療法を適切に組み合わせる方法を

推奨している。

3つ目は、安定冠動脈疾患患者がAFを新規発症したケースである。この場合、ワルファリン単独がワルファリン+アスピリンよりも有用であることが明らかになっている²⁾。ワルファリンをNOACに代替できるというエビデンスはないが、臨床試験ではワルファリンに対する有用性が示されているため、このような状況におけるNOACの使用は、おそらく安全かつ有効であろう。

今後臨床医は、ますます臨床的側面を理解した上でNOACを使用することが求められる。そのためにも、このEHRA実用ガイドが世界中で活用されることを期待している。

1) Heidbuchel H, et al. *Europace* 2013; 15: 625-651.
2) Hurlen M, et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-974.

AFと冠動脈疾患の合併患者におけるNOACの使用

AFと冠動脈疾患の合併は、3つのシナリオに分けて記載した。

1つ目のシナリオは、NOAC服用中のAF患者が急性冠症候群(ACS)を発症した場合である。経皮的冠

動脈インターベンション(PCI)施行時にはNOACを休薬し、NOACの最終服用時間にかかわらず非経口投与型の抗凝固療法(未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン)の投与が推

DISCUSSION

リアルワールドにおけるリバーロキサバン使用の実際と評価



NOAC登場以前のわが国の抗凝固療法の実際 Fushimi AF Registryの結果から

新 本日は、NOACの1つであるリバーロキサバンを中心に、NOACの実臨床における評価について話し合っています。まず赤尾先生から、わが国のレジストリ研究にみる抗凝固療法の実態をお示しいただきたいと思ひます。

赤尾 伏見心房細動患者登録研究(Fushimi AF Registry)は、実臨床におけるAF患者の状況と背景を明らかにすることを目的に実施中の

レジストリ研究で、京都市伏見区における全てのAF患者を登録しようとするものです。2011年3月から登録が開始され、77施設が参加しています。そのうち65施設は市中のクリニック、循環器センター施設はわれわれを含め2施設です。2013年9月時点で3,378例が登録されています。男性が59%を占め、平均年齢は74.2歳でした。また、平均体重は58.6kgであり、日本人の小柄な体格を反映していると考えられます。CHADS₂スコア平均値は2.1点です。

抗凝固療法の実施率を検討した

結果、ワルファリンの服用率は低く、48.5%でした。CHADS₂スコア2点以上に限定しても60%には届いていませんでした。ワルファリン服用患者におけるPT-INR管理状況も問題で、日本のガイドラインの目標範囲に収まっていたのは53.9%でした。ワルファリン服用患者での1年間の脳卒中または全身性塞栓症の発症率は2.89%で、高リスクの日本人AF患者を対象としたJ-ROCKET AFでのワルファリン群(平均CHADS₂スコア:3.22点)の2.61%よりも高い発症率でした。Fushimi AF Registryのデータは、主にワルファリンが使用されてい

