

●座談会

# リバーロキサバンの 実臨床における 位置付けを考える

## —新規経口抗凝固薬 (NOAC) 時代の 心房細動患者マネジメント—



冨田 浩氏



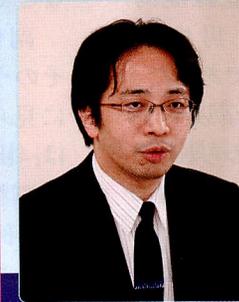
井上 大介氏



古荘 浩司氏



西田 邦洋氏



芦原 貴司氏



小川 尚氏

心房細動 (AF) 患者の心原性脳梗塞治療において、近年相次いで登場した新規経口抗凝固薬 (NOAC) が重要な選択肢として注目を集めている。中でも第 Xa 因子阻害剤リバーロキサバン (商品名: イグザレルト<sup>®</sup>錠) は日本人向けに設定された用量で、日本のガイドラインに準じてコントロールされたワルファリンを対照として有用性が確認された NOAC である。さらに現在、1 万人規模の市販後調査が行われており、実臨床でのデータの蓄積も進んでいる。

今回、北陸 3 県と京都、滋賀の病院で勤務、開業されている不整脈専門医に、リバーロキサバンの使用経験を踏まえた臨床的位置付け、使用時の注意点について話し合っていた。

司会

冨田 浩氏 福井大学循環器内科学 教授

出席者  
(発言順)

井上 大介氏 井上医院 (京都市) 院長

古荘 浩司氏 金沢大学附属病院循環器内科 准教授 (保健学系)

西田 邦洋氏 富山大学循環器内科 診療准教授

芦原 貴司氏 滋賀医科大学循環器内科 / 不整脈センター 学内講師 / 外来医長

小川 尚氏 国立病院機構京都医療センター 循環器内科

# 市販後調査が示すリバーロキサバン療法の実際

井上 大介 氏 井上医院(京都市) 院長

## リバーロキサバン 市販後調査： 1万例超で実施

2012年4月から臨床使用が開始されたリバーロキサバンは、第Ⅲ相臨床試験J-ROCKET AFにより日本人の非弁膜症性AF患者における安全性と有効性が確認されている。さらに実臨床での検証を行うため、登録

症例10,000例を目標とした市販後調査が開始された(表1)。

調査期間は2012年4月～15年3月で、2013年6月の時点で目標数を超える10,038例が登録された。本調査ではリバーロキサバンの投与開始から2年間を標準観察期間として、6カ月、1年、2年後に評価を行い、最長で5年間追跡する。主な評価項目は出血性副作用(特に高齢者、低体重者)、有効性に関する事象(虚血

性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞)の発現状況である。

10,038例の患者背景は図1の通りで、平均年齢は73.1歳、75歳以上が約半数を占めていた。クレアチニンクリアランス(CLCr)はリバーロキサバン15mg/日の対象となる50mL/分以上が63.8%、10mg/日の対象となる30～49mL/分が20.7%であったが、用量設定に必要なにもかか

わらず「不明」の症例が12.9%含まれていた。CHADS<sub>2</sub>スコアは0～1点が36.2%、2点が30.3%、3点以上が33.5%と、リバーロキサバンが使用されている層にCHADS<sub>2</sub>スコアの偏りは見られず、幅広い層での使用実績が確認された。

合併症は高血圧が68.8%と多く、次いでうっ血性心不全23.2%、糖尿病21.2%、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往が23.0%であった。ま

