

直接経口抗凝固薬関連頭蓋内出血： 作用逆転戦略に関する最新のエビデンス



Jan Beyer-Westendorf教授（医学博士）
University Hospital Carl Gustav Carus Dresden
ドイツ

免責事項

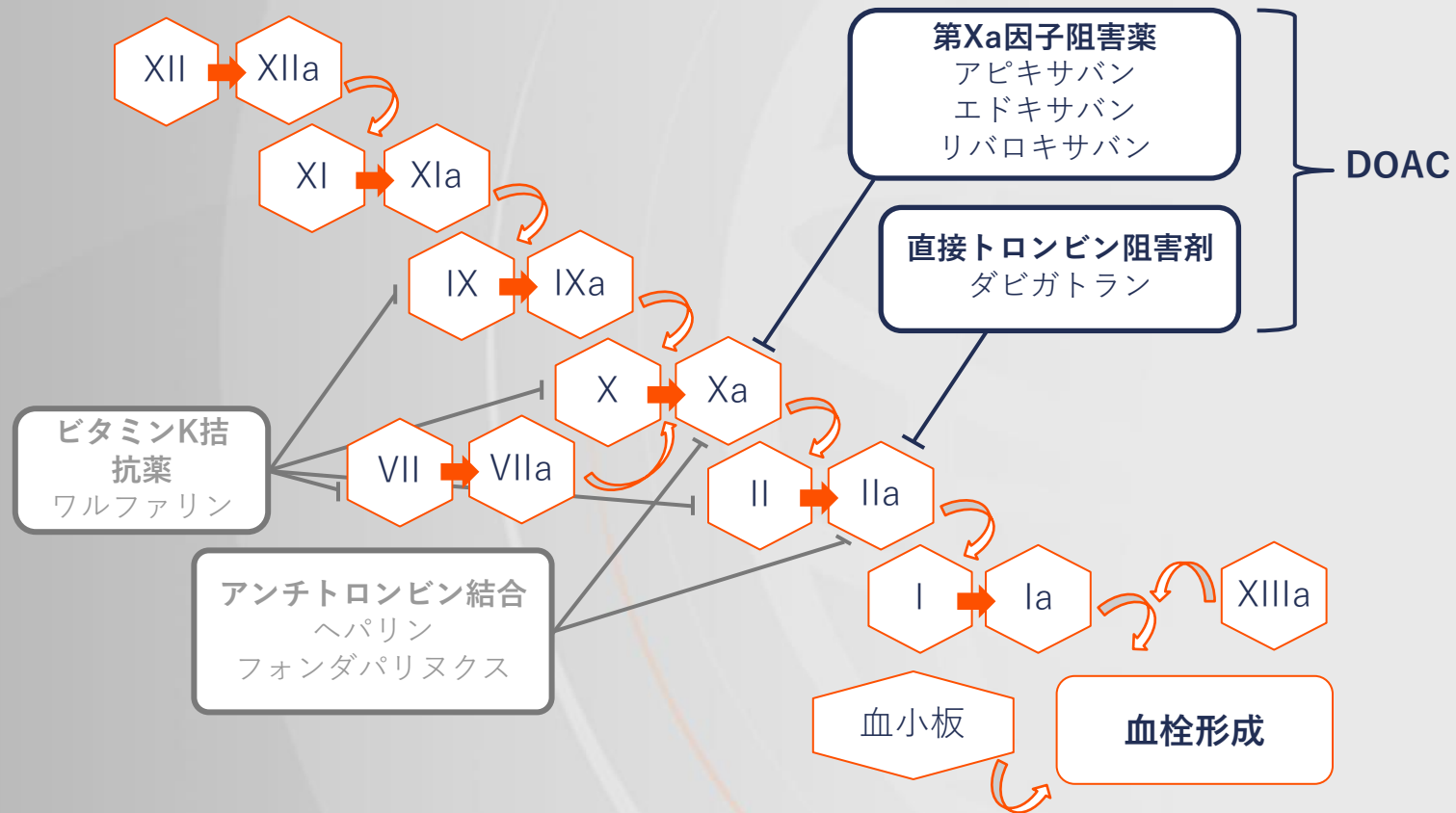
- 未承認医薬品や、承認医薬品の未承認の使用法について講演者が論じることがあります。そのような場合は1法域以上における承認状況の反映である可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthやtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や漏れに対し一切の責任を負いません

リスクのバランスをとる：現実世界におけるDOAC

経口・非経口抗凝固薬にはさまざまな適応症がある



抗凝固薬は、凝固カスケードのさまざまな構成要素を標的とする^{1,2}

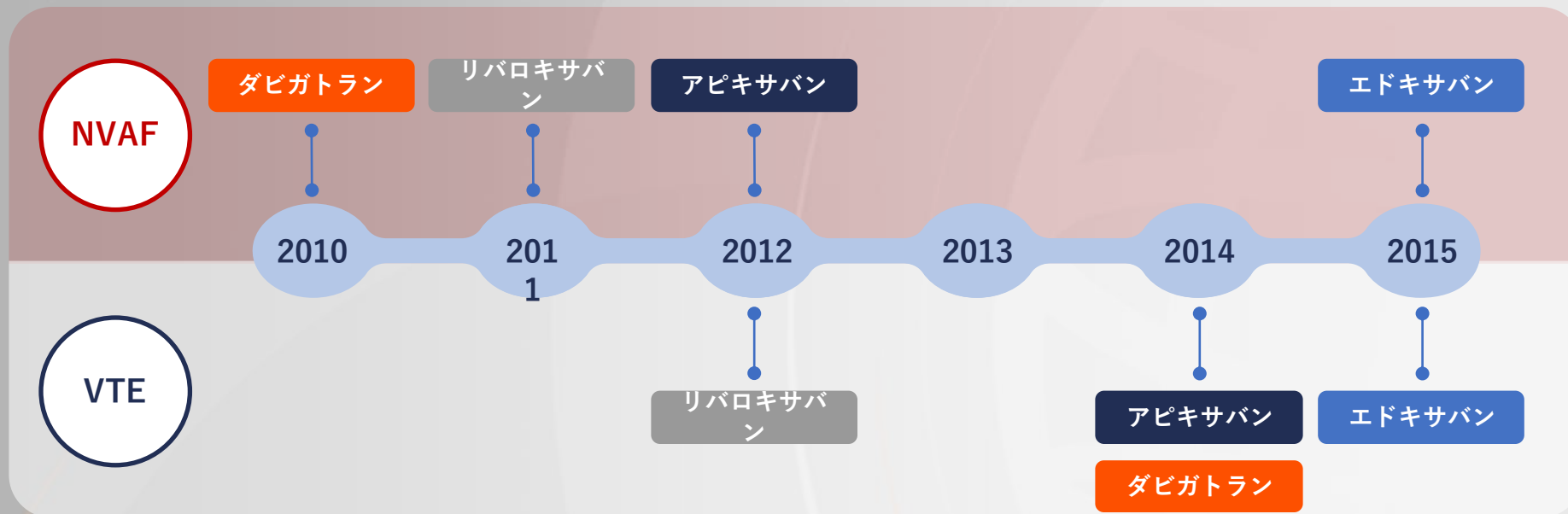


DOAC (直接経口抗凝固薬)。

1. Akhrass R, et al. *J Card Surg.* 2022;37:214–22; 2. Heestermans M, et al. *Cells.* 2022; 11: 3214.

DOACsは様々な適応症で広く承認されている

DOACの適応症に関する主なFDA承認のタイムライン¹



その他の承認適応症：²⁻⁴

- 股関節・膝関節手術後のDVT予防：アピキサバン、ダビガトラン、リバロキサバン
- CAD患者のCVリスクの低減：リバロキサバン
- 小児VTEの治療および二次予防：ダビガトラン、リバロキサバン

CAD（冠動脈疾患）；CV（心血管）；DOAC（直接経口抗凝固薬）；DVT（深部静脈血栓症）；FDA（米国食品医薬品局）；NVAF（非弁膜症性心房細動）；VTE（静脈血栓塞栓症）。

1. Arora P, et al. *Res Social Adm Pharm*. 2023;19:1424–31; 2. FDA. Apixaban PI. 2021. 参照先：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf（2024年5月3日アクセス）；

3. FDA. Dabigatran PI. 2023. 参照先：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022512s047lbl.pdf（2024年5月3日アクセス）； 4. FDA. Rivaroxaban PI. 2023. 参照先：

