New and New 心房細動の抗凝固療法

Contents

心房細動における抗凝固薬療法 ―「温故知新」を振り返る 4

Chapter 1 リバーロキサバン

1 リバーロキサバンのアバウト 10
2 リバーロキサバンのバイオマーカー 18
3 エビデンスを学ぶ 24
4 注意すべき患者はいるか：サブグループ分析から 33
5 使い方のコツ 39
6 リバーロキサバンが切り開いた世界 42

コラム リバーロキサバンと併用薬 17
大規模臨床試験の読み方を学ぶ 32

Chapter 2 アピキサバン

1 アピキサバンのアバウト 48
2 アピキサバンのバイオマーカー 56
3 エビデンスを学ぶ 60
4 注意すべき患者はいるか：サブグループ分析から 68
5 使い方のコツ 75
6 アピキサバンが切り開いた世界 78

コラム 消化管から分泌される薬剤 55
AVERROES試験 65
ARISTOTLE試験の用量設定 66

Chapter 3 エドキサバン

1 エドキサバンのアバウト 82
2 エドキサバンのバイオマーカー 90
3 エビデンスを学ぶ 94
4 注意すべき患者はいるか：サブグループ分析から 107
5 使い方のコツ 112
6 エドキサバンが切り開いた世界 116

コラム 分布容積 89
エドキサバン低用量群の存在意義は… 105
質の高さを示したENGAGE AF-TIMI 48試験 106

Chapter 4 ワルファリンとNOACを俯瞰する

1 ワルファリンとNOACを俯瞰する 120

Chapter 5 私のNOACに対する考え方

1 個人差をマネジメントするということ（1） 126
2 個人差をマネジメントするということ（2） 130
3 NOAC リスクマーカーとしてのクレアチニンクリアランス：弾を撃つときの環境をどう把握するか？ 136
4 抗凝固薬選択の考え方：弾をどう選ぶか？ 141

コラム 大出血から見たCcr.とNOACの相性 149
弾を撃った後のチェックをどうするか 150

あとがきに代えて 152

● KeyMessage 集 155
● 索引・図表・文献 165

1 リバーロキサバンのアバウト

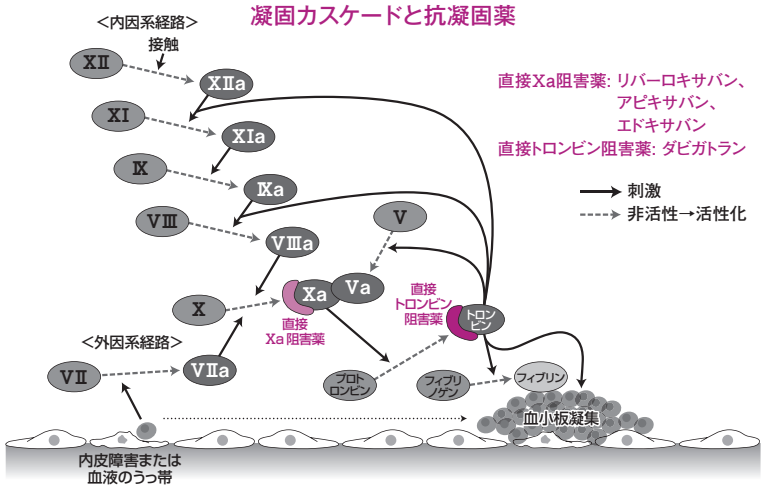
リバーロキサバンは、海外ではリバロキサバンと呼ばれています。日本では他薬の日本名と紛らわしいことから、「リバーロキサバン」と名付けられました。ダビガトランは第1番目のNOACで、抗トロンビン薬です。リバーロキサバンはNOACとしては第2番目ですが、その薬理的作用点がダビガトランと異なります。トロンビンの1つ上流にあるXa因子を抑制する初めての経口抗Xa薬です。

● KeyMessage

リバーロキサバンは、凝固カスケードのなかで
トロンビンの上流にあるXa因子を抑制する。

リバーロキサバンに続くアピキサバン、エドキサバンもこの抗Xa薬に属します。図で示しておきましょう。

凝固カスケードと抗凝固薬



ここでまず、抗トロンビン薬と抗Xa薬の差は何だろうと知りたくなるはずです。基礎的に見ると、抗トロンビン薬と抗Xa薬は大きくその作用が異なることが想定されます。トロンビン・Xaは凝固因子の1つというだけでなく、それぞれが生理活性物質として特有の作用を持っているためです。しかし…どうもこれまでの抗トロンビン薬・抗Xa薬を用いた大規模臨床試験の結果を見てみると、それほど両者の間に決定的な臨床上の差を見いだすことができません。読者も数々の大規模臨床試験の結果を見て、「これが抗トロンビン薬の特徴、これが抗Xa薬の特徴…」と指摘できるところがあるでしょうか。このあたりは、ACE阻害薬とARBの関係に非常に似ていると思います。基礎的科学と臨床の関係が、必ずしも1対1の対応でないことは歴史的にもよくあることです。そこで、私は臨床家として次のように思います。

