

＜シンポジウム (1)-2-3＞心房細動に伴う心原性脳塞栓症の予防

新規抗凝固薬のエビデンス

北園 孝成¹⁾

要旨：新規経口抗凝固薬（Novel Oral Anticoagulants; NOAC）として、直接的トロンビン阻害薬であるダビガトランならびに凝固 Xa 因子阻害薬であるリバーロキサバンとアピキサバンが承認され臨床応用されている。これら NOAC の第 III 相臨床試験ではワルファリンと比較して有効性、安全性ともすぐれていることが明らかになった。とくに頭蓋内出血の発症が少ないことが NOAC の特筆すべき特徴といえる。これら NOAC は非弁膜症性心房細動患者（Non-valvular atrial fibrillation; NVAF）の脳梗塞発症予防のために有用な薬剤であるといえる。

（臨床神経 2013;53:992-993）

Key words：心原性脳塞栓症，心房細動，抗凝固療法

はじめに

心房細動は心原性脳塞栓症の重要な危険因子であり、脳梗塞発症予防のためには、発症リスクを勘案した抗凝固療法が重要である。NVAF（Non-valvular atrial fibrillation）は男性に多く加齢とともに増加することから、高齢化にともない心原性脳塞栓症の予防は重要な課題となっている。NOAC（Novel Oral Anticoagulants）の登場によって、これまでワルファリンのみであった心原性脳塞栓症の予防戦略も大きく変化してきている。本稿では、NOAC の第 III 相臨床試験について概説しそのエビデンスを整理したい。

ダビガトラン（RE-LY 試験）

ダビガトランの第 III 相臨床試験である Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy（RE-LY）試験は、脳卒中・一過性脳虚血発作（TIA）・全身性塞栓症の既往、左室駆出率の低下（<40%）、症候性心不全（NYHAI 度以上）、75 歳以上、65 歳以上で糖尿病・冠動脈疾患・高血圧の少なくとも 1 つのリスクを有する NVAF 患者 18,113 例を対象として、ダビガトラン高用量群（150 mg 1 日 2 回）、低用量群（110 mg 1 日 2 回）、ワルファリン群に分けて、平均 2 年間の追跡期間における脳卒中または全身塞栓症と出血合併症について比較検討している¹⁾。本試験は、日本人 326 例をふくむ国際臨床試験であり、ダビガトランとワルファリンについては非盲検であるが、ダビガトランの 2 用量について盲検化されている。有効性評価項目に関しては、ダビガトラン低用量群はワルファリン群と比して非劣性であり、高用量群では有意にイベント発症が少ないことが明らかになった。また、安全性評価項目に関しては、高用量群はワルファ

リン群と差がなく、一方で、低用量群の安全性はワルファリン群を有意に上回っていることが明らかになった。特筆すべきことは、ダビガトラン群では脳内出血の発症がきわめて少なかったことである。日本人の症例を抽出したサブ解析の結果も同様の傾向を示していた²⁾。

リバーロキサバン

（ROCKET AF 試験，JROCKET AF 試験）

リバーロキサバンの臨床試験である Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation（ROCKET AF）では CHADS₂ スコア 2 点以上の 14,264 例を対象に、リバーロキサバン群（20 mg 1 日 1 回、ただし、CCr 30~49 ml/min の腎機能障害患者は 15 mg）とワルファリン群に分けて、2 年間（中央値）追跡し、有効性と安全性を比較している³⁾。本試験の特徴は、RE-LY 試験と比較して塞栓リスクの高い症例が対象となっていることと、リバーロキサバン群とワルファリン群を二重盲検で比較していることである。結果として、有効性イベントに関してはリバーロキサバン群がワルファリン群に比して非劣性（intention-to-treat 解析による；on-treatment 解析では優越性あり）であることが証明され、また、安全性については、出血リスクは両群でほぼ同等であり、とくに、頭蓋内出血についてはリバーロキサバン群がワルファリン群より有意に少ないことが明らかになった。なお、本試験には日本人はふくまれず、我が国では独自の用量を設定した（15 mg 1 日 1 回、腎機能障害患者 10 mg）J-ROCKET 試験がおこなわれた。その結果、ROCKET AF 試験と同等の結果がえられており、我が国独自の用量による有効性と安全性が示されている⁴⁾。

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学〔〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1〕
（受付日：2013 年 5 月 29 日）

ARISTOTLE 試験, ARISTOTLE-J 試験

アピキサバンの臨床試験である Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) 試験は、脳卒中・一過性脳虚血発作 (TIA)・全身性塞栓症の既往、心不全または左室駆出率の低下 (<40%), 75 歳以上、糖尿病、高血圧の少なくとも 1 つのリスクを有する NVAF 患者 18,201 例をアピキサバン群 (5 mg 1 日 2 回) とワルファリン群に分けて行われた⁵⁾。本試験の特徴は、RE-LY 試験と同等の塞栓リスクを有する患者を対象として、ROCKET AF 試験と同様に二重盲検としておこなわれたことにある。その結果、アピキサバン群はワルファリン群に比して有意にイベントが少なく、また、出血性合併症も少ないことが示された。前二剤と同様に頭蓋内出血の発症はアピキサバン群で著明に少なかった。本試験には 335 例の日本人がふくまれており、そのサブ解析でも同様の結果が示されている⁶⁾。

おわりに

臨床応用されている 3 種類の NOAC についてそれぞれの第 III 相試験のエッセンスを述べた。これらの薬剤はその有効性と安全性においてワルファリンと同等以上の薬剤であることは明らかである。しかしながら、まだ臨床経験は不十分であることから、今後、さらに臨床経験を積み重ねるとともに、新たな臨床試験が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体

寄附金：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ファイザー株式会社

講演料：バイエル薬品、ファイザー株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

文献

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- 2) Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: subanalysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011; 75:800-805.
- 3) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
- 4) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Safety and efficacy of adjusted dose of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: subanalysis of J-ROCKET AF for patients with moderate renal impairment. *Circ J* 2013;77:632-638.
- 5) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- 6) Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. 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;75:1852-1859.

Abstract

Evidence of novel oral anticoagulants (NOAC)

Takanari Kitazono, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Novel oral anticoagulants (NOAC) such as the direct thrombin inhibitor, dabigatran, and oral factor Xa inhibitors, rivaroxaban and apixaban, have recently approved for prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation (NVAF). Phase III trials have compared each of these agents to warfarin. Dabigatran was more efficacious than warfarin in reducing the risk of stroke when given at a dose of 150 mg BID to patients with NVAF. Rivaroxaban 20 mg QD was superior to warfarin in on-treatment analysis. Apixaban 5 mg BID was also found to be superior to warfarin in reducing stroke in NVAF patients. Of note, the rate of hemorrhagic stroke was much smaller in the patients treated with NOAC than those with warfarin. NOAC offer a good therapeutic option for prevention of stroke in NVAF patients.

(*Clin Neurol* 2013;53:992-993)

Key words: cardioembolic brain infarction, atrial fibrillation, anticoagulation therapy