

頭蓋内出血患者に対する直接経口抗凝
固薬の拮抗薬をめぐる最新エビデンス
の臨床診療への取り入れについて

免責事項

- 未承認医薬品や、既承認医薬品の未承認の使用について講演者が考察を行うことがあります。そのような状況は、少なくとも1法域における承認状況を反映している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthやtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

DOAC治療中の患者における 頭蓋内出血の影響

Hanne Christensen教授

神経学教授
コペンハーゲン大学
デンマーク

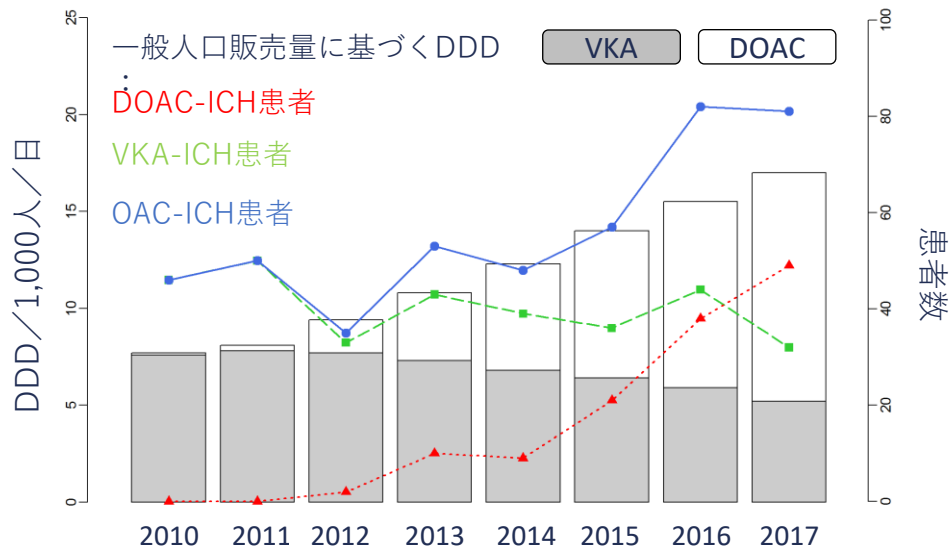




DOAC治療中の患者における 頭蓋内出血の負荷とは？

DOAC-ICH患者へのリスクと影響

ICHと抗凝固薬使用の関連性^{1*}



30-90日死亡率：²

40-65%

6か月後の機能的自立性：³

~20%

DOACの使用増加、潜在的な適応拡大および人口の高齢化により、DOACによるICHの相対的リスク低下にもかかわらず、OAC関連ICHがさらに増加する可能性は非常に高い⁴

*地域包括的抗凝固療法関連ICH治験（COOL-ICH）の患者451例の分析。

図は許可を得て複製：Christensen H, *Eur Stroke J* (6/2) pp. 143-150. Copyright © 2021 Sage. DOI: 10.1177/23969873211008770.

DDD, 1000人あたりの1日使用量; DOAC, 直接OAC; ICH, 頭蓋内出血; OAC, 経口抗凝固薬; VKA, ビタミンK拮抗経口抗凝固薬。

1. Grundtvig J, et al. *Eur Stroke J*. 2021;6:143-50; 2. Steiner T, et al. *Stroke*. 2017;48:1432-37; 3. Watson N, et al. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:859067;