● KeyMessage

抗Xa薬と抗トロンビン薬は、薬理学的な作用は異なるものの、
臨床的にその差異を気にするほどではない。

薬理学的作用の差をあまり重要視しなくていいならば、新しい知識はほとんど不要だな、と感じるかもしれません。しかし、私はもっと重要な、記憶すべき薬理学的知識があると思っています。数々のNOACを用いた大規模臨床試験の結果を見ると…

● KeyMessage

NOACの臨床効果を決定する最も重要なもの
…それは薬物動態に基づく用量設定だ。
適切な用量設定がなされているかどうかですべてが決まる。

リバーロキサバンに関する章ですが、いきなり本題に入ってしまいました。実は、これこそがNOACを含む抗凝固療法全般に通じるKey Messageだと考えています。そして、各NOACの大規模臨床試験の結果は、少なからず

1 ワルファリンとNOACを俯瞰する

前著ならびに本書では、ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンと、それぞれの薬物についてある意味でマニアックと思われるくらいの細かいところまで踏み込んで記してきました。細部に目が行き過ぎると、ときに全体像が見えにくくなってしまう可能性があります。「木を見て、森を見ず」です。

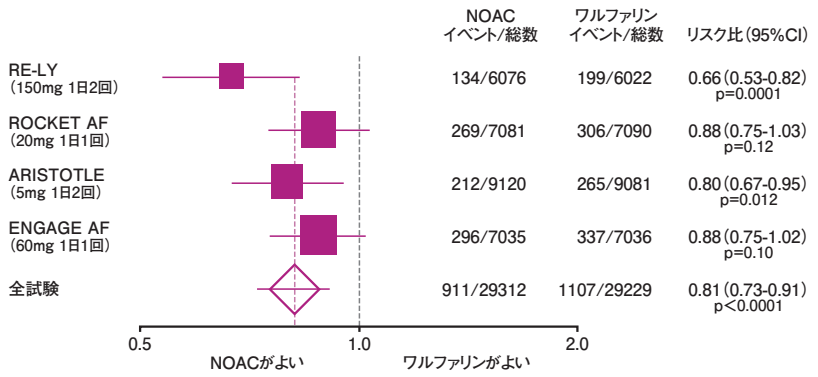
そこで、この章では、もう少し距離をおいて、少し離れた視点からワルファリンとNOACを眺めてみましょう。それぞれのNOACを用いたRE-LY試験、ROCKET AF試験、ARISTOTLE試験、ENGAGE AF試験は、いずれもこれまでにない患者数を含んだ大規模の臨床試験です。すべての試験の登録患者数を合算すると、71,683例にもなります。この患者数は、全体像をより包括的に把握するのに適しているでしょう。そして、これらすべての患者を含んだメタアナリシスが発表されました。このメタアナリシスを見れば、NOACがどういうものであるか、感覚的に理解できると思います。

● KeyMessage

NOACに関する大規模臨床試験をすべて含むと
７万例以上もの患者数になる。

大規模臨床試験のうち、ダビガトランとエドキサバンは2用量が設定されています。そこで、このメタアナリシスではこの2薬剤については標準用量とされた高用量をとりあげ、リバーロキサバン、アピキサバンと合わせて解析することとしています。では、有効性（脳卒中・全身性塞栓症の抑制）を見てみましょう。

NOACの有効性（脳卒中・全身性塞栓症の抑制）



Lancet. 2013 Dec 4. [Epub][40]

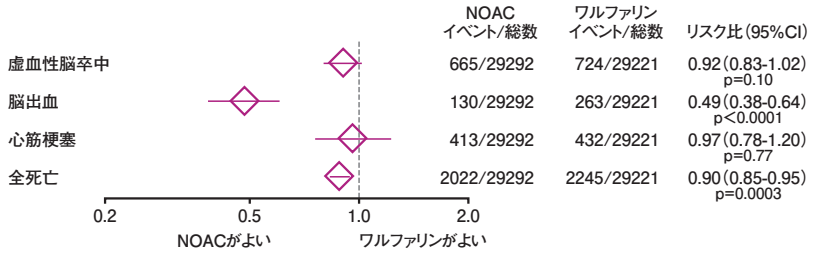
各試験のheterogeneity（統計学的異質性）についてはp=0.13と有意ではなく、NOACはワルファリンに比較して、脳卒中・全身性塞栓症を約20%有意に減少させ、各薬物に関して大きな違いはないということになります。

● KeyMessage

NOACはワルファリンと比較して、
脳卒中・全身性塞栓症を約２０%減少させる。

では、次にその内訳を見てみることにします。NOACの有効性は同等として、すべての薬物に関する結果を結合しています。

NOACの有効性（脳卒中・全身性塞栓症の抑制）：内訳



Lancet. 2013 Dec 4. [Epub][40]より改変