

抗凝固療法における薬物相互作用および  
出血リスク因子に関する研究

2021

高瀬 友貴



## 目次

目次	i
略語表	iv
序論	1
本論	7
第1章 心臓手術後の集中治療室入室患者におけるワルファリンの抗凝固作用に及ぼすアミオダロン短期静脈内投与の影響	
第1節 緒言	7
第2節 対象と方法	9
第1項 対象	9
第2項 方法	9
第3項 統計解析	10
第3節 結果	11
第1項 患者背景	11
第2項 アミオダロン投与前後における PT-INR の変化	12
第3項 アミオダロン投与前後における PT-INR/dose の変化	13
第4項 アミオダロン投与後に PT-INR および PT-INR/dose が最高値に達するまでの期間とその変動	14

第4節 考察.....	16
第5節 小括.....	19
第2章 エドキサバン投与患者における減量基準に関わる因子数と出血リスクとの関連	
第1節 緒言.....	20
第2節 対象と方法.....	21
第1項 対象.....	21
第2項 方法.....	21
第3項 統計解析.....	23
第3節 結果.....	24
第1項 患者背景.....	24
第2項 減量基準に関わる因子別の出血性合併症の発症割合.....	26
第3項 減量基準に関わる因子数と出血性合併症の発症リスク.....	27
第4節 考察.....	32
第5節 小括.....	35
第3章 エドキサバン投与患者における出血リスク因子の解析	
第1節 緒言.....	36

第2節 対象と方法.....	37
第1項 対象.....	37
第2項 方法.....	37
第3項 統計解析.....	39
第3節 結果.....	40
第1項 患者背景.....	40
第2項 出血リスク因子の解析.....	43
第4節 考察.....	46
第5節 小括.....	49
総括.....	50
謝辞.....	51
参考文献.....	52

## 略語表

BMI	body mass index
CI	confidence interval
Ccr	creatinine clearance
CYP	cytochrome P450
DOAC	direct oral anticoagulant
DVT	deep vein thrombosis
FXa	factor Xa
H2RA	histamine 2 receptor antagonist
HR	hazard ratio
ICU	intensive care unit
LVEF	left ventricular ejection fraction
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PE	pulmonary embolism
P-gp	P-glycoprotein
PPI	proton pump inhibitor
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio
SD	standard deviation
TIA	transient ischemic attack

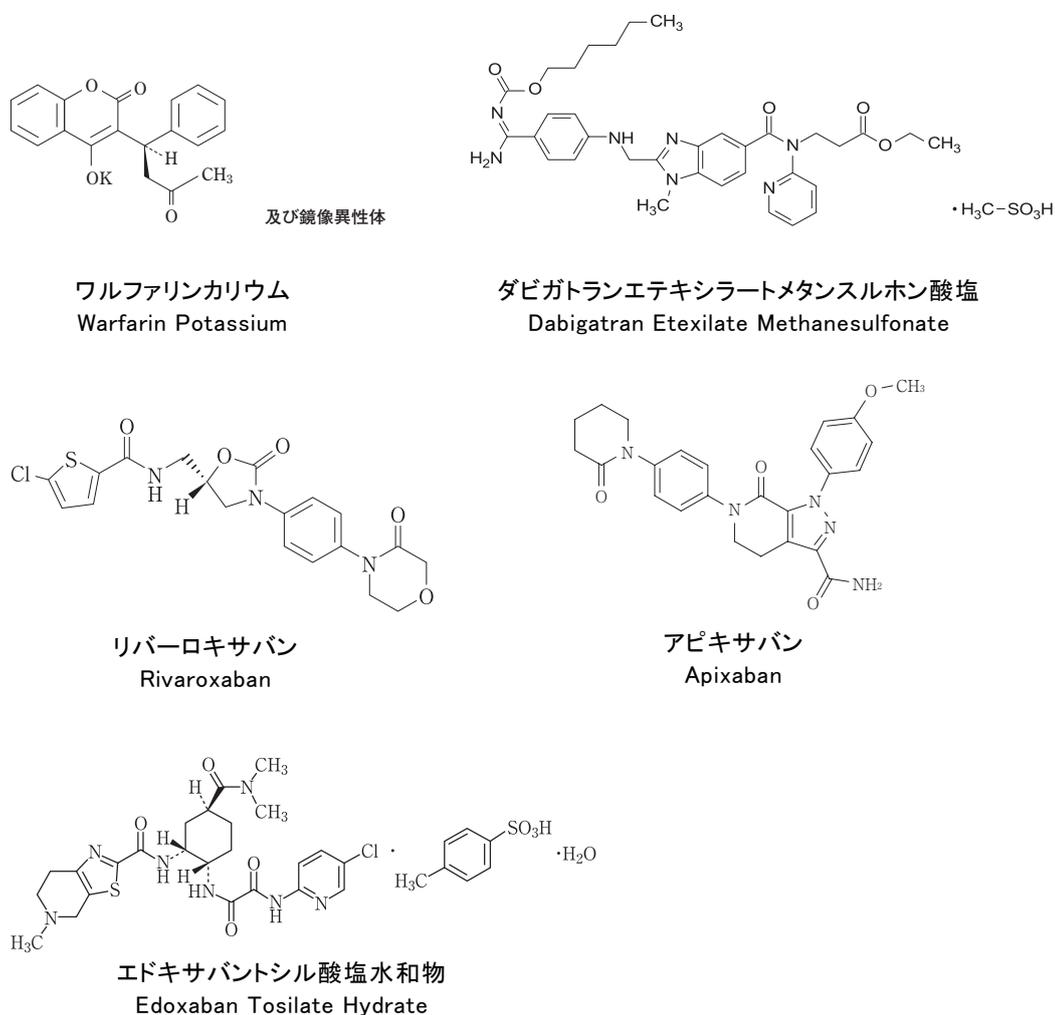
## 序論

抗凝固薬は抗血栓薬の 1 つであり、全身性の血栓塞栓症の予防または治療に用いられる。抗凝固薬が適応となる代表的な疾病として、心房細動や静脈血栓塞栓症がある。心房細動の主な合併症である心原性脳塞栓症は、脳梗塞の中でも重篤化しやすく、1 年後の累積死亡率は 12.5%と報告されている<sup>1)</sup>。また、静脈血栓塞栓症には深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症があり、肺血栓塞栓症のほとんどが下肢の深部静脈血栓症から遊離した血栓が肺動脈を閉塞することで発症する。肺血栓塞栓症の発症後 3 ヶ月時点での死亡率は約 17%と報告されている<sup>2)</sup>。上述のように、抗凝固薬は致命的な経過をたどる疾病に対して予防や治療で用いられる。

本邦においては、ビタミン K 拮抗薬の 1 つであるワルファリンが唯一経口投与できる抗凝固薬として長年使用されてきた。しかし近年、心房細動のうち非弁膜症性心房細動に対して直接経口抗凝固薬(DOAC)が使用できるようになり、ワルファリンの発売以来約 50 年ぶりに経口抗凝固薬の選択肢が広がった。また、その後 DOAC のうち活性化血液凝固第 X 因子(FXa)阻害薬が静脈血栓塞栓症に対して使用できるようになった。現在、DOAC には直接トロンビン阻害薬のダビガトランと、FXa 阻害薬のリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンがある(Fig. 1)。

ワルファリンは、抗凝固作用に個人差があること、食物や他の薬剤との相互作用が多いことが知られており、ワルファリンの抗凝固作用の指標である prothrombin time-international normalized ratio(PT-INR)をモニタリングしながらその都度投与量を調整することが必要である。一方、DOAC はワルファリンと比較して、同等以上の有効性を有すること、副作用で特に問題となる重篤な出血合併症のリスクが低いこと<sup>3)</sup>、食物や他の薬剤との相互作用が少ないことが特徴である。また、DOAC の抗凝固作用において確立されたモニタリング法はなく、各薬剤の投与量は体重

や腎機能、P-糖蛋白質 (P-gp) を阻害する薬剤の併用などで規定された減量基準に従って、2 種類の固定された用量の中から選択される<sup>4-7)</sup> (Table 1)。しかし、DOAC はワルファリンと比較して消失経路における腎排泄の寄与が大きく、重度の腎機能低下者には投与できない<sup>4-7)</sup>。また、心臓弁膜症に対する人工弁置換術後の血栓塞栓症の発症予防には、DOAC ではなくワルファリンの投与が推奨されている<sup>8)</sup>。以上から、臨床では個々の患者の状態に合わせて、経口抗凝固薬としてワルファリンと DOAC のいずれかが選択されている。



**Fig. 1** 本邦で発売されているビタミン K 拮抗薬と DOAC

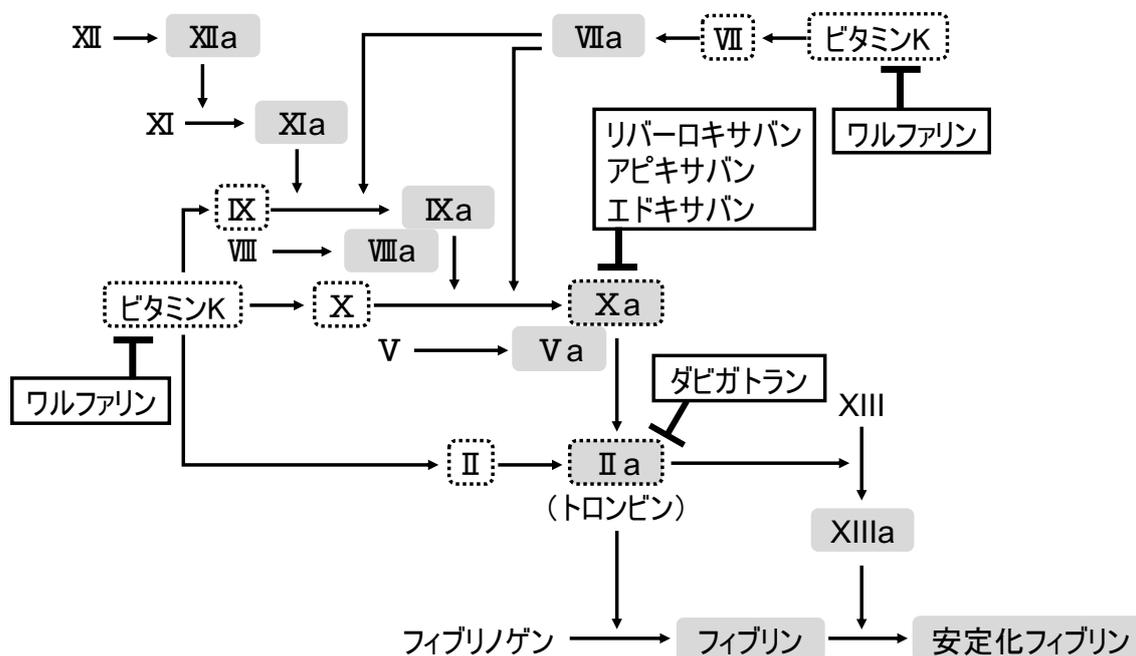
ビタミン K 拮抗薬: ワルファリン、DOAC: ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン

**Table 1. 非弁膜症性心房細動に対する DOAC の減量基準と  
臨床試験第Ⅲ相試験における有効性と安全性<sup>4-7)</sup>**

	ダビガトラン		リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
臨床試験名	RE-LY		J-ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
用法用量	150 mg 1 日 2 回		15 mg 1 日 1 回	5 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 1 回
減量時の用法用量	110 mg 1 日 2 回		10 mg 1 日 1 回	2.5 mg 1 日 2 回	30 mg 1 日 1 回
減量基準	以下の場合に減量を考慮 ・Ccr ≤ 50mL /分 ・P-gpを阻害する薬剤の併用 ・年齢 ≥ 70 歳 ・消化管出血の既往		Ccr < 50mL /分	以下の 2 つ以上に該当 ・血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL ・年齢 ≥ 80 歳 ・体重 ≤ 60kg	以下のいずれかに該当 ・Ccr ≤ 50mL /分 ・P-gp を阻害する薬剤の併用 ・体重 ≤ 60kg
脳卒中または全身性塞栓症の発症率 (対ワルファリン投与群)	[150 mg 1 日 2 回] 1.11%/年 vs 1.71%/年 P < 0.001 (優位性)	[110 mg 1 日 2 回] 1.54%/年 vs 1.71%/年 P < 0.001 (非劣性)	1.26%/年 vs 2.61%/年 P = 0.050 (優位性または非劣性の記述なし)	1.27%/年 vs 1.60%/年 P = 0.01 (優位性)	1.18%/年 vs 1.50%/年 P < 0.001 (非劣性)
major bleeding の発症率 (対ワルファリン投与群)	[150 mg 1 日 2 回] 3.32%/年 vs 3.57%/年 P = 0.32 (非劣性)	[110 mg 1 日 2 回] 2.87%/年 vs 3.57%/年 P = 0.003 (優位性)	3.00%/年 vs 3.59%/年 (P 値、優位性または非劣性の記述なし)	2.13%/年 vs 3.09%/年 P < 0.001 (優位性)	2.75%/年 vs 3.43%/年 P < 0.001 (優位性)

Ccr: クレアチニンクリアランス, P-gp: P-糖蛋白質, Cr: クレアチニン

これらの抗凝固薬は、血液凝固カスケードにおける血液凝固因子の作用を阻害して抗凝固作用を発揮する(Fig. 2)。ワルファリンは、ビタミン K の作用に拮抗して血液凝固第 II、第 VII、第 IX および第 X 因子の生合成を間接的に阻害する。ダビガトランは血液凝固第 II a 因子であるトロンビン、リバーロキサバン、アピキサバンおよびエドキサバンは血液凝固第 Xa 因子を直接的に阻害する。



