

博士学位論文

特定の背景を有する患者における

医薬品の安全性確保の方策

「経口抗凝固薬の高齢、低体重、腎機能障害患者の
事例からの検討」

2020 年 3 月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

谷澤 公彦

目 次

1. 略語.....	2
2. 要旨.....	3
3. 序論.....	7
4. 治験データと特定使用成績調査.....	9
4.1. 治験データ	9
4.2. 特定使用成績調査のデータ	17
5. 臨床現場における調査	21
5.1. データベースを用いた薬剤の疫学研究.....	21
5.2. 目的	21
5.3. 方法	22
5.4. 結果	27
5.5. 考察	44
6. JADER を用いた副作用発現時期の調査	47
6.1. 目的	47
6.2. 方法	47
6.3. 結果	50
6.4. 考察	58
7. 総括.....	61
8. 引用文献.....	63
9. 謝辞.....	66

1. 略語

略語	標記
BID	bis in die
CrCL	クレアチニンクリアランス
Dabigatran	Dabigatran etexilate methanesulfonate
DTI	トロンビン直接阻害薬
DOAC	Direct oral anticoagulants
DPC	診療群分類包括評価
Edoxaban	Edoxaban tosilate hydrate
FAS	Full Analysis Set
FXA	第 Xa 因子阻害薬
GPSP	Good Post-marketing Study Practice
HD	high dose
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report
KM	Kaplan-Meier
LD	low dose
Mie-LIP DB	三重地域圏統合型医療情報データベース (Mie Life Innovation Promotion center Data Base)
NDB	National Database
NVAF	non-valvular atrial fibrillation
PMDA	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPI	Proton pump inhibitor
QD	quaque die
SEE	Systemic embolic event 全身性塞栓症
WF	Warfarin

2. 要旨

《背景・目的》

近年、本邦における高齢化の進展に伴い、非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation, NVAF）の患者数が増えている。NVAF 患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防には、抗凝固薬が標準治療として推奨され、新規の抗凝固薬が開発、上市されている。これらの抗凝固薬は、血栓を予防する効果と同時に出血が増加するリスクも生じることから、開発段階で用法・用量設定において、より綿密で慎重な検討が必要である。特に本邦医療現場の NVAF 患者は、高齢、低体重者が多く、出血リスクが高い可能性がある。本研究は、本邦で承認された抗凝固薬における高齢、低体重、腎機能障害患者の治験データ、上市後の使用状況を調査し、本邦医療現場の実態把握と課題抽出を行い、安全性確保の方策について検討した。

《方法》

治験データは、各薬剤の審査報告書・申請資料概要、上市後の使用状況は、各薬剤の特定使用成績調査、三重地域圏統合型医療情報データベース（Mie-LIP DB）、有害事象報告を収集した自発報告データベース（Japanese Adverse Drug Event Report, JADER）を用いた。Mie-LIP DB と JADER の解析方法は、Microsoft Access にて解析用データセットを作成し、EZR、JMP13（SAS Institute Inc.,USA）にて統計処理した。

《結果》

（１）治験データの調査

NVAF 患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防には、2010 年までは Warfarin（WF）が使用され、2011 年に Dabigatran etexilate methanesulfonate（Dabigatran）、2012 年に Rivaroxaban、2013 年に Apixaban、2014 年に Edoxaban tosilate hydrate（Edoxaban）が上市された。用量の減量基準となる因子は年齢、体重、腎機能（CrCL 値）であった。医薬品承認申請に用いられた日本又は海外データの症例数、審査報告書における議論の内容を調査した。

Dabigatran は、第 III 相国際共同治験：RELY の全症例 18113 例のうち、日本人は 326 例（1.8 %）で、Rivaroxaban は第 III 相国際共同治験：ROCKET-AF 14264 例とは別に、日本人のみを対象とした J-ROCKET-AF 試験 1280 例が実施された。Apixaban の第 III 相国際共同治験：ARISTOTLE の全症例 18,140 例のうち、日本人は 336 例（1.9 %）、Edoxaban は、第 III 相国際共同治験：ENGAGE AF-TIMI 48 の全症例 21,105 例のうち、日本人は 1,010 例（4.8 %）であった。4 薬剤の第 III 相治験は、日本人症例数は試験全体の 1.8 %～4.8 %、実症例数は 300～1300 例程度と限られていた。各薬剤の審査報告書には、有効性及び安全性の情報が限られ、特に出血性有害事象を含めた安全性に関する情報を十分に情報収集するため、日本人患者に関する製造販売後の情報収集が重要と結論された。

