

新規抗凝固薬

小嶋 哲人

要 旨：ワルファリンとヘパリンは強力な抗凝固薬として現在でも汎用されるが，ともに複数の凝固因子を抑制するため治療域が狭く，出血性副作用が問題となり一般にモニタリングを必要とする。出血性副作用の少ない新しい抗凝固薬の開発が長らく望まれてきたが，最近，ようやくトロンビンや Xa 因子などの単一凝固因子を標的にした出血性副作用の少ない新規抗凝固薬が開発され，すでに一部は臨床の現場で使用できる薬剤もある。(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 315–320)

Key words: warfarin, heparin, indirect Xa inhibitor, direct Xa inhibitor, direct thrombin inhibitor

はじめに

ワルファリンとヘパリンは日本においても古くから使われている抗凝固薬で，強力な血栓症薬として現在でも汎用されている。両薬剤とも複数の凝固因子を抑制し至適治療用量域が狭く，出血性副作用が問題となっている。このため，両薬剤とも一般にモニタリングのもとに使用することが必要で，やや使用勝手のよくない薬剤である。この出血性副作用の心配がなく，かつ強力な抗凝固活性をもつ薬剤の開発が長らく望まれてきたが，最近，ようやくトロンビンや活性化凝固第 X 因子(Xa)に阻害標的を絞った様々な新規抗凝固薬の開発が行われ，一部はすでに臨床の現場で使用できる薬剤もある。本稿では，こうした新規抗凝固薬剤の開発状況について最近の話題を含めて概説する。

従来の抗凝固薬

従来から使われている血栓症治療薬に，ビタミン K(VK)拮抗薬のワルファリンやアンチトロンビン(antithrombin; AT[従来 antithrombin III; ATIII と呼ばれていたが，近年では AT と表記される])のコファクターとして働くヘパリンがある。ワルファリンは牛が摂取して出血死を起こす腐敗スイートクローバーの成分として特定したジクマロールをもとに合成され，ヘパリンは犬の肝臓からの凝固促進物質を検索していたときに発見さ

れた経緯がある¹⁾。ともに偶然の発見からもたらされた画期的な抗血栓薬剤で，現在でも汎用されている。しかし，ワルファリンとヘパリンは，複数の凝固因子に作用し至適治療用量域が狭く，出血性副作用が問題となるため通常モニタリングのもとに投与量の調節管理が必要である。

経口薬であるワルファリンは外来診療での抗凝固薬として汎用されるが，VK の多い食べ物や，様々な薬剤との代謝競合，あるいは薬物代謝の遺伝的個人差などにより投与量の調節が困難な場合がある。また，ワルファリンには催奇形性があるため妊娠時には使用できず，保険適用外ではあるがヘパリンの自己注射が行われることがあり，平成 20 年度の厚生省・血液凝固異常症調査研究班において「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」がまとめられている²⁾。

一方，注射薬であるヘパリンは半減期が短く，抗凝固能の維持には持続点滴静注もしくは 1 日数回の皮下注などが必要である。また，まれに II 型ヘパリン起因性血小板減少症(heparin induced thrombocytopenia; HIT)の発症が問題となることがある。HIT は，活性化血小板からの放出される血小板第 4 因子(platelet factor 4; PF4)とヘパリンとの複合体を抗原とした抗体(HIT 抗体)が，さらに血小板を活性化(マイクロバディークルを放出)して血小板凝集・血小板減少を起こす。さらに，血管内皮ヘパリン硫酸と PF4 との複合体にも反応するため，内皮細胞傷

Table 1 Comparison of the characteristics of fondaparinux, idraparinux, and idrabiotaparinux

	Fondaparinux	Idraparinux	Idrabiotaparinux
Target	FXa	FXa	FXa
Route of administration	SC	SC	SC
Bioavailability (%)	100	100	100
Half-life (h)	17	80	80
Frequency of administration	Once-daily	Once-weekly	Once-weekly
Renal excretion	+	+	+
Safety in pregnancy	UN	UN	UN
Antidote	—	—	—

