

● 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－

心房細動 (AF) 患者の心原性脳塞栓症予防のための抗凝固療法において、最近、新たな作用機序を有する新規経口抗凝固薬 (NOAC) が複数登場し、治療薬の選択肢が増えた。中でもリバーロキサバン (商品名：イグザレルト[®]錠) は、日本人向けの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臨床試験が実施され、安全性と有用性が確認された NOAC である。本座談会では、リバーロキサバンの国内第Ⅲ相臨床試験 J-ROCKET AF ならびに現在進行中の市販後調査中間集計、そして実臨床での使用経験を踏まえて、リバーロキサバンの評価や位置付けなどについて議論していただいた。



金古 善明 氏



富田 威 氏



前田 裕史 氏



豊田 茂 氏



清水 雄策 氏



岡部 慎一 氏

司会

金古 善明 氏 群馬大学大学院臓器病態内科学准教授

出席者
(発言順)

富田 威 氏 信州大学医学部附属病院循環器内科学不整脈先端治療学講座准教授

前田 裕史 氏 茨城西南医療センター病院副院長

豊田 茂 氏 獨協医科大学心臓・血管内科准教授

清水 雄策 氏 伊那中央病院脳卒中センター副センター長

岡部 慎一 氏 聖麗メモリアル病院院長

● PRESENTATION

市販後調査が示すリバーロキサバンの使用実態

富田 威 氏 信州大学医学部附属病院循環器内科学不整脈先端治療学講座准教授

日本人 AF 患者を対象とした J-ROCKET AF のエビデンス

J-ROCKET AF は、日本人非弁膜症性 AF 患者 1,280 例を対象に、リバーロキサバンの安全性の検証および国外第Ⅲ相臨床試験 ROCKET AF の結果の日本人への外挿可能性が評価された国内第Ⅲ相臨床試験である。リバーロキサバンの投与量は、国内外第Ⅱ相臨床試験データに基づ

いた薬物動態シミュレーションの結果から、日本人での標準投与量を 15mg/日、クレアチニンクリアランス (CLcr) 30~49mL/分の患者に対しては 10mg/日と設定された。対照薬であるワルファリンは、日本の心房細動治療 (薬物) ガイドラインに準じ、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 2.0~3.0 (70 歳以上の場合は 1.6~2.6) を目標にコントロールされた。

対象患者の選択基準は、心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病のうち 2 つ

以上、または虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作 (TIA)、全身性塞栓症のいずれかの既往を有することとされた。患者背景を見ると、90% にワルファリン使用歴があり、平均 CHADS₂ スコア は 3.25、脳卒中や TIA、全身性塞栓症の既往がある二次予防例が 63.6% を占めていた。

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」の発現率において、リバーロキサバンのワル

ファリンに対する非劣性が示された [ハザード比 (HR) 1.11, 95% 信頼区間 (CI) 0.87~1.42, 非劣性マージン HR 2.0]。部位別の重大な出血事象について、リバーロキサバン群とワルファリン群それぞれの発現率は、頭蓋内出血が 5 例 (0.8%) / 10 例 (1.6%)、上部消化管出血が 6 例 (0.9%) / 12 例 (1.9%)、下部消化管出血が 1 例 (0.2%) / 3 例 (0.5%) であった (表 1)。

有効性主要評価項目である「脳卒中または全身性塞栓症」の発症リスクは、有効性

を検証するための十分な例数がないが、リバーロキサバン群で 51% の減少が示された (HR 0.49, 95% CI 0.24~1.00, P=0.050)。全脳卒中の発症リスクは 54% (HR 0.46, 95% CI 0.22~0.98, P=0.044)、虚血性脳卒中 (脑梗塞) の発症リスクは 60% 減少した (HR 0.40, 95% CI 0.17~0.96, P=0.040, 図 1)。

実臨床での安全性・有効性を 市販後調査で検証

現在、実臨床におけるリバーロキサバンの安全性・有効性を検証するため、1 万例を対象とした市販後調査が進行中である。リバーロキサバン投与開始から 2 年間を標準観察期間とし、6 カ月、1 年、2 年時点の評価時期を設けて、最長 5 年間の予後調査が計画されている。