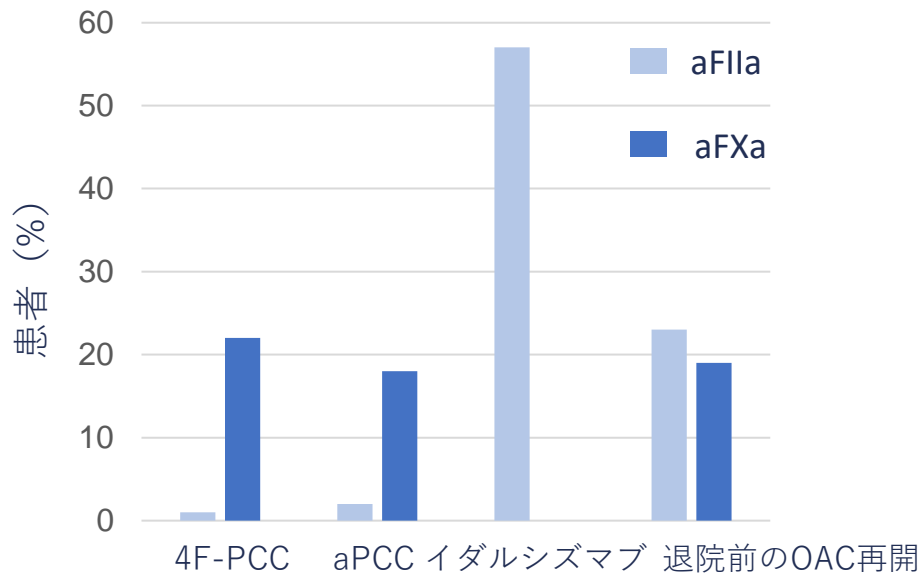
4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294-306.



DOAC-ICH患者における臨床転帰の改善への障壁とは？

OAC拮抗薬の臨床使用

OAC関連急性出血における拮抗薬の使用状況¹



OAC関連ICH後の薬理的介入
使用の男女差（調整オッズ比）：²

0.52
(95% CI 0.32–0.84)

日常臨床におけるOAC拮抗薬の使用は不均^{1,2}

4F-PCC, 4因子含有PCC; aFIIa, 抗IIa因子; aFXa, 抗Xa因子; aPCC, 活性化PCC; CI, 信頼区間; ICH, 頭蓋内出血; OAC, 経口抗凝固薬; PCC, プロトロンビン複合体

1. Pollack CV Jr, et al. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1163–70; 2. Grundtvig J, et al. *Front Neurol.* 2022;13:832903.



DOAC-ICH発症時の患者の 機能的転帰は予測可能か？

DOAC-ICHの予後の改善



- 拮抗薬により血腫拡大が抑制されれば、死亡リスクおよび神経学的転帰不良の確率が低下する可能性がある¹



- 非造影CTによる血腫拡大予測因子には、ブレンド徴候、ブラックホール徴候、アイランド徴候、サテライト徴候、スワール徴候が含まれる²



- 血圧降下と適切な脳卒中ユニットケアはベストプラクティスであり、将来の障害を軽減する可能性がある³

ICHにおけるDOAC拮抗薬の安全性と転帰に関するデータは限られている⁴

DOAC, 直接経口抗凝固薬; ICH, 頭蓋内出血。

1. Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532-43; 2. Li Z, et al. *Front Neurol*. 2020;11:702; 3. Paroutoglou K, Parry-Jones AR. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl. 2):s9-12; 4. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

