

Round Table Discussion

心房細動治療における プラザキサの位置づけを考える クレアチニンクリアランスによる出血リスクの評価

心房細動に起因する脳梗塞を予防するためには抗凝固療法が必須である。しかし、抗凝固療法中は出血リスクが増大することから、患者ごとに出血リスクを高める因子を把握する必要がある。これまでの臨床試験の結果などから抗凝固療法の出血リスクは患者の年齢や体重、腎機能などの因子に影響されることが分かっている。そこで今回は、これらの因子を包括的に捉えることのできる指標として、Cockcroft-Gault式で計算されるクレアチニンクリアランス (CCr) に焦点を当て、抗凝固療法におけるCCr測定の意義とCCrに基づくプラザキサ® (ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩) を中心とした薬剤選択の考え方などについてご討議いただいた。

出席者 (発言順)



萩原誠久氏 (司会)

東京女子医科大学
循環器内科 主任教授

山下武志氏

心臓血管研究所
所長・付属病院長

赤尾昌治氏

国立病院機構京都医療センター
循環器内科 医長・診療科長

相庭武司氏

国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門
不整脈科 医長

池田隆徳氏

東邦大学医学部 内科学講座
循環器内科学分野 教授

本邦で承認された効能・効果は、「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」です。「効能・効果」「用法・用量」「警告・禁忌を含む使用上の注意」「効能・効果に関連する使用上の注意」「用法・用量に関連する使用上の注意」につきましては、D.I.をご参照ください。

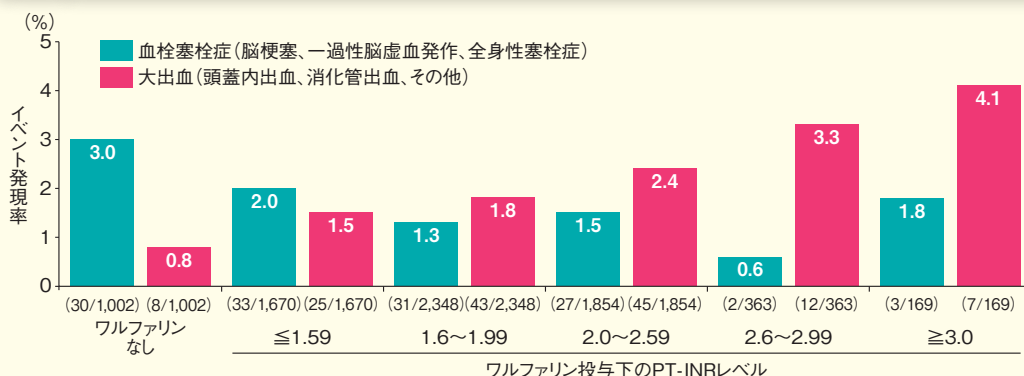
クレアチニンクリアランス (CCr) は 抗凝固療法中の大出血リスクの指標になり得る

萩原 初めに、山下先生から抗凝固療法に伴う出血リスクについてお話しいただきます。

山下 ワルファリンによる抗凝固療法中は、PT-INR (プロトロンビン時間の国際標準化比) が高くなれば出血リスクが、低くなると血栓塞栓症リ

スクが高まります。わが国で実施されたワルファリンによる抗凝固療法の実態を調査した登録研究J-RHYTHM Registryでは、ワルファリン投与下におけるPT-INRが1.6以上になると、血栓塞栓症の発症率よりも大出血の発現率の方が高くなることが示されています (図1)¹⁾。つまりPT-INRを至適治療域とされている2.0~3.0 (70歳以上の高齢者の場合、1.6~2.6) にコントロールしても、従来の抗凝固療法ではベネフィットよりもリスクが上回ってしまうと言えます。抗凝固療法中は、ベネフィットで

図1 PT-INR別による血栓塞栓症発症率と大出血発現率 (J-RHYTHM Registry)