表1 リバーロキサバン市販後調査：対象と方法

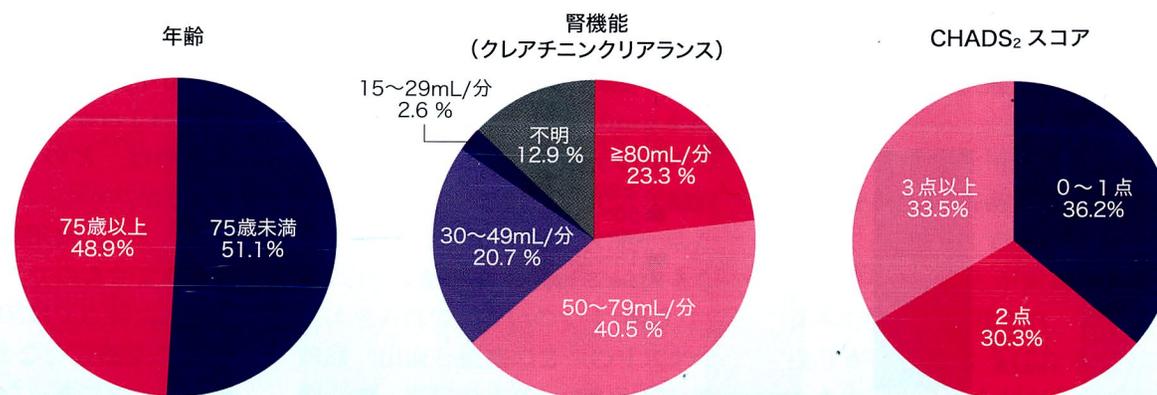
**調査対象：**非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を目的としてリバーロキサバンを投与された患者

**調査方法：**Electronic Data Capture(EDC)を用いた「中央登録方式」

**調査予定症例数：**10,000例

**登録期間：**2012年4月～2015年3月

図1 リバーロキサバン市販後調査中間集計；登録症例10,038例\*の患者背景



\*2012年4月18日～2013年12月16日のデータ固定症例

(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 2520-2526 より作表)

(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 2520-2526 より作図)

た、54.7%が抗血栓療法歴を有していた。

**リバーロキサバン  
市販後調査：使用例の1割で  
用量設定に必要な  
CLcrが不明**

登録症例のうち、2013年6月までに6カ月の追跡データが固定された安全性解析対象症例1,035例について、中間集計が発表された。

これらの患者背景は全登録症例10,038例とほぼ同様で、男性が57.9%、75歳以上が52.3%であった。平均体重は60.1kgで、50kg以下が20.5%、不明例も10.2%認められた。CLcrは50mL/分以上が63.0%、15mL/分以上50mL/分未満が26.1%、不明例が10.9%で体重の不明例とほぼ同じ割合であった。CHADS<sub>2</sub>スコアは0~1点が35.4%、2点が30.9%、3点が33.7%であった。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

スコアは、2点以上の症例が87.9%を占めていた。

リバーロキサバン投与開始前に、抗血栓療法歴がある患者は72.4%であった。リバーロキサバンへの変更理由はプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)不安定が最も多く、次いで患者希望であった。

リバーロキサバンの投与を中止した症例は143例(13.8%)で、中止理由は途中から来院せず(6.2%)、有害事象の発現(2.9%)、患者希望(1.4%)などであった。

副作用は51例(4.9%)に発現し、そのうち出血性副作用は36例(3.5%)に見られた。重大な出血性副作用は、出血性脳卒中、視床出血、出血性脳梗塞、硬膜下血腫、胃腸出血の5例であった。調査期間中に、リバーロキサバンとの因果関係が否定できない死亡が、突然死と出血性梗塞のそれぞれ1例ずつ認められた。

有効性イベント(虚血性脳卒中、出血性脳卒中、非中枢神経性塞栓症、心筋梗塞)は6例(0.6%)に発症

していた。内訳は、虚血性脳卒中が3例、出血性脳卒中が2例、心筋梗塞が1例であった(表2)。

**表2** リバーロキサバン市販後調査中間集計；  
有効性解析対象症例1,034例\*における有効性イベント発症状況

	発症率(発症例数)
有効性イベントの発症率	0.6% (6)
虚血性脳卒中	0.3% (3)
心原性脳塞栓症	0.1% (1)
非心原性脳梗塞	0.1% (1)
病型不明	0.1% (1)
出血性脳卒中	0.2% (2)
全身性塞栓症	0% (0)
心筋梗塞	0.1% (1)

有効性イベントの定義：「虚血性脳卒中」「出血性脳卒中」「全身性塞栓症」および「心筋梗塞」

\*2013年6月末日時点での6カ月間の観察期間完了例

(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 2520-2526)