2012 年 4 月~13 年 12 月に登録された 10,038 例の患者背景は図 2 の通りで、75 歳以上が 48.9%、腎機能低下例 (CLcr 15~49mL/分) が 23.3% であった。CHADS₂ スコア 0~1 点の患者は 36.2% を占めており、大学病院や中核病院を中心とした登録研究で

● 表 1 J-ROCKET AF：重大な出血事象の内訳 (出血部位別)

出血部位	発現例数 (発現率)	
	リバーロキサバン (N=639)	ワルファリン (N=639)
上部消化管	6 (0.9%)	12 (1.9%)
頭蓋内	5 (0.8%)	10 (1.6%)
関節内	4 (0.6%)	1 (0.2%)
眼内 / 網膜	3 (0.5%)	2 (0.3%)
鼻出血	2 (0.3%)	2 (0.3%)
下部消化管	1 (0.2%)	3 (0.5%)
血腫	1 (0.2%)	2 (0.3%)
筋肉内	1 (0.2%)	0 (0.0%)
血尿	1 (0.2%)	0 (0.0%)
直腸	1 (0.2%)	0 (0.0%)
皮膚	1 (0.2%)	0 (0.0%)
その他	0 (0.0%)	1 (0.2%)

安全性解析対象集団 / 治験薬投与下

(イグザレルト錠申請時評価資料)

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および ROCKET AF 結果の外挿可能性の評価。なお、十分な検出力を有さないが、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

あるJ-RHYTHM registry(Atarashi H, et al. *Circ J* 2011; 75: 1328-1333)における割合よりも少なく、一般開業医を含めた実臨床での登録研究であるFushimi AF registry(Akao M, et al. *J Cardiol* 2013; 61: 260-266)の割合と同程度であった。

CHADS₂スコアの各危険因子を有する割合は、高血圧症が68.8%と最も多く、75歳以上48.9%，うっ血性心不全23.2%，脳卒中/TIAの既往23.0%，糖尿病21.2%であった。

CLcrに基づく適正用量での使用が課題

今回、2013年6月末時点で6カ月間の観察期間が完了した1,035例の中間集計結果が報告された。

安全性解析対象症例1,035例における副作用発現率は4.9%(51例)で

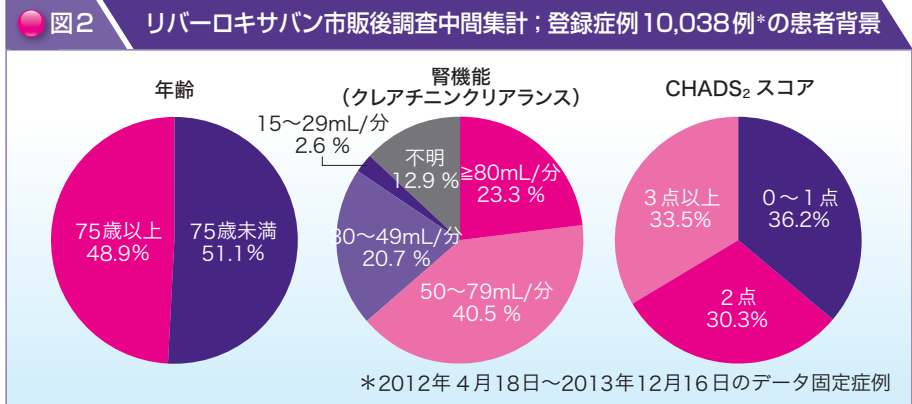
あった。出血性副作用発現率は3.5%(36例)で、そのうち重大な出血事象発現が0.5%(5例)に認められた。また、因果関係の否定できない死亡が2例見られた。患者背景別の出血性副作用(重大な出血+臨床的に問題となる出血)の発現状況は表2の通りであった。

有効性解析対象症例1,034例における有効性イベントの発症率は0.6%(6例)であり、その内訳は虚血性脳卒中0.3%(3例)、出血性脳卒中0.2%(2例)、全身性塞栓症0%(0例)、心筋梗塞0.1%(1例)であった。

CLcr測定例922例のうち投与量として10mgを選択した症例は496例であったが、本来であれば15mgを投与すべきCLcr 50mL/分以上の症例が50.8%含まれていた。その理由は、腎障害を有する、出血リスクが高い、高齢、低体重などであった(図3)。