対 象: 日本人の非弁膜症性心房細動患者7,406例。

方 法: ワルファリン投与患者をPT-INR別に5つに分けワルファリン未投与患者を合わせた計6群で、血栓塞栓症発症率および大出血発現率を比較した (追跡期間: 2年)。

Inoue H, et al: Circ J 2013; 77: 2264-2270より作図

ある血栓塞栓症の発症抑制効果を実感できないことから、医師、患者ともにリスクである大出血の多さだけが不安材料となります。このような背景から心房細動患者における脳梗塞予防では、大出血リスクを低く抑えつつ、血栓塞栓症の発症抑制効果が得られる抗凝固療法が望まれています。そこで登場したのがワルファリンとは作用機序が異なる新規経口抗凝固薬 (NOAC: Novel Oral Anticoagulant) である直接トロンビン阻害剤プラザキサとFXa阻害薬 (リバーロキサバン、アピキサバン) です。

萩原 NOACは非弁膜症性心房細動患者を対象にしたそれぞれの臨床試験において、脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制における有効性および安全性がワルファリンと比較されましたね。

山下 はい。各臨床試験の患者背景などに違いはありますが、いずれの薬剤もワルファリンと比べて脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制における有用性が認められています。しかし、日本人を含んだ臨床試験 (プラザキサのRE-LY試験²⁾、リバーロキサバンのJ-ROCKET AF試験³⁾、アピキサバンのARISTOTLE試験⁴⁾)において、NOACによる大出血の発現率は、ワルファリンと同様に、「抗血小板薬との併用」、「年齢(高齢者)」、「体重(低体重)」、「腎機能(クレアチニンクリアランス: CCr低下)」で高まるのが分かっています。つまりこれらの因子は、抗凝固療法における大出血のリスク因子と言えます。しかしながら、実地臨床においてこれらの因子をすべて確認することは非常に煩雑になります。そこで、これらの因子を包括的に捉えることのできる指標として、NOACの臨床試験において腎機能評価に用いられたCockcroft-Gault式により計算されるCCrに注目しました。Cockcroft-Gault式は、血清クレアチニン値だけでなく

年齢と体重も包括していることから(表1)、算出されたCCrは大出血リスクに影響を及ぼす年齢、体重、腎機能をすべて加味した出血リスクの指標として考えることができると思います。

今後の課題はCCr測定の普及

赤尾 私もCCrを大出血リスクとして考えることに賛成です。実地医家の中には、抗凝固療法中の出血に対する不安を持つ医師が多いと感じています。また、CCrを計算する煩雑さなどから、腎機能評価は血清クレアチニン値だけを測定すれば十分、と考えている医師も少なくありません。今後は、CCrは腎機能評価だけでなく、抗凝固療法中における大出血リスクの指標にもなることを実地医家の先生方に十分説明し、CCr (Cockcroft-Gault式)を検査システムに組み込んでいただくなどして、抗凝固療法をより安心して行える環境を整えていくことも重要だと思います。

萩原 CCr測定用の計算器やアプリケーションを活用してもCCrを簡単に算出することができます。ただし、例えば夏場の脱水などの症状により血清クレアチニン値が高くなることもあるので、環境や季節も考慮して定期的に測定すると良いと思います。

相庭 実際、抗凝固療法中の定期検査で、CCrの低下が認められることがあります。CCrはどのくらいの頻度で測定するのが望ましいのでしょうか。

赤尾 欧州心臓病学会(ESC)による心房細動管理ガイドラインでは、CCr 50mL/min以上の場合は年1回、50mL/min未満であれば年2~3回測定することが推奨されています⁵⁾。私は、抗凝固療法の導入後3か月間は毎月、安定後は年に2回測定しています。

プラザキサはCCr 50mL/min以上の患者により適している

萩原 CCrは抗凝固療法中の大出血リスクの指標となることが分かりました。それでは、CCrに基づくプラザキサの臨床試験の結果についてご紹介していただけますか。

池田 RE-LY試験では、プラザキサとワルファリンの有効性、安全性をCCrによる腎機能別(50mL/min未満、50~79mL/min、80mL/min以上)に比較したデータが報告されています。脳卒中/全身性塞栓症の発症率は、プラザキサ両用量(150mg×2回/日、110mg×2回/日)群、ワルファリン群ともにCCrが良好なほど低下し、プラザキサ両用量群とも