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022406s041lbl.pdf（2024年5月3日アクセス）。

DOACは他の抗凝固薬よりも利点が多い

DOACはVKA療法よりも脳卒中/SEE、死亡率、再発性VTEのリスク軽減効果が高い

AF集団¹

脳卒中/SEE合算*

15%

N=77,011
OR 0.85
(95%CI=0.75~0.98)

総死亡率*

14%

N=77,011
OR 0.86
(95%CI=0.82~0.91)

VTE集団²

再発性VTEまたは死亡**

12%

N=22,040
OR 0.88
(95%CI=0.75~1.03)

ワルファリンや他のVKAに対するDOACの診療上の利点³



固定スケジュールによる投薬



抗凝固レベルの定期的モニタリングが不要



効果発現が早く、半減期が短い



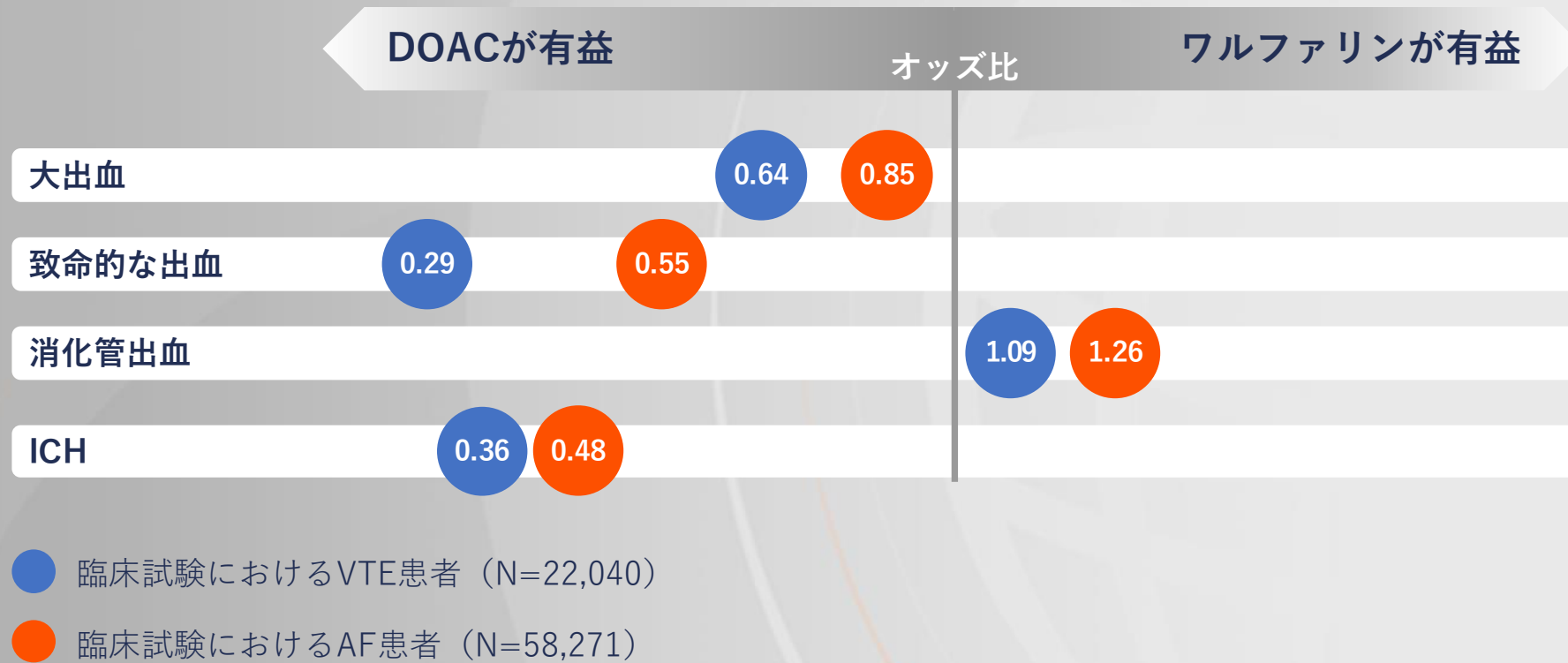
薬物間および薬物食品間の相互作用が少ない

*AF患者を対象とした12試験のメタ分析データ。**急性VTE患者を対象とした5試験のメタ分析データ。

AF（心房細動）；CI（信頼区間）；DOAC（直接経口抗凝固薬）；OR（オッズ比）；SEE（全身性塞栓症）；VKA（ビタミンK拮抗薬）；VTE（静脈血栓塞栓症）。

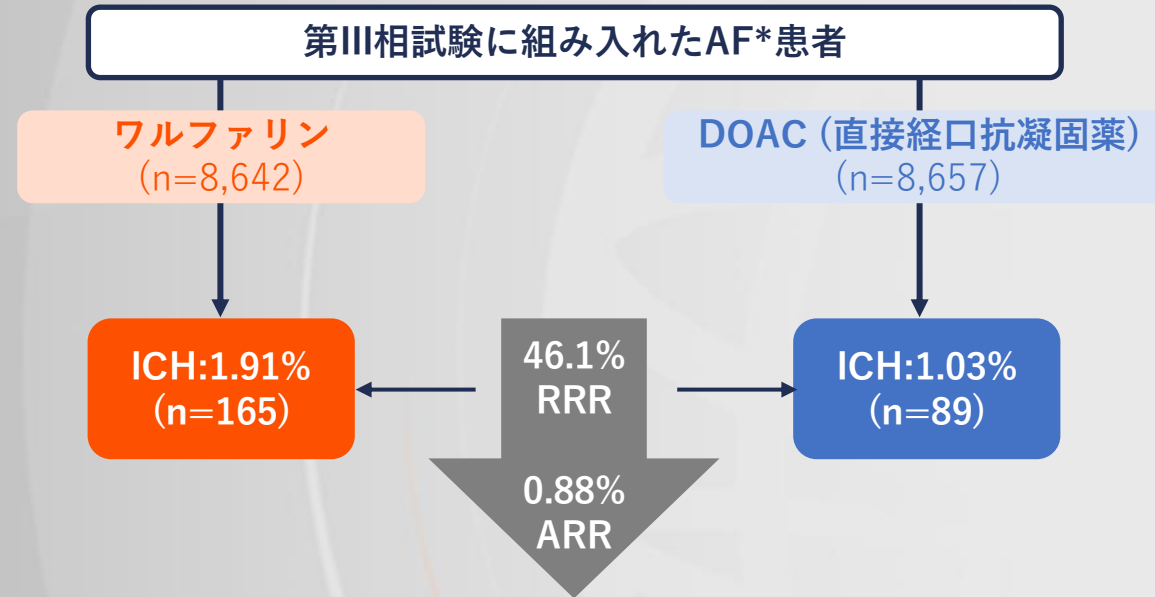
1. Hicks T, et al. *Open Heart*. 2016; 3:e000279; 2. Makam RCP, et al. *PLoS One*. 2018;13:e0197583; 3. Julia S, James U. *Eur Cardiol*. 2017; 12:40-5.

DOACによる出血率は一般にワルファリンより低い



ICHはDOAC治療を受けている患者において重要な合併症である

DOACはワルファリンよりもICHの発生率が低い¹



- DOACはワルファリン療法よりもICHリスクは低い²、これは依然として重大な潜在的合併症である。
- DOACの使用増加と患者集団の高齢化を考えると、ICH発生率は増加する可能性がある³

* AFであり、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往がある患者。

AF (心房細動) ; ARR (絶対リスク低減) ; DOAC (直接経口抗凝固薬) ; ICH (頭蓋内出血) ; RRR (相対リスク低減)。

1. Ntaios G, et al. *Int J Stroke*. 2017;12:589–96; 2. Wolfe Z, et al. *J Thromb Haemost*. 2018; 16:1296–306; 3. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019; 4:294–306.