今回の中間集計結果より、リバーロキサバンはCHADS₂スコア0～1点の患者を含む幅広い症例に用いられていると考えられる。また、CLcr

に基づき適正に投与量が設定されていないことは今後の課題として挙げられる。

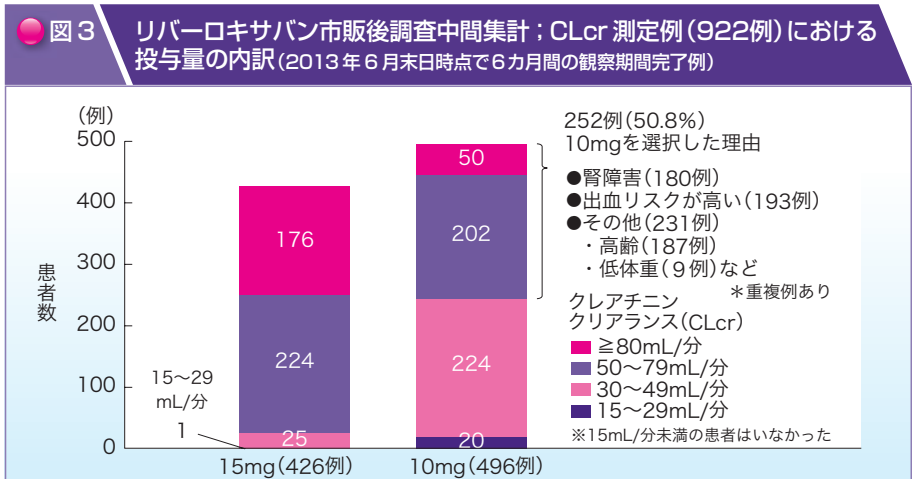


(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014, Sep 20 Epub ahead of print より作図)

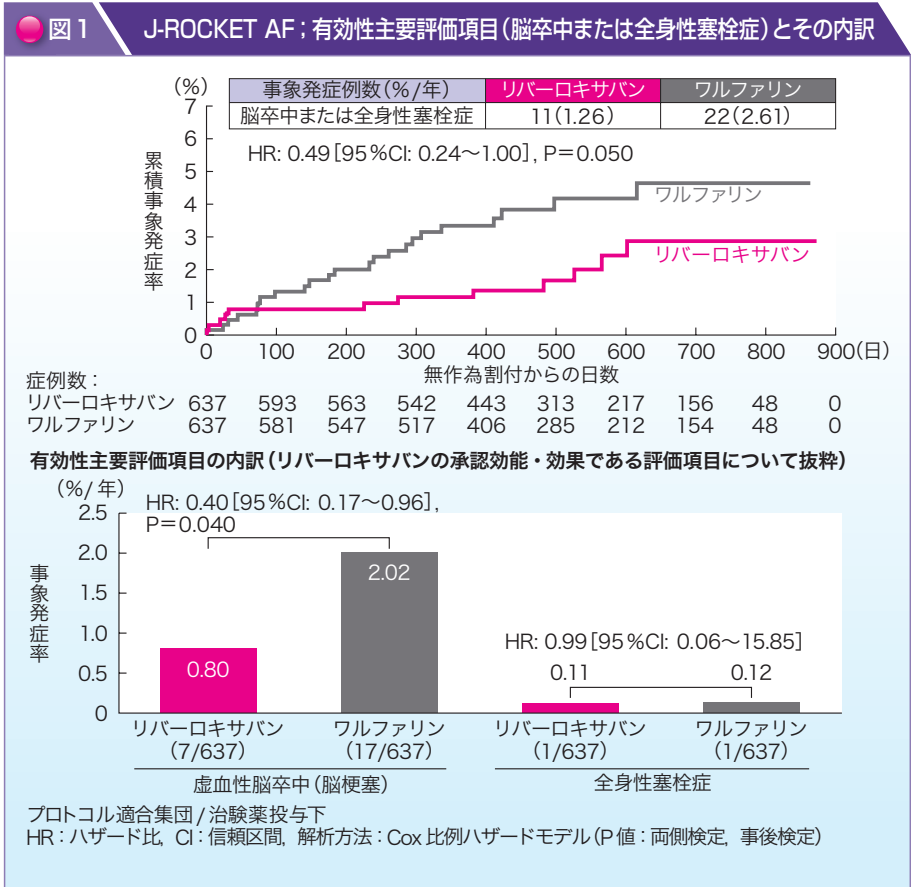
表2 リバーロキサバン市販後調査中間集計；安全性解析対象症例1,035例における患者背景別の出血性副作用発現状況(2013年6月末日時点で6カ月間の観察期間完了例)