**Fig. 2** 血液凝固カスケードと経口抗凝固薬の作用点

ワルファリン: ビタミン K の作用に拮抗して血液凝固第 II、VII、IX、X 因子の生合成を間接的に阻害。

ダビガトラン: 血液凝固第 II a 因子であるトロンビンを直接的に阻害。

リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン: 血液凝固第 Xa 因子を直接的に阻害。

これら抗凝固薬の共通の副作用として出血性合併症がある。出血性合併症は主に **major bleeding**、**clinically relevant non-major bleeding** およびそれらに該当しない **minor bleeding** の3つに分類される<sup>4-7)</sup>。中でも、特に重篤な出血性合併症である **major bleeding** と **clinically relevant non-major bleeding** は死亡率の上昇と関連しており<sup>9)</sup>、これらの発症を予防することが重要である。抗凝固薬は治療域が狭い上に、作用の増大により出血リスクが上昇し、反対に作用の減弱により血栓塞栓症のリスクが上昇する。そのため、抗凝固薬の有効性と安全性を保つには、作用のバランスを考慮することが重要である。

上述したように、ワルファリンの抗凝固作用は他の薬剤による影響を受けやすく、細かい用量調整を行う上で薬物相互作用に関する情報が必要となる。これまで、ワルファリンでは薬物相互作用が多数報告されているが<sup>10)</sup>、その情報は十分ではない。特に、高度急性期病院では多種多様な疾患背景をもつ患者に抗凝固薬が投与される。例えば、集中治療室(ICU)においてバイタルサインが不安定な状態であつ多数の併用薬がある重症患者では、通常よりも抗凝固薬の作用に影響を与える因子が多い<sup>11)</sup>。著者は、これらの影響因子のうちの1つを薬物相互作用の観点から明らかにすることで、出血性合併症の発症予防に貢献できると考えた。一方、DOAC はワルファリンと比較して簡便に投与量が決定でき、**major bleeding** のリスクも低いという利点があるが、出血性合併症で救急治療を要する例は少なからず存在する。そのため、出血性合併症を予防するには、DOAC が投与されている患者において出血性合併症の発症に影響を与える因子を特定することが必要である。現在本邦で承認されている4種類のDOACのうち、神戸市立医療センター中央市民病院(以下、当院)で最も多くの患者に処方されている薬剤はエドキサバンである[2018年における処方患者数 1,054名/2,294名(45.9%)]。DOAC 全体のうち、実に約46%の患者にエドキサバンが処方されており、この傾向は全国的にも同様である<sup>12)</sup>。すなわち、エドキサバンの安全性に関する情報は多くの患者に有益なものと考えられる。そこで著者は、エドキサバンの投与量決定に用いる薬剤の減

量基準と出血性合併症の関連に着目した。その減量基準は患者選定の条件が整えられた治験で設定されたものであり、承認後の実臨床において適当かどうか議論の余地がある。減量基準に関わる因子以外の、潜在的な出血のリスク因子を明らかにすることで、さらに出血性合併症の発症を抑制できる可能性があると考えた。そこで本研究では、高度急性期病院において経口抗凝固薬であるワルファリンとエドキサバンが投与された症例を通して、抗凝固療法における薬物相互作用と出血のリスク因子を評価した。

ワルファリンは出血のリスクがあることから慎重なモニタリングが求められるが、予期せず PT-INR が変動することもしばしばあり、患者に起きている現象の理解をさらに深める必要性が感じられた。そこで、第 1 章では心臓手術後の ICU 入室患者におけるワルファリンの抗凝固作用に対するアミオダロン短期静脈内投与の影響について評価した。また、DOAC では既知の情報に基づいて設定された減量基準に従って減量が行われる。その減量基準では、減量基準に関わる因子数に関わらず、因子の有無によって 1 段階のみの減量が考慮される。しかしながら理論上、減量基準に関わる因子が多い患者では出血リスクがより高くなると考えられるが、その評価は定まっていない。そこで、第 2 章ではエドキサバン投与患者における減量基準に関わる因子数と出血リスクの関連を評価した。また一方で、その減量基準はエドキサバンの血中濃度を上昇させる既知の因子に基づいて設定されているが、減量基準に反映されていない未知の出血のリスク因子を特定することが出血のリスク低下に繋がると考えた。そこで、第 3 章ではエドキサバン投与患者における出血のリスク因子を解析した。以下、上記それぞれの抗凝固療法における薬物相互作用および出血リスク因子に関する研究について論述する。

## 本論

### 第 1 章 心臓手術後の集中治療室入室患者におけるワルファリンの抗凝固作用に及ぼすアミオダロン短期静脈内投与の影響

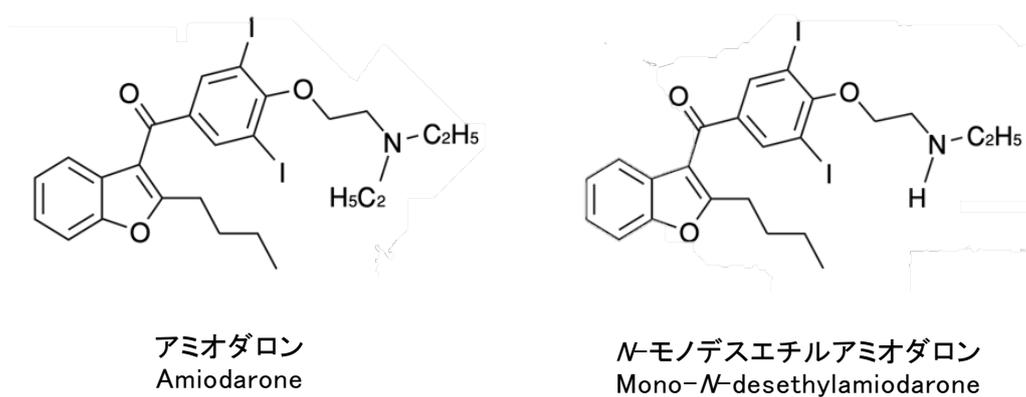
#### 第 1 節 緒言

ワルファリンは、心臓弁膜症の手術後の血栓塞栓症予防に必要な経口抗凝固薬である。しかし、ワルファリンの治療域は狭く、薬物相互作用による影響も受けやすいため、投与量の調節が難しい<sup>13-15)</sup>。さらに、心臓手術後かつ ICU への入室後早期は、重症でバイタルサインが不安定な状態や併用薬が多数であることなど、ワルファリンの用量調節に影響を与える因子が多く存在する<sup>11)</sup>。実際、重症患者では非重症患者と比較して、ワルファリンの薬物動態が変化し、その用量調節に影響が生じることが報告されている<sup>16)</sup>。

心臓手術後は心房細動が約 30% の割合で発症すると言われており<sup>17)</sup>、抗不整脈薬として Vaughan Williams 分類<sup>18)</sup>の III 群に分類されるアミオダロンを短期静脈内投与することが多い。しかし、アミオダロンは薬物相互作用を介してワルファリンの抗凝固作用を増強し、出血リスクを増大させることが知られている<sup>19-25)</sup>。その機序は、アミオダロンとその代謝物である *N*-モノデスエチルアミオダロン (Fig. 3) によるワルファリンの薬物代謝酵素 CYP2C9 の阻害であると考えられている<sup>21)</sup>。また、アミオダロンは経口投与における生物学的利用率が約 50% であり、その消失半減期が 16~180 日間という特殊な薬物動態の特性がある<sup>26-28)</sup>。

これまでのワルファリンとアミオダロンの薬物相互作用に関するエビデンスは、これら 2 剤の長期経口投与における薬物相互作用に関する報告に基づいている<sup>19-24)</sup>。しかし、ワルファリンと静脈内投与したアミオダロンとの薬物相互作用はほとんど報告されていない。中でも、ICU 入室患者におけるワルファリンと短期静脈内投与したアミオダロンとの薬物相互作用は過去に報告がない。

そこで第1章では、抗凝固薬であるワルファリンの薬物相互作用に着目し、心臓手術後のICU入室患者を対象に、ワルファリンの抗凝固作用に及ぼすアミオダロン短期静脈内投与の影響について評価した。



**Fig. 3** アミオダロンと *N*-モノデスエチルアミオダロンの構造式

アミオダロンは肝臓で活性代謝物である *N*-モノデスエチルアミオダロンに代謝される。アミオダロンと *N*-モノデスエチルアミオダロンはともに薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。

## 第2節 対象と方法

### 第1項 対象

当院において、2011年7月～2017年1月にICU入室中にアミオダロンが静脈内投与された患者は307名、そのうち心臓手術前後にワルファリンが投与された患者は25名だった。対象期間にアミオダロンが経口投与された患者や、フルコナゾールやミコナゾール、ブコローム、ベンズブロマロン、リファンピシンなどワルファリンの抗凝固作用に大きく影響を与える薬<sup>29)</sup>が投与された患者は対象から除外した。その結果、経口アミオダロン(n = 8)、ブコローム(n = 1)が投与された患者およびその他の除外基準に該当した患者(n = 5)を除外し、除外基準に該当しなかった11名をアミオダロン群とした。これらの患者は、心臓手術後のICU入室後5日以内にアミオダロン125～150 mgが急速静脈内投与されていた。また、このうち2名は急速静脈内投与に続いて750 mg/日が持続静脈内投与されていた。

一方、当院で2016年5月～2017年1月に心臓手術前後にワルファリンが投与された患者のうち、アミオダロンが投与されなかった患者の中から後ろ向きに連続的に抽出した計15名を対照群とした。

また、アミオダロン群および対照群のすべての患者に手術部位感染予防でセファゾリンが手術後3日間投与されていた。評価期間は、アミオダロン群はアミオダロンの初回静脈内投与から、対照群は心臓手術後からそれぞれ15日間とした。なお、本研究は当院の研究倫理審査委員会で承認されて実施した(承認番号: zn170806)。

### 第2項 方法

対象者の年齢、性別、ワルファリンおよびアミオダロンの適応疾病と投与量、PT-INR、手術の適応疾病について、電子カルテを用いて後方視的に調査した。PT-INRは、対象期間のうち特にICU入室中は頻回に測定した。ワルファリンの投与量は、血栓塞栓症の一予防としてガイドラインで推奨されているPT-INR1.6～2.6となるように調節した<sup>18)</sup>。抗凝固作用の指標には、PT-INRをその測定前日の

ワルファリンの投与量で除した PT-INR/dose を用いた<sup>30)</sup>。

$$\text{PT-INR/dose} = \text{PT-INR/前日のワルファリン投与量}$$

なお、手術前のワルファリンの投与量、PT-INR および PT-INR/dose は、ワルファリンが長期間投与され、各々が安定した時期の値をベースライン値として評価した。

### 第3項 統計解析

統計解析には JMP Pro 12.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。すべての連続変数は平均値±標準偏差で示し、名義変数および連続変数の比較には、それぞれカイ二乗検定および Student の  $t$  検定を用いた。PT-INR および PT-INR/dose の比較には、対応のある  $t$  検定を用いた。これら検定において  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

## 第3節 結果

## 第1項 患者背景

Table 2 に患者背景を示す。対象患者における心臓手術の適応疾病は、心臓弁膜症が最も多かった。アミオダロン群と対照群において、ワルファリンの投与量およびPT-INR のベースライン値に有意な差はなかった。

Table 2. 患者背景

	Amiodarone (n = 11)	Control (n = 15)	P-value
Age, years (mean ± SD)	67.2 ± 7.5	71.7 ± 6.5	0.100 <sup>a)</sup>
Men / Women, n	4/7	6/9	0.851 <sup>b)</sup>
Cardiovascular comorbidity, n			-
Valvular heart disease	8	13	
Ischemic heart disease	1	0	
Thoracic aortic aneurysm	1	0	
Aortic dissection	0	1	
Aortic dissection + Ischemic heart disease	1	0	
Valvular heart disease + Ischemic heart disease	0	1	
Warfarin indication (preoperative), n			-
Atrial fibrillation	4	11	
Post prosthetic valve replacement	4	4	
Low LVEF	3	0	
Dosage of warfarin (baseline), mg/day (mean ± SD)	2.64 ± 0.89	3.07 ± 1.22	0.370 <sup>a)</sup>
PT-INR value (baseline) (mean ± SD)	2.13 ± 0.58	2.27 ± 0.58	0.551 <sup>a)</sup>

LVEF: left ventricular ejection fraction, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, SD: standard deviation

a) Student's *t*-test, b) Chi-square test.