## DISCUSSION

# 1日1回投与のNOAC、リバーロキサバンは実臨床でどう使われているのか

### 大学病院での使用経験： 1日1回投与は

**西田** 当科(富山大学循環器内科)の処方例も市販後調査より少し若く、平均年齢は70歳でした。

難となった症例がありましたが、投与量を10mgにすることで出血はなくなりました。

ファリンからの変更理由として術前1週間の休薬やヘパリン置換が不要な点が挙げられ、NOACは利便性

## アドヒアランスに好影響

**多田** ここからは、各施設における使用経験を伺います。本日は大学病院、国立病院、開業医の先生方が出席されていますので、さまざまな立場からのお話を期待しています。

では、金沢大学の古荘先生からお願いします。

**古荘** 当施設においてリバーロキサバンを投与した症例のうち、私が処方した25例について紹介します。平均年齢は67.5歳で、75歳以上の症例は全体の3分の1程度と、市販後調査に比べて若い層が多いです。

**多田** 患者さんが他の施設より若いというのは、大学病院における1つの特徴だと思います。

**古荘** CHADS<sub>2</sub>スコア1点以下の症例は約10例です。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア0点が1例ありましたが、これはアブレーションの前後のみリバーロキサバンを使用した症例です。他剤からの切り替えは6割で、うち1例はリバーロキサバンが1日1回投与であることを知り、患者さん自ら切り替えを希望されました。

副作用として、血痰や皮下出血、痔の出血などを経験しました。抗血小板薬との併用で鼻出血が止血困

リバーロキサバンは「1日1回で服用しやすい」「食事の影響を受けにくい」などの点が患者さんに受け入れられ、アドヒアランスも良好です。

**多田** 私も、1日1回投与が治療を続ける上で大きなメリットとなることを、患者さんへの説明時に実感しています。

### 大学病院での使用経験： 術当日朝のみの休薬など 高い利便性を評価

**多田** 続いて、富山大学での使用状況をご紹介します。

**西田** 当科ではAF患者約100例にリバーロキサバンを投与しており、その約半数がCHADS<sub>2</sub>スコア0～1点の患者で、6割以上に15mgを投与しています。CLcrと投与量の関係を見ると、50mL/分以上で10mg投与と投与量が少ないと思われる症例が4割、逆に50mL/分未満なのに15mgが投与されていた症例が4例ありました。

**多田** CLcrが低いのに15mgが使われたのは、どのような理由なのでしょうか。

**西田** あえて高用量を選択することはありませんので、例えば主治医が測定した時点では50mL/分であったが後に変動したなど、CLcr値が微妙なラインにあった患者さんなのだと思います。

リバーロキサバン処方例の約半数が他剤からの切り替えです。ワル

が高いと評価されていました。その上、1日1回投与のリバーロキサバンは当日朝に休薬すればよく、使いやすい薬剤だと思います。

投与中の出血性イベントとしては、出血性胃潰瘍による入院例と大腸ポリペクトミー5日後の出血例が見られました。ただし、これらのイベントとリバーロキサバンとの直接的な関係は不明です。

### 大学病院での使用経験： 約半数がCHADS<sub>2</sub>スコア 0～1点

**多田** 滋賀医科大学ではいかがでしょうか。

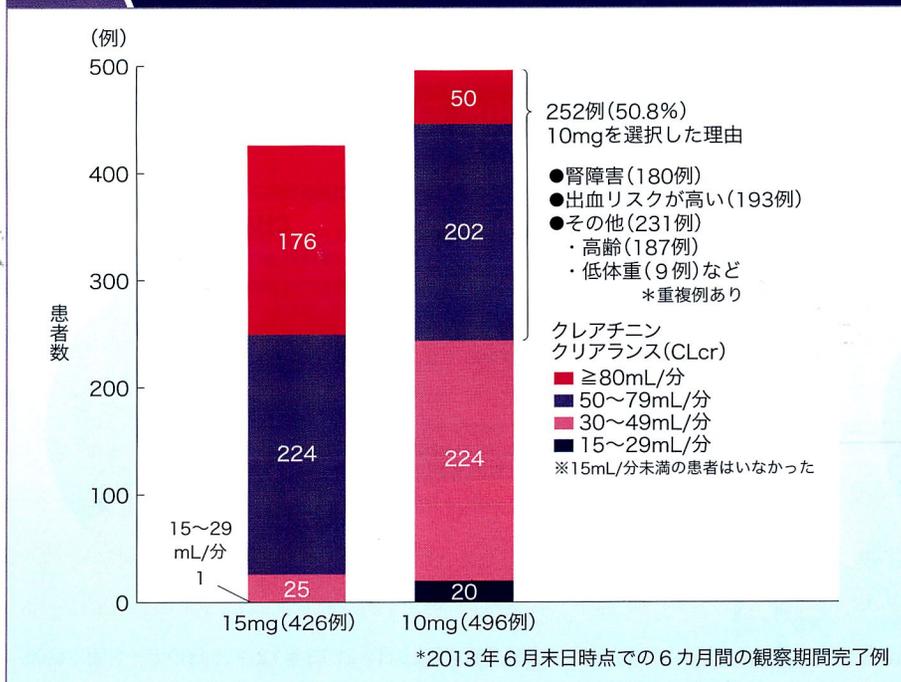
**芦原** 当院におけるリバーロキサバン投与例は約140例で、75%が循環器内科、17%が神経内科で処方しています。使用しているNOACの半数以上がリバーロキサバンでした。リバーロキサバンを使う理由を聞いてみたところ、医師、患者さんともに1日1回投与を評価していました。