		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 ₂ 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)

(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014, Sep 20 Epub ahead of print より抜粋)



(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014, Sep 20 Epub ahead of print)



(イグザレルト錠申請時評価資料より作図)

DISCUSSION

リバーロキサバンの特性は実臨床でどう生かされているのか

一次予防と二次予防のいずれにも幅広く使われるリバーロキサバン

金古 引き続き、実臨床でのリバーロキサバンの使用状況について先生方からお話を伺います。

前田 当院の2014年1～3月におけるリバーロキサバン処方例は138例で、このうち70歳以上は91例(65.9%)でした。リバーロキサバンは、脳神経外科、神経内科では二次予防例、循環器内科では一次予防例に処方されていました。

豊田 私も2013年12月～14年5月の6カ月間における心臓・血管内科お

よび循環器・腎臓内科外来での処方件数を調べました。リバーロキサバンの処方件数はNOAC全体の54%を占めました。そのうち104例のCHADS₂スコアを調べたところ、0点が11%，1点が48%，2点が24%，3点が13%でした。一次予防例ではCHADS₂スコア0～1点の割合が多い状況です。清水 当院の2014年4～6月のNOAC処方数を見ると、リバーロキサバンは35%に処方されていました。当院の脳卒中患者は350～400例/年で推移しており、このうち脳梗塞が66%を占めています。脳梗塞例を病型別に分類すると、ラクナ梗塞が35%，アテローム血栓性脳梗塞が25%，心原性脳塞栓症が27%，その他が13%

でした。ラクナ梗塞が減少傾向にある一方で、心原性脳塞栓症が2012年まで年々増加傾向にありました。しかし、NOACの処方数が増えるに伴い、2013年には減少に転じており、今後、心原性脳塞栓症が減っていくのではと期待しています。

岡部 当院におけるこの3年間の抗凝固薬の処方状況を見ると、一次予防、二次予防のいずれもNOACの処方が増えており、中でもリバーロキサバンの処方が増加しています。

当院には500例/年の脳梗塞入院患者がおり、心原性脳塞栓症の割合は約2割です。退院時のmodified Rankin Scale(mRS)を見ると、非心原性脳梗塞例ではmRS 5～6の割合

が5%であるのに対し、心原性脳塞栓症例では26%と、他の病型よりも転帰不良です。したがって、心原性脳塞栓症は何よりも一次予防が重要です。そのためには、AFを積極的に見つけてNOACによる一次予防治療に導く必要があると考えています。

日本人用量で日本独自のワルファリンを比較対照として検証された有効性と安全性

金古 先生方の施設ではリバーロキサバンの処方が増えているとのことでした。それでは次に、リバーロキサバンの特性と実臨床での役割について、J-ROCKET AFに関する見解

をお聞かせいただけますか。

豊田 安全性において、抗凝固療法中に懸念される頭蓋内出血や消化管出血の発現がリバーロキサバン群で少なかった点が特徴的だと思います。有効性については統計的に十分な例数がないものの、虚血性脳卒中の発症を抑制する傾向が見られました。リバーロキサバンは当院でも一次予防、二次予防のいずれにも広く用いています。

岡部 頭蓋内出血が少ないことについては、NOACのメリットだと考えます。PT-INRをコントロールしづらい症例に対しては、リバーロキサバンのようなNOACに切り替える方がよいと思いますし、凝固能のモニタリングが不要であることも使いやすい点です。

富田 高齢化によりAF患者が急増しており、専門医だけでなく、一般開業医の先生方にも広く抗凝固療法を担っていただかなければなりません。そうした中、リバーロキサバンは日本人用量設定に加え、日本のガイドラインに準じたワルファリンを対照にエビデンスを確立していることに意義があります。また、J-ROCKET AFでは対象とされなかったCHADS₂スコア0～1点の患者に関しても、現在進行中の市販後調査によって安全性と有効性が確認されつつあります。CHADS₂スコア0～1点の中には、一次予防の対象患者が多く含まれると考えられるので、今後さらに脳卒中の発症の低減に寄与するものと思われます。

