

＜シンポジウム 16—4＞心房細動患者の抗凝固療法—新時代への対応—

Xa 因子阻害薬 最新のエビデンス

長尾 毅彦

(臨床神経 2011;51:1007-1010)

Key words : 抗凝固療法, Xa阻害薬, ワルファリン, 心房細動, 脳梗塞

はじめに

半世紀にもおよぶ抗凝固療法の歴史のなかでワルファリンの果たした役割は非常に大きい。血栓症治療薬として心房細動症例の血栓症発症を実に1/3にまで抑制できる効果は他の抗血栓薬の遠くおよばない効力である。それでもなお、ワルファリンはその管理の困難さから十分に日常臨床に浸透しなかった。

今世紀に入り、ワルファリンに代わる新規抗凝固薬の開発が本格化し、あらたに分子標的薬として凝固系路の最終段階の凝固因子を阻害する薬剤がつぎつぎに開発された。すなわち活性化第Ⅱ因子であるトロンビン阻害薬とその前段階にあたる活性化第Ⅹ因子(Xa)阻害薬である。

本シンポジウムでは2011年春の段階での最新情報を総括した。

トロンビンとXa

同じ凝固経路の最終段階、連続するカスケードの前後に位置しながら、この2つの因子はかなり動態を異にする。

Xaは活性化第Ⅴ因子と結合してプロトロンビナーゼ複合体を形成し、専らプロトロンビンをトロンビンに変換する役割を担っているが、そこから形成されたトロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに変換する主作用にとどまらず、血小板表面に存在するトロンビン受容体と結合し、血小板活性化を惹起したり、炎症反応や血管新生を増幅したりと非常に多岐にわたる作用を示す。

この2つの連続するがことなる凝固因子の阻害作用点の違いが臨床効果に影響するか否かは非常に興味のあるところである。

Xa 阻害薬の開発状況

新規抗凝固薬の開発は、トロンビン阻害薬がやや先行し、最初に開発が進められたキシメラガトランが良好な血栓症予防

効果をおさめた¹⁾ものの、肝毒性の問題で開発中止になった後、前項で詳述されているダビガトランが開発²⁾³⁾、すでに世界中で臨床にもちいられている。しかしその後の新たなトロンビン阻害薬の開発は進んでいない。

Xa 因子阻害薬の開発はトロンビン阻害薬よりやや遅れていたが、薬剤は非常に数多く前期臨床試験まで進んでいた。しかしながら後発のものは、薬効そのものではなく、開発メーカーの戦略的事情から、本年になっていくつかの薬剤が開発中止となったことが発表されている。

現時点で後期臨床試験に進んでいる Xa 阻害薬は4種である。うち2種は深部静脈血栓症予防ですでに認可されているが、心房細動の血栓症予防の領域では申請済みのものはあるものの、まだ認可された薬剤はない。

Xa 阻害薬の心房細動症例の血栓症予防に関する後期臨床試験は、すべての開発薬ではほぼ同じプロトコールで進められている。すなわち標準治療として、PT-INR=2.0~3.0(わが国が参加している試験では日本人のみ2.0~2.6)を目標治療域としたワルファリンによる抗凝固療法との非劣性試験の形式である。ダビガトランの開発時には薬剤の振り分けは無作為化されたが、ワルファリン治療割り付け群は公表して用量調整をおこない、イベント評価については治療内容を知らされていない医師がおこなう、いわゆるブローベ法で試験がおこなわれたが、それ以降はワルファリン群かどうかとも盲検化するダブルダミー方式が主流となった。この方法では、新薬割り付け群であっても、採血後にダミーのINR値が担当医に提示され、プラセボのワルファリンの用量調整を求められることになる。実施にあたっては非常に煩雑な試験形式であることは否めない。

以下、各薬剤の開発状況について説明する。

リバロキサバン (rivaroxaban)

Xa 阻害薬でもっとも臨床開発が進んでいるのは独バイエル社のリバロキサバンである。深部静脈血栓症予防としてはすでに欧州で認可されたが、心房細動症例に対する第Ⅲ相臨床試験であるROCKET-AF試験の結果も2010年に発表、

Table 1 現在開発中の経口 Xa 阻害薬の特徴 (心房細動症例の血栓症予防領域).