SC, subcutaneous; UN, unknown
(modified from ref. 6)

害(組織因子発現)を生じて DIC を思わせる強い凝固亢進状態を惹起、動静脈に血栓症を生ずる重篤な疾患である。

新規抗凝固薬

従来の抗凝固薬は治療用量域が狭く、しばしば過剰投与による出血性副作用が問題となるため、出血性副作用の少ない新しい抗凝固薬の開発が長らく望まれてきた。最近、Xa 因子やトロンビンなどの単一凝固因子を標的にした新しい抗凝固薬(間接 Xa 阻害薬、直接 Xa 阻害薬、直接トロンビン阻害薬など)の開発が進められ、一部はようやく日本においても使用できるようになってきた。

1. 間接 Xa 阻害薬

ヘパリンの抗凝固作用は、生理的抗凝固因子である AT を介した間接的なものである。すなわち、ヘパリンは AT に結合してその立体構造変化を惹起し、AT がトロンビンや Xa などのセリンプロテアーゼ型凝固因子を不活化する反応を強力に促進することが Rosenberg らによって明らかにされた³⁾が、この抗凝固活性をもつ分子は未分画ヘパリン中には少量しか存在しない。また、ヘパリンの化学分解フラグメントの解析結果では、糖鎖が 16 残基以上のヘパリン分子では抗 Xa 活性・抗トロンビン活性ともに示すが、8~10 残基では抗 Xa 活性もつが抗トロンビン活性を失うことが明らかとなった⁴⁾。そして、この抗トロンビン活性をもたず抗 Xa 活性だけをもつ短鎖ヘパリンが出血性リスクを減らすという仮説は動物実験で確認され、低分子量ヘパリン、さらにペンタサッカライド製剤(fondaparinux; フォンダパリヌクス)の開発へと導かれた。

フォンダパリヌクスは均一な化学構造をもつ合成抗血栓薬で、AT に高い親和性を示して外因系・内因系凝固反応の共通産物 Xa 因子を選択的に阻害し、効率よくトロンビン生成を抑制する⁵⁾。完全化学合成のフォンダパリヌクスは生物製剤のヘパリンのような生物由来物質汚染の潜在的な危険性がなく、ほぼ完全に AT に結合し他の蛋白や細胞には親和性を示さない。また、PF4 とは結合しないため HIT の病因となる PF4 の新エピトープ形成はなく、さらに、*in vitro* でも HIT 関連抗体との交差反応もないとされる。また、フォンダパリヌクスを先駆分子として長時間作用型(週 1 回投与)に改変されたメチル化ペンタサッカライド(idraparinux; イドラパリヌクス)や、さらにアビディンによる中和を可能にしたジオチン化合物(idrabiotaparinux; イドラバイオタパリヌクス)の開発が進められている(Table 1)⁶⁾。イドラパリヌクスは第 III 相 Van Gough 深部静脈血栓症/肺塞栓症試験の結果、プラセボ薬と比べ有効ではあるが大出血の原因となる危険性が高く開発は中止され、焦点はアビディン静注による中和可能なイドラバイオタパリヌクスに向けられている。イドラバイオタパリヌクスはアビディンと高親和性に安定複合体を形成して腎臓から数分で排泄されたため、アビディン静注後にイドラバイオタパリヌクスによる抗凝固活性は急速に回復する⁷⁾。

2. 直接 Xa 阻害薬

現在、Xa 因子を抗凝固薬の標的とした数多くの直接 Xa 阻害薬の臨床開発研究が進められている。これらの多くは低分子化合物であるため経口可能であり、ワルファリンに代わる経口抗凝固薬剤として期待されている(Table 2)⁸⁾。これらの直接 Xa 阻害薬は低分子で Xa 因

Table 2 Comparison of the characteristics of rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and dabigatran

