

最新の不整脈ニュース

新規抗凝固薬(Novel Oral AntiCoagulants:NOAC)

さいたま赤十字病院
循環器科 佐藤 明

1962年から抗凝固療法薬としてビタミンK拮抗剤(ワルファリン)が使用されてきた。ワルファリンは脳梗塞を予防する薬剤としては非常に良い薬剤ではあるが、次のような問題点もあった。

- ①血液検査でPT/INRを指標に投与量を調整する必要性。
- ②効果の出現や消失に時間を要する。
- ③投与量の個人差が大きい。
- ④ビタミンK含有食品の摂取回避(納豆、クロレラ、青汁など)。
- ⑤多数の薬剤との相互作用。
- ⑥長期内服に伴う骨粗鬆症。

これらの問題点を克服するため、以前よりワルファリンに替わる薬剤の開発がおこなわれてきた。抗トロンビン薬であるキシメラガトランがワルファリンと脳梗塞抑制効果が同等であったにもかかわらず、肝毒性のため承認されなかった。しかし2011年3月より同種の薬剤であるダビガトランを筆頭に、本邦でも非弁膜症性心房細動に対し新規抗凝固薬が使用できるようになった。

2011年3月最初に承認された薬剤が抗トロンビン薬であるダビガトラン(プラザキサR)である。RE-LY J試験(表1)1)により、1日量220mgの場合ワルファリンと比べ、脳梗塞に代表される塞栓症の発症率は同等、出血のリスクも同等であった。1日量300mgの場合にはワルファリンと比べて、塞栓症の発症率は33%減少、消化管出血のリスクも同等であった。全ての新規抗凝固薬の中で唯一1日量300mgのダビガトランがワルファリンに比べ塞栓症発症率の優越性を示せた薬剤である。

2012年3月に承認された2番目の薬剤が第Xa因子阻害薬のリバーロキサバン(イグザレルトR)である。J-ROCKET AF試験(表1)2)により、ワルファリンと比べ、塞栓症の発症率は同等、出血のリスクは有意な差はないものの75歳以上の高齢者でリバーロキサバンが若干増加させる傾向にあった。1日1回の内服で済むことは魅力の一つである。

2012年12月に承認された3番目の薬剤が第Xa因子阻害薬のアピキサバン(エリキュースR)である。ARISTOTLE-J試験(表1)3)により、ワルファリンと比べ、塞栓症の発症率は同等、出血のリスクも同等であった。

現在申請中の4番目の薬剤が第Xa因子阻害薬のエドキサバン(リクシアナR)である。先行して整形外科手術時の静脈塞栓症予防薬として認可されているが、心房細動治療薬としては現在承認待ちである。日本で開発された薬剤であり、期待される薬剤である。ワルファリンと比較したENGAGE AF-TIMI 48試験(表1)4)では、塞栓症の発症率に関し30mg/日では、塞栓症の発症率は同等、出血のリスクは38%減少した。60mg/日では塞栓症発症率は抑制傾向にあるものの有意差はなく、出血のリスクは14%減少させた。日本人におけるサブ解析が2014年3月の日本循環器学会で報告があり、Overallの結果と同等であった。

抗凝固療法の適応に関し、脳梗塞の発症率を評価するCHADS2スコアが、ワルファリンの時代は2点以上で適応となっていた。しかし前述の試験を受け、日本の心房細動治療(薬物)ガイドライン2013年版(図1)5)では、CHADS2スコア1点でも、ワルファリンに比し出血のリスク、特に脳出血のリスクが少ないダビガトランやアピキサバンの使用を推奨するようになった。

また新しい知見として心房細動に対するカテーテル治療は脳梗塞の発症率を低下させるという非常に興味深い発表6)もあった。心房細動による脳梗塞予防は新規抗凝固剤やカテーテル治療の進歩により、新しい時代を歩み出している。

表1(注:各試験において対象・試験方法・解析方法が異なるため、結果を単純に比較し得るものではありません。)

一般名	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン	
商品名	プラザキサ®	イグザレルト®	エリキュース®	リクシアナ®	
製造販売元	ベーリンガーインゲルハイム	バイエル	ブリistolマイヤーズ・ファイザー	第一三共	
心房細動に対する本邦承認年月日	2011年3月	2012年3月	2012年12月25日	申請中	
作用機序	直接トロンピン阻害薬	第Xa因子阻害薬	第Xa因子阻害薬	第Xa因子阻害薬	
臨床試験	RE-LY Japanese population ¹⁾	J-ROCKET AF ²⁾ ※	ARISTOTLE-J ³⁾ ※※	ENGAGE AF-TIMI 48 ⁴⁾ ※※	
調査国	日本	日本	日本	日本を含む46カ国	
対象人数	326名	1280名	222名	21105名	
調査方法	無作為化、二重盲検(dabigatran)、オープン(warfarin)	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、非劣性試験	無作為化、二重盲検(apixaban)、オープン(warfarin)	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、非劣性試験	
服薬回数	1日2回		1日1回	1日2回	
用量	220mg/日	300mg/日	10又は15mg/日	5mg又は10mg/日	30mg/日 60mg/日
対ワルファリン比塞栓合併症	同等	33%減	<75歳同等	≥75歳同等	同等 抑制傾向
重症または軽症の出血性合併症	同等	同等	同等	リバロキサバンで多い傾向	同等 38%減 14%減

※On treatment analysis

※※Intention-to-treat analysis

参考文献

- 1) Hori M, et al.; the RE-LY Investigators. Efficacy and Safety of Dabigatran vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. Circ J. 2011; 75: 800-805
- 2) Hori M, et al.; on behalf of the J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. Circ J. 2012; 76: 2104-2111
- 3) Ogawa S, et al. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study-. Circ J. 2011; 75: 1852-9
- 4) Robert P. Giugliano, M.D., et al., Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, NEJM. 2013;369:2093-2104
- 5) 井上ら, 心房細動治療(薬物)ガイドライン2013年改訂版
- 6) Chia-Hsueh Chang, M.D., et al., Effect of Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation on Morbidity and Mortality, Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014 ; 7; 76-82

■緊急又は日頃の診療で、心臓病、不整脈の患者さんに関しましてお困りの事がありましたら、下記までご連絡下さい。

当番幹事 佐藤 明 (さいたま赤十字病院循環器科)

TEL: 048-852-1111

住所: 埼玉県さいたま市中央区8-3-33

編集発行: 埼玉不整脈ペーシング研究会

代表 松本 万夫(埼玉医科大学 国際医療センター 心臓内科)

TEL・FAX:042-984-4579

住所:埼玉県日高市山根 1397-1