た時代のものですが、AF患者に対する抗凝固療法は十分でなかったと考えられます。

Heidbuchel NOACに関するデータはいかがですか。

赤尾 NOACの使用は徐々に増えてきています。しかし、当初予想されていたよりは伸びが鈍く、かなり慎重に使用されている様子がうかがわれます。

Heidbuchel ワルファリンの使用率が低かった理由をどのようにお考えですか。

赤尾 やはり、出血リスクを恐れて処方を手控えていることが第1の理由であろうと思ひます。

J-ROCKET AF: Japanese Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

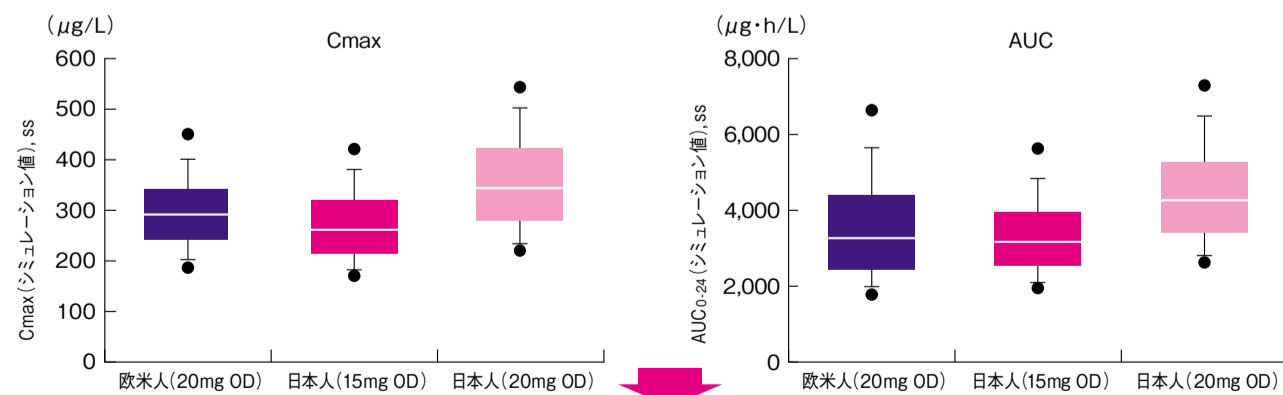
日本人向けの抗凝固療法を比較した臨床試験 J-ROCKET AF

新 リバーロキサバンは、日本人のみを対象とした臨床試験が実施されている唯一のNOACです。その臨床試験J-ROCKET AFについて、宮内先生にご紹介いただきます。

宮内 J-ROCKET AFは、日本人非弁膜症性AF患者1,280例を対象としてリバーロキサバンの有用性を評価した二重盲検試験です。安全性についてワルファリンに対する非劣性を検証し、有効性・安全性についてグローバル試験として実施されたROCKET AFの結果の外挿可能性を評価することを目的として実施されました。試験デザインはROCKET AFと同じですが、薬

図2 国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション

国内第Ⅱ相試験と、急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした国外第Ⅱ相試験から得られたデータから、薬物動態シミュレーションにより比較



さらに、国内のワルファリン療法の目標PT-INRが国外の目標値よりも低いことを考慮し、

Cmax: 最高血中濃度 ss: 定常状態
OD: 1日1回投与 AUC: 血中濃度曲線下面積
PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比

日本人での標準投与量を15mgに設定*

*クレアチニンクリアランス値が30~49mL/分の患者には10mg

(申請時評価資料)

特別企画 ● 非弁膜症性心房細動治療における新規経口抗凝固薬使用の実際

物動態シミュレーションの結果をもとに、日本人向けのリバーロキサバン用量が1日1回15mg (CLcr 30~49mL/分の腎機能低下患者では1日1回10mg) に設定されています (図2)。また、ワルファリン群のPT-INR目標値は、『心房細動治療(薬物)ガイドライン』に準拠し、70歳未満では2.0~3.0、70歳以上では1.6~2.6とされています。患者背景は、平均年齢71歳、81%が男性、ワルファリン既治療例が90%、CLcr 30~49mL/分の患者が22%であり、ROCKET AFとはほぼ同様でした。

安全性主要評価項目である「重大な出血事象または重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現率は両群間で差がなく、ワルファリンに対するリバーロキサバ

ンの非劣性が示されました (図3)。「重大な出血事象」の発現部位別の状況は、頭蓋内出血がリバーロキサバン群で5例、ワルファリン群で10例、上部消化管出血はリバーロキサバン群6例、ワルファリン群12例、下部消化管出血はリバーロキサバン群1例、ワルファリン群3例でした。なお、重篤な有害事象や薬剤投与中止に至った有害事象、肝障害に有意差はありません。

有効性を検証するための十分な検出力を有していないものの、有効性主要評価項目である「脳卒中または全身性塞栓症」の発症は、リバーロキサバン群で相対リスクとして51%の減少を示しました [ハザード比(HR): 0.49, 95%信頼区間(CI): 0.24~1.00]。内訳をみると、脳卒中発症の相対リスクは54%減少し (HR: 0.46, 95%CI: 0.22~0.98)、虚血性脳卒中では60%減少していました (HR: 0.40, 95%CI: 0.17~0.96) (表1)。