（2）特定使用成績調査

特定使用成績調査の結果のうち、用量を減量する主な基準となっている年齢、体重、腎機能（CrCL 値）の患者背景を治験データ（海外データ、日本データ）と比較した。75 歳以上の高齢者の割合は、治験データは 30 %～40 %であったが、特定使用成績調査は 40 %～50 %超と高齢者の割合が増加していた。体重は、海外データと比較して日本データで低体重者の割合が明らかに高く、特に Apixaban と Edoxaban の特定使用成績調査結果は 50 %を超える患者が用量減量基準となる 60kg 以下であった。また、CrCL 30mL/min 未満で投与された患者の割合が治験データよりも特定使用成績調査において増加していた。

（3）Mie-LIP DB の解析

治験データや特定使用成績調査に加え、実臨床での治療実態を把握するため、三重大学が管理する Mie-LIP DB を用い、2016 年 1 月～2018 年 12 月の 3 年間で入院、外来の処方記録が存在する患者のコホートから、NVAf 患者の診療録を抽出し、患者背景、治療実態、併発症の診療録調査を行う、後向きコホート、多施設共同研究を実施した。患者背景、用法・用量を調査し、主要評価項目は、観察期間中の脳卒中、全身性塞栓症イベント（SEE）の発症率、副

次評価項目は観察期間中の安全性イベント（輸血を要する出血、頭蓋内出血、眼内出血、上部消化管出血、下部消化管出血）の発症率として解析を行い、NVAF 患者における治療状況（患者背景や用法・用量）、有効性及び安全性に関して、WF 群、無治療群と比較検討した。さらに DOAC 治療群は、標準治療、減量治療、under dose に層別して解析した。観察期間中の脳卒中、SEE イベントの 1 年間の発症率は、DOAC 治療群 8.4 %、Warfarin 群 10.0 %、無治療群 3.7 %で、DOAC 治療は Warfarin より低かった。安全性イベントの 1 年間の発症率は、DOAC 治療群 3.1 %、Warfarin 群 3.6 %、無治療群 1.5 %であった。

DOAC 治療内の患者背景は、年齢 75 歳以上では、標準治療 25 %、減量治療 78 %、under dose 65 %であった。用量減量基準となる体重 60kg 以下では、減量治療 89 %、under dose 25 %であった。CrCL 30 (mL/min) 未満の患者の 15%が減量治療であった。脳卒中イベントの 1 年間の発症率は、標準治療、減量治療、under dose で同様の傾向であったが、SEE イベントは、減量治療、under dose で、標準治療よりも有意に発症率が高かった。安全性イベントの 1 年間の発症率は、減量治療 3.6 %が標準治療 2.1 %よりも有意に高かった。

（4）JADER の解析

NVAF 患者を対象に、抗凝固薬使用時（トロンビン直接阻害薬[DTI]及び第 Xa 因子阻害薬[FXA]群に分類）の副作用発現傾向について、JADER を用いて解析した。調査対象の副作用は、医薬品リスク管理計画において、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクとして特定された間質性肺疾患、消化管出血、脳出血とした。副作用毎の発現傾向を年齢、薬剤群にて比較した結果、治験の際にはデータが得られにくい 80 歳以上の高齢者における実臨床下での副作用発現傾向を把握することが可能であった。

間質性肺疾患、消化管出血で 80 歳未満、80 歳以上での発現傾向の相違は見られず、薬剤群（FXA、DTI）の比較でも明らかな相違は認められなかった。投与開始時からの副作用発現日数の中央値は、間質性肺疾患で各群 40 日～124

日、消化管出血は 60.5 日～91 日であった。脳出血は、発現傾向は消化管出血より遅い傾向にあり、中央値は 124.5 日～175 日であった。特に FXA の高用量治療 80 歳以上は 331.5 日であった。

本研究結果から、脳出血の副作用発現は、1 年以上の投与で発現した症例も少なくなく、投与初期だけではなく薬剤投与中は長期にわたり出血リスクに留意する必要があることが示された。

