



脳神経内科

クリニカルアップデート

Part

2

編 (株)Medixpost 代表取締役医師 大平純一朗

パーキンソン症候群の鑑別tips

4つのDOACの使い分け

妊娠可能年齢に使用する抗てんかん発作薬の極意

日本最大級の脳神経内科領域情報サイト「Medixpost」発の
好評書籍 第2弾!

日本医事新報社

5 4つのDOACの使い分け



執筆者への
質問は
Medixpostへ

蒲生直希

Key Point

- 非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation : NVAF) による心原性脳塞栓症の予防には、ワルファリンよりも直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) が推奨される (Key 1)。
- DOACは2025年5月現在、4剤が上市されているが、使い分けについての明確なエビデンスはない。
- リアルワールドデータを用いた観察研究では、DOAC間で有効性 (塞栓症の抑制) や安全性 (出血性イベント) に一定の差異が認められる。
- 併用薬剤 (相互作用の有無や内服回数など)、嚥下障害の有無、冠動脈疾患の併存など、個々の患者背景も考慮して薬剤を選択する。

Key 論文

- 1 Ruff CT, et al: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014; 383(9921): 955-62.
- 2 Liu Z, et al: Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on bleeding and thrombosis. J Clin Pharm Ther. 2021; 46(6): 1729-42.

- ▶ DOACは、ワルファリンと比較した大規模臨床試験のメタ解析において、ワルファリンを上回る有効性・安全性が示されました (Key 1)。その結果、「脳卒中治療ガイドライン2021 [改訂2023]」でも、NVAFによる心原性脳塞栓症に対する一次予防 (推奨度: A, エビデンスレベル: 高)、二次予防 (推奨度: A, エビデンスレベル: 中) でDOACの使用が推奨されています。しかし、DOAC同士を比較したランダム化比較試験 (randomized

controlled trial:RCT)は実施されておらず、DOACの使い分けについては、現時点で明確なエビデンスは存在しません。

▶本項では、DOACの使い分けについて、現時点での知見を述べます。

1 DOAC4剤の特徴

▶4剤の主な特徴を表1¹⁾にまとめました。作用機序、剤形、最高血中濃度到達時間、半減期、代謝経路、腎排泄率、投与量・回数、減量基準、禁忌となる腎機能障害の程度、相互作用のある薬物など、各薬剤で異なる特徴を有しています。

表1 各DOACの主な特徴

一般名 (商品名)	ダビガトラン (プラザキサ®)	リバーロキサバン (イグザレルト®)	アピキサバン (エリキュース®)	エドキサバン (リクシアナ®)
作用機序	直接トロンビン阻害	第Xa因子阻害	第Xa因子阻害	第Xa因子阻害
剤形	カプセル(75mg, 110mg)	錠(10mg, 15mg) OD錠・細粒分包 (10mg, 15mg) ドライシロップ (51.7mg, 103.4mg)	錠(2.5mg, 5mg)	錠・OD錠 (15mg, 30mg, 60mg)
最高血中濃度 到達時間	0.5～2(時間)	1～4(時間)	1～4(時間)	1～2(時間)
半減期	12～17(時間)	5～13(時間)	8～15(時間)	6～11(時間)
代謝経路	グルクロン酸抱合	CYP3A4/2J2	CYP3A4/5	CYP3A4(<10%)
腎排泄率	85%	66%	27%	50%
標準的な 1日投与量・回数	300mg/日, 1日2回	15mg/日, 1日1回	10mg/日, 1日2回	60mg/日, 1日1回
減量時の 1日投与量・回数	220mg/日, 1日2回	10mg/日, 1日1回	5mg/日, 1日2回	30mg/日, 15mg/日, 1日1回
減量に関する 基準	CCr 30～50mL/分 P糖蛋白阻害薬併用 70歳以上 消化管出血の既往	CCr 15～49mL/分	80歳以上 体重60kg以下 血清Cr 1.5mg/dL以上 ※上記のうち2項目 以上該当	体重60kg以下 CCr 15～50mL/分 P糖蛋白阻害薬併用
禁忌となる 腎機能低下の程度	CCr<30mL/分	CCr<15mL/分	CCr<15mL/分	CCr<15mL/分
薬物相互作用	P糖蛋白	CYP3A4/2J2 P糖蛋白	CYP3A4/5 P糖蛋白	P糖蛋白