ROCKET AF: Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

NOACの臨床応用で考慮する点

新 では、これまでのエビデンスや臨床での使用経験から、NOACはどのような患者に使うべきでしょうか。

廣井 抗凝固療法を新規に開始する患者がNOACの良い適応となります。ワルファリンで良好にコントロールされている患者では、他剤に変更する必要はないと思います。ワルファリンから切り替えたほうがよいと思われるのは、非弁膜症性AF患者で手術後の速やかな効果を期待してNOACで抗凝固療法を再開するような場合などです。

新 NOACを処方する場合、どのような点を重視されていますか。

廣井 最近では、服用回数を重視するようになりました。1日1回型の薬剤を希望される患者さんが少なからずいらっしゃるからです。特にワルファリンからNOACへ変更した患者さんは、1日1回服用に慣れていきます。1日1回投与は、患者さんのみならず、ご家族や入院時に対応する看護師においても利便性があります。服薬アドヒアランスの維持にも重要なのではないのでしょうか。

新 NOACは、原則として凝固能のモニタリングが不要です。しかし臨床医としては、大出血を避けるためにも、抗凝固作用に関する何らかの指標が必要と感じています。これについて、どう対処されていますか。

宮内 リバーロキサバンの場合、服用開始後少なくとも一度はPTを測定します。朝リバーロキサバンを服用後、来院いただき採血します。PTが著明に延長していないことが

確認できれば、その後は、患者さんの状況により異なりますが、3~6カ月に1度、腎機能検査などとともにPTを測定しています。

赤尾 モニタリングが不要になることは、患者さんにとって頻回の採血がなくなり望ましいことです。しかし、ワルファリンの場合はPT-INR値を用いて患者さんと治療状況を共有できましたが、NOACではそれがなくなり、いかに服薬モチベーションを保つかが課題だと感じています。

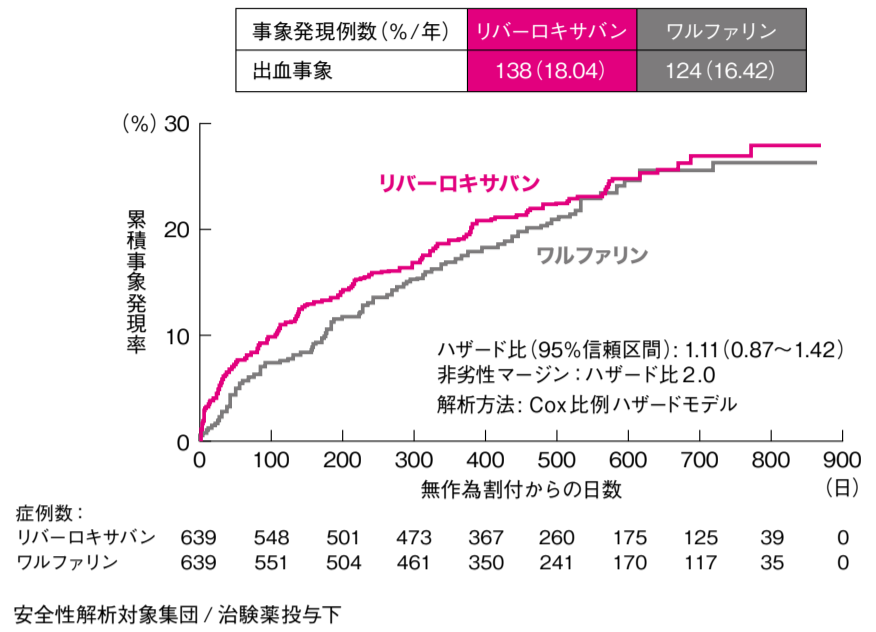
新 リバーロキサバンの導入に当たり、気を付けるべき点はありませんか。

廣井 重篤な出血は1カ月以内に起こることが多いので、投与1~2週後に来院していただき、PT, aPTT, ヘモグロビン値のほか、腎機能および肝機能をチェックすることが重要です。また、患者教育も重要で、特に最初が肝心だと考えています。抗凝固療法の必要性をきちんとご理解いただき、飲み忘れなく継続する必要があることをはっきりとお伝えしています。最初の3カ月の密なコンタクトが、その後の良好なアドヒアランスにつながると感じています。

