

血栓はあらゆる臓器・組織の血管で生じる可能性があり、発生した部位で血栓が血流を遮断、もしくは遊離した血栓が塞栓子となって血流を遮断することにより、虚血性疾患を発症する。特に脳、心臓、肺といった生命維持に重要な臓器での血栓塞栓症は重篤な転帰をとることが多い。

脳梗塞は脳動脈が血栓塞栓によって閉塞することによる虚血性疾患であり、その発症要因によって脳血栓症と脳塞栓症に大別される。特に脳塞栓症は比較的太い脳動脈が遊離血栓によって突然閉塞されるため、梗塞範囲が広く重症例が多い。脳塞栓症の主なリスク因子は、不整脈の中でも成人に最も多く認められる心房細動であり、心房内に形成された血栓塊が遊離し、脳主幹動脈を閉塞させることで心原性脳塞栓症を発症する。心房細動の罹患率は加齢に伴って高まる傾向があり、高齢化のさらなる進展によって日本国内の心房細動患者数は、2030年には100万人を超えると推定される¹⁾。心電図上は必ずしも確認できないことがある発作性心房細動も考慮すれば、心房細動患者数はさらに多くなると考えられる。また、心原性脳塞栓症は、日本国内の脳梗塞患者全体の27%と多く²⁾、その発症抑制は臨床的に重要である。さらに、心房細動患者では、心原性脳塞栓症よりも発症率は低いものの³⁾、脳以外の臓器の動脈が遊離血栓によって閉塞する全身性塞栓症を発症することがある。全身性塞栓症は、心臓、腎臓、消化管、眼などの重要な臓器や四肢の機能不全・壊死を引き起こす可能性があり、心原性脳塞栓症と同様、その発症抑制も臨床的に重要である。

一方、下肢や骨盤内の深部静脈に血栓が形成される深部静脈血栓症と、深部静脈血栓が塞栓源となって肺動脈を閉塞する肺塞栓症は、発症部位が異なるものの、深部静脈に形成された血栓を起点とする一連の疾患と考えられ、静脈血栓塞栓症と総称されている⁴⁾。静脈血栓塞栓症は、特に周術期、周産期、骨折後、急性内科疾患などの入院中に多く発症し、未治療で放置すると合併症（慢性肺塞栓症後の肺高血圧症、血栓後症候群など）の罹患率が高く、特に肺塞栓症では致命的な転帰をとることが多い。日本国内では、これまで静脈血栓塞栓症は比較的まれな疾患であるとされていたが、疾患の認識が高まるとともに、その患者数は近年急速に増加している⁵⁾。また、急性肺塞栓症を発症し、突然死に至らなかった場合の予後規定因子は肺塞栓症の再発とされている⁶⁾。さらに、深部静脈血栓症の再発は、より高率に血栓後症候群を発症し、新たな肺塞栓症や動脈塞栓症を続発する⁶⁾。したがって、静脈血栓塞栓症はその発症抑制（一次予防）のみならず、発症時の急性期治療及び再発抑制（二次予防）が重要である。

心房細動患者での心原性脳塞栓症及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制には、どちらも経口投与の抗凝固療法が推奨されており³⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、標準的治療薬としてワルファリンが汎用されている。しかし、ワルファリンは安全域が狭く、安全にワルファリンの有効性を発揮させるには、薬効の指標であるプロトロンビン時間の国際標準化比を適切な治療域にコントロールするようモニターしながら用量を調整する必要がある。また、ワルファリンは投与開始から効果発現までに時間を要すること、投与中止後も一定期間作用が持続すること、多くの食物や薬物との相互作用があること、患者によって抗凝固効果が異なることなど、用量調整が難しい薬物であり、ワルファリンによる抗凝固療法は多くの問題を抱えている。ワルファリン以外の経口抗凝固薬としては、近年臨床使用が開始されたダビガトラン、

リバーロキサバン、及びアピキサバンがある。これらの新規経口抗凝固薬は、心房細動患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を適応として、ワルファリンに代わり得る新たなオプションとして使用されつつある。しかし、ダビガトランとアピキサバンは1日2回投与製剤であるため服薬アドヒアランスへの懸念があり、また、リバーロキサバンとアピキサバンは他の抗凝固薬との切替に際して血栓塞栓症や出血の発現に留意する必要がある¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。このように新規経口抗凝固薬にも改善すべき課題が残されている。さらに、これらの新規経口抗凝固薬はいずれも、日本国内では静脈血栓塞栓症の治療と再発抑制の適応症を有していない。したがって、心房細動患者での血栓塞栓症予防のみならず、静脈血栓塞栓症の治療と再発抑制にも使用可能であり、医学的に管理しやすく、個々の患者のニーズに合わせて適切に使用可能で、ベネフィットとリスクのバランスに優れた経口抗凝固薬が必要である。

エドキサバントシル酸塩水和物（JAN、以下エドキサバン）は、第一三共株式会社が創製した経口抗凝固薬であり、活性化血液凝固第X因子を直接的、選択的、かつ可逆的に阻害する。エドキサバンの作用発現は速やかで、抗凝固活性のモニタリングによる用量調整は不要である。エドキサバンは日本国内で、下肢整形外科手術（膝関節全置換術、股関節全置換術、又は股関節骨折手術）施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制を効能・効果とし、2011年4月にリクシアナ[®]錠 15 mg 及び同錠 30 mg として承認され、同年7月から販売されている。これまでに国内外で実施したエドキサバンの臨床試験成績から、心房細動患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制にエドキサバンは有用であることが示されるとともに、標準的治療薬であるワルファリンが抱える問題点の多くを解決し、他の新規経口抗凝固薬の課題も解決し得ることが示唆された。さらに、これら疾患での日本人患者の推奨用法・用量を裏付ける成績も得られたことから、以下の効能・効果及び用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

追加する効能・効果（案）

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

追加する用法・用量（案）

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、又は静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重 60 kg 以下: 30 mg

体重 60 kg 超: 60 mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30 mgに減量する。

また、上記の効能・効果及び用法・用量の追加に伴い、リクシアナ[®]錠 60 mg を剤形追加申請することとした。

引用文献

- 1) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol.* 2009;137(2):102-7.
- 2) 荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰. 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク 2009. 中山書店; 2009. p.22-23.
- 3) You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
- 4) 肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会（編）. 肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（第1版）. 東京: メディカルフロントインターナショナルリミテッド; 2004.
- 5) 小林隆夫. 深部静脈血栓症・肺塞栓症: 婦人科疾患の診断・治療・管理. 日本産婦人科学会. 2009;61(11):N591-8.
- 6) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）; 2009.
- 7) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011;123(10):e269-367.
- 8) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.
- 9) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）. 不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）; 2009.
- 10) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007年度合同研究班報告）. 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）; 2008.
- 11) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）; 2009.
- 12) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
- 13) Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial

- (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(6):651-8.
- 14) Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin k antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):861-8.
- 15) Granger CB, Alexander JH, Hanna M, et al. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(Suppl 1):685-6.