CCr:クレアチニン・クリアランス, Cr:クレアチニン, OD錠:口腔内崩壊錠

(文献1および各薬剤の添付文書をもとに作成)

2 DOACの効果を検証した大規模臨床試験 (vs ワルファリン)

- ▶ 各DOACとワルファリンを比較した大規模臨床試験の結果を表2A、B²⁻⁶⁾にまとめています。これらの試験は、いずれも適切にプロトロンビン時間-国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio : PT-INR) がコントロールされたワルファリンを対照群としたRCTになっています。
- ▶ 対象患者 (塞栓症リスクであるCHADS₂スコアなど) やエンドポイントが各試験で異なるため、結果を単純に直接比較することはできないことに留意する必要があります。

表2 DOAC vs ワルファリンにおける大規模臨床試験 (有効性と安全性)

A 主要評価項目 (有効性) : 脳卒中/全身性塞栓症

一般名 (商品名)	ダビガトラン (プラザキサ®)		リバーロキサバン (イグザレルト®)		アピキサバン (エリキュース®)	エドキサバン (リクシアナ®)
試験名	RE-LY		ROCKET AF	J-ROCKET AF	ARISTOTLE	Engage AF- TIMI48
対象 CHADS ₂	1以上		2以上	2以上	1以上	2以上
平均 CHADS ₂	2.2		3.48	3.25	2.1	2.8
投与方法	300mg/日	220mg/日	20mg/日*1	15mg/日*2	10mg/日*3	60mg/日*4
発生率 (DOAC)	1.11%/年	1.53%/年	1.7%/年	1.26%/年	1.27%/年	1.18%/年
発生率 (WF)	1.69%/年		2.2%/年	2.61%/年	1.60%/年	1.50%/年
相対リスク	0.66 (0.53-0.82) P<0.001 優越性	0.91 (0.74-1.11) P<0.001 非劣性	0.79 (0.66-0.96) P<0.001 非劣性	0.49 (0.24-1.00) P=0.05 優越性	0.79 (0.66-0.95) P=0.01 優越性	0.79 (0.63-0.99) P<0.001 非劣性

(次頁へつづく)

B 主要評価項目 (安全性) : 大出血 (ROCKET AF 試験 (リバーロキサバン) のみ臨床的に重要な出血を含む)

一般名 (商品名)	ダビガトラン (プラザキサ®)		リバーロキサバン (イグザレルト®)		アピキサバン (エリキュース®)	エドキサバン (リクシアナ®)
試験名	RE-LY		ROCKET AF	J-ROCKET AF	ARISTOTLE	Engage AF- TIMI48
対象 CHADS ₂	1 以上		2 以上	2 以上	1 以上	2 以上
平均 CHADS ₂	2.2		3.48	3.25	2.1	2.8
投与方法	300mg/日	220mg/日	20mg/日* ¹	15mg/日* ²	10mg/日* ³	60mg/日* ⁴
発生率 (DOAC)	3.11%/年	2.71%/年	14.9%/年	18.04%/年	2.13%/年	2.75%/年
発生率 (WF)	3.36%/年		14.5%/年	16.42%/年	3.09%/年	3.43%/年
相対リスク	0.93 (0.81-1.07) P=0.31 非劣性	0.80 (0.69-0.93) P=0.003 優越性	1.03 (0.96-1.11) P=0.44 非劣性	1.11 (0.87-1.42) P<0.001 非劣性	0.69 (0.60-0.80) P<0.001 優越性	0.80 (0.71-0.91) P<0.001 優越性