## 第2項 アミオダロン投与前後におけるPT-INRの変化

アミオダロン群におけるアミオダロン投与前後の PT-INR とワルファリンの投与量の変化を Fig. 4 に示す。PT-INR は、アミオダロン投与後において 11 名中 7 名 (63.6%) (case 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11) で上昇した。また、1 名 (case 8) を除いて、アミオダロン投与後にワルファリンの投与量が減量された。

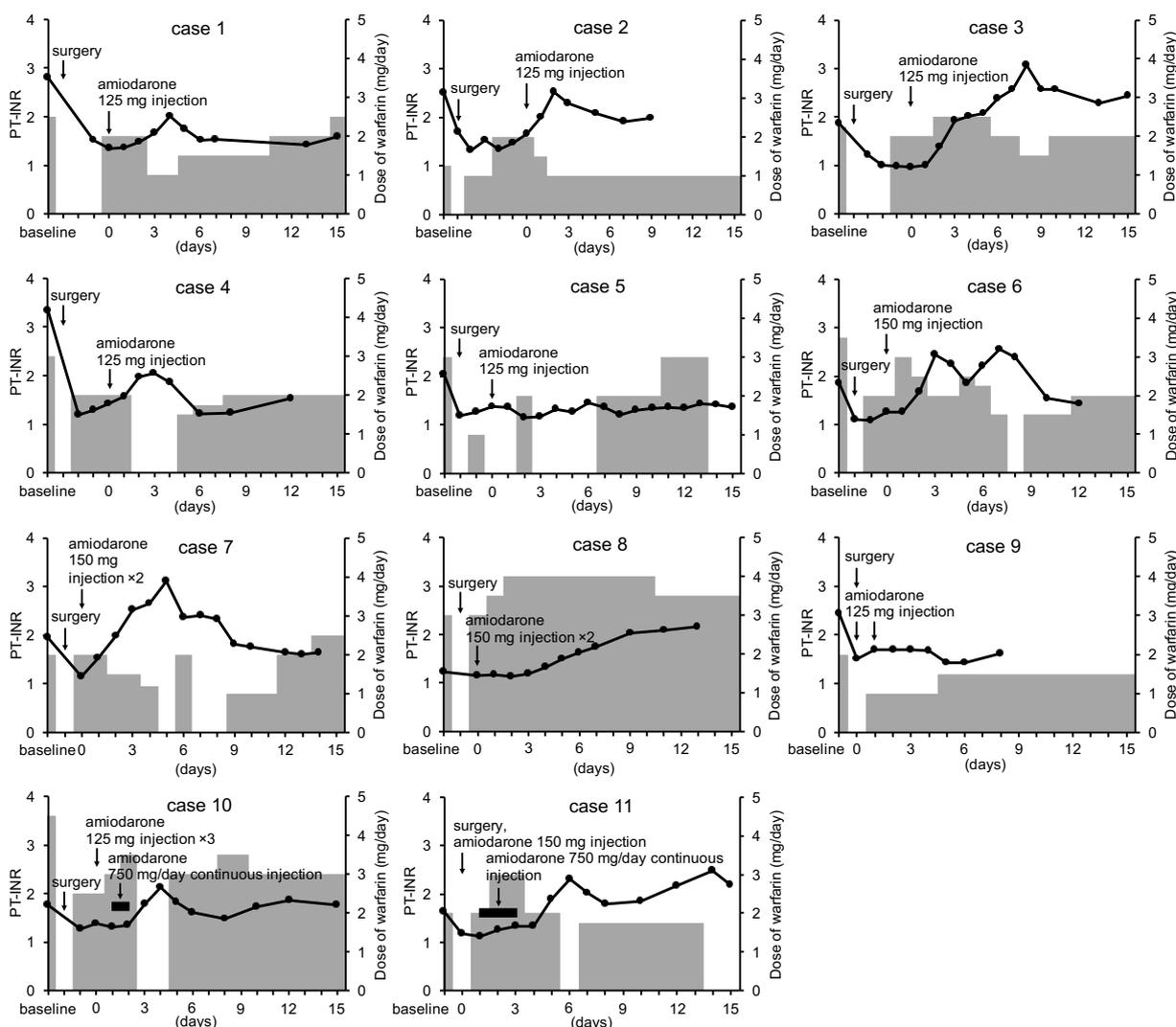


Fig. 4 アミオダロン投与前後における PT-INR の変化とワルファリンの投与量  
アミオダロンの初回投与日を day 0 とし、PT-INR (実線) とワルファリンの投与量 (灰色部) の推移を示す。

### 第 3 項 アミオダロン投与前後における PT-INR/dose の変化

アミオダロン群におけるアミオダロン投与前後の PT-INR/dose の変化を Fig. 5 に示す。PT-INR/dose は、アミオダロン投与前と比較して、投与後において 11 名中 10 名 (90.9%) (case 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) で上昇した。

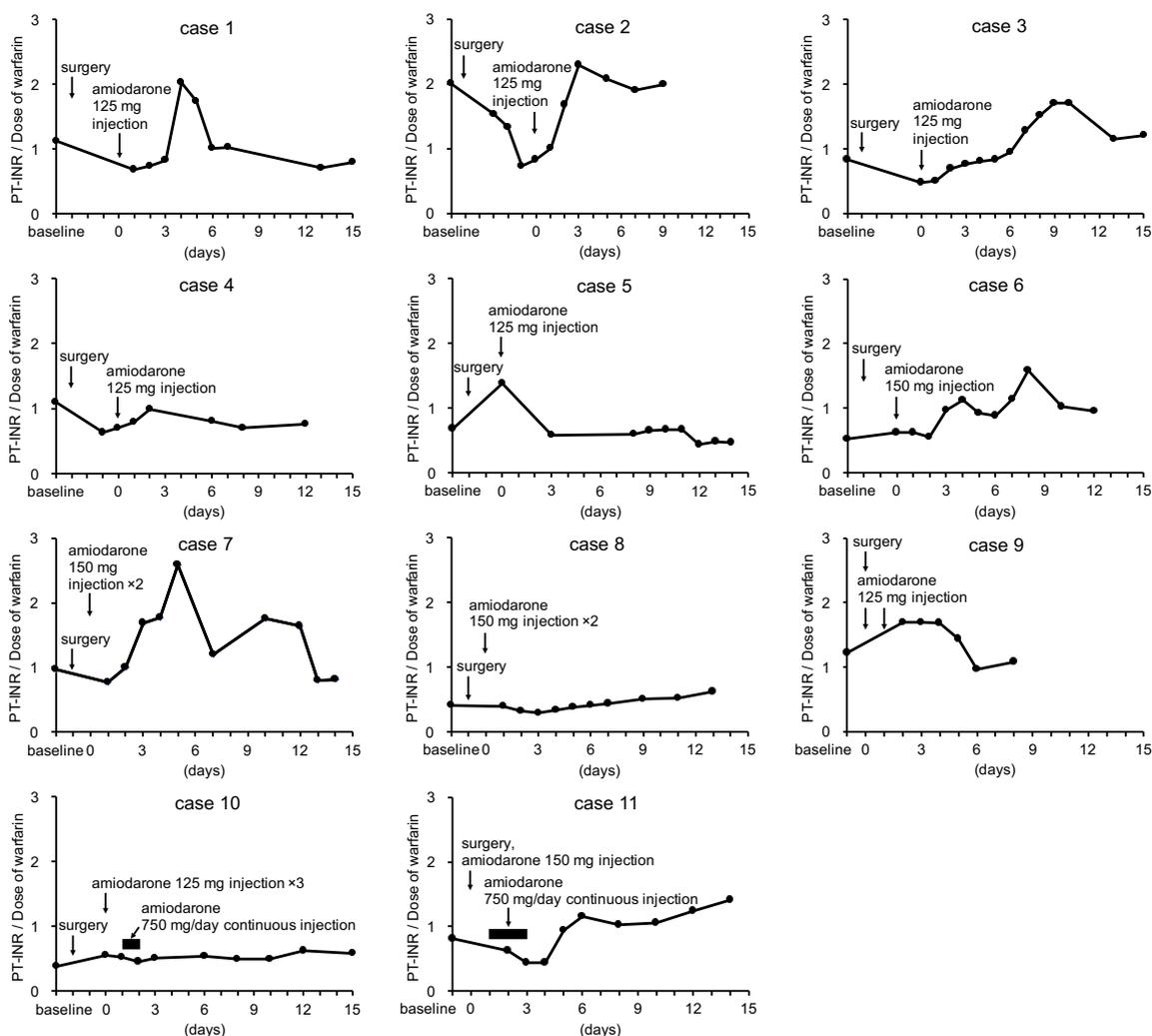


Fig. 5 アミオダロン投与前後における PT-INR/dose の変化

アミオダロンの初回投与日を day 0 とし、PT-INR/dose (実線) の推移を示す。

#### 第4項 アミオダロン投与後にPT-INRおよびPT-INR/doseが最高値に達するまでの期間とその変動

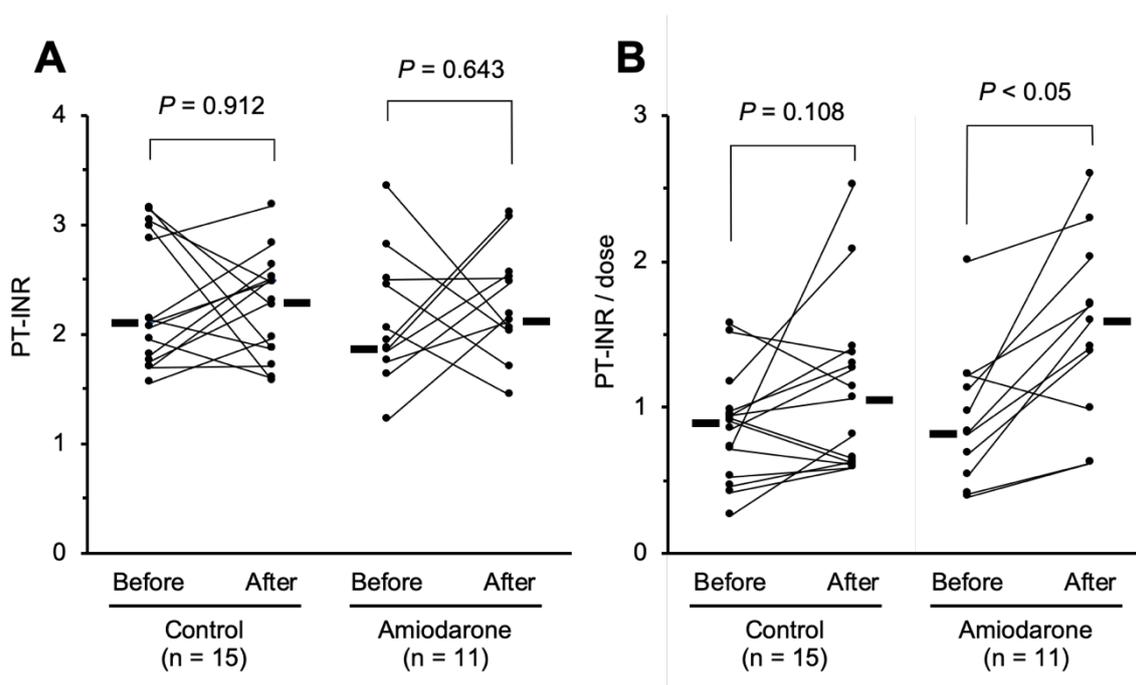
アミオダロン投与後からPT-INR/doseが最高値に達するまでの日数は2～14日であり、その中央値は5日だった(Table 3)。

**Table 3.** アミオダロン投与後にPT-INRおよびPT-INR/doseが最高値に達するまでの期間とその変動

	Median (range)
Time to reach the peak values (days)	
PT-INR	5 (2-14)
PT-INR / Dose of warfarin	5 (2-14)
Change in values from baseline to the maximal value	
PT-INR	0.36 (-1.61-1.19)
PT-INR / Dose of warfarin	0.60 (-0.23-1.62)

PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio

心臓手術前後におけるPT-INRの平均値は、対照群 ( $2.27 \pm 0.58$  vs  $2.25 \pm 0.47$ ,  $P = 0.912$ , Fig. 6 A) およびアミオダロン群 ( $2.13 \pm 0.58$  vs  $2.29 \pm 0.50$ ,  $P = 0.643$ , Fig. 6 A) で有意な差はなかった。一方、心臓手術前後におけるPT-INR/doseの平均値は、対照群 ( $0.86 \pm 0.36$  vs  $1.11 \pm 0.56$ ,  $P = 0.108$ , Fig. 6 B) およびアミオダロン群 ( $0.92 \pm 0.45$  vs  $1.54 \pm 0.62$ ,  $P < 0.05$ , Fig. 6 B) であり、対照群では有意な差はなかったが、アミオダロン群ではアミオダロン投与後で有意に高かった。



**Fig. 6** 心臓手術前後のPT-INR(A)およびPT-INR/dose(B)の変化

対照群 (n = 15) およびアミオダロン群 (n = 11) におけるPT-INR (A)、PT-INR/dose (B) の変化を示す。Before は心臓手術前のベースライン値、After は対象期間中における最高値を示す。太字棒線部分は各群の中央値を示す。

#### 第 4 節 考 察

第 1 章では、心臓手術後の ICU 入室患者において、アミオダロン短期静脈内投与がワルファリンの抗凝固作用に及ぼす影響について評価した。その結果、ベースライン値と比較して、PT-INR および PT-INR/dose はアミオダロン投与後にほとんどの症例において上昇した。このため、ワルファリンの投与量はアミオダロン投与後にほとんどの症例で減量を要した。PT-INR のベースライン値と最高値の比較では、対照群およびアミオダロン群ともに有意な差は認められなかった。一方、PT-INR/dose は、対照群でベースライン値と最高値に有意差は認められなかったのに対し、アミオダロン群ではアミオダロン投与後に有意に上昇した。本研究は心臓手術後の ICU 入室患者において、アミオダロン短期静脈内投与がワルファリンの抗凝固作用に及ぼす影響を評価した初めての報告である。

これまで、アミオダロンはワルファリンの抗凝固作用を増大し、出血リスクを上昇させることが報告されている<sup>19-25)</sup>。その多くは、これら 2 剤の長期併用による報告である<sup>19-24)</sup>。一方、Edwin ら<sup>25)</sup>はアミオダロンの短期投与がワルファリンの抗凝固作用へ及ぼす影響について、ワルファリンとアミオダロンが併用された患者群では、ワルファリンが単独投与された患者群と比較して、ワルファリン投与開始後 4 日目の PT-INR が 2 を超える割合が大きかったと報告した。この研究におけるアミオダロンの平均投与量は約 1,000 mg/日であり、PT-INR は少なくとも 4~5 日間の併用に評価されていた<sup>25)</sup>。従って、本研究よりもアミオダロンの投与量も多く、2 剤の併用期間も長かった。本研究では、心臓手術後の ICU 入室患者において、アミオダロンを 1~3 日間静脈内投与した際のワルファリンの抗凝固作用に及ぼす影響を評価した。その結果、既報よりも短期間におけるアミオダロンの静脈内投与でもワルファリンの抗凝固作用は増大することが示された。

心臓手術後は多くの薬剤が投与されるが、本研究では特にワルファリンの薬物動態や薬力学的作用に強く影響を及ぼす薬剤<sup>29)</sup>が投与された患者は対象から除