DOAC-ICH治療における拮抗薬の 有効性と安全性のデータ

Thorsten Steiner教授

神経学・神経集中治療学教授

臨床センター

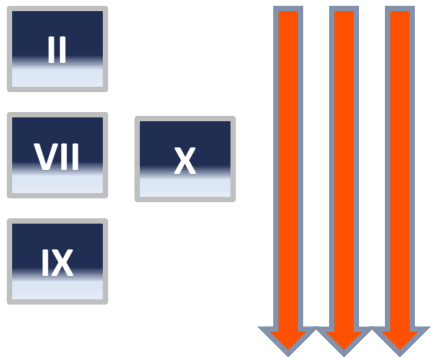
フランクフルト＝ヘーヒスト、ドイツ



プロトンビン複合体濃縮
製剤はDOAC-ICHの管理に
どのように用いられてきたか？

4F-PCCの作用機序

DOAC



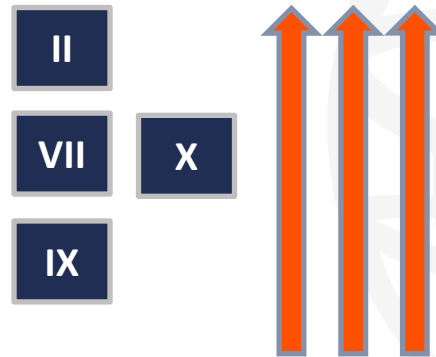
因子の枯渇



4F-PCC



静脈内投与¹



因子の交換

4F-PCC（DOAC-ICH治療に適応外使用）は枯渇した凝固因子を補充²

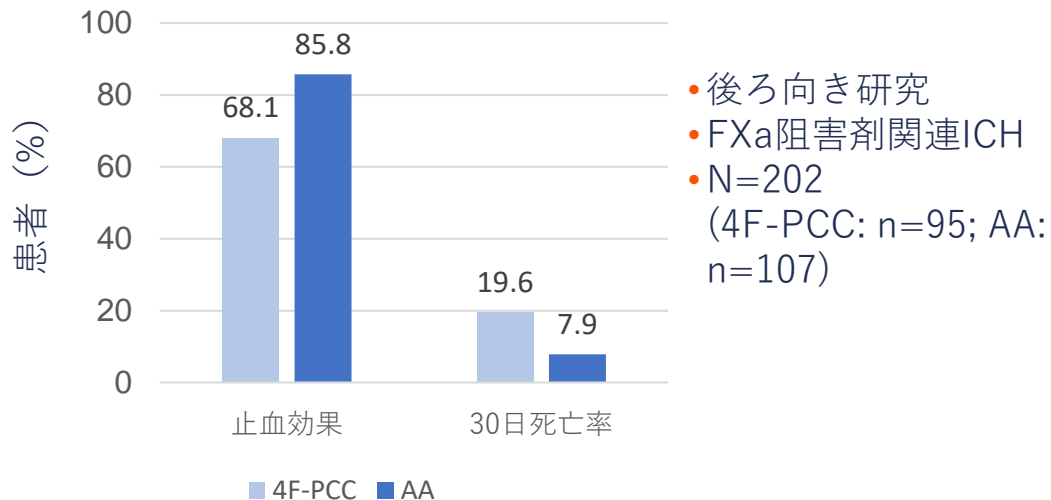
4F-PCC, 4因子含有プロトロンビン複合体濃縮製剤; DOAC, 直接経口抗凝固薬; ICH, 頭蓋内出血。

1. FDA. プロトロンビン複合体濃縮製剤PI。以下で入手可能：www.fda.gov/media/85512/download（2023年7月11日アクセス）；

2. Whaley PM, et al. *J Pharm Pract.* 2022;8971900221148034.

4F-PCCの治験エビデンス

4F-PCCとAAの止血効果と安全性の間接比較



止血効果
(オッズ比) :

2.73

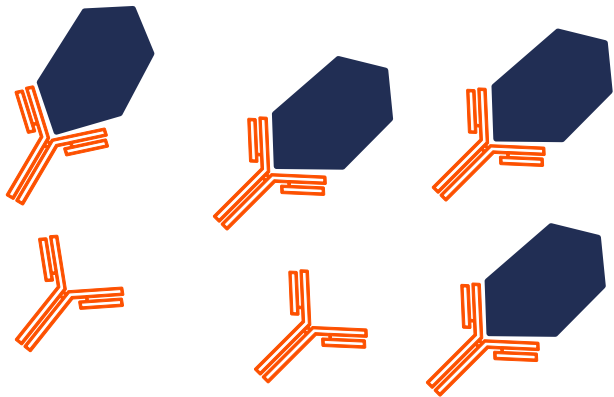
30日死亡率
(オッズ比) :

0.36

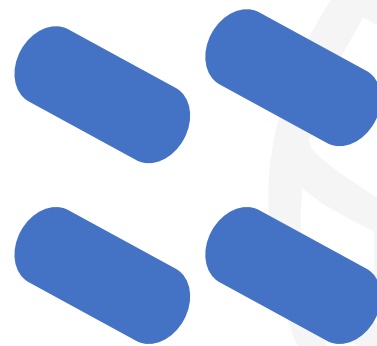
4F-PCCはAAと比較して、FXa阻害剤関連ICH患者における止血有効率が低く、30日死亡率が高いことに関連している