《結論》

本研究の結果、NVAF 患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防に投与される新規経口抗凝固 4 薬剤の医薬品開発は、日本人を対象とした治験データは限られ、一方、製造販売後の医療現場で、高齢、低体重、腎機能障害患者の処方例が拡大している事が明確に示された。本研究で利用した Mie-LIP DB のような医療情報データベースを解析することにより、本邦医療現場における NVAF 患者の新規経口抗凝固薬に関する治療背景、副作用の発現傾向について、既存薬と比較した実態把握が可能であった。また、副作用データベースの解析から、治験データで得られにくい超高齢者及び長期間にわたる副作用の発現傾向の把握が可能で、安全対策に活かすことができる有用な情報が得られた。

治験時には、特定の背景を有する患者集団は除外される可能性があり、対象患者、投与期間、用法・用量の詳細な検討が限られるが、上市後には、使用患者が大きく拡大され様々なケースが生じる。また、近年グローバル開発が展開される中で、治験に組み込まれる日本人データが少ない開発も想定される。本研究は NVAF 患者の新規経口抗凝固薬について、治験データ以外に利用可能な様々なデータベース等を用いた総合的な調査・解析を試みたが、このような評価手法は他の疾患領域、薬剤にも応用可能と考える。医薬品リスク管理計画を作成し、適正使用を推進していく中で、医療情報データベースの特徴を踏まえて、治験時に不足している情報を入手、解析し、臨床現場に速やかに情報提供することで、より効果的な安全性確保の方策の検討が可能となると考えられた。

3. 序論

近年、日本の高齢化の進展は著しく、75歳以上の後期高齢者が2025年には全人口の18%、2060年には27%に達する。(図 3.1 [1]) 後期高齢者は、様々な心疾患を罹患し、非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) の罹患率も年齢とともに高まる。(図 3.2 [2])

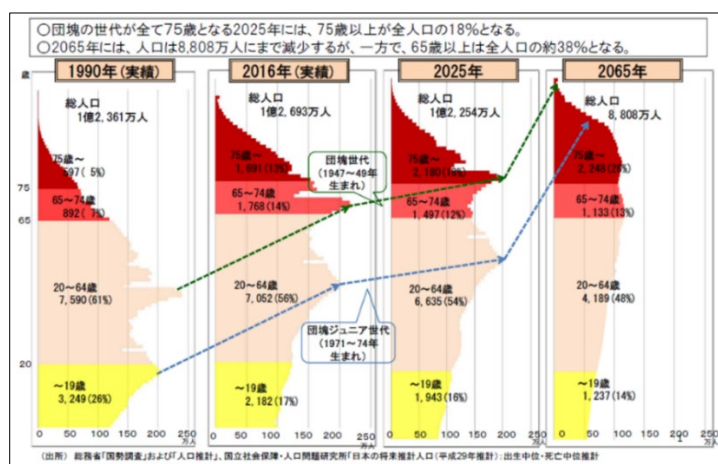


図 3.1.日本の人口ピラミッド変化

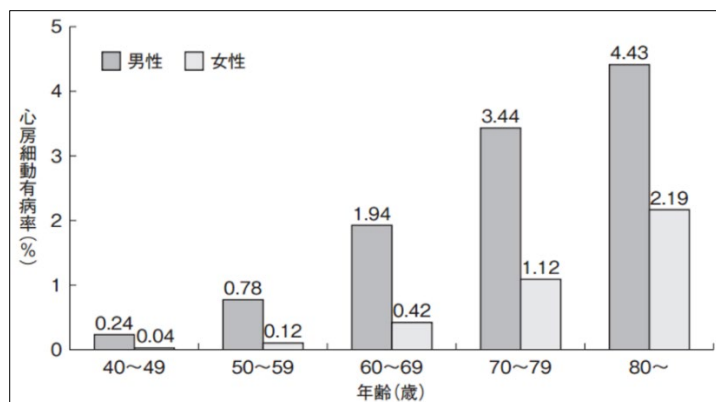


図 3.2. 住民健診における心電図を用いた日本の一般人口の心房細動患者数

NVAF による心原性脳塞栓症は、脳梗塞の2割を占め、梗塞のサイズが大きいことから、死亡、要介助、寝たきりなどの重い後遺症が残る場合が多く、発症予防は重要である。NVAF 患者の脳梗塞発症リスクを評価するスコアとして、CHADS2 スコアが知られている [3]。5つの危険因子の頭文字