外した。その他、対象患者に投与された薬剤のうち、ワルファリンの抗凝固作用に影響する可能性のあるものとして、心臓手術後の手術部位感染予防に対するセファゾリンが挙げられた。しかし、セファゾリンは対照群およびアミオダロン群を含むすべての患者に投与され、アミオダロン群のみで PT-INR/dose が上昇したことから、アミオダロンが PT-INR/dose の変動に影響を与えたと考えられた。

ワルファリンは(S)-ワルファリンおよび(R)-ワルファリンから成るラセミ体である。(S)-ワルファリンは(R)-ワルファリンと比較して抗凝固作用が5倍強く、それぞれCYP2C9 および CYP3A4 で代謝されることが知られている<sup>31)</sup>。本研究では、アミオダロンおよびその活性代謝物であるN-モノデスエチルアミオダロンがCYP2C9を阻害し、ワルファリンの抗凝固作用を増大させたと考えられた。PT-INR がベースライン値とアミオダロン投与後の値との間で有意な差がなかった理由として、ワルファリンの投与量を頻回に調節し、対象者の多くで PT-INR を治療域内に維持させていたことが考えられる。一方、PT-INR/dose はアミオダロン投与後にほとんどの患者で上昇していたため、アミオダロンが PT-INR/dose を上昇させたと考えられた。また、アミオダロン投与後に PT-INR/dose が最高値に達するまでの日数は各症例で2~14日と幅が大きく、その中央値は5日だった。アミオダロン投与後すぐに PT-INR/dose が最高値に到達しなかった理由として、アミオダロンの大きな分布容積や16~180日間という長い半減期の影響が考えられた<sup>26-28)</sup>。すなわち、脂溶性の高いアミオダロンが脂肪組織等に分布した後、ゆっくり消失する過程でワルファリンの代謝を阻害し、抗凝固作用を増大させた可能性が考えられた。心臓手術後のICU入室患者は多数の薬剤が投与され、薬物療法が複雑になる。そのため、薬物相互作用の影響を受けやすいワルファリンの用量調節が難しくなる。また、薬物療法以外においても、人工心肺装置を用いた手術侵襲による血液凝固因子の減少や、晶質液の投与による血液の希釈により、抗凝固療法の管理が難しくなる<sup>11)</sup>。本研究は、抗凝固療法に影響を与える因子が多い心臓手術後のICU入室患者における PT-INR の変動について、その要因の一部を説明するのに有用であると

考える。

本研究の考慮すべき事項として、ワルファリンの抗凝固作用の変化にはアミオダロンだけではなく、心臓手術も影響している可能性がある。過去には、心臓手術前から手術後にかけて PT-INR が上昇したとの報告がある<sup>32)</sup>。実際に本研究では、対照群において症例全体での PT-INR/dose は心臓手術前後において有意な差が認められなかったが、各症例では PT-INR/dose の変動があった。この変動には個々の *CYP2C9* 遺伝子多型の違いが影響した可能性も考えられる。また、ICU の入室期間である平均 7.5 日間は、PT-INR を毎日綿密に測定したが、一般病棟への転棟後は病状の安定化に伴い毎日測定しなかった。本研究は後ろ向き調査研究であり、サンプルサイズが小さかった。これらの事項に対して、今後より大きなサンプルサイズにおける、ワルファリンの抗凝固作用に及ぼすアミオダロンの短期静脈内投与の影響を評価する必要がある。

## 第5節 小括

本研究は心臓手術後の ICU 入室患者において、アミオダロン短期静脈内投与がワルファリンの抗凝固作用に及ぼす影響について評価した。その結果、心臓手術後の ICU 入室患者におけるワルファリンの抗凝固作用は、アミオダロン静脈内投与数日後に増大することが示された。これらの薬物相互作用による出血性合併症を予防するためには、アミオダロンが静脈内投与された際は、アミオダロンの投与数日後に PT-INR が上昇する可能性を考慮し、ワルファリンの投与量を慎重に調節することが必要であると考えられる。

## 第2章 エドキサバン投与患者における減量基準に関わる因子数と出血リスクとの関連

### 第1節 緒言

DOACは各薬剤でそれぞれ減量基準が設定されており、その基準に該当する場合は減量することが推奨されている。DOACのうち、エドキサバンは3つの減量基準に関わる因子[クレアチニンクリアランス(Ccr)15~50 mL/分、体重60 kg以下、P-gpの阻害作用を有する薬剤の併用]があり<sup>33)</sup>、これらの因子は、エドキサバンの血中濃度を上昇させ出血リスクを増大させる<sup>34)</sup>。そのため、減量基準に関わる因子を1つ以上有する心房細動や静脈血栓塞栓症の患者では、エドキサバンの投与量を通常用量の60 mg/日から30 mg/日へ1段階のみ減量することが推奨されている<sup>33)</sup>。しかし、減量基準に関わる因子を複数有する患者では、減量基準に関わる因子が0または1つの患者と比較して、潜在的に出血リスクが上昇する可能性がある。現行では画一的に1段階のみ減量して30 mg/日を投与することが推奨されているが、その妥当性は十分評価されていない。

第2章では、現行のエドキサバンの減量基準に着目し、減量基準に関わる因子数と出血リスクの関連について評価した。

## 第 2 節 対象と方法

### 第 1 項 対 象

当院において、2015 年 4 月～2017 年 3 月にエドキサバン 30 mg/日が投与された患者 640 名のうち、エドキサバンの投与期間が 3 ヶ月未満 ( $n = 402$ )、他の施設での投与開始 ( $n = 35$ )、体重不明 ( $n = 2$ )、血清クレアチニン値不明 ( $n = 3$ ) の患者を除いた 198 名を対象とした。調査期間はエドキサバン 30 mg/日の投与開始後から後述する major bleeding 発症までの 1 年間とした。

本研究は当院の研究倫理審査委員会で承認されて実施した (承認番号: zn190101)。

### 第 2 項 方 法

対象者の年齢、性別、体重、既往歴、出血性合併症の有無、併用薬および検査値について、電子カルテを用いて後方視的に調査した。主要評価項目は、出血性合併症の発症率と減量基準に関わる因子数の関連とした。出血性合併症は、(a) major bleeding、(b) clinically relevant non-major bleeding、(c) minor bleeding の 3 種類に分類して評価した<sup>9)</sup>。major bleeding は、国際血栓止血学会の基準に準じ、2 g/dL を超えるヘモグロビン値の低下、2 単位以上の赤血球輸血、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、後腹膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での出血、または致死的な出血のうち、少なくとも 1 つを満たす臨床的に明らかな出血と定義した<sup>35)</sup>。clinically relevant non-major bleeding は、major bleeding の基準は満たさないが、急性または亜急性の臨床的に明らかな出血のうち、入院を必要とする出血、内科的または外科的な治療を必要とする出血、または抗血栓薬の変更が必要となる出血のいずれかを満たすものと定義した<sup>9)</sup>。minor bleeding は、すべての急性出血のうち major bleeding および clinically relevant non-major

bleeding のどちらの基準にも該当しない比較的軽度のものと定義した<sup>9)</sup>。

### 第3項 統計解析

統計解析には JMP Pro 13.2.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。すべての連続変数は平均値±標準偏差で示した。減量基準に関わる因子数別の4群(減量基準に関わる因子数 0、1、2 および 3)における患者背景の比較には、カイ二乗検定と一元配置分散分析を用いた。減量基準に関わる因子数別の出血性合併症の発現率を評価するために、Kaplan-Meier 法により3群(減量基準に関わる因子数 0~1、2 および 3)における major bleeding および clinically relevant non-major bleeding の累積発現率の曲線を作成し、Log-rank 検定により有意差を検定した。さらに、Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行い、ハザード比および95%信頼区間を算出した。また、以上の検定において  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

### 第3節 結果

#### 第1項 患者背景

Table 4に患者背景を示す。全対象者198名のうち体重60 kg以下の患者が156名(78.8%)と多くを占め、P-gpの阻害作用を有する薬剤を併用していた者は22名、減量基準に関わる因子を3つ有する者は10名のみだった。また、エドキサバンの適応疾病のうち最も多いのは深部静脈血栓症で79名(39.9%)であった。対象者のうち、3名(減量基準に関わる因子数0:1名、1:2名)はそれぞれ追跡期間中に、がんの増悪、間質性肺炎および原因不明にて死亡した。追跡期間の中央値は365日(範囲:90~365日)だった。

Table 4. 患者背景

	Overall (n = 198)	Number of dose adjustment factors				P-value
		0 (n = 27)	1 (n = 120)	2 (n = 41)	3 (n = 10)	
Age, years (mean ± SD)	70.1 ± 12.6	70.1 ± 11.7	69.8 ± 12.6	77.6 ± 9.9	72.9 ± 10.2	< 0.001 <sup>a)</sup>
Male / Female, n	78/120	20/7	40/80	14/27	4/6	0.001 <sup>b)</sup>
Body weight, kg (mean ± SD)	53.7 ± 11.3	69.3 ± 7.9	53.5 ± 11.3	47.9 ± 7.1	48.0 ± 9.3	< 0.001 <sup>a)</sup>
Edoxaban indication, n (%)						N/A
DVT	79	10 (37.0%)	54 (45.0%)	12 (29.3%)	3 (30.0%)	
Atrial fibrillation	67	12 (44.4%)	29 (24.2%)	19 (46.3%)	7 (70.0%)	
PE	17	1 (3.7%)	12 (10.0%)	4 (9.8%)	0 (0%)	
DVT + PE	14	2 (7.4%)	10 (8.3%)	2 (4.9%)	0 (0%)	
Atrial flutter	4	0 (0%)	2 (1.7%)	2 (4.9%)	0 (0%)	
Cardiogenic embolism	4	0 (0%)	4 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Other	13	2 (7.4%)	9 (7.5%)	2 (4.9%)	0 (0%)	
Comorbidity, n (%)						N/A
Hypertension	89	16 (59.3%)	46 (38.3%)	20 (48.8%)	7 (70.0%)	
Cancer	79	11 (40.7%)	55 (45.8%)	11 (26.8%)	2 (20.0%)	
Diabetes	37	6 (22.2%)	20 (16.7%)	10 (24.4%)	1 (10.0%)	
Heart failure / low LVEF	28	2 (7.4%)	15 (12.5%)	8 (19.5%)	3 (30.0%)	
Coronary artery disease	24	3 (11.1%)	11 (9.2%)	6 (14.6%)	4 (40.0%)	
Stroke / TIA / Systemic embolism	19	2 (7.4%)	10 (8.3%)	5 (12.2%)	2 (20.0%)	
Peripheral artery disease	15	3 (11.1%)	9 (7.5%)	2 (4.9%)	1 (10.0%)	
Cerebral haemorrhage	6	3 (11.1%)	3 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Concomitant medication, n (%)						
PPI or H2RA	94	11 (40.7%)	50 (41.7%)	27 (65.9%)	6 (60.0%)	0.040 <sup>b)</sup>
Antiplatelet	31	4 (14.8%)	16 (13.3%)	8 (19.5%)	3 (30.0%)	N/A
P-gp inhibitor	22	0 (0%)	5 (4.2%)	7 (17.1%)	10 (100%)	N/A
NSAIDs	10	2 (7.4%)	5 (4.2%)	2 (4.9%)	1 (10.0%)	N/A
Ccr (mL/min), n (%)						
> 80	43	9 (33.3%)	32 (26.7%)	2 (4.9%)	0 (0%)	0.004 <sup>b)</sup>
> 50 to 80	101	18 (66.7%)	81 (67.5%)	2 (4.9%)	0 (0%)	< 0.001 <sup>b)</sup>
> 30 to 50	49	0 (0%)	7 (5.8%)	33 (80.5%)	9 (90.0%)	< 0.001 <sup>b)</sup>
> 15 to 30	5	0 (0%)	0 (0%)	4 (9.8%)	1 (10.0%)	N/A

Ccr: creatinine clearance, DVT: deep vein thrombosis, H2RA: histamine 2 receptor antagonist, LVEF: left ventricular ejection fraction, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, PE: pulmonary embolism, P-gp: P-glycoprotein, PPI: proton pump inhibitor, TIA: transient ischemic attack, N/A :not applicable

a) One-way analysis of variance, b) Chi-square test.