いくつかの要因から、DOAC治療を受けた患者のICHリスクを予測できる

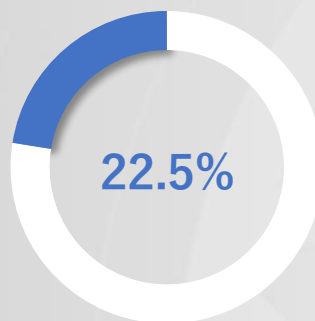


- HAS-BLED出血リスク評価などのツールは、これらのリスク要因のいくつかを評価し、ICHリスクの予測に役立つであろう²

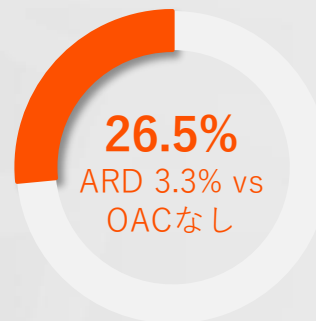
DOAC-ICHによる死亡率を減らすには、リスク要因を考慮する必要がある

ICH後の院内死亡率はDOACの方がワルファリンよりも低いものの、やはり高い¹

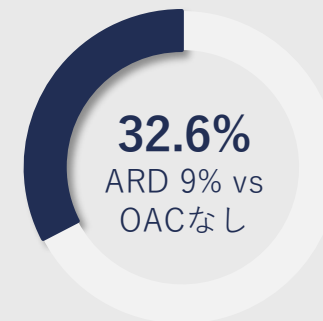
- 患者登録簿を使用した後ろ向きコホート研究
- ICHを呈している患者（N=141,311）
- 症状発現前7日以内のOAC曝露データに基づく分析



OACなし



DOAC
(直接経口抗凝固薬)



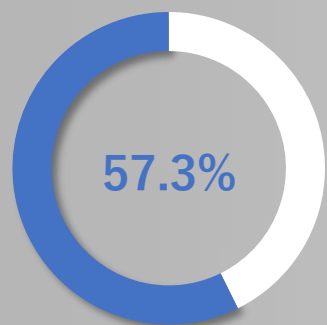
ワルファリン

OACを使用している ICH患者の30日死亡率の危険因子が特定された²

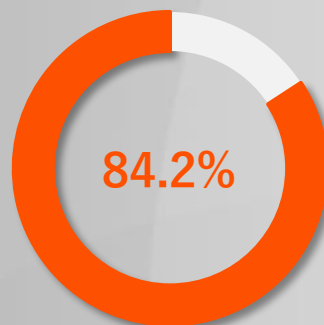


DOAC-ICHの罹患率を下げるにはリスク要因を考慮する必要がある

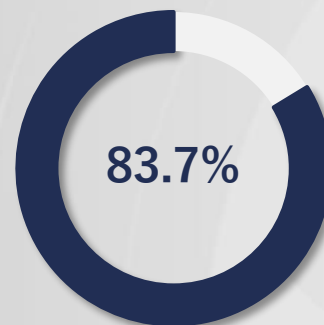
ICH後の機能転帰不良患者の内訳（抗凝固状態別）（N=916）^{1*}



抗血栓
療法なし



DOAC



VKA

ICH再発の危険因子として特定されているもの：²



*機能転帰不良は、修正ランキン尺度スコア4～6¹（死亡を含む中等度以上の障害）と定義された。

DOAC（直接経口抗凝固薬）；ICH（頭蓋内出血）；VKA（ビタミンK拮抗薬）。

1. Baharoglu MI, et al. *Front Neurol.* 2021;12:684476; 2. Grainger BT, et al. *J Thromb Haemost.* 2024; 22:594–603.

ICH管理用DOAC拮抗薬のエビデンス

DOAC-ICHの症例研究



- 午前8時に76歳男性が**虚血性脳卒中の疑い**で救急科を訪れ、**2.5時間以内に症状が発現した**。前日の夕方**は元気で無症状であった**
- **AF(心房細動)**の既往があり、**来院時血圧は190/120 mmHg**



患者の妻の救急隊員への説明：夫は抗凝固薬を1日2回服用している。
どの薬かはわからない。夫は朝の薬を飲んでいない。



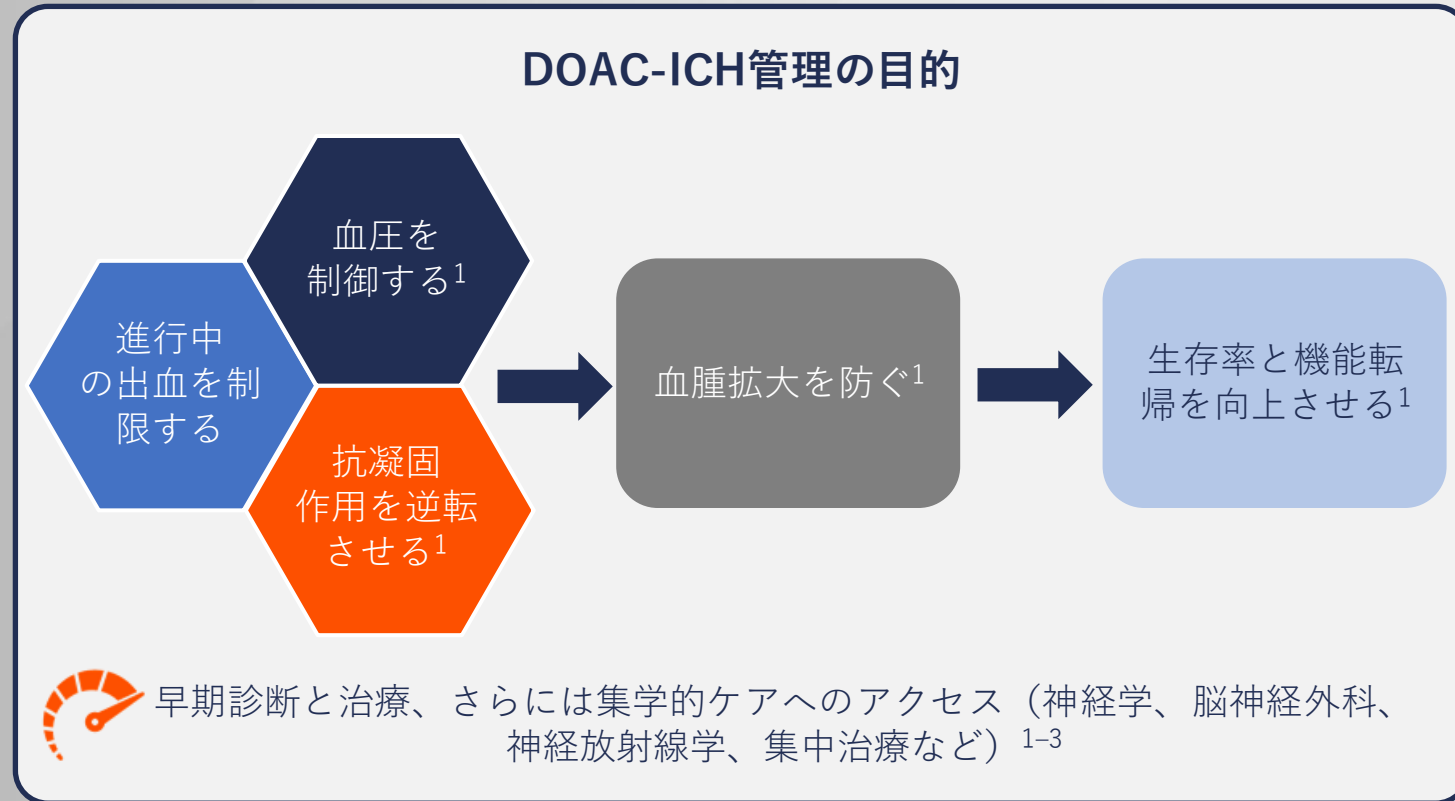
救急医がとるべき措置はどんなものか。



以下を検討する：

- 血圧を下げる
- 服用した抗凝固薬を確認する
- CTスキャン
- 虚血性脳卒中と出血性脳卒中を鑑別する

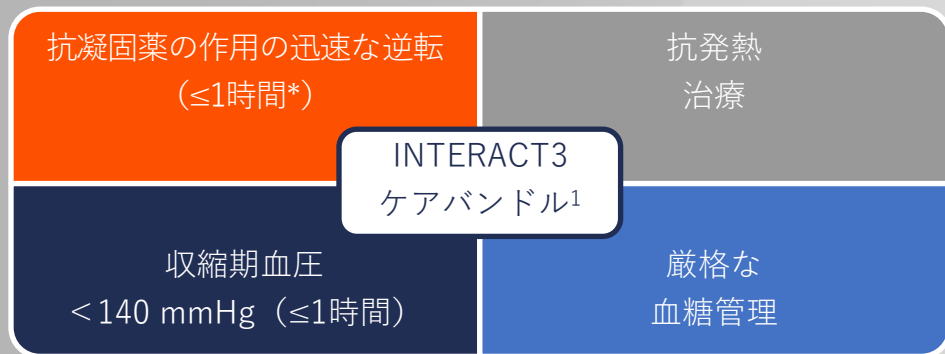
DOAC-ICHでは迅速な対応と早期標的治療が重要である



- ICHの特定と管理の遅れは予後不良につながる⁴

ケアバンドルはDOAC-ICHの罹患率と死亡率を減らせる

治療戦略を組み合わせたケアバンドルはICHの転帰を改善できる^{1,2}



121病院における **ICH患者6,255** 人を対象とした RCT で、INTERACT3ケアバンドルの使用により通常のケアよりも機能転帰不良が 14%減少 (p=0.015) ¹