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Target	FXa	FXa	FXa	Thrombin
Route of administration	Oral	Oral	Oral	Oral
Prodrug	—	—	—	+
Frequency of administration	Once-daily	Twice-daily	Once-daily	Twice-daily
Dosing	Fixed	Fixed	Fixed	Fixed
Bioavailability (%)	80	50	50	6
Half-life (h)	5–9	12	9–11	12–17
Renal clearance (%)	65	25	35	80
Safety in pregnancy	UN	UN	UN	UN
Interaction	CYP3A4 inhibitors P-gp inhibitors	P-gp inhibitors	CYP3A4 inhibitors P-gp inhibitors	P-gp inhibitors

UN, unknown; P-gp, P-glycoprotein
(modified from ref. 8)

子活性部位への特異的な競合結合により Xa 活性を阻害するため、遊離型 Xa 因子のみならずプロトロンビナーゼ複合体を構成する Xa 因子にも阻害活性を示す特徴をもつ。以下に、代表的な薬剤、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバンについて紹介する。

a. リバロキサバン

リバロキサバンは最も臨床研究が進んでいる Xa 阻害薬で、分子量 436Da の化合物で強力かつ選択的に Xa 因子を阻害する。小分子のリバロキサバンは、Xa 因子が遊離型かプロトロンビナーゼ複合体型かに関係なく、可逆的かつ競合的にその活性部位へ結合し活性阻害を示す。消化管から 80% 以上が吸収され、薬剤服用後およそ 3 時間で血中濃度はピークとなり、若い人での半減期は 5–9 時間である。リバロキサバンはおよそ 66% が腎臓から、残りは糞便中に排泄されるが、これらの排泄障害では過剰な抗凝固活性が懸念されたため、腎不全患者では用心して使われなければならない。また、リバロキサバンは CYP3A4 と CYP2J2 などによって肝臓で代謝されるため重症肝疾患患者での使用は禁忌とされ、P 糖タンパクの強力な抑制剤(例えばケトコナゾールまたはリトナビル)での治療を受けている患者でも注意が必要である⁶⁾。

リバロキサバンの有効性と安全性を示す治療域は広く、エノキサパリンを対象薬に用いた股関節置換術後の VTE 予防のためのリバロキサバン用量設定試験では、モニタリングなしで 10 mg を 1 日 1 回の経口服用が適量

(臨床第 III 相試験での用量)とされている⁹⁾。臨床第 III 相試験 RECORD(Regulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the Risk of DVT and PE)は計 12,000 人以上を対象として進められている。最近公表された RECORD4 では、膝関節全置換術後の静脈血栓予防についてリバロキサバン(10 mg 1 日 1 回経口投与)とエノキサパリン(30 mg 1 日 2 回皮下注射与[米国での承認治療法])との比較が行われ、リバロキサバンはエノキサパリンに対し 31% の VTE 発症の相対リスクを低下させた(リバロキサバン 6.9% vs エノキサパリン 10.1%, $p=0.012$)。また、重大な出血症状を生じた頻度はエノキサパリンと同等に低く、肝機能障害も認められなかった¹⁰⁾。リバロキサバンは、すでにカナダやドイツ、イギリスなどのヨーロッパ諸国で選択的 Xa 阻害薬として承認発売されている。

b. アピキサバン

アピキサバン(apixaban)はリバロキサバンの次に臨床開発研究が進んでいる直接 Xa 阻害薬である。分子量 460Da のアピキサバンは 50% 以上が消化管から吸収され、血中濃度ピークはおよそ 3 時間で、反復服用での最終半減期は 9–14 時間である。アピキサバンはリバロキサバンと同様、CYP3A4 などにより肝臓で代謝され、およそ 25% は腎臓を通して、残りは糞便中に排泄される⁶⁾。

アピキサバンの二重盲検・第 III 相試験(ADVANCE-2)では、膝関節全置換術後の静脈血栓予防について 3,057 人を対象としてアピキサバン(2.5 mg 1 日