## 第2項 減量基準に関わる因子別の出血性合併症の発症割合

対象者のうち、major bleeding、clinically relevant non-major bleeding および minor bleeding を発症した者は、それぞれ7名、15名および24名であった。major bleeding を発症した患者群における Ccr 15～50 mL/分の患者の割合 [5/7 (71.4%)] は、clinically relevant non-major bleeding を発症した患者群 [3/15 (20.0%)] および、その他の患者群 [46/176 (26.1%)] よりも高かった (Table 5)。同様に、major bleeding を発症した患者群における体重 60 kg 以下であった患者の割合 [7/7 (100%)] と P-gp の阻害作用を有する薬剤を併用していた患者の割合 [2/7 (28.6%)] は、clinically relevant non-major bleeding を発症した患者群および、その他の患者群よりも高かった (Table 5)。

**Table 5.** 各減量基準に関わる因子における出血性合併症の発症率

	Major bleeding (n = 7)	Clinically relevant non-major bleeding (n = 15)	Others (n = 176)
Ccr 15-50 mL/min, n (%)	5 (71.4%)	3 (20.0%)	46 (26.1%)
Body weight ≤ 60 kg, n (%)	7 (100%)	10 (66.7%)	139 (79.0%)
Concomitant P-gp inhibitor, n (%)	2 (28.6%)	2 (13.3%)	18 (10.2%)

Ccr: creatinine clearance, P-gp: P-glycoprotein

### 第3項 減量基準に関わる因子数と出血性合併症の発症リスク

Fig. 7 に減量基準に関わる因子数と major bleeding および clinically relevant non-major bleeding の発症率の関連を示す。major bleeding の発症率は、減量基準に関わる因子数 0、1、2 および 3 で、それぞれ 0%(0/27)、1.7%(2/120)、7.3%(3/41) および 20.0%(2/10) であり、減量基準に関わる因子数の増加に伴い上昇した。

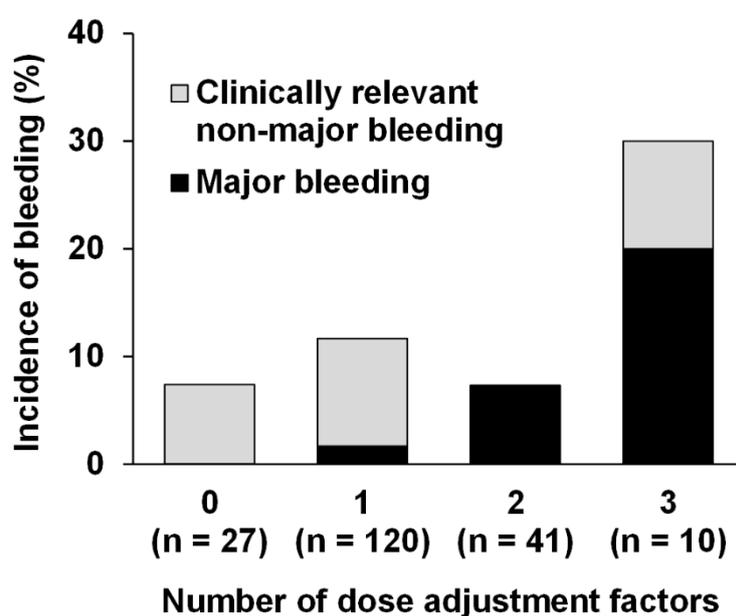


Fig. 7 減量基準に関わる因子数別における major bleeding および clinically relevant non-major bleeding の発症率  
各群の全対象者数を下部に示す。

Kaplan-Meier 法による減量基準に関わる因子数別の major bleeding および clinically relevant non-major bleeding の累積発症率を示す (Fig. 8)。その結果、major bleeding の累積発症率において、3 群間に有意な差が認められた (Fig. 8 A,  $P = 0.001$ )。

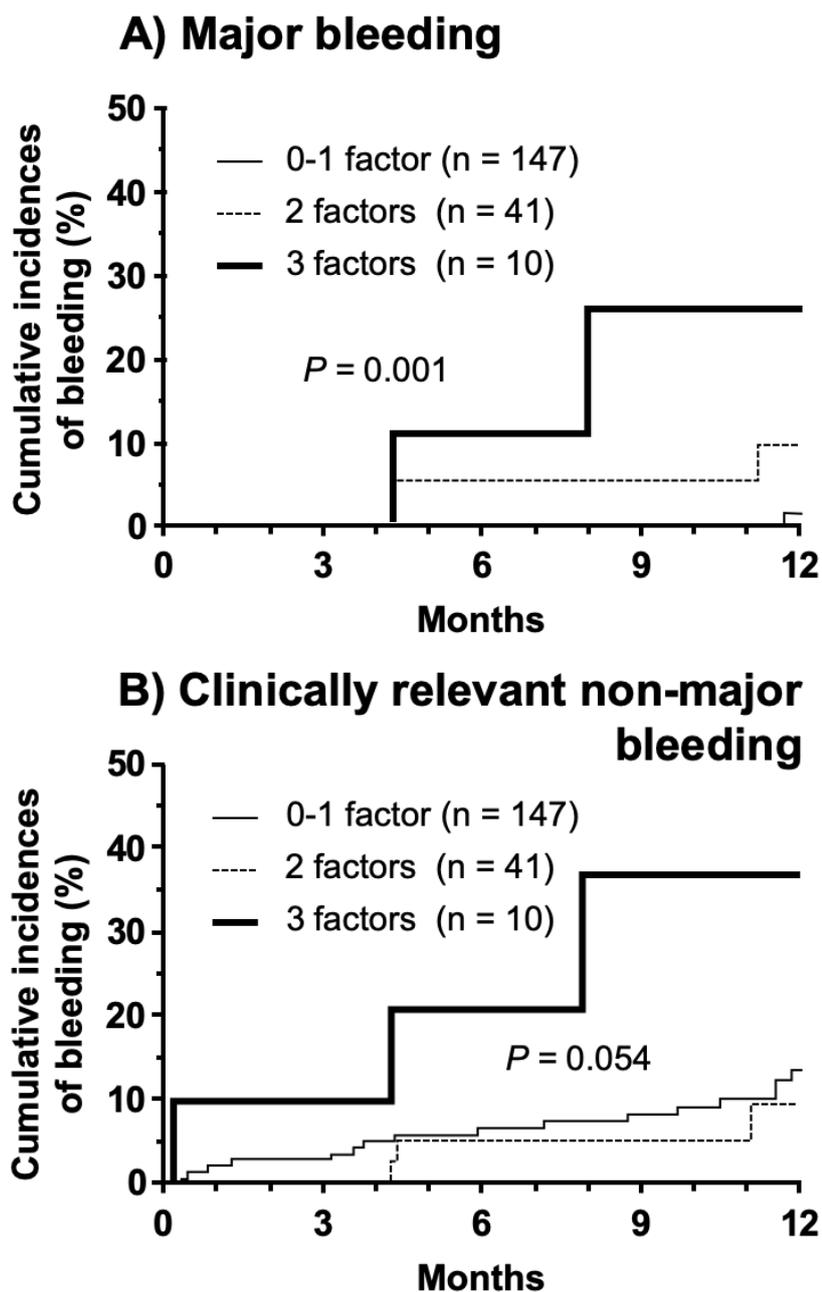


Fig. 8 減量基準に関わる因子数別の major bleeding (A) および clinically relevant non-major bleeding (B) の累積発症率 (Kaplan-Meier 法)  
減量基準に関わる因子数: 細線, 0-1; 点線, 2; 太線, 3

Cox 比例ハザード解析による減量基準に関わる因子数別の major bleeding の発症リスクを Table 6 に示す。その結果、減量基準に関わる因子数が 3 つの患者群における major bleeding の発症リスクは、減量基準に関わる因子数が 0 または 1 つの患者群と比較して有意に高かった[hazard ratio (HR): 17.70, 95% confidence interval (CI): 2.12-147.70,  $P = 0.012$ ]。また、減量基準に関わる因子数が 2 つの患者群における major bleeding の発症リスクは、減量基準に関わる因子数が 0 または 1 つの患者群と比較して有意ではないが高い傾向にあった(HR: 5.80, 95% CI: 0.96-44.05,  $P = 0.055$ )。

**Table 6. major bleeding 発症のハザード比**

Number of dose adjustment factors	Major bleeding		
	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i> -value
0-1	1.00 (reference)	-	-
2	5.80	0.96-44.05	0.055
3	17.70	2.12-147.70	0.012

CI: confidence interval

Cox 比例ハザード解析による減量基準に関わる因子数別の major bleeding および clinically relevant non-major bleeding の発症リスクを Table 7 に示す。その結果、減量基準に関わる因子数が 3 つの患者群における major bleeding および clinically relevant non-major bleeding の発症リスクは、減量基準に関わる因子数が 0 または 1 つの患者群と比較して、有意ではないが高い傾向にあった (HR: 3.65, 95% CI: 0.85-11.00,  $P = 0.077$ )。

**Table 7. major bleeding および clinically relevant non-major bleeding 発症のハザード比**

Number of dose adjustment factors	Major bleeding or clinically relevant non-major bleeding		
	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i> -value
0-1	1.00 (reference)	-	-
2	0.70	0.16-2.10	0.554
3	3.65	0.85-11.00	0.077

CI: confidence interval

同様に、減量基準に関わる因子数が 3 つの患者群における major bleeding、clinically relevant non-major bleeding および minor bleeding を含むすべての出血性合併症の発症率は、減量基準に関わる因子数が 0、1 または 2 つの患者群と比較して有意ではないが高い傾向にあった[50.0% (5/10) vs 21.8% (41/188),  $P = 0.054$ ]。

一方、有効性に関しては、心房細動および心房粗動の患者における脳梗塞または全身性塞栓症の発症者は皆無 (0/71) であった。また、静脈血栓塞栓症または他疾患の患者において血栓塞栓症が新規発症または再発した者の割合は 3.1% (4/127) であった。

#### 第4節 考察

第2章では、エドキサバン 30 mg/日の投与と出血リスクの関連を減量基準に関わる因子数に基づいて評価した。その結果、major bleeding の発症リスクは減量基準に関わる因子数の増加に伴い上昇することが明らかになった (Fig. 7)。また、Cox 比例ハザード解析により、減量基準に関わる因子数が 3 つの患者群の major bleeding の発症リスクは、減量基準に関わる因子数が 0 または 1 つの患者群と比較して有意に高いことが示された (Table 6)。

これまでに、減量基準に関わる因子である Ccr 15~50 mL/分、体重 60 kg 以下、P-gp の阻害作用を有する薬剤の併用は、それぞれエドキサバンの血中濃度を上昇させることが報告されている<sup>36-38)</sup>。腎機能との関連については、エドキサバンの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、腎機能正常者と比較して、軽度 (Ccr = 65 mL/min)、中等度 (Ccr = 40 mL/min) および重度 (Ccr = 20 mL/min) の腎機能障害患者で、それぞれ 25%、57% および 97% 高いことが報告されている<sup>36)</sup>。体重との関連については、エドキサバンの血中濃度は、体重が 60 kg より大きい群と比較して、体重が 60 kg 以下の群で 1.8 倍高いことが報告されている<sup>37)</sup>。P-gp の阻害作用を有する薬剤の併用との関連については、エドキサバンの AUC は、エドキサバン単独投与時と比較して、P-gp の阻害作用を有する薬剤の 1 つであるシクロスポリンとの併用で 73% 増加することが報告されている<sup>38)</sup>。P-gp は小腸の管腔膜、血液脳関門、肝細胞や腎近位尿細管上皮の頂端膜などに発現しており、それぞれ薬物の小腸における吸収の制限や血液中からの管腔内への分泌、脳への移行性の制限、肝臓での胆汁中への排泄、腎臓での尿中への排泄に関わっている<sup>39)</sup>。エドキサバンは P-gp の阻害作用を有する薬剤の併用によって血中濃度が上昇するため、その薬物相互作用の機序として小腸や肝臓、腎臓における P-gp の阻害が考えられる。エドキサバンの血中濃度上昇にどの組織の P-gp が関連しているか明確な情報はないが、DOAC のうちダビガトランエテキシラートでは小腸における P-gp の関連が示されており<sup>40)</sup>、同様にエドキサバンの薬物相互作用においても小腸の P-gp の関与が考えられる。なお、出血リスクはエドキサバンの血中濃度が高くなるにつれて増大するため<sup>34)</sup>、第III相臨床試験において減量基準に関わる因子を1つでも

有する場合は、エドキサバンを通常用量の 60 mg/日から 30 mg/日へ減量する投与基準が設定された<sup>7, 41)</sup>。この試験のサブ解析では、減量基準に関わる因子を有し、エドキサバン 30 mg/日が投与された患者群はエドキサバンの過度な血中濃度の上昇を来さず、有効性および安全性は減量基準に関わる因子を有さず、通常用量であるエドキサバン 60 mg/日が投与された患者群と同等であることが示された<sup>42)</sup>。エドキサバンの添付文書には、これら試験の結果が反映され、1 段階のみの減量が設定された減量基準が記載されている<sup>33)</sup>。そのため、実臨床でエドキサバンを減量投与する場合、減量基準に関わる因子数に関わらず同一の減量用量が適用されている。しかし、前述のように減量基準に関わる因子はそれぞれ個々にエドキサバンの血中濃度を上昇させるため、出血性合併症のリスクは減量基準に関わる因子数に依存して増大する可能性がある。本研究は、減量用量としてエドキサバン 30 mg/日が投与された患者の出血リスクを減量基準に関わる因子数に基づいて評価した初めての報告である。

本研究の全対象者における **major bleeding** の発症率は 3.5%/年であり、減量基準に関わる因子による減量用量としてエドキサバン 30 mg/日が投与された過去の報告<sup>34)</sup> (3.1%/年) と同等であった。しかし、減量基準に関わる因子数別に評価したところ、**major bleeding** の発症率は因子数の増加に伴って上昇した (Fig. 7)。特に、Cox 比例ハザード解析により、**major bleeding** の発症リスクは減量基準に関わる因子を 3 つすべて有する場合に有意に高くなることが明らかとなった (Table 6)。この要因として、エドキサバンの血中濃度は複数の減量基準に関わる因子によって相加的に上昇し、出血リスクが増大した可能性が考えられた。このことから、出血性合併症の発症率を現状より低下させるためには、1 段階のみの減量が規定された現在の減量基準では不十分であることが示唆された。特に本研究では対象者のうち体重 60 kg 以下である患者が 78.8% (156/198) を占めており、ほとんどの患者が 3 つの減量基準に関わる因子のうち体重に関わる因子に該当していた (Table 5)。その傾向は全国的にも同様である<sup>43)</sup>。そのため、減量基準に関わる因子のうち体重に関わる因子以外の因子を有する患者は、複数の因子を有する可能性が高いことを考慮し、出血リスクの増大に注意する必要がある。

現在、心房細動による血栓塞栓症および静脈血栓塞栓症の予防または治療を目的として、エドキサバン 60 mg/日および 30 mg/日が投与できる。最近、重度の腎

機能障害がある心房細動の患者に対してエドキサバン 15 mg/日が投与された場合のエドキサバンの AUC および出血リスクが、腎機能正常者または軽度の腎機能障害者に対してエドキサバン 30 mg/日が投与された場合と同等であることが報告された<sup>44, 45)</sup>。すなわち、血中濃度の上昇が予測される重度の腎機能障害者には、現行の基準よりも低用量のエドキサバンの投与が推奨されることが示唆された。上記の報告と同様に、減量基準に関わる因子を複数有する心房細動および静脈血栓塞栓症の患者には、現行の基準よりも低用量のエドキサバンを投与することで、有効性を保ちながら安全性を向上させることができる可能性がある。

