

## 新規経口抗凝固薬の特徴と使い分け

榊原記念病院循環器内科

鈴木 誠

(聞き手 池脇克則)

新規経口抗凝固薬 (NoAC) の特徴と疾患別の使い分けをご教示ください。

<北海道開業医>

**池脇** 鈴木先生、新規経口抗凝固薬 (NoAC) に関して、ワーファリン一辺倒の時代から、今、4種類ですか、新しいNoACが出て、オプションが広がったという意味ではいいのでしょうか、でも、どう使うのかと、悩みを抱えておられる先生がいらっしゃると思います。

まずは、概要、例えばワーファリンに対してこういう特徴があるという意味でのNoACの特徴から教えていただけますか。

**鈴木** 現在、NoACとして使用されるものは、直接トロンビン阻害薬の1種類と、直接に第X因子を阻害する3種類の合計4種類があります。NoACとワーファリンの作用機序に関する最も大きな違いは、ワーファリンがビタミンK依存性凝固因子の合成過程を間接的に阻害するという点に対して、

NoACはどの薬も単一の凝固因子を直接阻害するという点にあります。言い換えますと、すでに生成された血液凝固因子に対して抗凝固作用を有するか否かというところが、NoACとワーファリンの大きな違いになると思います。

実臨床で使用するうえで、ワーファリンと違う点としては、一つは現時点では経口のモニタリングが不要といえますか、それができないということ。もう一つは、ワーファリンが、先ほど言いましたように、ビタミンK依存性凝固因子に対する阻害薬ですから、食事の影響を受けるのに対して、このNoACはその影響が極めて少ないということです。この点に関してNoACはワーファリンと比べて個人的な生活習慣の影響が少ないという特徴があります。

**池脇** 確かに、ワーファリンの場合

は体格が大きいから単純に用量が増えるというわけでもなく、そういう意味では逆に目に見えないところで非常に個人差が大きいような印象があります。NoACはその点いかがでしょうか。

**鈴木** 具体的にNoACは、体重や腎機能、年齢に合わせて、その服用の量を調整することがあります。しかし、それ以外の個人固有での効果の差は少ないと思われます。

**池脇** ワーファリンの場合は、のみ始めて効いてくるまでに数日はかかるけれども、NoACの場合は比較的すぐに効くと考えてよろしいですか。

**鈴木** そうですね。ワーファリンは内服後、約48時間前後で薬効を評価するようになりますけれども、NoACの場合は、例えばトロンビン阻害薬であれば数時間で薬効は出てきますし、第X因子阻害薬に関してもおよそ12時間前後の半減期をもって薬効が十分現れるといわれています。

**池脇** ワーファリンの場合はほかの薬とのみ合わせ、相互作用ですね、これも気をつけなければいけなかったのですね。

**鈴木** はい。ただし、NoACも、吸収を阻害する薬、あるいは代謝が拮抗する薬、代表的なところで、抗不整脈薬のワソラン、それから心室性不整脈に対して使われるアミオダロンとの併用に関しては、十分注意する必要があります。

**池脇** 今、全体的な特徴をいっていただいたNoACは、現時点で4種類が使用できると思いますが、それぞれに関して特徴を挙げていただけますでしょうか。

**鈴木** それでは1つずつ項目をまとめながらお話をします。まず最初に第II因子、トロンビン阻害薬である商品名プラザキサカプセルに関しましては、1日2回の服用です。特に、1回量150mgの2回服用に関しては、今までの大規模試験で唯一ワーファリンに対して有意に虚血性脳卒中を抑制できたというエビデンスがあります。ただし、特徴として、酒石酸というカプセルで覆われていますので、それによって胃腸障害、胸やけ、ディスペプシアといいますけれども、そういうものも出やすいという特徴があります。あとは、代謝がほぼ腎臓の代謝ですので、腎障害がある患者さんに対しては使いにくい。そういう注意すべき点もあります。また、カプセルですので、この薬は一包化とか粉碎はできないといわれています。

次に第X因子阻害薬のまずはイグザレルトに関しては、1日に1回の服用でいいという利点が挙げられます。本薬剤は肝臓で代謝されていきますので、中等度以上の肝障害に対しては、使用については十分注意する、あるいは禁忌とされています。この薬は、一包化もしくは粉碎をすることができますの

