2.2 緒言

心血管疾患には、末梢動脈疾患（以下、PAD）、冠動脈疾患（以下、CAD）、脳血管障害、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）等が含まれる。これらの多くは、高血圧、高脂血症及び糖尿病等による動脈硬化が進行した患者や、CAD、PAD 及び脳卒中といったアテローム動脈硬化性疾患の既往を有する患者における心筋梗塞、脳卒中といった血栓性血管イベント、下肢であれば跛行や肢虚血である。これらのうち、間歇性跛行を有する下肢 PAD 患者及び重症肢虚血（CLI）を呈する下肢 PAD 患者では、10 年生存率がそれぞれ約 50%、10%と、コントロール群と比較して低く[1)]、下肢の血行再建術施行後では、術後の心筋梗塞、死亡、肢切断術施行のリスクが高いことも報告されている[2)]。

現在、症候性 PAD 患者における下肢血行再建術直後の管理は、抗血小板薬単剤療法（SAPT）又は抗血小板薬 2 剤併用療法（DAPT）のいずれかが一般的であり、SAPT にはアセチルサリチル酸（アスピリン、以下、ASA）又はクロピドグレルのいずれかが広く用いられている。抗血小板薬は、末梢血管内インターベンション、並びに静脈及び人工バイパスグラフトの後に一般的に使用されるものの、これらの使用による重大な心血管イベント（major adverse cardiac event：MACE）及び重大な肢イベント(major adverse limb event：MALE)〔急性肢虚血（ALI）及び切断〕の発現抑制に対する有益性のエビデンスは限られている。国内ガイドライン[3, 4, 5, 6)]においても ASA、クロピドグレルが症候性下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)に対する脳心血管イベント予防に対して、シロスタゾールが脳卒中の二次予防に対して、それぞれクラスⅡa で推奨されているが、クラスⅠで推奨されている薬物治療はなく、そのエビデンスは限られている。また、血行再建術後の薬物療法については、詳細には言及されていない。

このように、下肢 PAD の患者においては、血栓性の心血管及び肢イベントの発現リスクは依然として高く、下肢血行再建術直後の管理に有用な薬物療法のエビデンスが求められている。また、その予防及び治療に必要な医療システムの負担は、国内外を問わず大きく、社会の高齢化もあって更に増大する傾向にあることから、新規の治療法に対する医療ニーズは高いと考えられる。そのため、下肢 PAD 患者を対象としたリバーロキサバンの開発を行うこととした。

選択的第Ⅹa 因子阻害作用を有する経口抗凝固薬であるリバーロキサバンについては、国内承認効能・効果である「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」及び「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」も含め、様々な血栓塞栓性疾患に対する治療及び発症/再発抑制効果に関する開発が進められてきた。アテローム動脈硬化性疾患の領域においても、急性冠症候群（ACS）発症後の患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（ATLAS ACS-TIMI 46 試験、試験 11898）及び国際共同第Ⅲ相試験（ATLAS ACS2-TIMI 51 試験、試験 13194）の成績に基づいて設定されたリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を ASA 等の抗血小板薬に上乗せ投与する治療法の有効性が、幾つかの臨床試験で検討された。そのうちの 1 つが、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VOYAGER 試験、試験 17454）である。

試験 17454 は、PAD の患者の中でも特に血栓性心血管及び肢イベントの発現リスクが高い患者を対象とし、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を ASA 100mg 1 日 1 回に上乗せする治療法の有効性及び安全性が、ASA 100mg 1 日 1 回の単剤療法（リバーロキサバンのプラセボとの併用）と比較された。有効性主要評価項目（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）において、リバーロキサバン投与による発現リスクの低減効果が示された。更に、安全性主要評価項目（TIMI 分類の「大出血」）で認められた出血リスクの増加は、ベネフィットに照らして許容できるものであることが示された。

国外では、当該第Ⅲ相試験（試験 17454）の成績に基づき、「下肢血行再建術施行後の PAD 患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」に係る効能・効果について、2020 年 8 月に欧州連合加盟国 27 ヵ国で中央認可方式による承認申請が行われ、米国においても 2020 年 10 月に承認申請が行われた。いずれも、2021 年 8 月 1 日の時点で承認審査中である。国内においても試験 17454 に参加した日本人被験者において、良好な有効性及び安全性を示す結果が得られたことから、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」を効能・効果として、その用法・用量に合わせ 2.5mg 錠を剤形追加して承認申請することとした（表 2.2-1）。

表 2.2- 1 申請効能・効果及び用法・用量

申請区分	医療用医薬品、（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
販売名	イグザレルト錠 2.5mg
一般名	リバーロキサバン（JAN）
効能・効果	下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制
用法・用量［a］	通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。

［a］リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と併用する ASA の用法・用量は、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する注意」の項に“アスピリン（81～100mg/日）と併用すること”と記載した。

2.2.1 参考文献

1) Norgen L et al., J Vasc Surg 2007:45:S5-S67

2) Vogel TR et al., J Vasc Surg 2011:54:109-115

3) 伊藤貞嘉ら、脳血管障害、慢性腎臓病、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン（2014 年改訂版）

4) 宮田哲郎ら、末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）

5) 木村一雄ら、急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）

6) 木村一雄ら、2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法