薬剤名	ダビガトラン	リバロキサパン	アピキサパン	エドキサパン	ダレキサパン
阻害部位	トロンピン	Xa	Xa	Xa	Xa
プロドラッグ	Yes	No	No	No	No
腎排泄率	80%	33%	20%	35%	ほとんどなし
半減期	14 ~ 17 時間	8 ~ 11 時間	12 時間	5 ~ 11 時間	19 時間
生体利用率	6.5%	>80%	50%	>50%	未公表
CYP 代謝関連	なし	3A4/2J2	3A4	3A4	3A4
P 糖蛋白競合	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
PPI の影響	Yes	No	No	No	No
開発剤型	カプセル	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
臨床試験	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48	OPAL-3
進捗状況	終了 論文文化 上市	終了 論文文化	第 III 相試験 終了 今夏学会発表	2012 年前半 第 III 相試験 終了予定	第 II 相終了 第 III 相計画
投与回数	2 回	1 回	2 回	1 回	1 回
対照薬	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin	Warfarin
投与量	220mg 300mg	20mg 15mg*	5mg 10mg	30mg 60mg	投与量未定
試験方法	PROBE	ダブルダミー	ダブルダミー	ダブルダミー	ダブルダミー
症例数	18,113	14,269	18,295	21,107	試験開始前
日本人症例数	326	1,280*	約 300	約 1,000	試験開始前

* : J-ROCKET AF でのデータ

本年論文化された⁴⁾。わが国では投与量を 3/4 に減量した、J-ROCKET-AF 試験が千人規模で平行して実施され、こちらも本年発表されている⁵⁾。

ROCKET-AF 試験のもっとも重要な点は、他試験よりも平均の CHADS2 スコアで 1.4 点も高い、非常に高リスクの心房細動症例を選択していることと、半日以下の半減期 (5~9 時間) にもかかわらず、あえて 1 日 1 回の内服回数を設定したことである。

結果として、高リスク群を対象としたためか、対照となるワルファリン群のコントロールの甘さなどが問題となったが、予め設定した解析方法によって一次エンドポイントでの通常のワルファリン治療群との非劣性が証明され、J-ROCKET-AF 試験でも、同等の安全性が示されている。

アピキサパン (apixaban)

アピキサパンはブリistol・マイヤーズ・スクイブ社とファイザー社が共同開発している Xa 阻害薬である。この薬剤も半日程度の半減期であるが、1 日 2 回投与でプロトコルが設定されている。他の Xa 阻害薬とはことなり、本試験と平行してワルファリン非適格者でのアスピリンとの比較試験である AVERROES 試験が実施され、当然の帰結ではあるが、試験早期からアピキサパンの圧倒的な有効性がみとめられ、試験途中で終了となっている⁶⁾。この試験では、アピキサパンでの出血合併症率の低さも注目された。続いて、通常のワルファリン治療との非劣性証明試験である ARISTOTLE 試験⁷⁾が本年初頭に終了した。詳細は今夏の欧州心臓病学会で発表の予定であるが、その発表に先立って非常に良好な試験結

果であったことがプレス発表されている。

エドキサパン (edoxaban)

エドキサパンは第一三共が開発を進めている国産の Xa 阻害薬である。リバロキサパンと同様に、約半日の半減期にもかかわらず 1 日 1 回の投与回数設定がなされている ENGAGE AF-TIMI 48 試験と呼ばれる世界規模での第 III 相試験⁸⁾は現在最終段階に入っており、来年早々に完了する予定である。この試験にも約千人の日本人症例が参加しており、日本人での新たなエビデンスの構築にも期待したい。アジア人のみを対象とした第 II 相試験の結果⁹⁾では少数ながらワルファリン治療よりも出血合併症が少ないことが報告されている。ただし低体重者では用量が高い群で出血が増加する可能性もあわせて指摘された。

ダレキサパン (darexaban)