* 1 : CCr 30~49mL/分は 15mg/日に減量

* 2 : CCr 30~49mL/分は 10mg/日に減量

* 3 : 年齢 ≥ 80 歳, 体重 ≤ 60kg, 血清 Cr ≥ 1.5mg/dL の 3 項目のうち 2 項目以上を満たす患者は 5mg/日

* 4 : CCr 30~50mL/分, 体重 ≤ 60kg, および一部の P 糖蛋白阻害薬を併用している患者では, 半量投与

() 内は 95% 信頼区間

WF : ワルファリン, CCr : クレアチニン・クリアランス, Cr : クレアチニン

(文献 2~6 をもとに作成)

3 DOAC 同士を比較したデータベース研究

- ▶ DOAC 同士を比較した RCT は未実施ですが, 大規模データベースを用いたリアルワールドデータは多数報告されています。リアルワールドデータを用いた観察研究の主な特徴として, 以下が挙げられます。

- 患者背景にばらつきが生じ, 交絡因子が含まれます。
- RCT では除外されがちな患者も含まれており, 実臨床に近いです。
- エビデンスレベルは RCT には及びませんが, 曝露とアウトカムの因果関係の検証は可能です。

- ▶特に心房細動 (atrial fibrillation: AF) は高齢者に多い疾患であり, RCT では除外されることが多い患者群を含むため, これらのデータベース研究は有用性が高いと考えられます。
- ▶以下に, 主要なデータベース研究の概要と結果を示します。これらの研究により, DOAC間でも有効性や安全性に一定の差異があることが示唆されます。

各データベース研究の構成と主な結果

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) 国とデザイン2) 対象患者3) アウトカム4) 結果 |
|--|

① Noseworthy PAらの報告⁷⁾

- 1) 米国, 後ろ向きコホート研究
- 2) ダビガトラン, リバーロキサバン, アピキサバンが投与されたNVAF患者
- 3) 有効性: 脳卒中+全身性塞栓症, 安全性: 大出血
- 4) 有効性: 有意差なし, 安全性: アピキサバン>ダビガトラン>リバーロキサバンの順に高かった。

② Jansson Mらの報告⁸⁾

- 1) スウェーデン, 後ろ向きコホート研究
- 2) アピキサバン, ダビガトラン, リバーロキサバンを新規に開始されたNVAF患者
- 3) 有効性: 脳卒中+全身性塞栓症, 安全性: 大出血
- 4) 有効性: 有意差なし, 安全性: 標準用量でアピキサバンとダビガトラン>リバーロキサバン, 減量用量でアピキサバン>ダビガトランとリバーロキサバン

③ Ray WAらの報告⁹⁾

- 1) 米国, 後ろ向きコホート研究
- 2) 65歳以上のAF患者かつリバーロキサバン, アピキサバンが使用されている患者

3) 虚血性イベント+出血性イベントの発生率(複合アウトカム)