**古荘** 神経内科でのリバーロキサバンの用量設定についてはいかがですか。

**芦原** 梗塞後出血を恐れて、用量を少なめにするケースはあるようです。ただ、循環器内科での一次予防に比べて、神経内科における二次予防ではフォローアップ期間が短いため、用量設定の効果など、それ以上のことは分かりません。

リバーロキサバンは『心房細動治

図2 リバーロキサバン市販後調査中間集計；  
CLcr 測定 922例\*における投与量の内訳



(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 2520-2526)

療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)』において、CHADS<sub>2</sub>スコア2点以上はもちろん、1点でも「考慮可」とされているので、当院のリバーロキサバン投与例の半数近くが0~1点の患者です。CHADS<sub>2</sub>スコアが加算される主な要因は、高血圧症でした。

脳梗塞2例と大出血2例を経験していますが、大出血は2例とも10mg投与例であったことから、低用量投与でも出血イベントには注意する必要があると思います。

なお、当院におけるAFアブレーション周術期のリバーロキサバン使用については、アブレーション後6~12カ月以上再発が見られない時、CHADS<sub>2</sub>スコアが0~1点なら中止されますが、2点以上の症例では投与を継続するという傾向を認めました。これは、CHADS<sub>2</sub>スコアが高い症例ほど、遅発性のAF再発を認めやすく、またそのようなAF再発は肺静脈以外を起源とすることが多いという報告を参考にしていると思われます(Chao TF, et al. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1185-1191)。

**国立病院での使用経験：  
年継続率は8割以上**

多田 京都医療センターでの使用状況はいかがでしょうか。



5例が消化管出血でした。

西田 大出血が生じた場合、どのように処置されているのですか。

小川 数例で新鮮凍結血漿を使用していました。その後の抗凝固療法は、PT-INRにより細かな調整がしやすいワルファリンに切り替えて継続していることが多いです。

**実地医家での使用経験：  
高齢者が多いが、  
飲み忘れは少ない**

多田 最後に、開業されている井上先生の使用経験を伺います。

井上 当院では約100例のAF患者に抗凝固療法を行っています。年齢層は56~100歳と幅広く、平均年齢

血で難渋した経験はありません。

多田 高齢になるほど飲み忘れに注意を要するのですが、リバーロキサバンはその点メリットが大きいですね。

芦原 実地医家では、PT-INRの検査を外注されることが多いと思います。しかし、PT-INRの変動が疑われる場合でも、ワルファリンの用量調節をすぐには行えないので、NOACという選択肢もありかと思えます。井上先生のところでは、PT-INRの結果が出るまでにどのくらい時間がかかるのでしょうか。

井上 検査翌日には結果報告が届きますが、至急で依頼すれば3~4時間で結果が分かります。患者さんの状態を見て対応しています。

年齢、体重、抗血栓薬併用の有無のどの項目でも、15mg投与であるべき群で10mg投与例が多いという結果が得られました。この群は、梗塞リスクのある症例ではないでしょうか。一方、CLcr 50mL/分未満であるにもかかわらず15mgを処方された症例は少なかったことから、処方する医師は出血リスクには敏感だが、梗塞リスクにはやや鈍感である傾向がうかがえました。