(Congestive heart failure [心不全]、Hypertension [高血圧症]、Age [年齢

75 歳以上]、Diabetes mellitus [糖尿病]、Stroke/TIA [脳梗塞、一過性脳虚血発作の既往]) に各危険因子に 1 点、2 点が付与され、合計点数 (0 点-6 点) が高いほど、脳梗塞の発症リスクは高くなる。図 3.3 に NVAF 患者における抗凝固療法を示したが、CHADS2 が 2 点以上であれば経口抗凝固療法が標準治療として推奨されている [4] [5]。

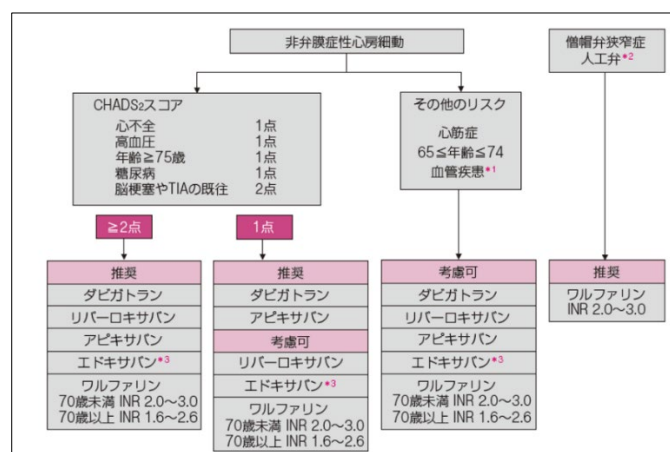


図 3.3. NVAF 患者における抗凝固療法

近年、直接経口抗凝固薬(Direct oral anticoagulants, DOAC)が上市された。従来、薬物治療の中心であった Warfarin (WF)は、相互作用があり、1~2 ヶ月に一度、血液検査を行って WF の用量を調節する必要があったが、それらの点が DOAC では改善され、医療現場では処方数が増加している。80 歳以上の高齢者においても処方されているが、治験のデータは、年齢の上限がないにもかかわらず、NVAF 患者の平均年齢よりも 5-10 歳程度若い患者層がエントリーされ、75 歳以上特に 85 歳以上の患者でのデータは限られている [6]。また、国際共同治験も多く、日本人のデータが限られていると考えられる。

本研究は、2012 年以降、NVAF 患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防を目的として本邦で発売された 4 剤の DOAC に関して、治験データと上市後の特定使用成績調査、実臨床の使用される患者背景データを調査対象とし、特に用量減量基準の因子となっている年齢、体重、腎機能 (CrCL 値) に焦点を当てて分析した。さらに主な副作用の発現時期を調査し、該当患者における安全性確保の方策の提案を目的として実施した。

4. 治験データと特定使用成績調査

4.1. 治験データ

本研究の対象となる NVAF 患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防には、2010 年までは WF のみが使用され、2011 年に Dabigatran etexilate methanesulfonate (dabigatran)、その後、2012 年に rivaroxaban、2013 年に apixaban、そして 2014 年に Edoxaban tosilate hydrate (edoxaban) が上市された。4 薬剤は血栓形成阻害作用を有するがそのメカニズムは異なっている。dabigatran は、経口投与可能な非ペプチド性のトロンビン直接阻害剤のプロドラックで、トロンビンを選択的かつ可逆的に阻害することにより、血栓形成を阻害する。一方、残りの 3 剤は、経口投与可能な活性型血液凝固第 X 因子 (FXa) の阻害薬で、FXa を選択的に阻害する事で、血液凝固系を阻害して、血栓形成を抑制する。

表 4.1.1. に上市された 4 剤の規格、本邦での用法用量基準（減量基準）、承認申請の主たる試験をまとめた。4 薬剤とも CrCL による減量基準があり、さらに年齢（70 歳、80 歳）、体重（体重 60kg）などを組み合わせて出血リスクを考慮した減量基準が設定されている。