4) リバーロキサバン群で複合イベント発生率が高い。

④ Lau WCYらの報告¹⁰⁾

1) フランス, ドイツ, 英国, 米国, 後ろ向きコホート研究

2) 新規にAFと診断され, DOAC4剤のいずれかが開始された患者

3) 有効性: 脳卒中+全身性塞栓症, 安全性: 消化管出血, 頭蓋内出血

4) 有効性: 有意差なし, 安全性: 消化管出血はアピキサバンが他の3剤より少なく, ダビガトランはリバーロキサバンより少ない。頭蓋内出血には有意差なし。

⑤ Grymonprez Mらの報告¹¹⁾

1) ベルギー, 後ろ向きコホート研究

2) 新規にAFと診断され, ワルファリンを含む抗凝固薬が開始された患者

3) 有効性: 脳卒中+全身性塞栓症, 安全性: 大出血

4) 有効性: アピキサバンとダビガトラン>リバーロキサバン, 安全性: アピキサバンとダビガトラン>エドキサバンとリバーロキサバン

⑥ Deitelzweig Sらの報告¹²⁾

1) 米国, 後ろ向きコホート研究

2) アピキサバンまたはリバーロキサバンを開始したNVAF患者で, DOACをもう1剤に切り替えた患者と, そのまま継続した患者を比較

3) 有効性: 脳卒中+全身性塞栓症, 安全性: 大出血

4) アピキサバン→リバーロキサバン: 有効性, 安全性ともに不良, リバーロキサバン→アピキサバン: 有効性は同等, 安全性は良好

⑦ Chiv Rらの報告¹³⁾

1) 英国, 後ろ向きコホート研究

2) 80歳以上のNVAF患者で, 新規にエドキサバンまたはアピキサバンを開始した患者

3) 有効性: 血栓塞栓症, 安全性: 大出血

4) 有効性: 同等, 安全性: アピキサバンのほうが高い。

- ▶ また、DOAC 同士の有効性・安全性を比較したメタ解析 (Key 2) の結果を表 3 にまとめました。これまでのデータベース研究と同様、アピキサバンが有効性・安全性の両面で最も良好な成績を示しています。ただし、エドキサバンを対象にした研究が少なく、結果にばらつきが大きいので、解釈には注意を要します。

表 3 DOAC 同士の有効性・安全性を比較したメタ解析の結果

比較薬剤 (臨床研究数)	A vs D (22)	R vs D (28)	A vs R (23)	R vs E (2)
死亡	1.07 (1.01-1.14)	1.28 (1.22-1.34)	0.80 (0.75-0.80)	N.D.
大出血	0.70 (0.65-0.74)	1.24 (1.18-1.30)	0.56 (0.53-0.60)	2.83 (2.16-3.71)
消化管出血	0.61 (0.54-0.69)	1.14 (1.08-1.21)	0.60 (0.53-0.68)	5.18 (3.08-8.70)
頭蓋内出血	0.86 (0.70-1.05)	1.30 (1.16-1.47)	0.72 (0.59-0.86)	2.99 (1.91-4.66)
虚血性脳卒中	0.91 (0.83-0.99)	1.08 (1.01-1.15)	0.71 (0.65-0.78)	2.28 (1.82-2.86)
出血性脳卒中	0.83 (0.63-1.10)	0.99 (0.88-1.12)	0.86 (0.63-1.17)	N.D.
脳卒中・全身性塞栓症	0.91 (0.83-0.99)	0.94 (0.88-1.00)	0.89 (0.82-0.96)	N.D.

29 の臨床研究をメタ解析し、DOAC 同士の有効性・安全性を比較 (オッズ比)

白枠: 有意差なく同等

青枠: 左の薬剤のほうが右の薬剤に比べて有意にリスクが低下

赤枠: 左の薬剤のほうが右の薬剤に比べて有意にリスクが上昇

A: アピキサバン, D: ダビガトラン, R: リバーロキサバン, E: エドキサバン

() 内は 95% 信頼区間, N.D.: 記載なし

(Key 2) をもとに作成)