エドキサパンとともに、アステラス製薬が開発中の国産の Xa 阻害薬である。現在第 II 相試験である OPAL-2 試験が公表された¹⁰⁾時点であり、今後世界的規模での第 III 相試験が計画されている。他の Xa 阻害薬と比較して長い約 19 時間の半減期を持ち、腎排泄性がほとんどないなどの特徴を有しており、どのようなプロトコルで実施されるかが注視されている。

Table 1 に現在開発されている経口の Xa 阻害薬の特徴をまとめた。基本的な特性は大同小異であり、実際の臨床試験で

の結果の差異をどのように解釈するかが大きな問題になると筆者は考えている。とくに対象とした症例のリスクの高低、投与回数、対照となるワルファリン群のコントロール状況、統計解析方法などによる影響を吟味することがきわめて重要と思われる。

投与回数については、そもそもこれら新規抗凝固薬はワルファリンとはことなり、半減期に準拠した1日2回投与であっても、血中濃度、凝固抑制状態の変動がいちじるしい。そのためモニタリングに非常に不向きな薬剤であるともいえるが、血中濃度のピーク値とトラフ値が有効性、安全性とどのように関連するのかについても慎重な評価が必要である。

なお本稿では詳述しないが、前述した経口抗凝固薬以外にも、静脈内投与や皮下投与する新しい抗凝固薬も数種類開発されているが、残念ながら心房細動症例の血栓症予防領域での開発は捗っていない。

おわりに

ワルファリンに代わる新規抗凝固薬として注目されているXa 阻害薬の最新の情報を概説した。ここ数年で数種の薬剤が上市されることが予想され、脳卒中専門医、循環器専門医はそれぞれの特性を理解して使用することが求められている。

文 献

- 1) Diener HC. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPOR-TIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:279-293.
- 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) 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;75:800-805.

- 4) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- 5) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. J-ROCKET AF: The safety and efficacy of rivaroxaban for prevention of stroke in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. 23rd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Kyoto, Japan: 2011.
- 6) Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- 7) Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331-339.
- 8) Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.
- 9) Chung N, Jeon HK, Lien LM, et al. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2011;105:535-544.
- 10) Lip GY, Halperin JL, Petersen P, et al. Safety and tolerability of the oral factor Xa inhibitor, YM150 versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a dose confirmation study (OPAL-2). 23rd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Kyoto, Japan: 2011.

Abstract

Current status and future of anti-Xa inhibitors

Takehiko Nagao, M.D.

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

Anticoagulant therapy, known as warfarin, has been underused despite its marked benefit from embolic prevention. The intricate maintenance has made physicians constrained the use of warfarin for the many decades.

Facing the 21st century, several new anticoagulants which inhibit single coagulant factor, such as activated factor X (Xa) or activated factor II (thrombin), has been developed. We now have selective thrombin inhibitor, dabigatran, already rolled out in clinical practice around the world. Among these drugs, four new Xa inhibitors are in final developing stage. This article reviewed the current status of new Xa inhibitors.

Rivaroxaban leads the other Xa inhibitors in distribution. The phase III clinical study called ROCKET AF study had been completed and recently published. Statistical non-inferiority was clearly established compared to regular warfarin therapy. The Japanese rolled J-ROCKET AF study with 1,000 patients and the usage of reduced dose of rivaroxaban has made a similar outcome and safety end points compared to the initial ROCKET AF study. ARISTOTLE study, a phase III clinical study of apixaban has also been finished this year and will be presented soon. A phase III study of using edoxaban, a Japanese manufactured Xa inhibitor, named ENGAGE AF-TIMI 48 will be completed by next year. Daxaban, another Japan-made Xa inhibitor is in its preparation of phase III trial following favorable results of its late phase II study (OPAL-2).

Having every trial with its favorable outcome, multiple alternatives of Xa inhibitors will be out in practice in no distant future.

In addition, we must be aware to have a deliberate evaluation for each result, even pharmacological profiles of each Xa inhibitors with a 12 hour half-life period shows similarity, the difference in twice-daily dosing with once a day, or the difference in severity of patients' atrial fibrillation risk factor each trial contains might affect the results of phase III trials.

(Clin Neurol 2011;51:1007-1010)

Key words: anticoagulant therapy, anti-Xa inhibitor, warfarin, atrial fibrillation, stroke