表1 クレアチニンクリアランスの計算 (Cockcroft-Gault式)

$$\begin{aligned} \text{男性} \\ \text{クレアチニンクリアランス (mL/min)} &= \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \\ \text{女性} \\ \text{クレアチニンクリアランス (mL/min)} &= \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \times 0.85 \end{aligned}$$

図2 クレアチニンクリアランス別による脳卒中/全身性塞栓症の発症率 (RE-LY試験): 海外データ

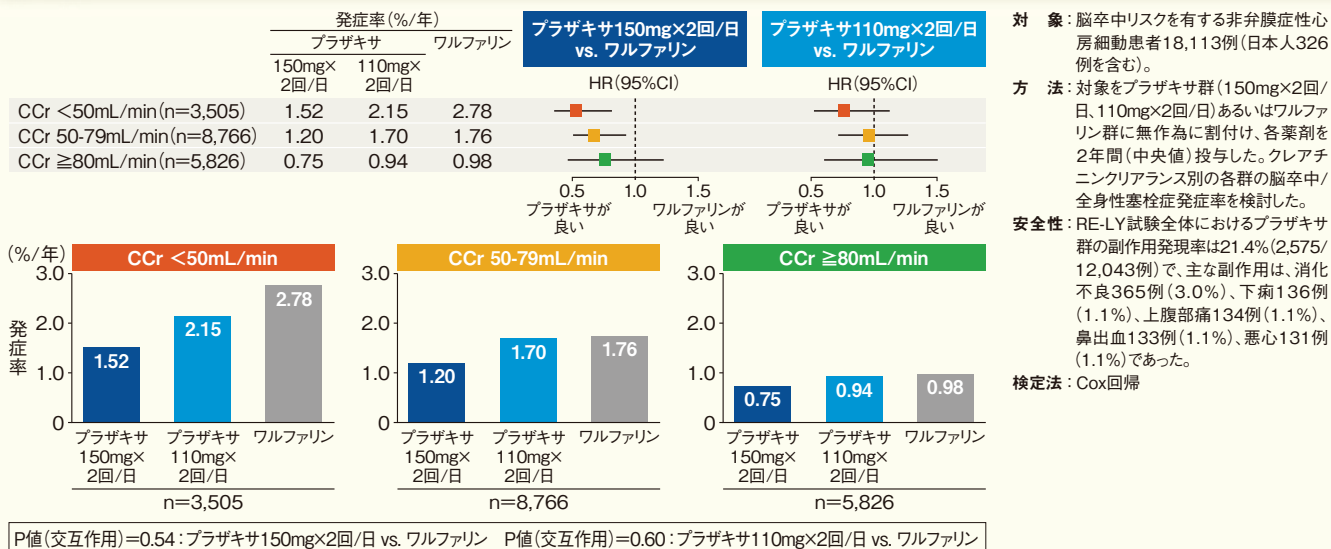
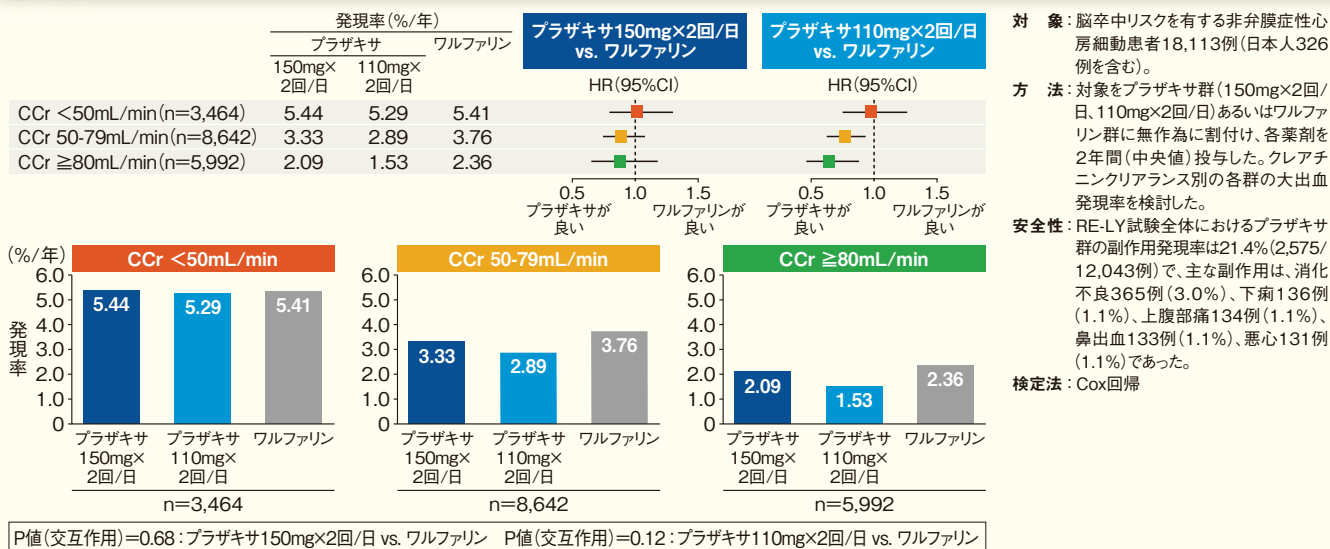