4 実臨床下で DOAC をどう使い分けるか？

- ▶ DOAC の処方の際には、上記の大規模研究の結果に加えて、以下の要素を総合的に評価し、個々の患者に最適な薬剤選択を行う必要があります。

- ① **塞栓症リスク**: CHADS₂スコアやCHA₂DS₂-VAScスコア、近年新たに提唱された日本人の塞栓症リスクであるHELT-E₂S₂スコアを確認します。
- ② **併用薬剤**: 特にCYP3A4阻害薬、P糖蛋白阻害薬などの併用に注意します。
- ③ **出血リスク**: HAS-BLEDスコア、DOACスコアなどで出血リスクを評価し、出血リスクの高い患者ではアピキサバンやエドキサバンを優先的に検討します。
- ④ **適切な用法・用量の遵守**: 処方前の添付文書確認を徹底します。under-doseは塞栓症を増加させ、大出血抑制効果も期待できません。
- ⑤ **服薬アドヒアランスの確保**: 内服回数の増加は、アドヒアランス低下につながります。アドヒアランス不良は予後不良と関連します。併用薬に合わせて1日1回製剤を考慮します。
- ⑥ **嚥下障害の有無**: 嚥下障害がある場合は口腔内崩壊(oral disintegration: OD)錠を優先的に検討します。
- ⑦ **冠動脈疾患の評価**: 安定冠動脈疾患合併例において、リバーロキサバン、エドキサバンでは、単剤での有効性が示されています。

- ▶ ① 重度の腎障害 [15 ≤ クレアチニン・クリアランス (CCr) < 30 mL/分], ② 重大な部位や臓器の出血の既往, ③ 低体重 ≤ 45 kg, ④ 酸性の非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) の継続使用, ⑤ 抗血小板薬 1 剤使用 (心原性塞栓症の予防目的を除く) のうち 1 つ以上に該当し、他の DOAC が使用不可の場合は、ELDERCARE-AF 試験の結果¹⁴⁾ からエドキサバン 15 mg を考慮します。以上をふまえた上で、筆者の考えを紹介します。
- ▶ 原則として、減量基準に該当しない薬剤から選択し、これまでの RCT やリアルワールドデータの結果から、有効性・安全性ともに高く、減量基準も比較的緩いアピキサバンを第一選択とすることが多いです。

▶ 具体的には、筆者は以下のような使い分けを心がけています。

- ① 出血リスクが高い症例、出血性疾患の既往がある症例：アピキサバン (ELDERCARE-AF試験¹⁴⁾の対象に該当する場合は、エドキサバン 15mg/日)
- ② 服薬アドヒアランスの観点から1日1回製剤が望ましい症例：エドキサバン、リバーロキサバン
- ③ 嚥下障害がある症例：ダビガトラン以外 (特にOD錠を優先的に検討)
- ④ 冠動脈疾患〔経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) or 冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG) 後など〕合併例：リバーロキサバン、エドキサバン
- ⑤ 腎機能障害例 (CCr 15~30mL/分)：アピキサバン 5mg/日 (ELDERCARE-AF試験¹⁴⁾の対象に該当する場合は、エドキサバン 15mg/日)
- ⑥ ワルファリン適切使用下の心原性脳塞栓症発症例：DOACが使用可能な場合は、ダビガトラン 300mg/日またはアピキサバン
- ⑦ DOAC内服中 (服薬アドヒアランス良好かつ適切用量) の心原性脳塞栓症発症例：リバーロキサバン使用例はアピキサバンへの切り替えを検討、その他のDOAC使用例は同一薬剤を継続

文献

- 1) 山下武志：日内会誌. 2016;105(11):2245-50.
- 2) Connolly SJ, et al: N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
- 3) Patel MR, et al: N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
- 4) Hori M, et al: Circ J. 2012;76(9):2104-11.
- 5) Granger CB, et al: N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
- 6) Giugliano RP, et al: N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104.
- 7) Noseworthy PA, et al: Chest. 2016;150(6):1302-12.
- 8) Jansson M, et al: Thromb Res. 2020;185:135-41.
- 9) Ray WA, et al: JAMA. 2021;326(23):2395-404.
- 10) Lau WCY, et al: Ann Intern Med. 2022;175(11):1515-24.
- 11) Grymonprez M, et al: Front Pharmacol. 2023;14:1125576.
- 12) Deitelzweig S, et al: J Clin Med. 2024;13(4):1073.
- 13) Chiv R, et al: Stroke. 2024;55(5):1161-70.
- 14) Okumura K, et al: N Engl J Med. 2020;383(18):1735-45.