ABC-ICHケアバンドル²

収縮期血圧130~140mmHg (≤1時間)

抗凝固薬作用の迅速な逆転 (≤90分)

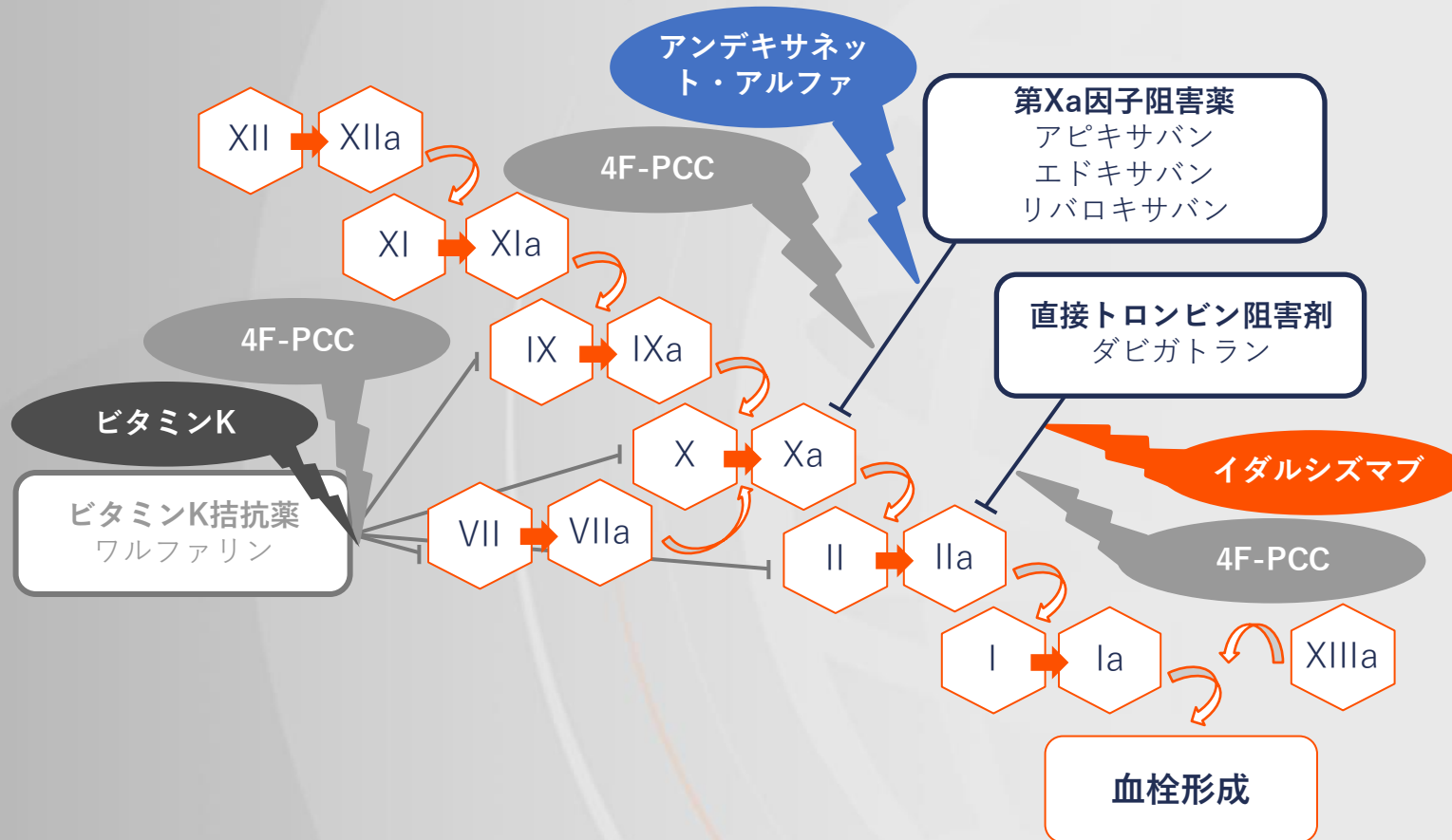
迅速に脳神経外科に紹介

ICH患者に対するABC-ICHの実施により、実施前よりも30日死亡率が 38%低下 (p=0.03) ^{†2}

*INR目標値：<1.5。†ABC-ICH実施期間の入院患者群の患者数は266人、実施前入院患者群の患者数は353人。
BP（血圧）；DOAC（直接経口抗凝固薬）；INR（プロトロンビン時間国際標準比）；RCT（無作為化比較試験）。

1. Ma L, et al. *Lancet*. 2023;402:27–40; 2. Parry-Jones AR, et al. *Ann Neurol*. 2019;86:495–503.

経口抗凝固薬を標的とする拮抗薬が開発されている



DOAC-ICH拮抗薬は独特の特徴を示す

	PCC	イダルシズマブ	アンデキサネット ・アルファ
標的DOAC ^{1,2}	非特異的	ダビガトラン	アピキサバン リバロキサバン エドキサバン*
承認ステータス ¹ (DOAC関連)	DOACの逆転については承認されていない	既承認	既承認*
適応症	生命を脅かす出血または制御不能な出血（特定の中和剤が利用できない場合） ^{1,3}	生命を脅かす出血または制御不能な出血、緊急手術または緊急処置 ⁴	生命を脅かす出血または制御不能な出血 ⁵
作用機序	非特異的；因子濃度を上げ、DOACを「打ち負かす」 ^{1,2}	ダビガトランへの迅速で特異的な結合（5分未満） ^{2,6}	第Xa因子阻害剤に迅速かつ特異的に結合（2～5分） ^{2,7}
終末相半減期 ²	凝固因子値上昇が24時間以上持続する可能性がある	4～8時間	5～7時間
禁忌	現地の製品概要/処方情報を参照		

*アンデキサネット・アルファは、日本国外ではエドキサバン治療を受けている患者向けには承認されていない。^{5,8,9} DOAC（直接経口抗凝固薬）；FDA（米国食品医薬品局）；hr（時間）；ICH（頭蓋内出血）；PCC（プロトロンビン複合体濃縮物）。1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697–709; 3. Hoffman M, et al. *Int J Emerg Med.* 2018;11:55; 4. FDA. Idarucizumab PI. 2015. 参照先：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf（2024年5月16日アクセス）； 5. FDA. Coagulation factor Xa (recombinant) PI. 2024. 参照先：www.fda.gov/media/113279/download（2024年5月16日アクセス）； 6. Schiele F, et al. *Blood.* 2013;121:3554–62; 7. Heo YA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34:507–12; 8. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2023;158:89–100; 9. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. 参照先：<https://bit.ly/3WFrRjH>（2024年5月16日アクセス）。



メタ分析データはDOAC-ICHの管理におけるPCCの使用を支持している

DOAC-ICH成人患者967人名を対象とした試験のメタ分析



23試験 (21試験は後ろ向き、2試験は前向き)



4F-PCC

77%

抗凝固作用逆転率

イダルシズマブはダビガトランの抗凝固作用を効果的に逆転させる

RE-VERSE AD試験¹

多施設前向き非盲検試験



- ・ ダビガトランを服用しているが出血を制御できない患者 (n=301) または緊急処置が必要な患者 (n=202)
- ・ **制御不能な出血**のある患者では、**33% がDOAC-ICHを呈した。**



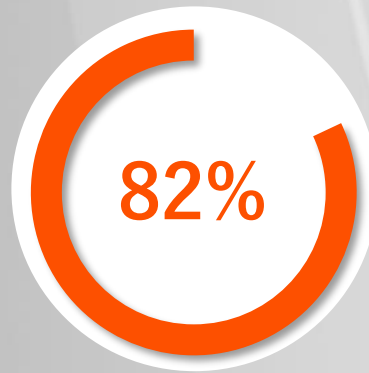
100%

4時間
以内のダビガトラン
による逆転率の最大
値の中央値*



イダルシズマブ5g IV

DOAC-ICH患者340人のメタ分析データ²



抗凝固作用逆転率

*主要有効性解析に組み入れた461人の患者の結果。

DOAC (直接経口抗凝固薬) ; hr (時間) ; ICH (頭蓋内出血) ; IV (静脈内)。

1. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41; 2. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2240145.