したがって、明確な根拠のない控えめ処方を是正するためには、意識レベルでの改革が必要だと考えています。

**基本はCLcrに基づく  
用量選択**

小川 リバーロキサバン投与例は137例で、腎機能が比較的良好な症例が多いです。7割が新規投与で、他剤からの切り替え例では1日1回投与を理由にリバーロキサバンを希望された方がいます。平均年齢は71.3歳で、CHADS<sub>2</sub>スコアは2点が多く、CLcr 50mL/分未満の症例は25%程度です。継続率は85.2%/年と良好で、1日1回投与であることが継続率の高さに繋がっていると思われま

す。これまでに全身性塞栓症が2例、大出血が11例に発症しており、うち

は77歳と市販後調査に比べ明らかに高いです。約半数がワルファリン、4割がリバーロキサバンを使用しています。

リバーロキサバン投与例の約7割が15mg投与で平均年齢73歳、3割が10mg投与で80歳です。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア1点以上の患者さんには積極的に服用を勧めており、半数が新規投与例です。受診ごとに残薬を確認しているのですが、1日1回投与のリバーロキサバンではほとんど飲み忘れは見られません。高齢の患者さんが多いものの、重篤な出

## 根拠なき控えめ処方に 意識改革を

多田 リバーロキサバンを適正に使用するには、CLcrの値に則した用量設定が必要です。しかし市販後調査では、10mg投与例の約半数が本来15mgを投与すべきCLcr 50mL/分以上の症例でした。10mgを選択した理由として挙げられているのは、腎障害、出血リスクが高い、高齢、低体重などです(図2)。

この点について、どのようにお考えでしょうか。

小川 個人的にはCLcrのみで用量を選択していますが、高齢者で出血が多いことを考慮し、低用量が許容されることがあるのではないのでしょうか。

西田 J-ROCKET AFのサブ解析で、75歳以上と50kg以下で出血がやや多い傾向にあることが報告されています(Hori M, et al. *Circ J* 2014; 78: 1349-1356)。明確なエビデンスではないものの、これが10mgを処方する要因の1つになっているのではないかと思います。しかし、年齢別の出血性副作用の発現状況を見た市販後調査の中間集計では大きな差は見られていないのです(表3)。

芦原 出血と梗塞の2つのリスクの観点で、当院のリバーロキサバン処方例を検討したところ、CLcr、年

多田 最後に、リバーロキサバンの用量設定をどのようにされているのか、お聞かせください。

井上 私はシンプルにCLcrで決めています。50mL/分以上の症例における10mg投与のエビデンスはありませんので、CLcrに基づく適切な用量設定の必要性を周知徹底することが重要と考えています。

小川 基本的にCLcrで用量設定をしています。市販後調査では、体重を測定しないことがCLcrの未評価につながるという結果が出ていたことが、体重を定期的に測定する習慣をつけることが重要と思います。

古荘 私もCLcrで用量設定をしています。抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)を行っている症例は出血リスクが高いため、10mgを考慮することもあります。

多田 CLcrが50mL/分付近を推移し、体重減少や腎機能低下が予測される患者さんでは、投与量を少なめにする選択肢もあるかと思

います。実臨床では低用量を考慮せざるをえない状況もありますが、原則として適正用量でリバーロキサバンを投与することが重要です。今後日本で情報が蓄積され、より適切な投与ができるようになることを望みます。本日はありがとうございました。

表3 リバーロキサバン市販後調査中間集計：1,035例\*における患者背景別の出血性副作用発現状況の詳細

		発現率 (発現例数 / 症例数)	
		重大な出血	重大な出血+臨床的に問題となる出血
全体		0.5% (5/1,035)	3.5% (36/1,035)
年齢(歳)	75歳未満	0.4% (2/494)	4.3% (21/494)
	75歳以上	0.6% (3/541)	2.8% (15/541)
CLcr (mL/分)	50未満	0.7% (2/270)	3.3% (9/270)
	50~79	0.5% (2/426)	4.0% (17/426)
	80以上	0% (0/226)	3.1% (7/226)
	不明	0.9% (1/113)	2.7% (3/113)
CHADS <sub>2</sub> スコア	0~1	0.5% (2/366)	5.2% (19/366)
	2	0.6% (2/320)	2.2% (7/320)
	3以上	0.3% (1/349)	2.9% (10/349)

\*2013年6月末日時点での6カ月間の観察期間完了例

(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 2520-2526より抜粋)

本特別企画はバイエル薬品株式会社の提供です