2回経口投与)とエノキサパリン(40 mg 1日1回皮下投与)との比較が行われた¹¹⁾。その結果、有効性評価の一次エンドポイントである無症候および症候性深部静脈血栓、非致死性肺塞栓症および死亡例に関して、アピキサバン投与群はエノキサパリン投与群に対して相対リスク低下(0.62; $p<0.0001$)を示し(アピキサバン群 976 例中 147 例[15%], エノキサパリン群 997 例中 243 例[24%]), 絶対リスクを 9.3%低下させた。一方、出血症状の出現率は、アピキサバン投与群 4%, エノキサパリン投与群 5%と有意差を認めなかった。すなわち、膝関節全置換術後翌朝からのアピキサバン 2.5 mg 1日2回経口投与は、エノキサパリン 40 mg 1日1回皮下投与と比較して、出血性副作用の増加なく、より効果的で便利な経口投与の代替治療法である。

c. エドキサバン

分子量 571Da の低分子合成プロパン酸誘導体であるエドキサバンは、Xa 活性部位と高い親和性をもつ経口 Xa 阻害薬で、トロンビンに比べ Xa に 10,000 倍の高い親和性をもって結合する。エドキサバンの消化管吸収はすみやかで、その血中濃度はおよそ 1~1.5 時間でピークに達し、主に腎臓から排泄され、半減期は 9~11 時間である¹²⁾。股関節および膝関節置換術後の VTE 予防にエドキサバンを 1日1回投与した第 IIb 相臨床試験では 1日投与量として 60 mg で比較した場合、30 mg を 1日2回投与群での出血事象の増加が観察され、60 mg および 30 mg 1日1回投与による出血事象の頻度はワルファリンと同等あるいはそれ以下であった。エドキサバンの第 III 相臨床試験として、心房細動患者での血栓塞栓症予防と急性冠動脈症候群患者での血栓塞栓症予防の試験が進行中である¹³⁾。

d. その他

他にも、ベトリキサバン、エリバキサバン、YM-150、LY-517717、TAK-442 など数多くの小分子化合物の直接 Xa 阻害薬の臨床開発研究が進められており⁸⁾、速やかな臨床適応が待たれるところである(Fig. 1)。

3. 直接トロンビン阻害薬

直接トロンビン阻害薬は液相のトロンビンに加えフィブリンに結合したトロンビンも不活化する。したがって、直接トロンビン阻害薬は効率良く血栓の形成を減弱させ、さらに PF4 などの血漿タンパクとは結合せず HIT 患者にも使用でき抗凝固効果も予測可能である。

経口可能な抗トロンビン薬としてキシメラガトラン

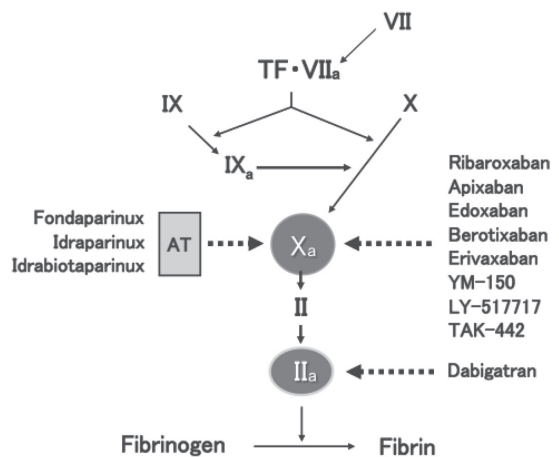


Figure 1 Action sites of new anticoagulants.