アンデキサネット・アルファはFXa阻害薬の抗凝固作用を効果的に逆転させる

ANNEXA-4試験¹

多施設共同、前向き、第IIIb/IV相コホート試験



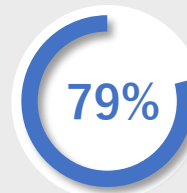
FXa阻害剤投与後 18時間以内に急性大出血を起こした患者
(n=349*)



低用量または高用量のアンデキサネット・アルファ



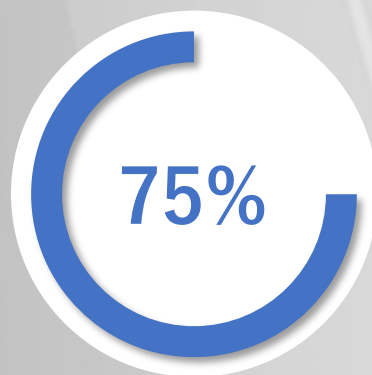
ICHコホート (n=246)



抗凝固作用逆転率

ANNEXA-I試験データはDOAC-ICHにおけるこれらの知見を裏付けている。患者450人の無作為化割り付け後の事前設定中間解析において、DSMBは有効性優位として試験終了を推奨²

DOAC-ICH患者525人を対象としたメタ分析データ³



抗凝固作用逆転率

*有効性評価集団。

DOAC（直接経口抗凝固薬）；DSMB（データ安全性監視委員会）；FXa（因子 Xa）；hr（時間）；ICH（頭蓋内出血）。

1. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026–38; 2. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Suppl. 3):422.LBO004/#2806; 3. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

DOAC-ICH拮抗薬では有害事象を考慮する必要がある

メタ分析データ:
全死亡率とTE事象^{1*}

重篤な有害事象:

4F-PCC

ICH患者:

18試験、N=784

17試験、N=615

全死亡率: **26%**

TE事象発生率: **8%**

4F-PCC²

脳卒中、深部静脈血栓症、
血栓症、静脈不全

アンデキサネット・アルファ

ICH患者:

13試験、N=506

11試験、N=445

全死亡率: **24%**

TE事象発生率: **14%**

アンデキサネット・アルファ³

血栓塞栓症、虚血性疾患、
心停止、突然死

イダルシズマブ

ICH患者:

5試験、N=340

4試験、N=300

全死亡率: **11%**

TE事象発生率: **5%**

イダルシズマブ⁴

せん妄、心停止、敗血症、
敗血症性ショック

*メタ分析に基づくデータ。転帰の評価については異なる時間枠を用いている。薬剤間の比較は間接的なものであり、試験デザインや対象集団の違いによりバイアスが生じやすい。

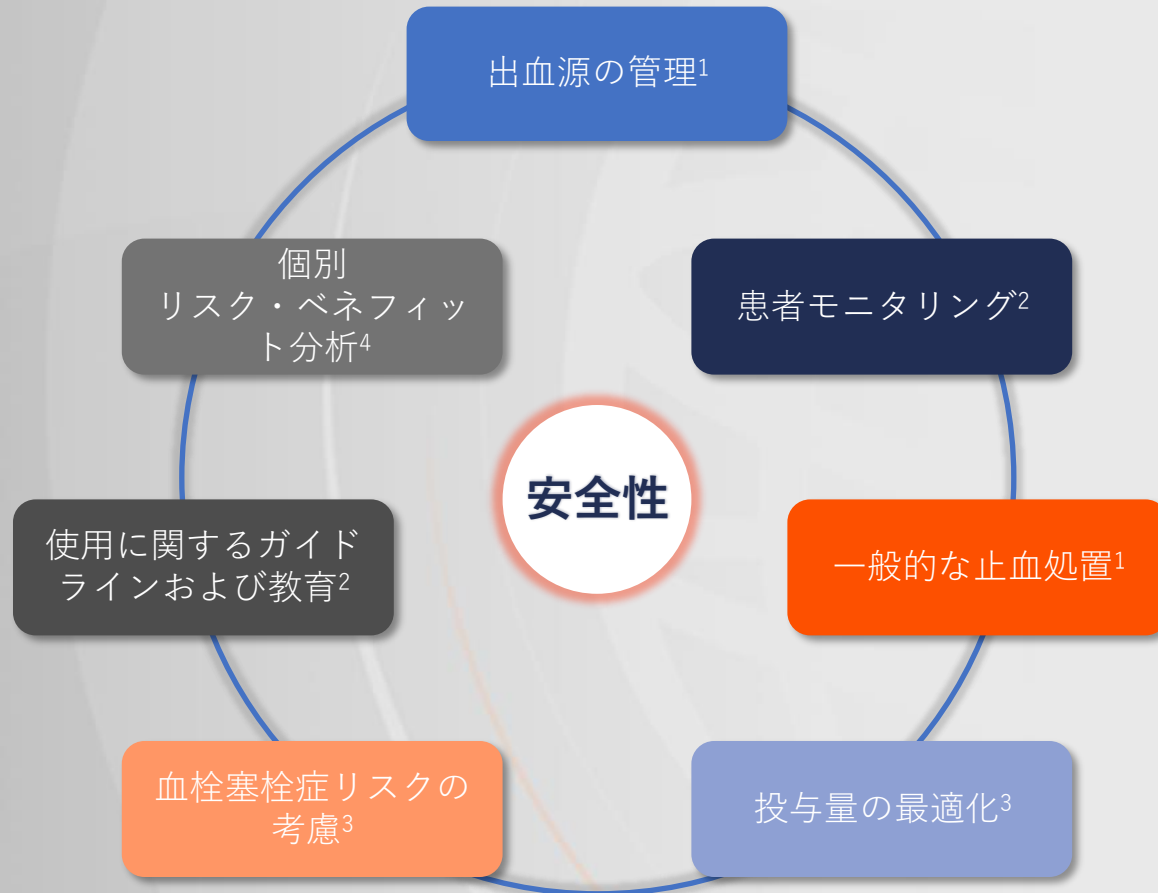
4F-PCC (4因子プロトロンビン複合体濃縮物) ; DOAC (直接経口抗凝固) ; DVT (深部静脈血栓症) ; ICH (頭蓋内出血) ; pts (患者) ; TE (血栓塞栓症)。

1. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145; 2. FDA. Prothrombin complex concentrate (human) PI. 2023.参照先: www.fda.gov/media/85512/download (2024年4月7日アクセス) ;

3. Heo YA. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34:507-12; 4. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.