表 4.1.1. 本邦における DOAC の一覧

一般名		Dabigatran etexilate methanesulfonate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban tosilate hydrate
分類		トロンビン直接阻害薬	第 Xa 因子阻害薬		
商品名(発売年)		プラザキサ(2011)	イグザレルト(2012)	エリキュース(2013)	リクシアナ(2014)
規格(mg)		75/110	10/15	2.5/5	30/60
(海外)		(75/150)	(15/20)	(2.5/5)	(30/60)
用法 用量 (CrCL)	50≤	300mg 分 2 下記に該当 (220mg 分 2) ・P-糖蛋白阻害剤併用 ・ <u>70 歳以上</u> ・消化管出血の既往	15mg 分 1	10mg 分 2 下記基準 2 つ以上に該当 (5mg 分 2) ・ <u>80 歳以上</u> ・ <u>体重 60kg 以下</u> ・Scr≥1.5mg/dL	<u>体重 60kg 超</u> 60mg 分 1 →P-糖蛋白阻害剤併用時 30mg 分 1 <u>体重 60kg 以下</u> 30mg 分 1
	<50 30≤	220mg 分 2	10mg 分 1		30mg 分 1
	<30 15≤	禁忌		禁忌	
	<15				
	透析患者				
承認申請の 主たる試験		RELY	海外の試験 ROCKET-AF 日本の試験 J-ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF TIMI 48

4.1.1. 調査の方法

治験データは、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）が web にて提供している医療用医薬品 情報検索

（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）から調査した。表示方法は、日本製薬工業協会医薬品評価委員会が取りまとめた国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査

（<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/shouninhinmoku.html>）を一部引用し、参考に治験データの国内、海外の症例数、臨床試験をまとめた。

1) dabigatran の臨床データパッケージ

第 I 相試験・臨床薬理試験	外国人データ	日本人データ
	① 単回投与試験:2試験 症例数: 50例 ② 反復投与試験:1試験 症例数: 40例 ③ 高齢者:1試験 症例数: 36例 ④ QT延長試験:1試験 症例数: 40例 ⑤ 肝・腎障害:2試験 症例数: 59例 ・薬物相互作用試験: 17試験 ・バイオアベイラビリティ: 12試験 ・患者におけるPK及び初期忍容性試験: 1試験	① 単回投与試験:1試験(イギリスで実施) 症例数:40例 ② 反復投与試験:3試験(1試験はフランスで実施) 症例数:97例
第 II 相試験	(国内外で実施した14の第I相試験の併合解析から) 薬物動態・類似性を比較	
	第II相試験 患者におけるPD試験 症例数:60(目標症例数)	第II相試験 目的:安全性及び血液凝固パラメータのワルファリンとの比較 用量:本薬110又は150 mgを1日2回 症例数:174例(無作為化例数) 有効性評価項目:血栓塞栓症イベントの発現例数
	第II相試験 目的:ASA併用/非併用時の安全性及び有効性の検討 実施国:デンマーク, オランダ, スウェーデン, 米国 用量群:本薬(50 mg, 150 mg, 300 mg) × ASA(0 mg, 81 mg, 325 mg)の9群 症例数:計502例(無作為化例) 第II相試験 目的:ASA併用/非併用で本薬を長期投与したときの安全性及び有効性の検討 実施国:デンマーク, オランダ, スウェーデン, 米国 用量:本薬(150 mg分1, 150 mg分2, 300 mg分1, 300 mg分2) 症例数:計361例 主要評価項目:複合エンドポイント※の年間イベント率	
長第 III 投相与試験	第III相国際共同試験(RELY試験) 目的:治療域のワルファリンに対する非劣性 実施国:日本を含む44ヶ国 症例数:18113例(無作為化例数)(日本:326例) 主要評価項目:全脳卒中又は全身性塞栓症の発生	

図 4.1.1.1 dabigatran の臨床データパッケージ

第 III 相国際共同試験として、RELY 試験が企画され、18113 例のうち、日本から 326 例がエントリーされた。

dabigatran の審査結果報告書 [7]では、薬物動態における類似性として、健康成人を対象とした第 I 相試験の成績を併合した結果、日本人データの範囲がほぼ白人データの範囲に含まれていることから、日本人と白人健康成人における薬物動態に顕著な差はないと報告されている。また、日本人の組み入れ患者数が極めて少なかったことに関して、日本人における dabigatran の有効性及び安全性についての検討は非常に限られていること、消化管出血のリスクが WF よりも高いことが懸念される試験成績も得られていることから、患者に適した薬剤を慎重に選択する必要があり日本人患者に関する製造販売後の情報収集が非常に重要と考えたと報告されている。