本研究では出血性合併症や血栓塞栓症を後方視的に評価した。出血性合併症のうち **minor bleeding** は比較的軽度な出血であり、電子カルテに記載されていないことがある。そこで、主要評価項目を電子カルテ上で明らかに同定でき、かつ臨床上で特に問題となる **major bleeding** の発症とした。また、エドキサバンによる血栓塞栓症の発症率の評価としてはサンプルサイズが小さいため、減量基準に関わる因子数が 0、1、2 または 3 つの患者に対するエドキサバン 30 mg/日の有効性が十分であるという確証がない。エドキサバンの適正な用量調整を評価するには、出血リスクだけでなく血栓塞栓症の発症率も併せた臨床的有用性のバランスを考慮する必要がある。他に今後の課題として、エドキサバンの血中濃度や抗 Xa 因子活性の測定を行い、イベント発症との関連を評価することが挙げられる。

## 第5節 小括

本研究は、実臨床におけるエドキサバン 30 mg/日の投与と出血リスクの関連について、減量基準に関わる因子数に基づいて評価した初めての報告である。その結果、エドキサバンを1年間投与した場合の **major bleeding** の発症リスクは、減量基準に関わる因子数の増加に伴い上昇することが明らかとなった。このことから、複数の減量基準に関わる因子を有するエドキサバン投与患者では、従来の1段階のみの減量だけでなく、さらなる減量が必要となる可能性がある。これらの因果関係をさらに明らかにするために、今後より大きなサンプルサイズにおける研究が必要である。

### 第3章 エドキサバン投与患者における出血リスク因子の解析

#### 第1節 緒言

抗凝固療法における安全性を最大限に高めるためには、副作用である出血性合併症のリスク因子を特定することが重要である。これまで、ビタミン K 拮抗薬や DOAC の投与時の出血のリスク因子として、貧血、加齢、腎機能障害、抗血小板薬の併用、出血の既往歴および人種差が報告されている<sup>46-58)</sup>。しかし、これらの報告のほとんどは、日本人を含む東アジア人よりも体格の大きい欧米人を対象としたものである。ワルファリンや DOAC 投与患者における頭蓋内出血の発症リスクは、非アジア人よりもアジアの方が高く<sup>57, 58)</sup>、出血リスク因子も人種間で異なる可能性がある。これまで、東アジア人における DOAC の安全性に関する報告は少なく、中でも日本人のエドキサバン投与患者のみを対象とした出血リスク因子に関する報告はない。従って、日本人を対象として出血リスク因子を評価することは特に重要である。

第3章では、日本人のエドキサバン投与患者における出血リスク因子について、評価した。

## 第2節 対象と方法

### 第1項 対象

当院において、2015年4月～2017年3月にエドキサバン 30 mg/日が投与された患者 640 名のうち、エドキサバンの投与期間が3ヵ月未満 ( $n = 402$ )、他の施設での投与開始 ( $n = 35$ )、体重不明 ( $n = 2$ )、血清クレアチニン値不明 ( $n = 3$ ) の患者を除いた 198 名を対象とした。調査期間はエドキサバン 30 mg/日の投与開始後から後述する major bleeding 発症までの1年間とした。

本研究は当院の研究倫理審査委員会で承認されて実施した(承認番号: zn190621)。

### 第2項 方法

対象者の年齢、性別、体重、既往歴、出血性合併症の有無、併用薬および検査値について、電子カルテを用いて後方視的に調査した。すべての変数はエドキサバン投与前のベースライン値として記載した。出血性合併症は、(a) major bleeding、(b) clinically relevant non-major bleeding、(c) minor bleeding の3種類に分類して評価した<sup>9)</sup>。major bleeding は、国際血栓止血学会の基準に準じ、2 g/dL を超えるヘモグロビン値の低下、2 単位以上の赤血球輸血、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、後腹膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での出血、または致死的な出血のうち、少なくとも1つを満たす臨床的に明らかな出血と定義した<sup>35)</sup>。clinically relevant non-major bleeding は、major bleeding の基準は満たさないが、急性または亜急性の臨床的に明らかな出血のうち、入院を必要とする出血、内科的または外科的な治療を必要とする出血または抗血栓薬の変更が必要となる出血のいずれかを満たすものと定義した<sup>9)</sup>。minor bleeding は、すべての急性出血のうち major bleeding および clinically relevant non-major bleeding のどち

らの基準にも該当しない比較的軽度のものと定義した<sup>9)</sup>。また、**major bleeding** および **clinically relevant non-major bleeding** は併せて **clinically relevant bleeding** として定義した<sup>59)</sup>。

主要評価項目は、エドキサバン 30 mg/日の投与患者における **major bleeding** のリスク因子とした。副次的評価項目は **clinically relevant bleeding** のリスク因子と出血性合併症の発現率とした。

### 第3項 統計解析

統計解析には JMP Pro 13.2.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。すべての連続変数は平均値±標準偏差で示した。患者背景における major bleeding を発症した患者群と major bleeding を発症しなかった患者群における差は、Student の  $t$  検定、Fisher の正確確率検定、または Wilcoxon の順位和検定を用いて評価した。major bleeding および clinically relevant bleeding のリスク因子を特定するために、ビタミン K 拮抗薬または DOAC の出血リスク因子として報告されている項目であるヘモグロビン値、年齢、Ccr、抗血小板薬の併用および出血の既往歴を用いて Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析を行った。単変量解析で有意だった因子に対して、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。さらに、多変量解析で有意だった因子と、CHADS<sub>2</sub> スコアまたは HAS-BLED スコアの相関を Spearman の順位相関係数を用いて評価した。また、これら検定において  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

### 第3節 結果

#### 第1項 患者背景

Table 8 に患者背景を示す。major bleeding の発症率は 3.5% (7/198) だった。major bleeding を発症した患者群のヘモグロビン値の平均値は、major bleeding を発症しなかった患者群と比較して有意に低かった ( $P = 0.007$ )。また、major bleeding を発症した患者群において Ccr が低値だった患者の割合は、major bleeding を発症しなかった患者群と比較して有意に高かった ( $P = 0.008$ )。追跡期間の中央値は 365 日間 (範囲: 90~365) だった。

Table 8. 患者背景

	Overall (n = 198)	Major bleeding (n = 7)	Without major bleeding (n = 191)	P-value
Age, years (mean ± SD)	70.1 ± 12.6	75.3 ± 14.1	69.9 ± 12.5	0.265 <sup>a)</sup>
Male/Female, n	78/120	2/5	76/115	0.706 <sup>b)</sup>
Body weight, n (%)				
>60 kg	42 (21.2%)	0 (0%)	42 (22.0%)	0.349 <sup>b)</sup>
≤60 kg	156 (78.8%)	7 (100%)	149 (78.0%)	
Edoxaban indication, n (%)				
DVT	79	2 (28.6%)	77 (40.3%)	
Atrial fibrillation	67	3 (42.9%)	64 (33.5%)	
PE	17	0 (0%)	17 (8.9%)	
DVT + PE	14	0 (0%)	14 (7.3%)	
Atrial flutter	4	0 (0%)	4 (2.1%)	
Cardiogenic embolism	4	0 (0%)	4 (2.1%)	
Other	13	2 (28.6%)	11 (5.8%)	
Comorbidity, n (%)				
Hypertension	89	3 (42.9%)	86 (45.0%)	
Cancer	79	1 (14.3%)	78 (40.8%)	
Diabetes	37	1 (14.3%)	36 (18.8%)	
Heart failure/Low LVEF	28	2 (28.6%)	26 (13.6%)	
Coronary artery disease	24	3 (42.9%)	21 (11.0%)	
Stroke/TIA/Systemic embolism	19	0 (0%)	19 (9.9%)	
Peripheral artery disease	15	0 (0%)	15 (7.9%)	
Cerebral hemorrhage	6	0 (0%)	6 (3.1%)	
History of bleeding, n (%)	15	1 (14.3%)	14 (7.3%)	0.429 <sup>b)</sup>
CHADS <sub>2</sub> score (mean ± SD)	1.3 ± 1.1	1.6 ± 1.4	1.3 ± 1.1	0.533 <sup>a)</sup>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score (mean ± SD)	2.1 ± 1.3	2.7 ± 1.5	2.1 ± 1.2	0.196 <sup>a)</sup>
HAS-BLED score (mean ± SD)	1.7 ± 1.1	1.9 ± 1.3	1.7 ± 1.1	0.714 <sup>a)</sup>
Concomitant medication, n (%)				
PPI or H2RA	94	5 (71.4%)	89 (46.6%)	0.260 <sup>b)</sup>
Antiplatelet	31	2 (28.6%)	29 (15.2%)	0.301 <sup>b)</sup>
P-gp inhibitor	22	2 (28.6%)	20 (10.5%)	0.176 <sup>b)</sup>
NSAIDs	10	1 (14.3%)	9 (4.7%)	0.308 <sup>b)</sup>
Hemoglobin, g/dL (mean ± SD)	11.9 ± 2.0	9.8 ± 1.9	12.0 ± 1.9	0.007 <sup>c)</sup>
Treatment period (days)	293.3 ± 92.9	203.6 ± 104.5	296.6 ± 91.1	0.009 <sup>a)</sup>

Table 8. (続き)

Ccr (mL/min), n (%)				0.008 <sup>b)</sup>
>50	149	2 (28.6%)	147 (77.0%)	
>15 to 50	49	5 (71.4%)	44 (23.0%)	

Ccr: creatinine clearance, DVT: deep vein thrombosis, LVEF: left ventricular ejection fraction, H2RA: histamine H 2-receptor antagonist, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, PE: pulmonary embolism, P-gp: P-glycoprotein, PPI: proton pump inhibitor, TIA: transient ischemic attack

a) Student's *t*-test, b) Fisher's exact test, c) Wilcoxon rank-sum test.

## 第2項 出血リスク因子の解析

Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析の結果、major bleeding の発症とヘモグロビン低値 ( $P = 0.002$ )、および Ccr 低値 ( $P = 0.020$ ) が有意に相関していた (Table 9)。同様に、clinically relevant bleeding の発症とヘモグロビン低値 ( $P = 0.006$ )、および Ccr 低値 ( $P = 0.044$ ) が有意に相関していた (Table 10)。

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、ヘモグロビン低値が major bleeding ( $P = 0.008$ , Table 9) および clinically relevant bleeding ( $P = 0.013$ , Table 10) の発症と有意に相関していた。

**Table 9. major bleeding のリスク因子解析**

	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	<i>P</i> -value	HR	95% CI	<i>P</i> -value
Low baseline hemoglobin levels (per 1 g/dL decrease)	1.82	1.23-2.78	0.002	1.67	1.14-2.56	0.008
Low baseline Ccr (per 10 mL/min decrease)	1.67	1.11-2.87	0.020	1.48	0.97-2.56	0.073
Concomitant use of antiplatelet	2.30	0.45-11.90	0.319			
History of bleeding	1.93	0.23-16.02	0.543			
Age (per 10 years increase)	1.48	0.74-3.11	0.242			

CI: confidence interval, Ccr: creatinine clearance, HR: hazard ratio

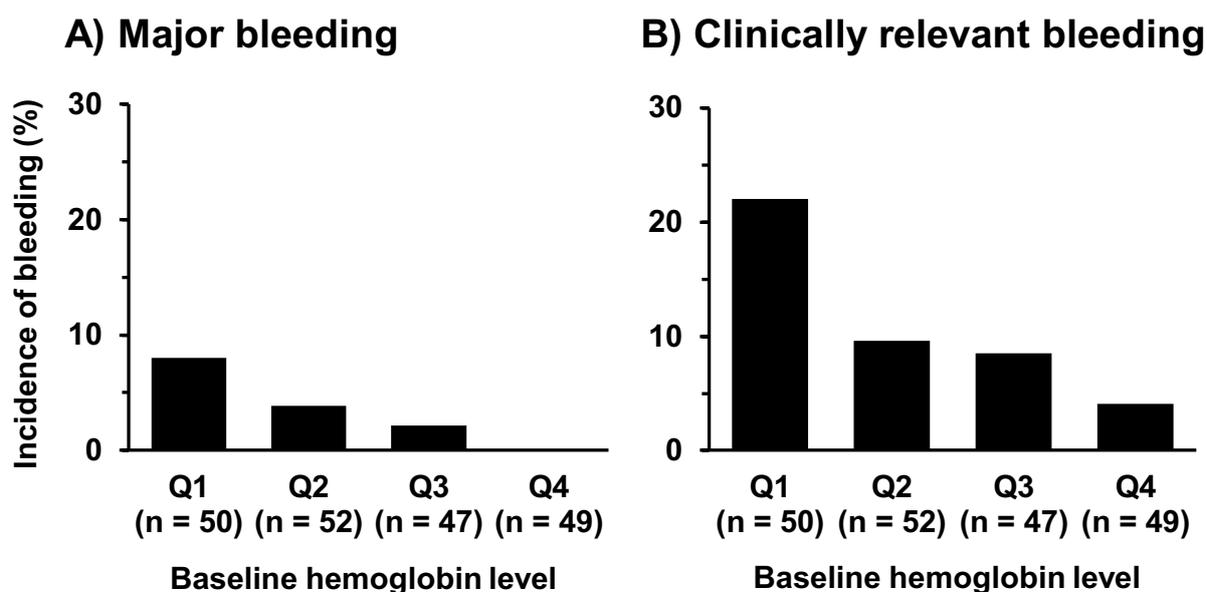
**Table 10. clinically relevant bleeding のリスク因子解析**