DOAC

拮抗薬の安全かつ効果的な使用には複数の要因が影響する



DOAC（直接経口抗凝固薬）。

1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697–709; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361;

4. Milling TJ, Pollack CV. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1890–903.

DOAC

拮抗薬の安全かつ効果的な使用には複数の要因が影響する

- DOAC関連出血を起こした患者は以後の**血栓性事象**発症**リスクも増大し**、ICHを起こした患者が最も高リスク¹
- DOAC療法中止は、**基礎疾患による血栓症リスクに患者を曝す**¹⁻³



リスクを軽減し血栓塞栓症リスクが
最高レベルの患者を特定する戦略を実施する必要がある⁴

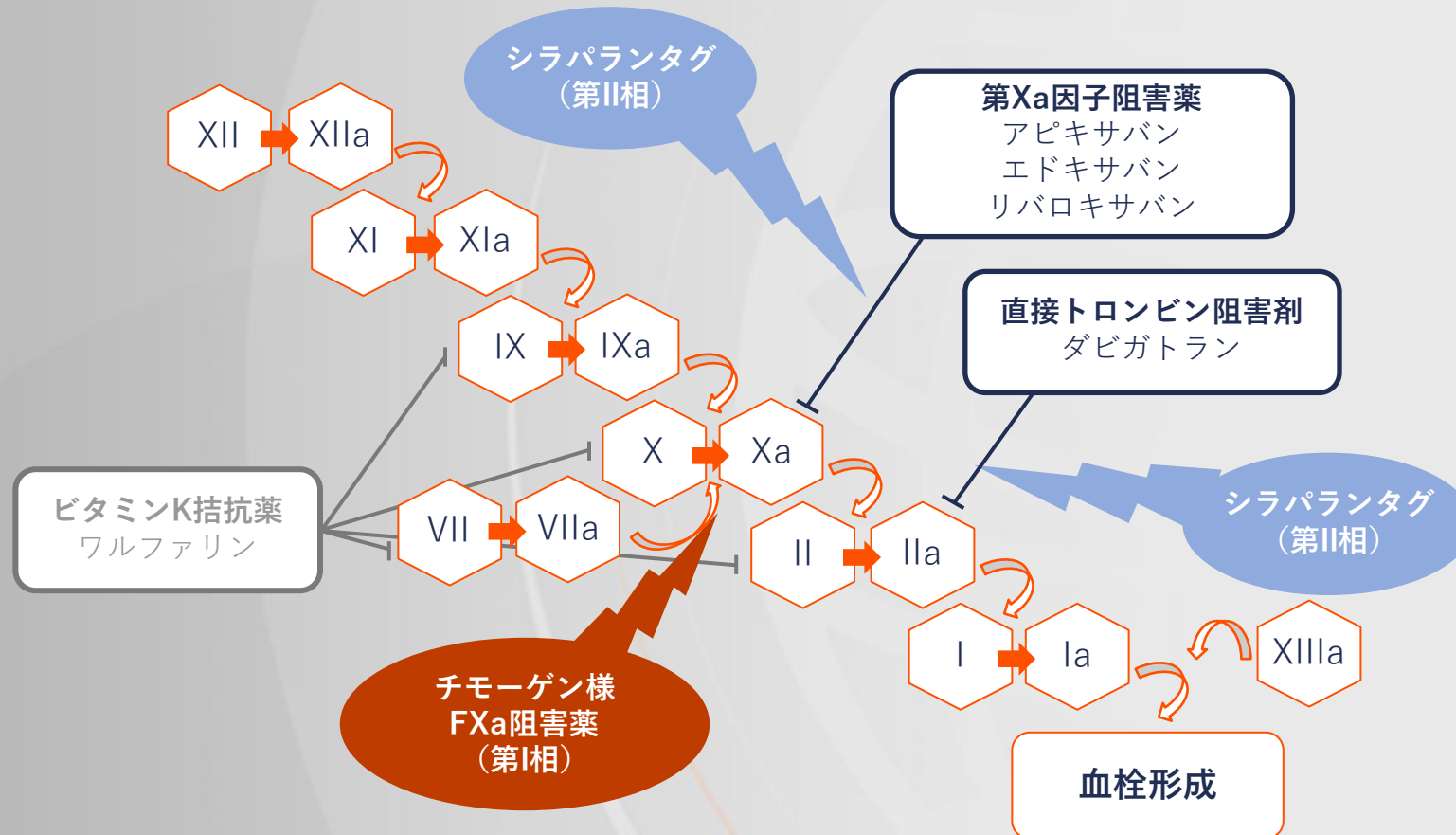
血栓塞栓症リスクの
検討³

DOAC（直接経口抗凝固薬）；ICH（頭蓋内出血）。

1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. FDA. Coagulation factor Xa (recombinant) PI. 2024. 参照先：www.fda.gov/media/113279/download（2024年5月13日アクセス）；

3. FDA. Idarucizumab PI. 2015. 参照先：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf（2024年5月16日アクセス）； 4. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361.

新たな拮抗薬が臨床開発中^{1,2}

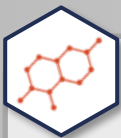


FXa (第Xa因子)。

1. van Es N, et al. *Eur Heart J*. 2023;44:1795–806; 2. ClinicalTrials.gov. 参照先: www.clinicaltrials.gov (2024年5月14日アクセス)。

現行および新規DOAC拮抗薬の試験が進行中

現在使用中の薬剤



4F-PCC

- DOAC-ICHにおける評価 (NCT06096051)
- DOAC療法中の急性重篤出血患者に対する低用量および高用量の第III相試験 (NCT04867837)

アンデキサネット・アルファ

- ASTRO-DE: アピキサバンカリバロキサバンのいずれかを服用している患者のICH出血量への影響に関する非介入試験 (NCT05127941)
- 入院患者の転帰に関する後ろ向き実世界試験 (NCT05898412)

イダルシズマブ

- 実施中の試験は確認されていない

新規薬剤



シラパランタグ

- 第I/II相試験データは、DOAC治療を受けた健康な自発協力者において凝固の回復作用があることを実証している^{1,2}
- 健康な高齢者における忍容性は良好²
- 健康な成人を対象とした第II相試験が進行中 (NCT04593784)

その他

- ほとんどが初期臨床開発段階³
- DOACの作用逆転という状況でのデータが必要

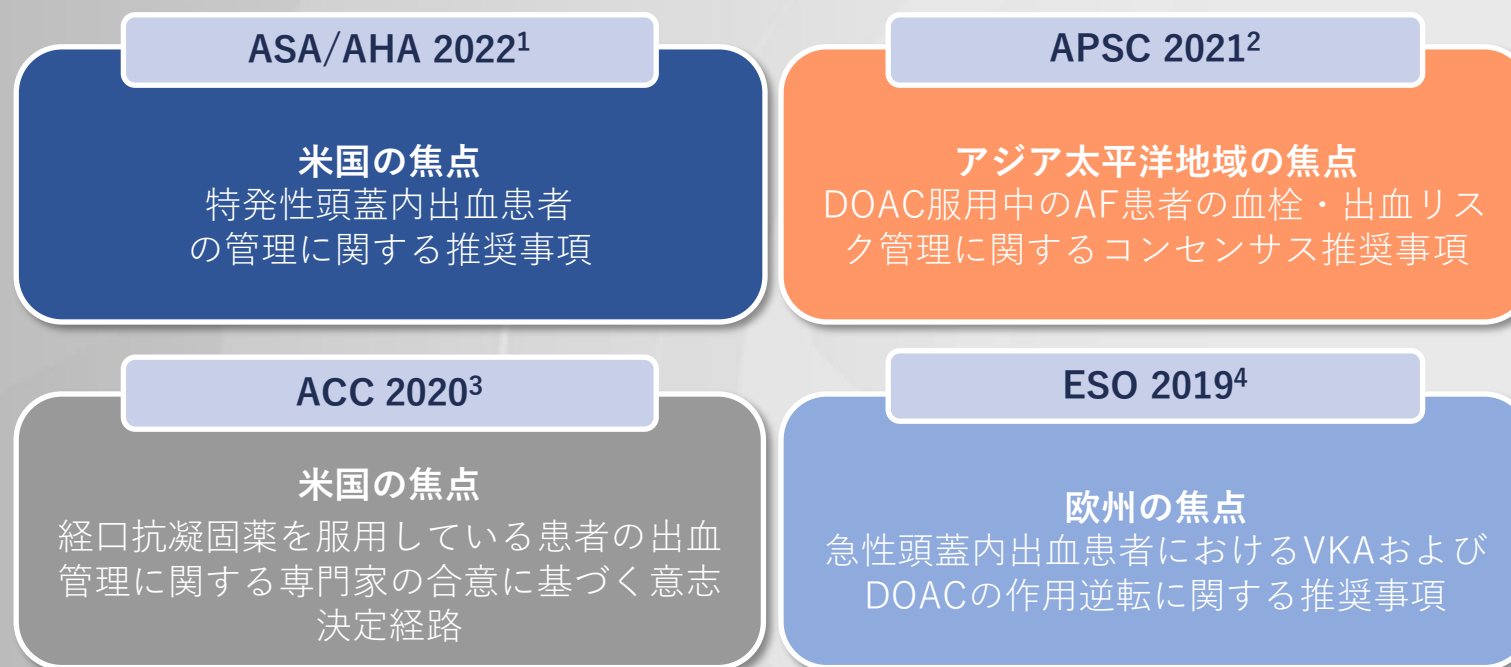
4F-PCC (4因子プロトロンビン複合体濃縮物) ; DOAC (直接経口抗凝固薬) ; ICH (頭蓋内出血)。

NCT識別子による試験情報の参照先 : www.clinicaltrials.gov (2024年5月7日アクセス)。

1. Ansell JE, *N Engl J Med.* 2014;371:2141-2; 2. Ansell J, et al. *Eur Heart J.* 2022;43:985-92; 3. van Es N, et al. *Eur Heart J.* 2023;44:1795-806.

