

＜シンポジウム 16—3＞心房細動患者の抗凝固療法—新時代への対応—

トロンビン阻害薬への期待と問題点

内山真一郎

(臨床神経 2011;51:1004-1006)

Key words : 直接トロンビン阻害薬, 心房細動, 脳卒中予防, ワルファリン, 大規模臨床試験

はじめに

これまで非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者の脳卒中予防に 60 年以上の間, 唯一の経口抗凝固薬としてもちいられてきたワルファリンはビタミン K 依存性の凝固因子の合成を抑制することによりトロンビンの生成を抑制する間接的トロンビン阻害薬であり, その代謝が遺伝子の制御下にあり, 食事や薬剤の影響を受けやすく, 治療域が狭いため, ビタミン K 摂取制限, 他剤との相互作用のチェック, 時間と経費を要する血液凝固モニターが必要となり, 脳出血のリスクも懸念されることから過小使用の傾向にあった。これに対して, 経口の新規抗凝固薬であるダビガトランは直接的トロンビン阻害薬であり, トロンビン分子に直接結合して, その作用を阻害する分子標的薬であることから, 用量反応性にすぐれ, 抗凝固活性の個人差が少なく, ビタミン K 摂取の影響がなく, 薬物相互作用がほとんどなく, 血液凝固モニターを必要としないことからワルファリンに代わりうる経口抗凝固薬として待望されていた。

1. ダビガトランの大規模臨床試験 (RE-LY)

日本人 326 例をふくむ 18,113 例の NVAF 患者において 2 用量のダビガトランとワルファリンの有効性と安全性を比較する大規模臨床試験 RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) がおこなわれた。RE-LY 試験の対象患者は, 少なくとも一つの危険因子 (脳卒中, TIA または全身塞栓症の既往, 左室機能不全, 75 歳以上, 高血圧・冠動脈疾患・糖尿病のいずれかを有する 65 歳以上) を有する非弁膜症性心房細動 (NVAF) 症例であり, これらの症例を 3 群に無作為割り付けし, 二重盲検下でダビガトラン 110mg 1 日 2 回またはダビガトラン 150mg 1 日 2 回を投与するか, 非盲検下でワルファリン (INR の目標値 2.0~3.0, 日本人のみ INR 2.0~2.6) を投与し, 1~3 年間 (平均 2 年間) 追跡調査した¹⁾。

本研究の目的はワルファリンに対するダビガトランの非劣性を証明することであったが, 結果はいずれの用量のダビガトランも非劣性が証明されたのみならず, 高用量の有効性と

低用量の安全性はワルファリンを有意に上回っていた。すなわち, 脳卒中または全身塞栓症はワルファリン投与群よりダビガトラン 150mg 2 回投与群で有意に少なく, ダビガトラン 110mg 2 回投与群ではワルファリン投与群と同等であった (Fig. 1)²⁾。大出血はダビガトラン 110mg 2 回投与群でワルファリン投与群より有意に少なく, ダビガトラン 150mg 2 回投与群ではワルファリン投与群と同様であった。また, 出血性脳卒中はいずれの用量のダビガトラン投与群もワルファリン投与群より有意に少なかった (Fig. 2)²⁾。すなわち, 本試験成績により, 高用量のダビガトランがワルファリンを上回るはじめての薬剤であることが証明され, 低用量の非劣性も証明されたとともに, 抗凝固療法でもっとも懸念される出血性脳卒中はいずれの用量のダビガトランもワルファリンよりはるかに少ないことが同時に証明されたことから, 2010 年 10 月, 米国食品医薬品局 (FDA) は 150mg のダビガトランを承認し, 続いてカナダでは 110mg と 150mg の両用量が承認された。日本では 2011 年 1 月に承認され, 3 月より使用可能となった。

2. RE-LY のサブ解析

その後発表された RE-LY における脳卒中・TIA 既往症例のサブ解析結果によれば, 抗凝固療法による脳出血のリスクが高い脳卒中・TIA 既往症例では, 脳卒中・TIA 無既往症例と同様に, 出血性脳卒中の発症率がダビガトラン投与群でワルファリン投与群よりはるかに低かった³⁾。

年齢別出血リスクのサブ解析もおこなわれたが, 頭蓋内出血は 75 歳未満でも 75 歳以上でもダビガトランでワルファリンより少なかった⁴⁾。これに対して, 頭蓋外出血は 75 歳未満ではダビガトランでワルファリンより少なかったが, 75 歳以上では低用量のダビガトランでワルファリンと同等であり, 高用量のダビガトランでワルファリンより多い傾向があった⁴⁾。

INR のコントロールの指標である TTR (Time in Therapeutic Range) (INR が治療域にある割合) 別のサブ解析によれば, ダビガトランは施設での TTR にかかわらず, 一貫して同様な成績が示された⁵⁾。