図3 クレアチニンクリアランス別による大出血の発現率(RE-LY試験サブグループ解析):海外データ



Eikelboom JW, et al: Circulation 2011; 123: 2363-2372より作図

にCCrにかかわらずワルファリン群と比べて低いことが示されました(図2)⁶⁾。一方、大出血の発現率は、ブラザキサ両用量群、ワルファリン群ともにCCrが良好なほど低下しますが、CCr 50mL/min未満の患者では、ブラザキサ両用量群でワルファリン群と比べて同程度であることが分かりました(図3)²⁾。以上の結果から、ブラザキサによる抗凝固療法は、CCr 50mL/min未満においてもメリットはありますが、リスクがより低くベネフィットがより大きいCCr 50mL/min以上の非弁膜症性心房細動患者に「より」適していると考えられます。

萩原 先ほどの相庭先生のお話のとおり、CCrは一過性に低下することもあります。ブラザキサはCCr 30mL/min未満の患者への投与は禁忌ですので、少しセーフティマージンを持つことも実地臨床では重要かもしれません。ところで、ブラザキサを含めたNOACをどのように選択すれば良いとお考えですか。

山下 各NOACの臨床試験のサブグループ解析で基準となっているCCr 50mL/minが薬剤選択の目安になると考えています。ワルファリンに対する各NOACの大出血ハザード比をCCr別に検討したデータを見ると、CCr 50mL/min以上の患者において、ワルファリンに対する大出血リスクの低下がブラザキサ110mg×2回/日で最も大きいことが分かります²⁻⁴⁾。さらにアジア人は、他の人種と比べてワルファリンによる抗凝固療法中の大出血リスクが高いことが知られています⁷⁾。ブラザキサのサブグループ解析⁸⁾では、ブラザキサはアジア集団において、非アジア集団よりも大出血リスクをより低減することが示されていることから、安全性を重視した場合、腎機能が良好なCCr 50mL/min以上の患者ではブラザキサ110mg×2回/日の方がより適した薬剤と考えています。ただし、CCr 50mL/min以上で、カテーテルアブレーションや電気的除細動の施行例などで血栓塞栓症を起こしたくない場合には、ワルファリンと比べて虚血性脳卒中を有意(P=0.03、Cox回帰)に減らすことが証明されているブラザキサ150mg×2回/日を選択することも考慮すべきでしょう。