で、そういう意味では高齢者の方に使いやすい薬だと思います。

**池脇** 次は3剤目ということになりますね。

**鈴木** 3剤目、エリキユースについて話をします。エリキユースの特徴は、イグザレルトと同じ第X因子阻害薬ですけれども、これは1日2回服用する必要があります。この薬は減量する基準が非常に明確です。一つは年齢・80歳以上、一つは腎機能、血清のクレアチニンが1.5mg/dlを超える方、3つ目が体重、60kgを超えない、そういうやせた患者さんに関しては減量すべきだという基準が設けられています。ですので、この薬の特徴としましては、抗凝固薬の最も留意すべき特徴である出血という副作用に対して事前に十分対処できるといえます。

**池脇** 確かに効果も大事ですけども、いかに副作用を抑えるか。そのあたりの抑え方を明示してあるというのはありがたいですね。

**鈴木** 最後はリクシアナという薬です。この薬が4種類の薬の中で最後に登場した薬ですけれども、この薬はイグザレルトと同様に1日1回の服用でいいという利点があります。また、大出血の出現頻度も、ワーファリンより少ないという大規模臨床試験の結果も出ています。ただ、薬価が他のNoAC 3剤に比べて今現在は少し高いという欠点があります。そのほか、本薬剤は

非弁膜症性の心房細動以外に、今現在は深部静脈血栓症に対して唯一予防保険承認を得ているという特徴を有しています。

**池脇** 適応疾患を教えていただいたので、質問の後半の部分は疾患別の使い分けなのですがすけれども、非弁膜症性の心房細動に関しては今言われた4剤ともに適応がある。そして、いわゆる深部静脈血栓症等の静脈の血栓塞栓症に関して、現在は一番最後のリクシアナだけだけれども、おそらく機序的には同じ、あるいは同じような薬ですから、ほかの薬剤に関してもそういったものの適応を取ることになるのでしょうか。

**鈴木** おそらく随時、他の3剤に関しても、静脈血栓塞栓症に対する薬効の承認は得られるものと考えられます。

**池脇** ただ、現時点ではそういった疾患名は一応留意しながら薬を選ぶことが必要ですね。

**鈴木** そうですね。

**池脇** 次に、こういった薬が出てきて、ワーファリンのよさも注目されている。ワーファリンの場合は、モニタリングができる。あるいは、何かあったときに中和ができる。この点がNoACに関してどうか。あるいは今後の展望も含めてどうなのでしょう。

**鈴木** 今現在はその点がNoACのアキレス腱と言っても過言ではないと思います。ただ、情報によりますと、各

種NoACに対する中和剤の開発が進んでいまして、ある薬剤に関しては、現在、第Ⅲ相試験まで入っているという情報も得ています。モニタリングに関しても、今現在正確にモニタリングができる薬剤はこのNoAC 4種類どれもありませんが、中和剤の開発と併せて進んでいるという情報を得ています。

**池脇** 中和に関してはどうなのでしょう。理論的にはトロンビン阻害薬と活性化第Ⅹ因子阻害薬に対しての中和剤というものは、別ものと考えてよろしいのですか。

**鈴木** おそらく直接阻害薬になりますので、種類としては変わってくると思います。

**池脇** 最後に、質問と直接の関係はないのですが、抗凝固薬とともに血小板凝集抑制薬も、特に循環器疾患の患者さんでは使われています。場合によってはその両方を使わないとい

けないという患者さんもいらっしゃると思うのですが、どうしても出血が怖い。この点はどうでしょうか。

**鈴木** おっしゃるとおりでして、循環器疾患、特に虚血性心疾患を持たれている患者さんで、2剤の抗血小板薬を服用されている患者さんは非常に増えています。そこにもう1剤、抗凝固作用を持っている薬、すなわち3剤の併用になった場合には、これは海外のデータも含めて、出血、特に致死的な出血も含めた副作用が増える、その頻度が増えることは認識されているのは事実です。ですので、どうしてもこの3剤を服用する必要がある場合には、今現在としてはモニタリングができるワーファリンを併用することが、有用性、あるいは危険性を回避する意味でも高いのではないかと考えています。

**池脇** どうもありがとうございます。