- **第IIa因子阻害剤誘発性 ICHに対してどのような拮抗薬が利用可能か、またこの場合の使用を臨床医に示すエビデンスにはどのようなものがあるか？**

イダルシズマブの作用機序



イダルシズマブはダビガトランと結合する

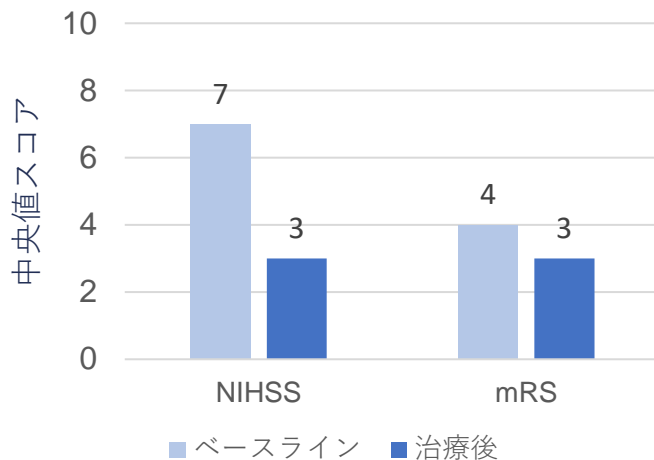


フィブリンの形成

イダルシズマブは高い親和性と特異性でダビガトランと結合し、抗凝固作用を反転させる

ICHに対するイダルシズマブの治験エビデンス

イダルシズマブの実現可能性、有効性、安全性の評価

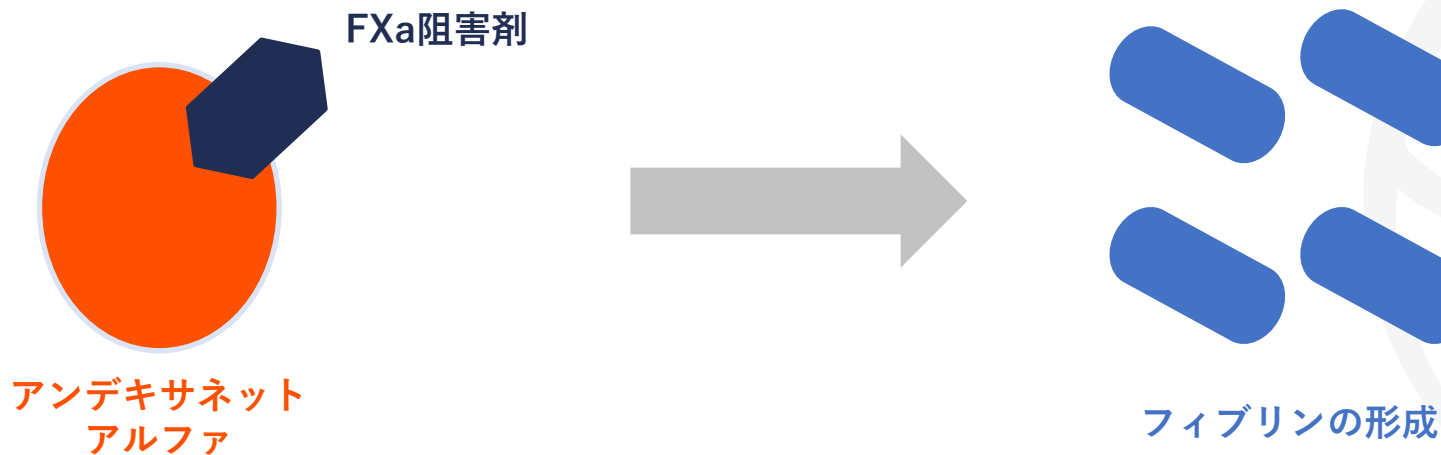


- 後ろ向き研究
- ICH
- n=27

イダルシズマブはICH患者の予後改善、および血腫増大と死亡のリスク低下と関連している

臨床医は、第Xa因子阻害薬を
投与された患者のICHを
どのように回復させるべきか？

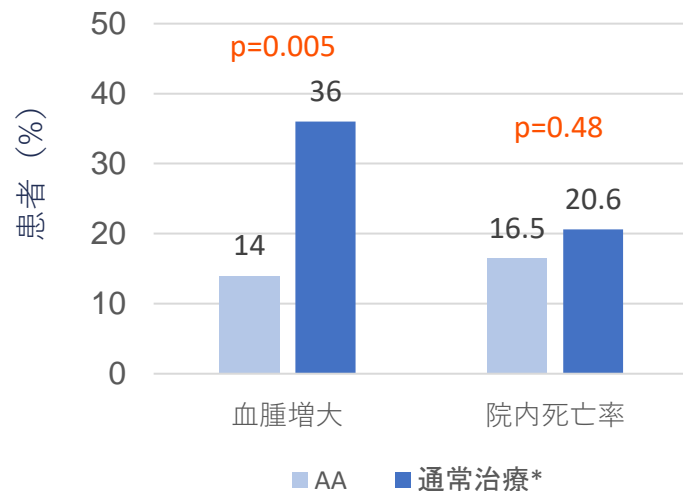
アンデキサネット アルファの作用機序