少数例ながら, 日本人のみのサブ解析もおこなわれたが, ダ

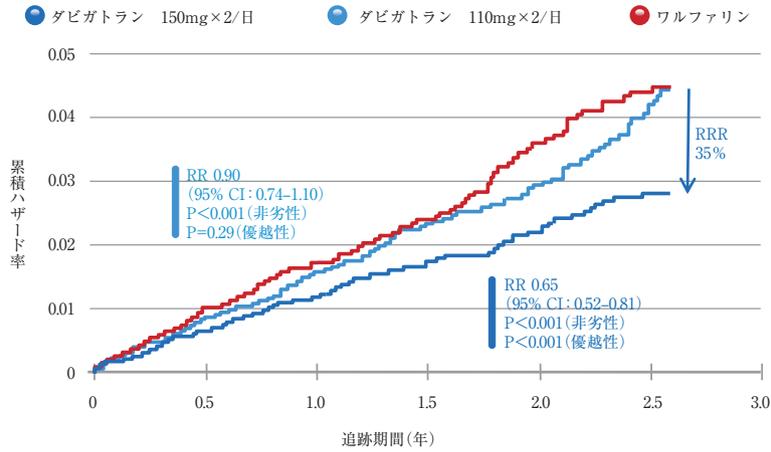


Fig. 1 RE-LY における主要評価項目の成績。
—脳卒中または全身性塞栓症のハザード率—
(文献2より引用・改変)

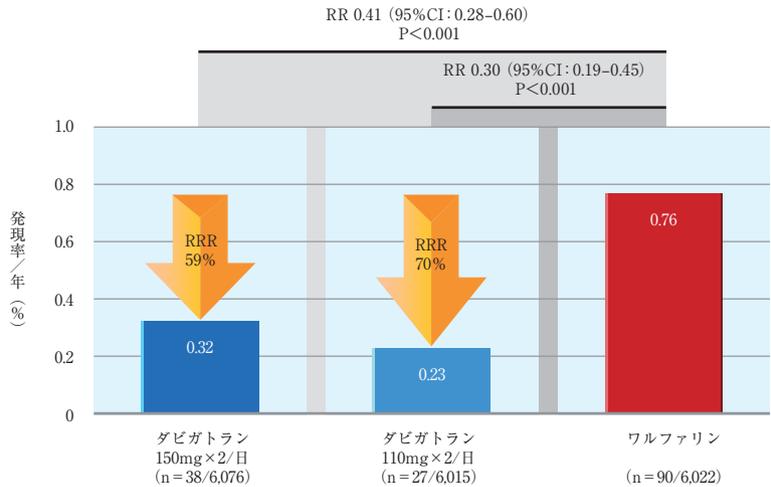


Fig. 2 RE-LY における頭蓋内出血の発現率。
(文献2より引用・改変)

ビガトランのワルファリンに対する有効性と安全性はグローバルの成績と同様であった⁶⁾。

蓋外出血(とくに消化管出血)のリスクは同等であり、腎機能低下例や高齢者では用量をふくめて慎重な対応が求められる。

3. 今後の課題

ダビガトランの今後の課題としては、ワルファリンからの切りかえ時の注意、可逆的な抗凝固薬ゆへの服薬順守の徹底、必要時の鋭敏な血液凝固モニター法、出血時の対処法の確立、手術や生検時のガイドライン、薬価に関連した医療経済のエビデンスなどが挙げられる。

市販後の調査では、禁忌とされている透析患者に使用して頭蓋外出血を生じて死亡した例が散見されるようになり、一般医家による安易な使用の危険性が危惧され、厚生労働省も警告文書を発令して注意をうながしている。ダビガトランはワルファリンにくらべて頭蓋内出血のリスクは少ないが、頭

文 献

- 1) Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805-810.
- 2) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- 3) Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a sub-

- group analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurology* 2010; 9:1140-1142.
- 4) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
- 5) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983.
- 6) Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011; Epub 2011 Mar 19.

Abstract

Expectation to and problems of thrombin inhibitor

Shinichiro Uchiyama

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

Dabigatran is a direct thrombin inhibitor, does not require blood coagulation monitoring and limitation of vitamin K intake as well as very few drug interactions, and thus expected to be an oral anticoagulant alternative to warfarin. Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) was conducted to determine non-inferiority of dabigatran against warfarin as an international multicenter-cooperative randomized trial in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). The results showed not only non-inferiority of dabigatran but also superiority of high-dose dabigatran in efficacy and of low-dose dabigatran in safety. In a sub-analysis of RE-LY in NVAF patients with history of stroke or TIA, who are at high risk of intracranial hemorrhage with anticoagulants, hemorrhagic stroke was much less frequent in patients on either dose of dabigatran than in those on warfarin. In a sub-analysis of RE-LY in Japanese patients with NVAF, the results showed a consistency of the efficacy and safety profiles of dabigatran with the results of the global RE-LY trial. Use of dabigatran should be contraindicated in NVAF patients with renal insufficiency because some cases with fatal bleeding have been reported in a post marketing survey.

(*Clin Neurol* 2011;51:1004-1006)

Key words: Direct thrombin inhibitor, atrial fibrillation, stroke prevention, warfarin, large clinical trial