	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	<i>P</i> -value	HR	95% CI	<i>P</i> -value
Low baseline hemoglobin levels (per 1 g/dL decrease)	1.35	1.09-1.67	0.006	1.31	1.06-1.62	0.013
Low baseline Ccr (per 10 mL/min decrease)	1.22	1.00-1.50	0.044	1.19	0.97-1.50	0.101
Concomitant use of antiplatelet	1.61	0.60-4.38	0.347			
History of bleeding	1.14	0.27-4.86	0.864			
Age (per 10 years increase)	1.10	0.82-1.63	0.528			

CI: confidence interval, Ccr: creatinine clearance, HR: hazard ratio

出血性合併症の発症率とヘモグロビン値の関連を Fig. 9 に示す。出血性合併症の発症率を、ヘモグロビン値の四分位別、すなわち第1四分位群を Q1 群 ( $\leq 10.7$  g/dL)、第2四分位群を Q2 群 (10.8-12.1 g/dL)、第3四分位群を Q3 群 (12.2-13.1 g/dL)、第4四分位群を Q4 群 ( $> 13.1$  g/dL) として比較した。major bleeding および clinically relevant bleeding の発症率は、Q1 群、Q2 群、Q3 群、Q4 群でそれぞれ 8.0%、3.8%、2.1%、0% (Fig. 9A)、および 22.0%、9.6%、8.5%、4.1% (Fig. 9B) であり、ヘモグロビン値が高いほど出血性合併症の発症率は低かった。

また、ヘモグロビン値と、CHADS<sub>2</sub> スコア ( $r = 0.050$ ,  $P = 0.488$ ) または HAS-BLED スコア ( $r = 0.049$ ,  $P = 0.490$ ) との間には有意な相関関係は認められなかった。



**Fig. 9 major bleeding (A) および clinically relevant bleeding (B) の発症率とベースラインのヘモグロビン値の関連**

ベースラインのヘモグロビン値は、四分位で4群に層別化した。

(Q1,  $\leq 10.7$  g/dL; Q2, 10.8-12.1 g/dL; Q3, 12.2-13.1 g/dL; Q4,  $> 13.1$  g/dL)

#### 第4節 考察

第3章では、日本人におけるエドキサバン投与患者の出血リスク因子を評価した。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、ベースラインのヘモグロビン低値が **major bleeding** (Table 9) および **clinically relevant bleeding** (Table 10) の発症と有意に相関していた。また、出血性合併症の発症率を、ベースラインのヘモグロビン値の四分位別 (Q1～Q4 群) で評価した。その結果、**major bleeding** および **clinically relevant bleeding** の発症率は、Q1 群から Q4 群にかけてヘモグロビン値が上昇するにつれて低下した (Fig. 9)。

これまで、ビタミン K 拮抗薬や DOAC 投与患者における共通の出血リスク因子として、貧血、加齢、腎機能障害、抗血小板薬の併用、出血の既往歴が報告されている<sup>46-56)</sup>。エドキサバンについては、Nisio らが第 III 相臨床試験である Hokusai-VTE 試験のサブグループ解析で、女性、抗血小板薬の併用、ヘモグロビン値 ≤ 10 g/dL、高血圧の既往歴、および収縮期血圧 > 160 mmHg が **major bleeding** のリスク因子であると報告した<sup>46)</sup>。一方、Aisenberg らは、同じくエドキサバンの第 III 相臨床試験である ENGAGE AF-TIMI 48 試験のサブグループ解析で、男性、加齢、消化管出血の既往歴、アスピリンの併用、ヘモグロビン低値、腎機能障害、HAS-BLED スコア高値、および CHADS2 スコア高値が、エドキサバン投与患者の消化管における **major bleeding** のリスク因子であると報告した<sup>47)</sup>。しかし、それら報告のほとんどが日本人を含む東アジア人よりも体格の大きな欧米人を対象とした研究である。日本人に関しては Shinohara らが、エドキサバンを含む各抗凝固薬が投与された心房細動の患者 346 名を対象とした後ろ向きコホート研究で、体格指数 (BMI) 低値が出血のリスク因子であると報告した<sup>60)</sup>。しかし、この研究ではそれぞれ 5 種類の抗凝固薬が投与された患者を複合して解析しており、中でもエドキサバンが投与された患者数は 27 名 (7.8%) と限られている。加えて、出血性合併症は **major bleeding**、**clinically relevant non-major bleeding** および **minor bleeding** がすべて複合して評価され、かつ出血性合併症の内訳として **minor bleeding** の割合が 72.9% で最も高かった。過去には、心房細動に対して抗凝固薬が投与された患者の全死因死亡率は、**minor bleeding** ではなく、**major**

bleeding や clinically relevant non-major bleeding の発症が有意に相関していると報告されている<sup>9)</sup>。そのため、アジア人のエドキサバン投与患者において、臨床的に重要な出血合併症のリスク因子を特定することがとりわけ重要である。著者の知る限り、本研究は、日本人のエドキサバン投与患者における major bleeding および clinically relevant bleeding のリスク因子を評価した初めての報告である。

本研究における major bleeding の発症率はエドキサバンの第Ⅲ相臨床試験と同等であった(3.5% vs 3.1%)<sup>34)</sup>。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、ベースラインのヘモグロビン低値が major bleeding および clinically relevant bleeding 発症の有意なリスク因子だった(Table 9, 10)。過去の研究では、ワルファリンや DOAC が投与された患者における共通の出血リスク因子としてヘモグロビン低値が報告されているが<sup>46-53)</sup>、日本人のエドキサバン投与患者のみを対象とした研究はない。本研究では、日本人のエドキサバン投与患者においても、ヘモグロビン低値が major bleeding および clinically relevant bleeding 発症のリスク因子であることを示した。この結果は、既報の欧米人における研究結果と一致している。ヘモグロビン低値と出血性合併症の発症率上昇に関する機序は不明だが、少なくともヘモグロビン値によるエドキサバンの薬物動態パラメータへの影響は報告されていない<sup>61, 62)</sup>。一方、血液中の赤血球の占める割合を表すヘマトクリット値の低値は出血の持続時間の延長と関連することが報告されている<sup>63-65)</sup>。その機序として、赤血球による血小板の拡散や活性化が抑制されることが考えられている。ヘモグロビン値はヘマトクリット値と相関するため、本研究ではエドキサバンの投与に対してヘモグロビン低値が、薬力学的相互作用を介して出血のリスクを相加的に増大させた可能性が考えられる。本研究の結果から、日本人のエドキサバン投与患者において、ヘモグロビン値を慎重にモニタリングすることが major bleeding および clinically relevant bleeding の発症率低下に繋がる可能性が示唆された。

本研究には、いくつかの限界がある。まず第 1 に、単一施設の少ない患者数で出血性合併症を後方視的に評価したことがある。第 2 に、ベースラインのヘモグロビン低値の原因が不明だったことがある。これは、エドキサバン開始時には明らかな活動性出血は認められなかったが、潜在性の消化管出血の合併による影響を反映しているかもしれない<sup>66)</sup>。第 3 に、出血性合併症の発症者数が少なかったため、性差があることが知られるヘモグロビン値を男女別に評価できなかったことがあ

る。最後に、エドキサバンの血中濃度や抗 Xa 因子活性を測定していないことが挙げられる。

## 第5節 小括

本研究の結果、ベースラインのヘモグロビン低値が日本人のエドキサバン投与患者における **major bleeding** および **clinically relevant bleeding** 発症のリスク因子であることが示唆された。本研究の結果を踏まえて、日本人のエドキサバン投与患者ではヘモグロビン値を慎重にモニタリングする必要があると考えられる。

## 総括

抗凝固療法における薬物相互作用と出血リスク因子に関する研究を行った。その結果、以下の結論を得た。

1. 心臓手術後の ICU 入室患者において、アミオダロン短期静脈内投与がワルファリンの抗凝固作用に及ぼす影響について評価した。その結果、アミオダロン静脈内投与数日後に抗凝固作用が増強されることが示された。
2. エドキサバンの投与と出血リスクとの関連について、減量基準に関わる因子数に基づいて評価した。その結果、**major bleeding** の発症リスクは、減量基準に関わる因子数の増加に伴い上昇することが示された。
3. 日本人のエドキサバン投与患者において、減量基準に関わる因子以外の出血リスク因子について評価した。その結果、ベースラインのヘモグロビン低値が、エドキサバン投与患者における **major bleeding** および **clinically relevant bleeding** 発症のリスク因子であることが示された。

本研究を通じて、日本人における抗凝固療法の薬物相互作用と出血リスク因子に関する新たな知見を得た。高度急性期病院の薬剤師は、臨床現場における課題を見出し、診療データの解析を通して不足している臨床情報を埋めることで、さらなる医薬品の適正使用を推進させることが求められる。後方視的研究は、患者に新たな侵襲や負担を与えず、汎用性のある既存の診療情報を科学的に正しい解析方法を用いることで新たなエビデンスを示すことができる。また、それら得られた情報を元に新たに前向き介入研究を実施し、結果を評価することでさらに質の高いエビデンスを構築していくことが重要である。

本研究の結果は、今後の抗凝固療法に伴う出血性合併症の予防に対して有用な情報の一つになると考える。

## 謝辞

本論文の執筆に際し、ご懇篤なご指導、ご高配を賜りました神戸薬科大学 臨床薬学講座教授 江本憲昭先生に厚くお礼申し上げます。

本論文の審査にあたり、貴重な御助言と御校閲を賜りました神戸薬科大学 薬剤学講座教授 大河原賢一先生、病態生化学講座教授 加藤郁夫先生、医療薬学講座教授 力武良行先生に深く感謝いたします。

本論文の執筆の機会を与えて頂きました神戸薬科大学学長 宮田興子先生に心より感謝いたします。

学生の頃から臨床薬剤師による研究の重要性をご教授頂き、現在に至るまで多大なご指導、ご鞭撻を賜りました神戸市立医療センター中央市民病院 院長補佐兼薬剤部長 橋田 亨先生に深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、心に寄り添った親身なご支援を賜りました神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部部長代行 室井延之先生に深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、当初から現在に至るまであらゆる面で終始懇切丁寧な、多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部副部長 池末裕明先生に深く感謝いたします。

本研究に対し、多大なご理解とご支援を賜りました神戸市立医療センター中央市民病院 心臓血管外科部長 小山忠明先生、循環器内科部長 古川 裕先生、麻酔科部長 美馬裕之先生、麻酔科医長 植田浩司先生、循環器内科医長 北井 豪先生に深く感謝いたします。

本論文の執筆に際し、親身になってご助言を頂きました神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部 増本憲生先生に深く感謝いたします。

本研究に対し、多大なご協力とご支援を頂きました神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部 土肥麻貴子先生、木下 恵先生、地域医療機能推進機構 神戸中央病院 薬剤部 仲川春菜先生、神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部の諸先生方に感謝申し上げます。

最後に、それぞれの目標に向かって励まし合い、あらゆる面で支えてくれた家族、特に良き理解者である妻に心から感謝いたします。

## 参考文献

- 1) Kimura K., Minematsu K., Kazui S., Yamaguchi T., Japan Multicenter Stroke Investigators Collaboration, Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack, *Cerebrovasc Dis*, 2005, **19**, 171-178.
- 2) Tapson V. F., Acute pulmonary embolism, *N Engl J Med*, 2008, **358**, 1037-1052.
- 3) Wang K. L., Lip G. Y., Lin S. J., Chiang C. E., Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis, *Stroke*, 2015, **46**, 2555-2561.
- 4) Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P. A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B. S., Darius H., Diener H. C., Joyner C. D., Wallentin L., Committee Re-Ly Steering, Investigators, Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1139-1151.
- 5) Hori M., Matsumoto M., Tanahashi N., Momomura S., Uchiyama S., Goto S., Izumi T., Koretsune Y., Kajikawa M., Kato M., Ueda H., Iwamoto K., Tajiri M., investigators J. Rocket Af study, Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study, *Circ J*, 2012, **76**, 2104-2111.
- 6) Granger Christopher B., Alexander John H., McMurray John J. V., Lopes Renato D., Hylek Elaine M., Hanna Michael, Al-Khalidi Hussein R., Ansell Jack, Atar Dan, Avezum Alvaro, Bahit M. Cecilia, Diaz Rafael, Easton J. Donald, Ezekowitz Justin A., Flaker Greg, Garcia David, Gerald Margarida, Gersh Bernard J., Golitsyn Sergey, Goto Shinya, Hermosillo Antonio G., Hohnloser Stefan H., Horowitz John, Mohan Puneet, Jansky Petr, Lewis Basil S., Lopez-Sendon Jose Luis, Pais Prem, Parkhomenko Alexander, Verheugt Freek W. A., Zhu Jun, Wallentin Lars, Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *N Engl J Med*, 2011, **365**, 981-992.
- 7) Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E., Murphy S. A., Wiviott S. D., Halperin J. L., Waldo A. L., Ezekowitz M. D., Weitz J. I., Spinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L. T., Patel S. P., Patel I., Hanyok J. J., Mercuri M., Antman E.