アンデキサネット アルファは静脈内投与され、
FXa阻害剤と特異的に結合して抗凝固作用を反転させる。

アンデキサネット アルファの治験エビデンス

AAと通常治療*の有効性と安全性

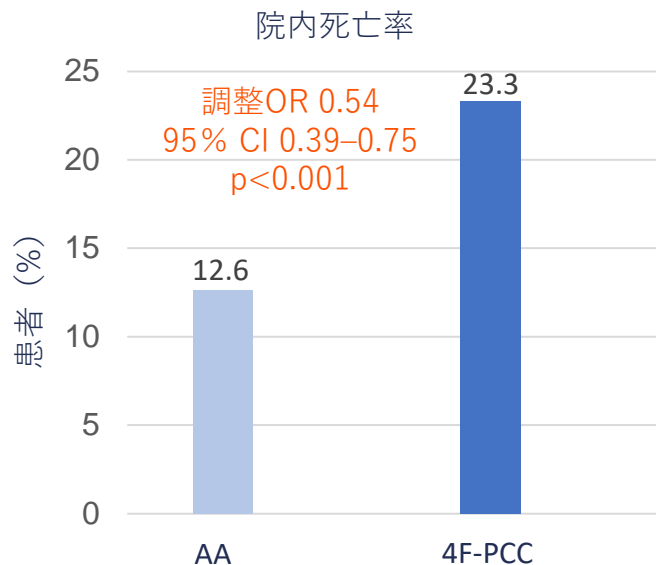


- RETRACE-IIコホート研究の間接比較試験とANNEXA-4臨床試験の事後分析
- FXa阻害剤関連ICH
- N=182 (AA : n=85; 通常ケア : n=97)

AAは通常治療と比較して、血腫拡大率および院内死亡率の低下に関連していた。ただし、臨床転帰の改善は有意ではなかった。

*通常治療では、医師の判断による治療と、RETRACE-II試験期間中（2011–2015年）に利用可能な国際ガイドラインに基づいた止血治療が行われた。
AA, アンデキサネット アルファ; FXa, 第Xa因子; ICH, 頭蓋内出血。
Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43.