(ximelagatran)が開発され、非弁膜症性心房細動患者においてワルファリンに劣らず脳卒中および全身性塞栓予防効果をもち(SPORTIF III)、静脈血栓塞栓症再発予防においてもプラセボより優れ(THRIVE III)、ワルファリンに替わる経口抗凝固薬として期待された。しかし、キシメラガトランはアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)値が上昇する肝毒性が発症したため開発中止となった。

一方、新しい経口抗トロンビン薬として消化管から吸収され活性代謝産物であるダビガトランに変換されるダビガトランエテキシレート(Dabigatran etexilate)が開発された。ダビガトランエテキシレートの第 III 相臨床試験において人工股関節全置換術後の VTE 発症予防および死亡の抑制に関し、エノキサパリンと同等の有効性を示し、出血に関してもエノキサパリンと同等であったことが示された¹⁴⁾。これを受け、2008 年 1 月、待機的人工股関節・膝関節置換術を受けた患者の VTE イベント予防薬として欧州委員会に承認されている。日本においても新薬としての審査が進んでおり、本稿が出版される頃にはすでに日常診療において使用可能となっていることが予想される。

おわりに

従来から使われている強力な抗凝固薬であるヘパリンやワルファリンは、ともに複数の凝固因子を阻害し、治療用量の狭さと個人差のため、出血性副作用を防止する適切なモニタリングを必要とする。このモニタリング

の煩わしさと出血性副作用を低減する目的に、上述のごとく阻害標的凝固因子を絞った数多くの新しい経口抗血栓薬の開発が行われている。これらの新薬は共通して治療用量域が広く、モニタリングを不要とせず使用可能であるが、過剰投与による出血性副作用が全く起こらない訳ではない。抗血栓薬の用量設定では、当然のごとく高い抗血栓効果と少ない副作用(出血など)の設定が行われているが、常用量であっても何らかの要因(薬物代謝異常など)による相対的過剰投与時には出血性副作用が生ずることがあるので注意が必要である。

これらの新しい凝固薬の臨床現場への導入は、従来の薬剤に加えて血栓塞栓性疾患に対する治療薬の新たな選択肢を増やすものである。

とくに、経口可能な Xa 阻害薬やトロンビン阻害薬は外来診療において経口抗血栓薬として大きな武器となることが期待され、今後より安全でかつ有効な抗血栓症治療の新しい戦略の見直しが必要になってくるものと思われる。

文 献

- 小嶋哲人：抗凝固薬：ヘパリンから合成 Xa 阻害薬へ。健康文化 2006; **41**: 30-34
- 辻 肇, 他：ヘパリン在宅自己注射療法の指針(改定案)。厚生省難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症調査研究班, 平成 20 年度報告書
- Rosenberg RD: Biochemistry of Heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med* 1989; **87**: 2S-9S
- Oosta GM, Gardner WT, Beeler DL, et al: Multiple functional domains of the heparin molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; **78**: 829-833
- 小嶋哲人：抗凝固薬の歴史と Xa 阻害薬の開発目的を探る。Xa 阻害薬のすべて(池田康夫, 坂田洋一, 丸山征郎編), 先端医学社, 東京, 2007, 68-75
- Gross PL, Weitz JI: New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 380-386
- Paty I, Trellu M, Destors JM, et al: Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparin) by intravenous avidin infusion. *J Thromb Haemost* 2010; **8**: 722-729
- Ahrens I, Lip GYH, Peter3 K: New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010; **104**: 49-60
- Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al: A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006; **114**: 2374-2381
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; **373**: 1673-1680
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; **375**: 807-815
- Hankey G, Eikelboom J: Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 273-284
- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al: Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; **160**: 635-641
- Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; **370**: 949-956

New Anticoagulants

Tetsuhito Kojima

Nagoya University School of Health Sciences, Aichi, Japan

Key words: warfarin, heparin, indirect Xa inhibitor, direct Xa inhibitor, direct thrombin inhibitor

Warfarin and heparin have been used as powerful anticoagulants, but we should generally monitor patients who are using them. Because both inhibit multiple blood coagulation factors, their dose ranges for suitable treatment are small, and their hemorrhagic side effects are problems. The development of a new anticoagulant that has minimal hemorrhagic side effects has long been desired. Recently, new anticoagulants, such as direct thrombin inhibitors and FXa inhibitors, have been developed or are in the process of clinical studies, and some of them are already available on the clinical market.

(J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 315–320)