2) rivaroxaban の臨床データパッケージ

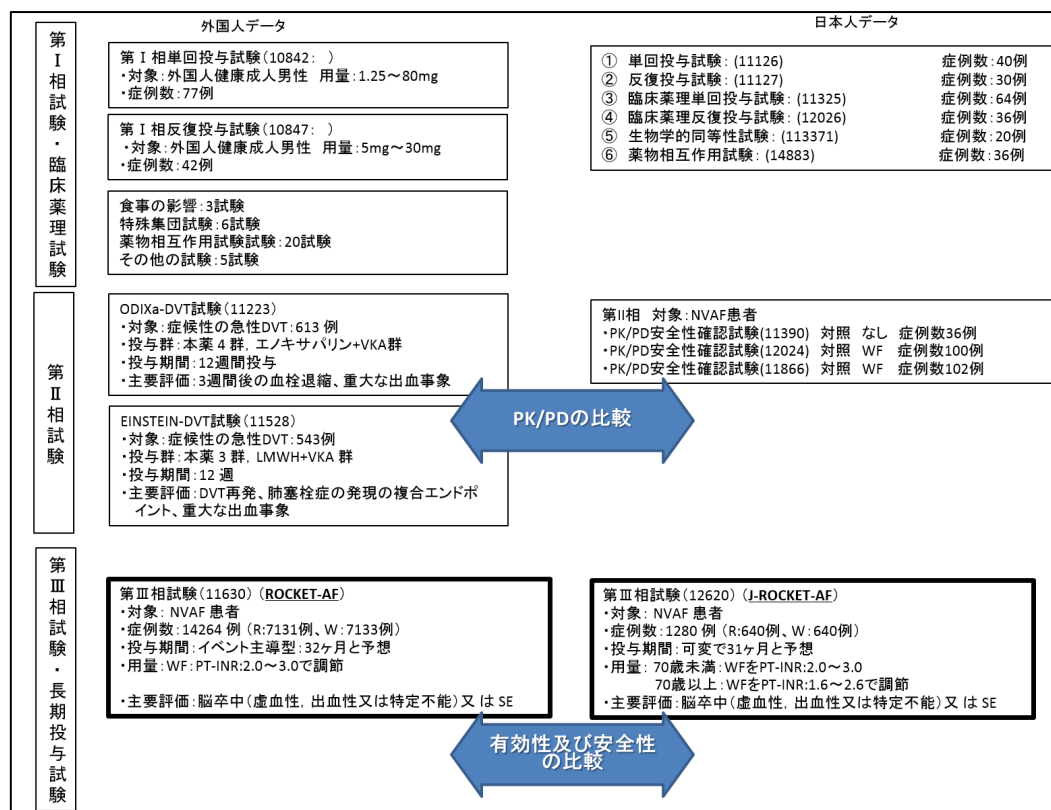


図 4.1.1.2 rivaroxaban の臨床データパッケージ

2012年に初の第Xa因子阻害薬として上市された rivaroxaban は、日本以外の地域を対象とした国際共同治験の ROCKET-AF 14264 例とは別に日本だけの試験 J-ROCKET-AF 試験が企画され、1280 例が集積された。2 試験の有効性、安全性の比較が行なわれ、承認に至っている。

rivaroxaban の審査結果報告書 [8]では、日本人に適切と考えられる用法・用量を国内第 III 相試験における検討用法・用量として設定し、その用法・用量における日本人の安全性及び有効性の評価する計画としたことは、本邦の臨床現場に rivaroxaban を提供する上で、有用な情報を多く得るとの観点で有益であったと考える、ただし国内第 III 相試験での有効性に関する情報は限られているため、製造販売後において、rivaroxaban の有効性について情報収集することは必須、出血性有害事象を含めた安全性に関する情報についても十分に情報収集し、適宜、リスク管理に反映していくことが重要である旨が報告されている。