アンデキサネット アルファの使用を検討した 実データ



- アンデキサネット アルファ治療患者と4F-PCC治療患者の院内死亡率の比較
- FXa阻害剤関連ICH
- AA (n=666); 4F-PCC (n=662)

AAは4F-PCCと比較して、リバーロキサバンまたはアピキサバン関連の大量出血患者において院内死亡率の可能性を50%低下させた

**現在の治療選択肢の限界と
満たされていないニーズとは？**

DOAC-ICHの拮抗薬療法を受けた患者の 治療成績を改善



- DOAC-ICHの反転戦略の個別化は、ICHの重症度と反転のための時間的余裕を考慮する必要がある



- 最適な反転戦略を決定するためには、無作為化臨床試験のデータがさらに必要である

DOAC-ICH患者の不均一なコホートを含む研究からの情報が不十分なため、
血腫拡大のリスク判断は難しい


止血安定化とその後の健康転帰の最適化

Truman Milling博士

准教授

Dellメディカルスクール
テキサス大学オースティン校
アメリカ、テキサス州



The background consists of a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines, positioned on the right side. On the left side, there is a vertical line of seven orange circles of varying sizes, with the largest one at the top. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left.

DOAC-ICH患者における 拮抗薬の使用に関する ガイドラインの推奨は？

DOAC-ICH反転剤に関する現行ガイドライン

ESO 2019¹

ACC 2020²

AHA/ASA 2022³

AA

- 治療しない場合より、リバーロキサバンおよびアピキサバンがより有効（弱い推奨）

- 重要部位の出血がある場合は、リバーロキサバンおよびアピキサバン

- FXa阻害剤

イダルシズマブ

- ダビガトラン

- 出血が生命を脅かす場合やコントロールできない場合はダビガトラン

- 直接型トロンビン阻害薬

PCC

- エドキサバン
- AAが利用不可能な場合、リバーロキサバンとアピキサバン

- 特異的阻害薬が利用不可能な場合に使用*

- 特異的阻害薬が利用不可能な場合に使用*

*特異的阻害薬にはイダルシズマブおよびアンデキサネット アルファが含まれる。

AA, アンデキサネット アルファ; ACC, 米国心臓病学会; AHA, 米国心臓協会; ASA, 米国脳卒中協会; DOAC, 経口抗凝固薬; ESO, 欧州脳卒中機構; FXa, 第Xa因子; ICH, 頭蓋内出血; PCC, プロトロンビン複合体製剤。

1. Christensen H, et al. *Eur Stroke J.* 2019;4:294–306; 2. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:594–622; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361.

- **DOAC-ICHの管理に拮抗薬を使用する場合、臨床医はどのような個別の患者特性を考慮すべきか？**

個別化治療のための重要な考慮事項



ICH重症度



外科的減圧術の即時必要性



クレアチンクリアランス



血腫拡大リスクの予測



DOACの最終投与からの
経過時間



治療施設における特定の
DOAC拮抗薬の入手可能性

ICH後のDOAC拮抗療法には実際的な患者選択が必要であり、臨床所見および悪化速度に基づいた時間枠で行う必要がある

拮抗薬の止血効果は臨床
でどのように定義・測定
されるべきか？

止血効果の基準

抗凝固療法に関するISTH SSC小委員会

12 h



血腫が安定または
増加<35%

24 h



GOS-Eまたは有効なスコ
アシステムの劣化なし

48 h



止血剤による
追加治療の必要なし*

48 h



出血管理に予定外の
(再) 介入は必要なし



侵襲的介入なし／予想出血
量を超えない範囲で実施



退院時に神経系の悪化／
機能障害なし

*凝固因子や血液製剤の輸血も含む。

GOS-E, グラスゴー転帰尺度拡張版; h, 時間; ISTH, 国際血栓止血学会; SSC, 学術標準化委員会。

Khorsand N, et al. *J Thromb Haemost.* 2021;19:1112-5.

ICH後のDOAC治療はいつ 再開すべきか？

ICH後のDOACの再開



自然発症のICHで血栓塞栓症のリスクが高い患者では、血栓塞栓性合併症を予防するために抗凝固療法の**早期再開**が妥当



非弁膜症性AFで自然発症したICH患者では、**血栓塞栓症の発生予防と全死因死亡率の減少**を目的とした抗凝固療法の再開は、**有益性とリスクを熟慮**したうえで検討する



AFで自然発症のICH患者において抗凝固療法を再開する場合は、**有益性とリスクのバランスを最適化**するために**特定の患者特性を熟慮**したうえで、**ICH発症後7-8週以降に抗凝固療法の再開**を検討する