- M., Investigators Engage Af-Timi, Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med*, 2013, **369**, 2093-2104.
- 8) Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O., Carabello B. A., Erwin J. P., 3rd, Fleisher L. A., Jneid H., Mack M. J., McLeod C. J., O'Gara P. T., Rigolin V. H., Sundt T. M., 3rd, Thompson A., 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *Circulation*, 2017, **135**, e1159-e1195.
  - 9) Bahit M. C., Lopes R. D., Wojdyla D. M., Held C., Hanna M., Vinereanu D., Hylek E. M., Verheugt F., Goto S., Alexander J. H., Wallentin L., Granger C. B., Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *Heart*, 2017, **103**, 623-628.
  - 10) Nutescu E., Chuatrisorn I., Hellenbart E., Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update, *J Thromb Thrombolysis*, 2011, **31**, 326-343.
  - 11) Grottke O., Fries D., Nascimento B., Perioperatively acquired disorders of coagulation, *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, **28**, 113-122.
  - 12) IQVIA ジャパン, 2019 年医薬品市場統計-売上データ.  
[https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/japan/topline-market-data/2019/toplinedata\\_cy\\_2019.pdf?la=ja-jp&hash=AA14FDF02BE5531552FB3A32365F8A54&\\_=1584273523035](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/japan/topline-market-data/2019/toplinedata_cy_2019.pdf?la=ja-jp&hash=AA14FDF02BE5531552FB3A32365F8A54&_=1584273523035) (2020 年 3 月 15 日参照).
  - 13) DeCarolis D. D., Westanmo A. D., Chen Y. C., Boese A. L., Walquist M. A., Rector T. S., Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin, *Ann Pharmacother*, 2016, **50**, 909-917.
  - 14) Ha N. B., Yang K., Hanigan S., Kurtz B., Dorsch M. P., Mak H., Nagel J., Impact of a Guideline for the Management of Antimicrobial/Warfarin Interactions in the Inpatient Setting and Across Transition of Care, *Ann Pharmacother*, 2016, **50**, 734-740.
  - 15) Zhang K., Young C., Berger J., Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions, *J Manag Care Pharm*, 2006, **12**, 640-648.
  - 16) Pea F., Furlanut M., Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care

- unit: focus on drug interactions, *Clin Pharmacokinet*, 2001, **40**, 833-868.
- 17) Maisel W. H., Rawn J. D., Stevenson W. G., Atrial fibrillation after cardiac surgery, *Ann Intern Med*, 2001, **135**, 1061-1073.
  - 18) 日本循環器学会編, 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono200619.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono200619.pdf)(2020年8月15日参照).
  - 19) Lu Y., Won K. A., Nelson B. J., Qi D., Rausch D. J., Asinger R. W., Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up, *Am J Health Syst Pharm*, 2008, **65**, 947-952.
  - 20) Naganuma M., Shiga T., Nishikata K., Tsuchiya T., Kasanuki H., Fujii E., Role of desethylamiodarone in the anticoagulant effect of concurrent amiodarone and warfarin therapy, *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2001, **6**, 363-367.
  - 21) Sanoski C. A., Bauman J. L., Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy, *Chest*, 2002, **121**, 19-23.
  - 22) Cheung B., Lam F. M., Kumana C. R., Insidiously evolving, occult drug interaction involving warfarin and amiodarone, *BMJ*, 1996, **312**, 107-108.
  - 23) Holm J., Lindh J. D., Andersson M. L., Mannheimer B., The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population, *J Thromb Haemost*, 2017, **15**, 446-453.
  - 24) Santos P. C., Soares R. A., Strunz C. M., Grinberg M., Ferreira J. F., Cesar L. A., Scanavacca M., Krieger J. E., Pereira A. C., Simultaneous use of amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with adverse events, *J Manag Care Spec Pharm*, 2014, **20**, 376-381.
  - 25) Edwin S. B., Jennings D. L., Kalus J. S., An evaluation of the early pharmacodynamic response after simultaneous initiation of warfarin and amiodarone, *J Clin Pharmacol*, 2010, **50**, 693-698.
  - 26) Holt David W., Tucker Geoffrey T., Jackson Peter R., Storey Gerard C. A., Amiodarone pharmacokinetics, *Am Heart J*, 1983, **106**, 840-847.
  - 27) Naccarelli G. V., Rinkenberger R. L., Dougherty A. H., Giebel R. A., Amiodarone: pharmacology and antiarrhythmic and adverse effects, *Pharmacotherapy*, 1985, **5**,

- 298-313.
- 28) Podrid P. J., Amiodarone: reevaluation of an old drug, *Ann Intern Med*, 1995, **122**, 689-700.
  - 29) Hisaka A., Ohno Y., Yamamoto T., Suzuki H., Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information, *Pharmacol Ther*, 2010, **125**, 230-248.
  - 30) Halkin H., Shapiro J., Kurnik D., Loebstein R., Shalev V., Kokia E., Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching, *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **74**, 215-221.
  - 31) Wittkowsky A. K., Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions, *Semin Vasc Med*, 2003, **3**, 221-230.
  - 32) Selimovic Ceke L., Imamovic S., Ljuca F., Jerkic Z., Imamovic G., Hadzimesic M., Pojskic A., Kovcic J., Changes in activated partial thromboplastin time and international normalised ratio after on-pump and off-pump surgical revascularization of the heart, *Bosn J Basic Med Sci*, 2014, **14**, 70-74.
  - 33) LIXIANA (edoxaban) [product information]. Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo; Daiichi Sankyo Co, Ltd; 2018.
  - 34) Ruff Christian T., Giugliano Robert P., Braunwald Eugene, Morrow David A., Murphy Sabina A., Kuder Julia F., Deenadayalu Naveen, Jarolim Petr, Betcher Joshua, Shi Minggao, Brown Karen, Patel Indravadan, Mercuri Michele, Antman Elliott M., Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial, *The Lancet*, 2015, **385**, 2288-2295.
  - 35) Schulman S., Kearon C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis, Haemostasis, Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients, *J Thromb Haemost*, 2005, **3**, 692-694.
  - 36) Krekels E. H., Niebecker R., Karlsson M. O., Miller R., Shimizu T., Karlsson K. E., Ruff C. T., Simonsson U. S., Jonsson S., Population Pharmacokinetics of Edoxaban in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Study, a Phase III

- Clinical Trial, *Clin Pharmacokinet*, 2016, **55**, 1079-1090.
- 37) Yamashita T., Koretsune Y., Yasaka M., Inoue H., Kawai Y., Yamaguchi T., Uchiyama S., Matsumoto M., Ogawa S., Randomized, multicenter, warfarin-controlled phase II study of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation, *Circ J*, 2012, **76**, 1840-1847.
- 38) Parasrampur D. A., Mendell J., Shi M., Matsushima N., Zahir H., Truitt K., Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine, *Br J Clin Pharmacol*, 2016, **82**, 1591-1600.
- 39) Wessler J. D., Grip L. T., Mendell J., Giugliano R. P., The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs, *J Am Coll Cardiol*, 2013, **61**, 2495-2502.
- 40) Kishimoto W., Ishiguro N., Ludwig-Schwellinger E., Ebner T., Schaefer O., In vitro predictability of drug-drug interaction likelihood of P-glycoprotein-mediated efflux of dabigatran etexilate based on [I]<sup>2</sup>/IC<sub>50</sub> threshold, *Drug Metab Dispos*, 2014, **42**, 257-263.
- 41) Hokusai V. T. E. Investigators, Buller H. R., Decousus H., Grosso M. A., Mercuri M., Middeldorp S., Prins M. H., Raskob G. E., Schellong S. M., Schwocho L., Segers A., Shi M., Verhamme P., Wells P., Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism, *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1406-1415.
- 42) Verhamme P., Wells P. S., Segers A., Ageno W., Brekelmans M. P., Cohen A. T., Meyer G., Grosso M. A., Raskob G., Weitz J. I., Zhang G., Buller H., Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial, *Thromb Haemost*, 2016, **116**, 747-753.
- 43) Yamashita T., Koretsune Y., Ishikawa M., Shiosakai K., Kogure S., Postmarketing surveillance on clinical use of edoxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ETNA-AF-Japan): Three-month interim analysis results, *J Arrhythm*, 2019, **35**, 121-129.
- 44) Koretsune Y., Yamashita T., Kimura T., Fukuzawa M., Abe K., Yasaka M., Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment, *Circ J*, 2015, **79**, 1486-1495.
- 45) Shimizu T., Tachibana M., Kimura T., Kumakura T., Yoshihara K., Population Pharmacokinetics of Edoxaban in Japanese Atrial Fibrillation Patients With Severe Renal

- Impairment, *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, **6**, 484-491.
- 46) Di Nisio M., Raskob G., Buller H. R., Grosso M. A., Zhang G., Winters S. M., Cohen A., Prediction of major and clinically relevant bleeding in patients with VTE treated with edoxaban or vitamin K antagonists, *Thromb Haemost*, 2017, **117**, 784-793.
- 47) Aisenberg J., Chatterjee-Murphy P., Friedman Flack K., Weitz J. I., Ruff C. T., Nordio F., Mercuri M. F., Choi Y., Antman E. M., Braunwald E., Giugliano R. P., Gastrointestinal Bleeding With Edoxaban Versus Warfarin: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction), *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018, **11**, e003998.
- 48) Zenati N., Gaboreau Y., Provencher C. B., Albaladejo P., Bosson J. L., Pernod G., Anaemia as an independent key risk factor for major haemorrhage in patients treated with vitamin K antagonists: Results of the SCORE prospective cohort, *Thromb Res*, 2017, **151**, 83-88.
- 49) Ruiz-Gimenez N., Suarez C., Gonzalez R., Nieto J. A., Todoli J. A., Samperiz A. L., Monreal M., Investigators Riete, Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry, *Thromb Haemost*, 2008, **100**, 26-31.
- 50) Westenbrink B. D., Alings M., Granger C. B., Alexander J. H., Lopes R. D., Hylek E. M., Thomas L., Wojdyla D. M., Hanna M., Keltai M., Steg P. G., De Caterina R., Wallentin L., van Gilst W. H., Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial, *Am Heart J*, 2017, **185**, 140-149.
- 51) Hori M., Matsumoto M., Tanahashi N., Momomura S. I., Uchiyama S., Goto S., Izumi T., Koretsune Y., Kajikawa M., Kato M., Cavaliere M., Iekushi K., Yamanaka S., Investigators J. Rocket Af Study, Predictive factors for bleeding during treatment with rivaroxaban and warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - Subgroup analysis of J-ROCKET AF, *J Cardiol*, 2016, **68**, 523-528.
- 52) Westenbrink B. D., Alings M., Connolly S. J., Eikelboom J., Ezekowitz M. D., Oldgren J.,

- Yang S., Pongue J., Yusuf S., Wallentin L., van Gilst W. H., Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial, *J Thromb Haemost*, 2015, **13**, 699-707.
- 53) Goodman S. G., Wojdyla D. M., Piccini J. P., White H. D., Paolini J. F., Nessel C. C., Berkowitz S. D., Mahaffey K. W., Patel M. R., Sherwood M. W., Becker R. C., Halperin J. L., Hacke W., Singer D. E., Hankey G. J., Breithardt G., Fox K. A., Califf R. M., Investigators Rocket Af, Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation), *J Am Coll Cardiol*, 2014, **63**, 891-900.
- 54) Hylek E. M., Held C., Alexander J. H., Lopes R. D., De Caterina R., Wojdyla D. M., Huber K., Jansky P., Steg P. G., Hanna M., Thomas L., Wallentin L., Granger C. B., Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes, *J Am Coll Cardiol*, 2014, **63**, 2141-2147.
- 55) Beshir S. A., Aziz Z., Yap L. B., Chee K. H., Lo Y. L., Evaluation of the predictive performance of bleeding risk scores in patients with non-valvular atrial fibrillation on oral anticoagulants, *J Clin Pharm Ther*, 2018, **43**, 209-219.
- 56) Sherwood M. W., Nessel C. C., Hellkamp A. S., Mahaffey K. W., Piccini J. P., Suh E. Y., Becker R. C., Singer D. E., Halperin J. L., Hankey G. J., Berkowitz S. D., Fox K. A. A., Patel M. R., Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial, *J Am Coll Cardiol*, 2015, **66**, 2271-2281.
- 57) Shen A. Y., Yao J. F., Brar S. S., Jorgensen M. B., Chen W., Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**, 309-315.
- 58) Yamashita T., Koretsune Y., Yang Y., Chen S. A., Chung N., Shimada Y. J., Kimura T., Miyazaki K., Abe K., Mercuri M., Ruff C. T., Giugliano R. P., Edoxaban vs. Warfarin in East Asian Patients With Atrial Fibrillation- An ENGAGE AF-TIMI 48 Subanalysis, *Circ J*, 2016, **80**, 860-869.

- 59) Apostolakis S., Lane D. A., Guo Y., Buller H., Lip G. Y., Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients, *J Am Coll Cardiol*, 2013, **61**, 386-387.
- 60) Shinohara M., Fujino T., Yao S., Yano K., Akitsu K., Koike H., Kinoshita T., Yuzawa H., Suzuki T., Kobayashi K., Ikeda T., Assessment of the bleeding risk of anticoagulant treatment in non-severe frail octogenarians with atrial fibrillation, *J Cardiol*, 2019, **73**, 7-13.
- 61) Jonsson S., Simonsson U. S., Miller R., Karlsson M. O., Population pharmacokinetics of edoxaban and its main metabolite in a dedicated renal impairment study, *J Clin Pharmacol*, 2015, **55**, 1268-1279.
- 62) Niebecker R., Jonsson S., Karlsson M. O., Miller R., Nyberg J., Krekels E. H., Simonsson U. S., Population pharmacokinetics of edoxaban in patients with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism--the Hokusai-VTE phase 3 study, *Br J Clin Pharmacol*, 2015, **80**, 1374-1387.
- 63) Anand A., Feffer S. E., Hematocrit and bleeding time: an update, *South Med J*, 1994, **87**, 299-301.
- 64) Boneu Bernard, Fernandez Françoise, The Role of the Hematocrit in Bleeding, *Transfusion Medicine Reviews*, 1987, **1**, 182-185.
- 65) Gotoh S., Hata J., Ninomiya T., Hirakawa Y., Nagata M., Mukai N., Fukuhara M., Ikeda F., Ago T., Kitazono T., Kiyohara Y., Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama Study, *Atherosclerosis*, 2015, **242**, 199-204.
- 66) Rockey D. C., Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, **7**, 265-279.