DOAC-ICH の管理： ガイドラインの内容

DOAC-ICHに関するガイドラインはさまざまで、時代遅れになっている可能性がある



他の地域や組織からのガイドラインは可用であるが、時代遅れになっていたり、DOAC-ICHに重点が置かれていなかったりする可能性がある。

- 日本循環器学会 (2020)⁵
- オーストラリア国立心臓財団およびオーストラリア・ニュージーランド心臓学会 (2018)⁶
- ブラジル心臓病学会 (2016)⁷

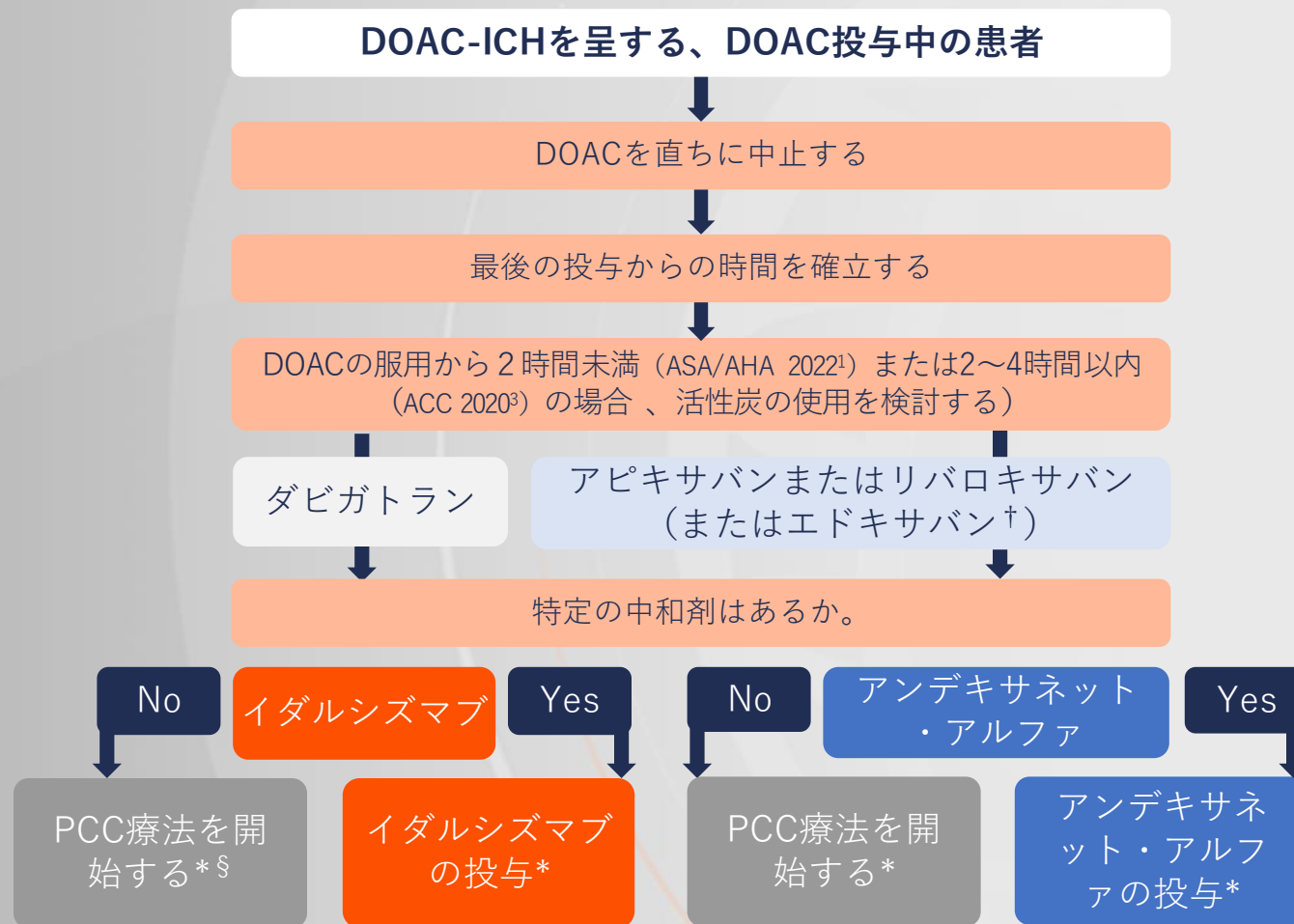
ACC (米国心臓病学会) ; AF (心房細動) ; AHA (米国心臓協会) ; APSC (アジア太平洋心臓病学会) ; ASA (米国心臓協会脳卒中部門) ; DOAC (直接経口抗凝固薬) ; ESO (欧州脳卒中協会) ; ICH (頭蓋内出血) ; VKA (ビタミンK拮抗薬)。

1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831–65; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209–66;

7. Magalhães LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501–8.

可用であれば、DOAC-ICHでは特定の拮抗薬が推奨される¹⁻⁴



*治療の推奨事項は、ASA/AHA 2022¹、APSC 2021²、ACC 2020³、ESO 2019⁴ ガイドラインで共通

[†]アンデキサネット・アルファは日本国外でエドキサバン治療を受けている患者に対しては承認されていない。^{5,6,7} [§]ASA/AHA 2022: ダビガトラン濃度を下げるために腎代替療法を検討してもよい。¹ ACC (米国心臓病学会); AHA (米国心臓協会); APSC (アジア太平洋心臓病学会); ASA (米国脳卒中協会); DOAC (直接経口抗凝固薬); ESO (欧州脳卒中協会); hr (時間); ICH (頭蓋内出血); PCC (プロトロンビン複合体濃縮物)。1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622; 4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306; 5. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2023;158:89–100; 6. FDA. Coagulation factor Xa (recombinant) PI. 2024. 参照先: www.fda.gov/media/113279/download (2024年5月13日アクセス); 7. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. 参照先: <https://bit.ly/3WFrRjH> (2024年5月13日アクセス)。