清水 私は日ごろから二次予防患者の診療を担っていますが、J-ROCKET AFの対象患者の6割が脳卒中既往例であることに関心を抱いています。一次予防患者だけでなく、二次予防患者における有効性と安全性がJ-ROCKET AFで示されている点が心強いです。当院では地域連携パスを運用していますが、その中にもリバーロキサバンを用いています。

1日1回という
服薬方法がもたらす
リバーロキサバンの利便性

金古 それでは次に、服薬アドヒアランスの観点からお話ししていただきたいと思います。

前田 NOACは効果の立ち上がり

早く、消失も速やかな点が特徴ですが、一方で飲み忘れを防ぐことが重要となります。そのためには、患者の希望や利便性を考慮することが大切だと思います。

抗凝固療法中のAF患者を対象に、服薬方法の嗜好性を検討した江藤先生のアンケート結果によると、多くの患者が1日1回1錠の服薬方法が好ましいと回答しています。そのニーズに合致するリバーロキサバンの服用状況は「毎日服用」が93%と、高いアドヒアランスが示されています。

服薬方法の利便性に加えて、患者自身が抗凝固療法の必要性を認識していることも重要なポイントです。AF患者の病態と治療薬に関する認識度が服薬アドヒアランスに及ぼす影響を検討した坂東先生らのアンケートによると、NOAC服用患者において病態および治療薬に関する認識率が高い傾向が認められました。リバーロキサバンの完全服用率は89.9%と最も高く、残薬率も10%以下とのことでした(図4)。

清水 高齢患者が増える中で認知症の合併が問題となっています。認知機能の低下によって服薬を自己管理できず怠薬に陥る患者が多いのです。介護者に服薬管理をお願いする際にも、服薬回数が少ない方が負担を軽減でき、アドヒアランス向上につながります。

さらに、リバーロキサバンの服薬回数が1日1回である点は、患者だけでなく医師にとっても利便性が高いと考えています。例えば、抗凝固療法中の患者の手術時などの対応に苦慮する医師も多かったのですが、リバーロキサバン服用患者の手術時には、術当日のみ休薬し、術翌日に服用を再開するだけで済むようになりました。対応が簡便になっただけでなく、入院日数の短縮にもつながります。

豊田 私は地域医療連携センターで「顔の見える連携」に取り組んでいますが、病診連携においてもメリットがあります。紹介・逆紹介で開業医の先生に説明する際にも、抗凝固療法の必要性和アドヒアランスの重要性を詳しく説明していますが、1日1回のリバーロキサバンは、病診連携における服薬アドヒアランスの維持・向上の観点でも適しています。

富田 リバーロキサバンは併用薬剤や食事による影響がない点でもメリットが大きいですね。

抗凝固薬のアドヒアランスを維持するためには、抗凝固療法中には鼻出血や歯肉出血といった軽微な出血を来しやすいことと、もし軽微な出血が見られた場合でも、自己判断で服薬を中止しないよう、あらかじめ患者や家族に伝えておくことも重要です。

リバーロキサバン処方の際には
体重に基づくCLcr測定が必須

金古 それではリバーロキサバン使用時の注意点についてコメントを頂けますか。

清水 リバーロキサバンの使用に当たっては、血清クレアチニン値と体重、年齢からCLcrを算出して用量を選択することが重要です。昨年、われわれの診療圏である上伊那・木曾地域の110の医療機関を対象に、CLcr測定状況に関する調査を行いました。その結果、NOAC投与の際に体重は7割、血清クレアチニン値は9割の医師が測定していると回答したものの、CLcrを算出していると回答した医師は半数に満たないのが実情でした。中には、推算糸球体濾過量(eGFR)とCLcrを混同している医師も見受けられるようです。CLcr算出が必須であることの周知徹底が大切だと思います。

AF治療の課題と
リバーロキサバンへの期待

金古 今後のAF治療の課題についてはいかがでしょうか。

岡部 生活習慣病を基盤として加齢とともにAF患者が増加し、それによって、脳梗塞の中でも最も重篤な病型である心原性脳塞栓症患者が年々増えています。その発症を予防するためには、AFを速やかに見つけて抗凝固療法を開始することに尽きると考えています。