3) apixaban の臨床データパッケージ

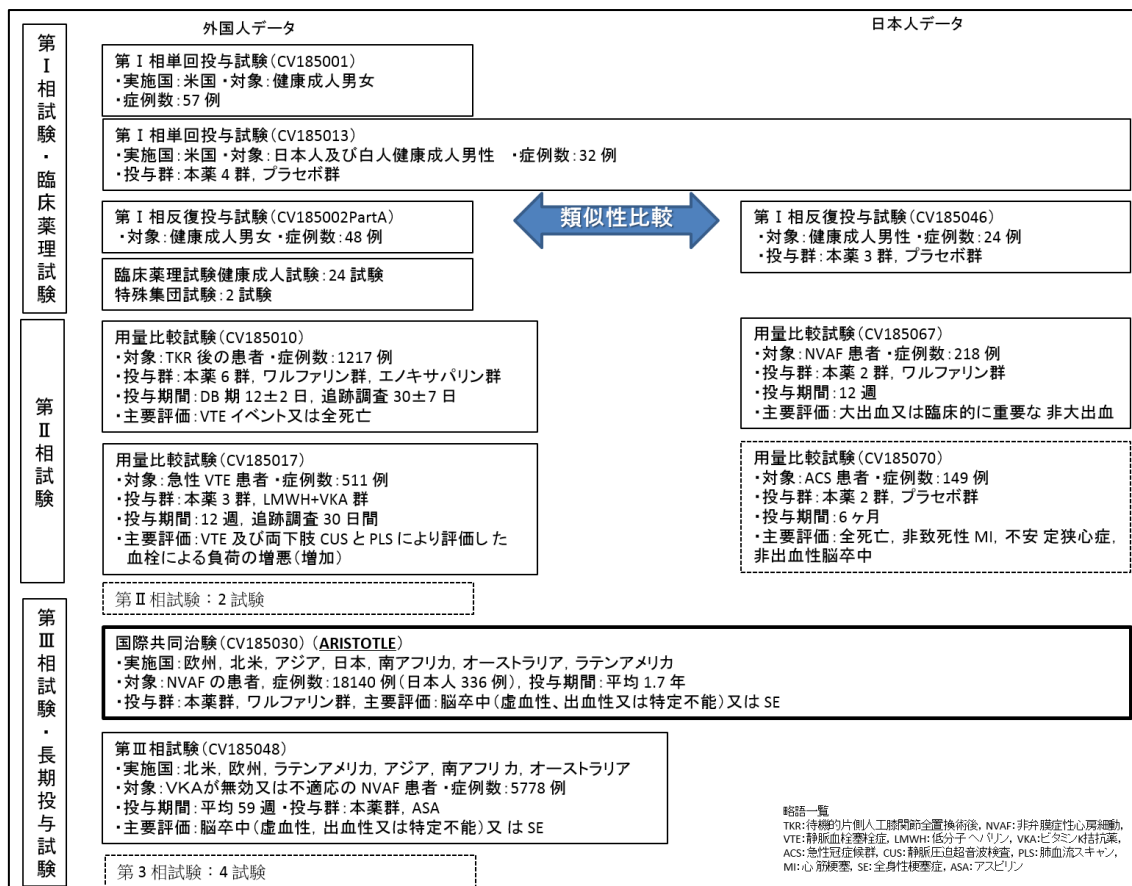


図 4.1.1.3 apixaban の臨床データパッケージ

apixaban の国際共同治験の被験者数は合計 18,140 例、日本人は 336 例で、試験全体における割合は 1.9 %程度と極めて少数であった。apixaban の審査結果報告書 [9]では、日本人の試験全体における割合が極めて少数であったため全集団の成績と日本人集団の成績の一貫性に関する判断は非常に難しいとされ、出血等の副作用が高いと考えられる患者への適用の可否を慎重に判断すること、製造販売後に収集される情報に応じて適宜注意喚起を見直すこと等、極めて限られた範囲でしか日本人患者における有効性及び安全性は検討されていないことに配慮した対応が必要であるとされた。さらに製造販売後調査で、減量投与の患者における有効性及び安全性の情報を収集することは必須で、得られた情報を適切に臨床現場に提供する事が非常に重要と考えたと報告されている。