DOAC-ICHにおける抗凝固薬の作用逆転に関するガイドラインを使用する際に検討すべき重要要素がある。

第1

現行ガイドラインでは、利用できるのであればアンデキサネット・アルファカイダルシズマブを第一選択薬として使用することを推奨¹⁻⁴



DOAC-ICH患者では**特定の拮抗薬**を速やかに使用すべきである¹



ガイドラインによっては最近の試験が含まれていないため、推奨強度が異なる¹⁻⁷



近年、ガイドラインに未収載のデータが可用となった。例えば、アンデキサネット・アルファの試験であるANNEXA-I⁸およびANNEXA-4⁹のデータなど

DOAC（直接経口抗凝固薬）；ICH（頭蓋内出血）。

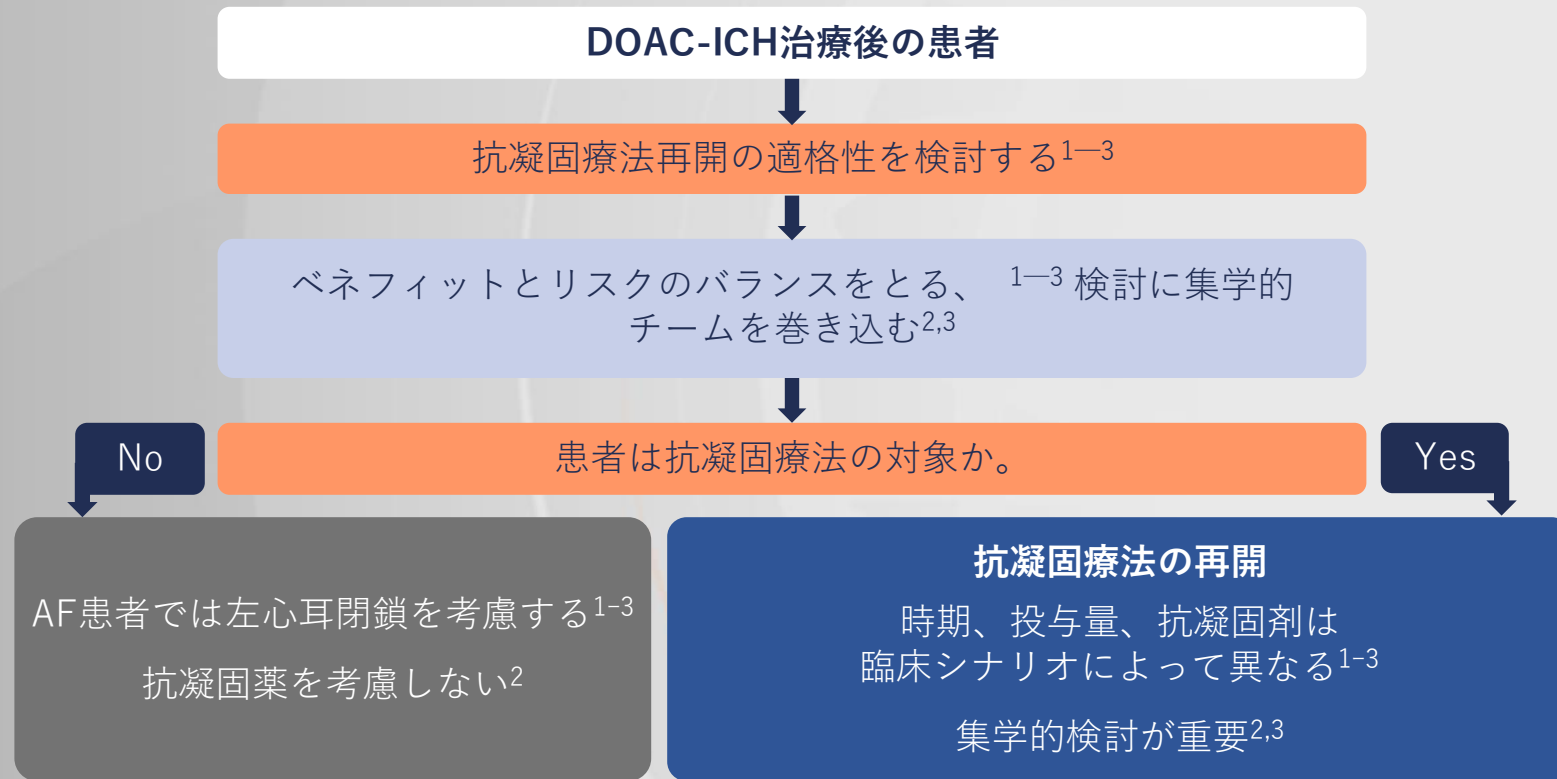
1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831–65; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209–66;

7. Magalhães LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501–8; 8. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18 (Suppl. 3):422.LBO004/#2806; 9. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026–38.

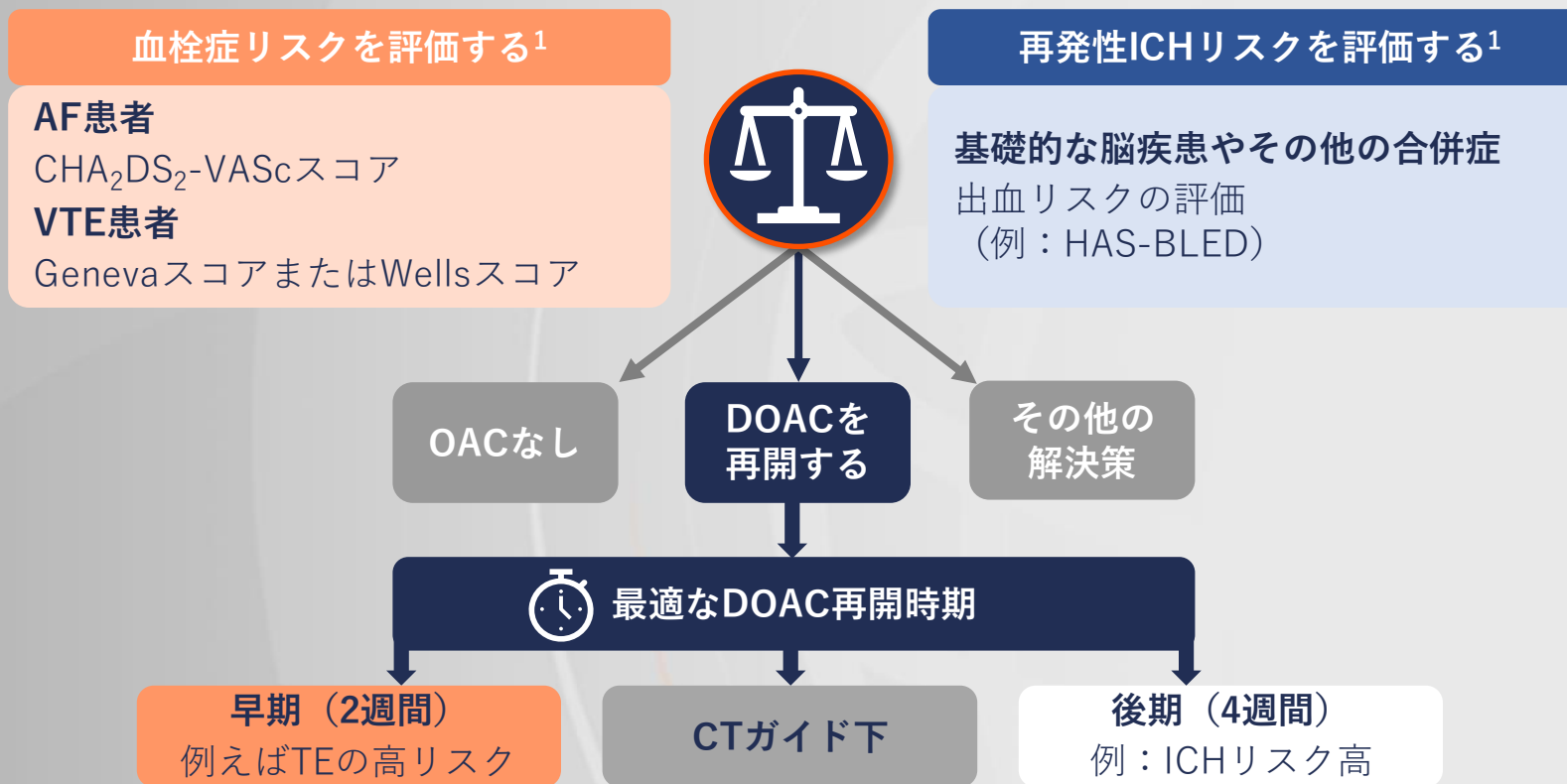
DOAC-ICH後の抗凝固療法再開に関するガイドラインはさまざまだが、共通原則がいくつかある。

ASA/AHA¹、APSC²、ACC³ ガイドラインの推奨事項に基づく：



2019 ESOガイドライン⁴ には抗凝固療法の再開に関する推奨がない。

DOAC-ICH後の抗凝固療法の再開にはリスク評価が必要



- 患者と接触するたびに修正可能なリスク要因に対処する^{1,2}
- 高リスク患者の定期的評価とフォローアップをスケジュールする¹

DOAC-ICHの症例研究



- 午前8時に76歳男性が**虚血性脳卒中の疑い**で救急科を受診。2.5時間以内に**症状が発現した**。前日の夕方は元気で無症状であった
- **AF(心房細動)**の既往があり、来院時血圧は **190/120 mmHg**



患者の妻の救急隊員への説明：夫は抗凝固薬を1日2回服用している。どの薬かはわからない。夫は朝の薬を飲んでいない。



- CTで **ICHが確認された**
- 抗凝固薬は**アピキサバン**と判明（1日2回服用）
- **Xa因子阻害薬**濃度は **112ng/mL** であった。



- 低用量**アンデキサネット・アルファ**投与開始
- 血圧が下がる
- 7日後、退院し、**残留障害の管理のため神経リハビリテーション科へ**
- **抗凝固療法の再開**の可否について下すべき決定

まとめ



DOACは一般に出血率が低いため、VKA療法よりも好んで使用されることが増えているが、ICHリスクも伴う。



DOAC-ICH管理においては、特定の中和剤が有効であり、安全性プロファイルが容認可能



可用な場合の特定の特効薬の使用についてはガイドラインはすべて一致している