相庭 当院ではCCr 30~50mL/minの患者にもブラザキサを処方していますが、CCr 50mL/min以上へのブラザキサの有用性は実感しています。また、投与可能な患者に対しては脳梗塞の予防を重視して150mg×2回/日を投与しています。抗凝固療法の本来の目的は、脳梗塞を予防することですので、NOACの特性を理解し、適正に使うことが重要だと考えています。

適切な患者教育と服薬指導により 服薬アドヒアランスを維持

萩原 最後に、ブラザキサを使用する際の留意点についてうかがいます。

相庭 ブラザキサは、1日2回投与にて安定した抗凝固作用を発揮します。これが高い有用性を示す根拠だと思います。この有用性をしっかりと患者に享受するためにも、治療の必要性を根気よく説明し、服薬アドヒアランスを良好に維持することが大切です。また、たとえ飲み忘れても2回分を決して同時に服用しないように指導することも重要です。

赤尾 非弁膜症性心房細動患者は他にも薬剤を服用している場合が多いので、その服用パターンで調整することも一つの方法だと思います。私は、例えば1日1回の薬剤を2種類服用しているような患者には、一つを朝、もう一つを夕の服用にして、ブラザキサと一緒に服用していただくといった工夫をしています。

山下 ブラザキサの投与開始前は、ディスペプシアなどの消化器症状が起こる可能性があることもきちんと説明し、多めの水で服用する、あるいは食事と一緒に服用し、ブラザキサをしっかりと胃の中に入れるといった指導をしていただきたいと思います。これらの指導により、消化器症状を予防することが可能です。

萩原 「年齢」、「体重」、「腎機能」を包括したCCrは単に腎機能の指標となるだけでなく、抗凝固療法中の大出血リスクの指標にもなることが分かりました。抗凝固療法を行う際はCCrを必ず測定し、患者により適した薬剤を選択することが大切です。また、心房細動に起因する脳梗塞を予防するためには、抗凝固療法を継続して行うことが重要です。服薬アドヒアランスが良好に維持されるようきちんと服薬指導をしていくことも大切なポイントになることを改めて認識できました。本日はありがとうございました。

1) Inoue H, et al: Circ J 2013; 77: 2264-2270

2) Eikelboom JW, et al: Circulation 2011; 123: 2363-2372

3) Hori M, et al: Circ J 2013; 77: 632-638

4) Hohnloser SH, et al: Eur Heart J 2012; 33: 2821-2830

5) Camm AJ, et al: Eur Heart J 2012; 33: 2719-2747

6) Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151

7) Shen AY, et al: J Am Coll Cardiol 2007; 50: 309-315

8) Hori M, et al: Stroke 2013; 44: 1891-1896



*本邦で承認された効能・効果は、「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」です。

【警告】

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

【禁忌】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【慎重投与】、【重要な基本的注意】、【過量投与】の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者[本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が增大するおそれがある。【用法・用量に関連する使用上の注意】、【慎重投与】、【重要な基本的注意】、【薬物動態】の項参照]
- (3) 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者[出血を助長するおそれがある。【慎重投与】、【重要な基本的注意】の項参照]
- (4) 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者
- (5) 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者[外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が增大する。]
- (6) イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者【相互作用】の項参照

【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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤を人工心臓置換術後の抗凝固療法には使用しないこと。
【その他の注意】の項参照

【用法・用量】

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。
 - ・中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス30-50mL/min)のある患者
 - ・P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者
 【慎重投与】、【重要な基本的注意】、【相互作用】の項参照
- (2) 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。
 - ・70歳以上の患者
 - ・消化管出血の既往を有する患者
 【慎重投与】、【重要な基本的注意】の項参照

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス30-50mL/min)のある患者[ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】の項参照]
- (2) P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者[ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。【相互作用】の項参照]
- (3) 高齢者[出血の危険性が高い。【高齢者への投与】の項参照]
- (4) 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者[出血の危険性が增大するおそれがある。]
- (5) 出血の危険性が高い患者【禁忌】、【重要な基本的注意】の項参照