新 日本で使われるようになり1年以上が経過したリバーロキサバンですが、抗血小板薬との併用など、臨床現場におけるデータの集積を待たねばならない領域が残っています。臨床の先生方にはぜひ適正に使用し、経験を重ねていただきたいと思っています。

本日はありがとうございました。

図3 J-ROCKET AFにおける安全性主要評価項目 (重大な出血事象または重大ではないが臨床的に問題となる出血事象)



(申請時評価資料)

表1 J-ROCKET AFにおける有効性評価項目の詳細

	事象発症例数 (%/年)		ハザード比 (95%信頼区間)
	リバーロキサバン (N=637)	ワルファリン (N=637)	
有効性主要評価項目 (脳卒中, 全身性塞栓症)	11 (1.26)	22 (2.61)	0.49 (0.24~1.00)
有効性副次的評価項目 1 (脳卒中, 全身性塞栓症, 心血管死)	16 (1.83)	24 (2.85)	0.65 (0.34~1.22)
有効性副次的評価項目 2 (脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞, 心血管死)	19 (2.18)	25 (2.97)	0.74 (0.41~1.34)
脳卒中	10 (1.15)	21 (2.49)	0.46 (0.22~0.98)
出血性脳卒中	3 (0.34)	4 (0.47)	0.73 (0.16~3.25)
虚血性脳卒中 (脳梗塞)	7 (0.80)	17 (2.02)	0.40 (0.17~0.96)
全身性塞栓症	1 (0.11)	1 (0.12)	0.99 (0.06~15.85)
心筋梗塞	3 (0.34)	1 (0.12)	2.93 (0.30~28.16)
心血管死	6 (0.69)	2 (0.24)	2.97 (0.60~14.70)
重篤な後遺障害の原因となる脳卒中 (mRS: 3~5)	5 (0.57)	10 (1.19)	0.48 (0.16~1.40)
全死亡	7 (0.80)	5 (0.59)	1.37 (0.43~4.31)

プロトコル適合集団 / 治験薬投与下
mRS: modified rankin scale

解析方法: Cox 比例ハザードモデル

(申請時評価資料)

J-ROCKET AF

目的: 安全性におけるワルファリンに対する非劣性の検証。なお、有効性の検証には十分な検出力を有していなかったが、有効性についても評価を行った

対象: 日本人の非弁膜症性心房細動患者1,280例 (心不全, 高血圧, 75歳以上, 糖尿病のうち2つ以上のリスクを有する, または虚血性脳卒中/一過性脳虚血発作/全身性塞栓症の既往を有する患者)

方法: リバーロキサバン15mg (クレアチニンクリアランスが30~49mL/分では10mg) を1日1回1錠, あるいはワルファリン (70歳未満ではPT-INR 2.0~3.0, 70歳以上では1.6~2.6) を1日1回投与し, 最長31カ月間観察 (平均投与期間: リバーロキサバン群498.9日, ワルファリン群481.1日)

PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比

〇〇ページはバイエル薬品株式会社の提供です

イグザレルト® (リバーロキサバン) を使用にあたって 特にご留意いただきたい点

- ◆ 必ずクレアチニンクリアランスを算出いただき、投与の適否、投与量をご判断ください
- ◆ アスピリン等の抗血小板剤との併用については、慎重にご判断ください
- ◆ 以下の患者さんには投与しないでください
【禁忌】 (一部抜粋)
 - 中等度以上の肝障害 (Child-Pugh分類 B又はCに相当) のある患者
 - 腎不全 (クレアチニンクリアランス15mL/分未満) の患者
 - HIVプロテアーゼ阻害剤又はアゾール系抗真菌剤の経口又は注射剤を投与中の患者
- ◆ 高血圧を伴う患者さんについては、出血リスク軽減のため、十分な血圧管理をお願いします
- ◆ 出血の予防法と出血時の対処を患者さんにご指導ください
- ◆ 必ず1日1回1錠、毎日服用いただくようご指導ください

バイエル薬品株式会社