そこで当院では、無症候性AF患者を積極的にスクリーニングする『Find AF project』を推進しています。外来に不規則脈波検知機能付き血圧計を導入するとともに、より簡便かつ高精度で検知可能な脈波解析専用アプリの開発と臨床応用も進めています。実際に、この取り組みを開始してから、当院受診患者の心原性脳塞栓症による搬送入院が減少しています。

金古 速やかに抗凝固療法を開始する上で、NOACの登場はどのような意義があるのでしょうか。

前田 NOACの登場で、非専門医や開業医でも継続してフォローすることが容易になりました。高齢者、特に腎機能低下例に注意しながら適正使用を心がけていくことが重要です。服用

回数が1日1回であるリバーロキサバンは、患者のアドヒアランス維持に有効だと思います。とはいえ、一次予防患者は脳梗塞を経験したことがないため、発症した場合の深刻さを想像するのは難しいものです。したがって、服薬継続の重要性をしっかりと伝えることも大切ではないでしょうか。

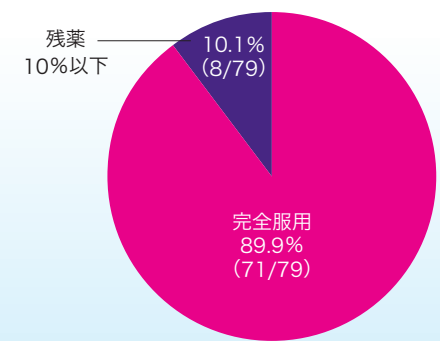
豊田 私は日ごろ、心臓の超音波検査を担当していますが、経食道心エコーは左房内血栓を感度100%、特異度99%、陽性予測値86%で診断することが可能です。CHADS₂スコアと経食道心エコーにおける左心耳のもやもやエコー、sludge、血栓の関係を調べた報告によると、CHADS₂スコア0点では血栓は見られませんが、もやもやエコーは24%の患者に見られ、さらにスコアが上がるに伴い、もやもやエコーや血栓が検出される患者の割合が高まるとしています。したがって、CHADS₂スコア0～1点から積極的にNOACの投与を検討すべきであると考えられます。そうした観点からも、今後、CHADS₂スコア0～1点の患者に対するリバーロキサバンのエビデンスが確立されていくことを期待しています。

また、副作用や合併症を防ぐためには血圧管理が非常に重要です。血圧を管理して頭蓋内出血を増加させないこともわれわれの役目であると思っています。

富田 われわれがAFの啓発に努めるとともに、抗凝固療法の適正な使用を一般の開業の先生方に広めていくことも非常に重要です。その中で、日本人向けの用量設定で、日本のガイドラインに準じたワルファリンコントロールを対照としてエビデンスが得られたリバーロキサバンに期待を寄せています。リバーロキサバンは効果の立ち上がりが早く消失が速やかであるという特性からも、きちんと服薬を続けることがとても重要です。患者のアドヒアランスをサポートする上でも、病院、診療所、薬局の連携と情報共有がますます必要な時代になっていると思います。

金古 本日は多岐にわたってAFに対する新たな抗凝固療法、特にリバーロキサバンについて議論していただきました。1人のAF患者がひとたび脳梗塞を発症すると、その予後に対する懸念はもちろんですが、経済的にも大きな負担となります。そうした意味でも、心原性脳塞栓症を未然に予防することが大変重要です。今回、先生方のお話を伺う中で、リバーロキサバンの利点は、日本人向けの用量設定による日本人での有効性と安全性が検証されている点、そしてアドヒアランスが良好である点だと感じました。今後、市販後調査などの結果が得られ、AF治療がさらにより良いものになることを期待します。ありがとうございました。

図4 AF患者におけるリバーロキサバンの完全服用率



対象と方法：
不整脈科および循環器科の外来を受診し、リバーロキサバンが投与されているAF患者のうち、2012年1月4日から2013年7月31日の間で、病態や治療についての認識および服薬状況の聞き取り調査が可能であった79例

(坂東重信ほか：Proq Med 2013；33：2691-2696)

本特別企画はバイエル薬品株式会社の提供です