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の使用にあたっては、患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。(2) 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。【禁

直接トロンピン阻害剤 【薬価基準収載】

プラザキサ[®]

75mg
カプセル110mg

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤

Prazaxa[®] Capsules 75mg・110mg

(注) 処方せん医薬品
(注) 注意・医師等の処方せんにより使用すること

忌】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【慎重投与】、【高齢者への投与】、【薬物動態】の項参照 (3) 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に【慎重投与】の項に掲げられた患者には注意すること。本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。【過量投与】の項参照 (4) 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。(5) 本剤と併用することにより、本剤の抗凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。【相互作用】の項参照 (6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。【相互作用】の項参照 (7) 出血の危険性が增大する可能性があるため、抗凝固剤や血栓溶解剤との併用は注意すること。【相互作用】の項参照 (8) 本剤からの抗凝固剤(注射剤)へ切り替える際には、本剤投与後12時間の間隔を空けること。(9) 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤(注射剤)の次回投与予定時間の2時間前から、あるいは持続静注(例えば、未分画ヘパリン)中止時に本剤を投与すること。(10) ビタミンK拮抗薬(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗薬を投与中止し、PT-INRが2.0未満になれば投与可能である。(11) ペラパミル塩酸塩(経口剤)との併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮すること。また、本剤服用中に新たにペラパミル塩酸塩(経口剤)の併用を開始する患者では、併用開始から3日間はペラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。【相互作用】の項参照 (12) aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トランプaPTTが80秒を超える場合は大出血が多かった。(13) 生体組織検査、大きな外傷、細菌性心内膜炎など出血の危険性が增大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。(14) 手術や侵襲的処置を実施する患者では、出血の危険性が增大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的処置の24時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の2日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法(ペラリン等)の使用を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。(15) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合、同日中にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して2回量を服用しないよう指導すること。

3. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。本剤は肝薬物代謝酵素P-450による代謝を受けない。【薬物動態】の項参照

【併用禁忌】(併用しないこと) P-糖蛋白阻害剤(経口剤)：イトラコナゾール(経口剤)

【併用注意】(併用に注意すること) 血小板凝集抑制作用を有する薬剤：アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等、抗凝固剤：ワルファリンカルウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクサトリンウム等、血栓溶解剤：ウロキナーゼ、t-PA製剤等、非ステロイド性消炎鎮痛剤：ジクロフェナクナトリウム等、P-糖蛋白阻害剤(経口剤)：ペラパミル塩酸塩、P-糖蛋白阻害剤(経口剤)：アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、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、サキナビル等、P-糖蛋白阻害剤(経口剤)：クラリスロマイシン、P-糖蛋白誘導剤：リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリシ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)

4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(日本人326例を含む総症例18,113例)において、12,043例に本剤が投与された。12,043例中、副作用が報告された症例は2,575例(21.4%)であった。主な副作用は、消化不良365例(3.0%)、下痢136例(1.1%)、上腹部痛134例(1.1%)、鼻出血133例(1.1%)、悪心131例(1.1%)であった。日本人324例中216例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は86例(39.8%)であった。主な副作用は、消化不良12例(5.6%)、悪心8例(3.7%)、胸痛7例(3.2%)、上腹部痛6例(2.8%)であった。非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(総症例174例)では、104例に本剤が投与された。104例中、副作用が報告された症例は30例(28.8%)であった。主な副作用は、皮下出血7例(6.7%)、血尿3例(2.9%)、消化不良3例(2.9%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 出血(消化管出血、頭蓋内出血等)：消化管出血(1.6%)、頭蓋内出血(頻度不明^{※)}等の出血があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。2) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。3) アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー(蕁麻疹、顔面腫脹、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。注) 海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明

2013年4月改訂(第7版)

●その他の使用上の注意等につきましては製品添付文書をご参照ください。