4) edoxaban の臨床データパッケージ

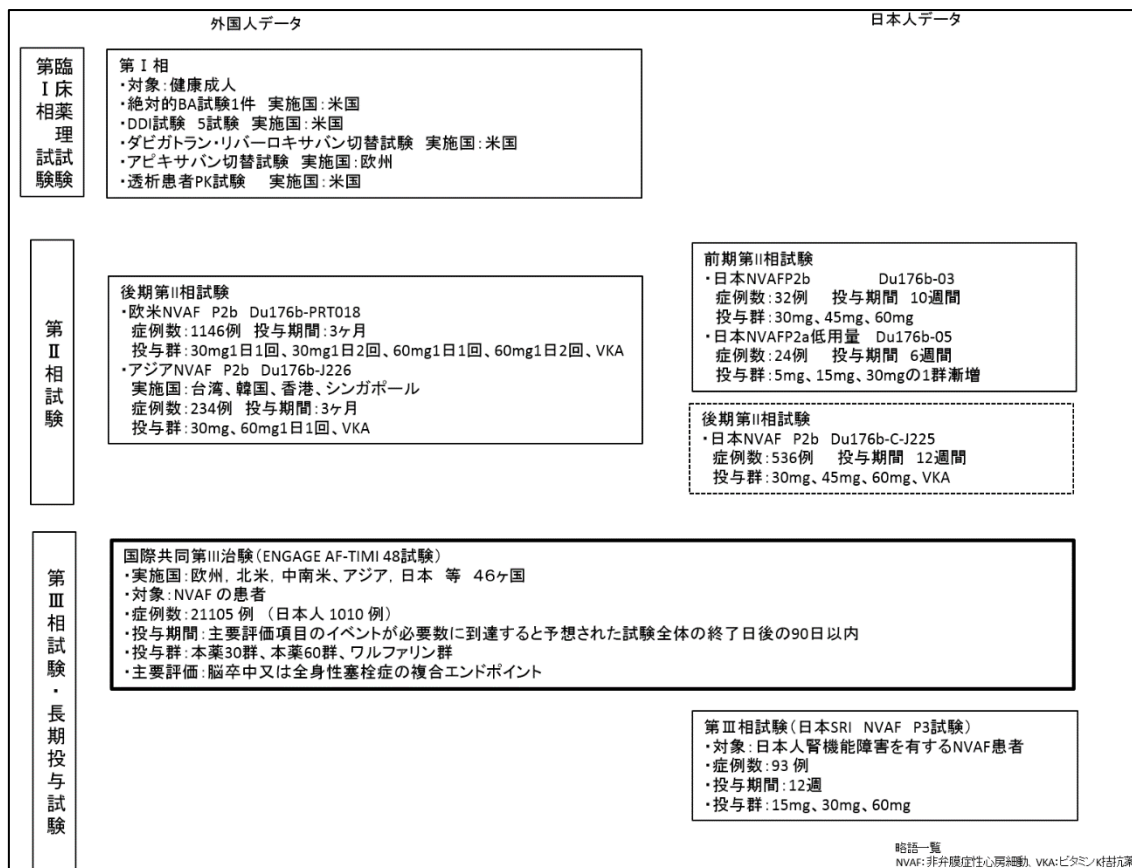


図 4.1.1.4 edoxaban の臨床データパッケージ

国際共同第 III 相試験の ENGAGE AF-TIMI 48 の被験者数は 21,105 例で、日本人は 1,010 例 (4.8 %) であった。edoxaban の審査結果報告書 [10]では、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の主要評価項目の発現率は高くないため、全体の成績と日本人部分集団の成績が一貫しているのかを判断することは難しいが、有効性の主要評価項目や各構成要素、出血性イベントについて、試験全体の成績と日本人部分集団の成績に齟齬は認められていない、日本人における減量規定及び減量用量の妥当性に関しては、日本人の患者背景を踏まえると、本邦の医療現場で用量調整因子を有する患者の割合が多いと想定されること、減量投与された日本人患者における有効性及び安全性の情報は限られていることから、製造販売後調査において当該患者における有効性及び安全性に関する情報を収集することが必要と考えたと報告されている。

5) DOAC の臨床データパッケージのまとめ

4 薬剤の臨床データパッケージの検討から、DOAC の臨床開発戦略と国内外の症例数及び日本における製造販売後の安全性検討の課題として、以下が明らかとなった。

開発初期の段階から薬物動態における類似性などが検討され、承認申請の主たる試験となる第 III 相試験は、3 薬剤が国際共同試験を行っており、全体として 15000 例～21000 例のうち、日本人症例数は 1.8 %～4.8 %、実症例数は 300～1300 例程度と限られていた。そのため、各薬剤の承認審査では、有効性及び安全性の情報が限られ、特に出血性有害事象を含めた安全性に関する情報を十分に情報収集するため、製造販売後の医療現場での情報収集が重要と結論された。

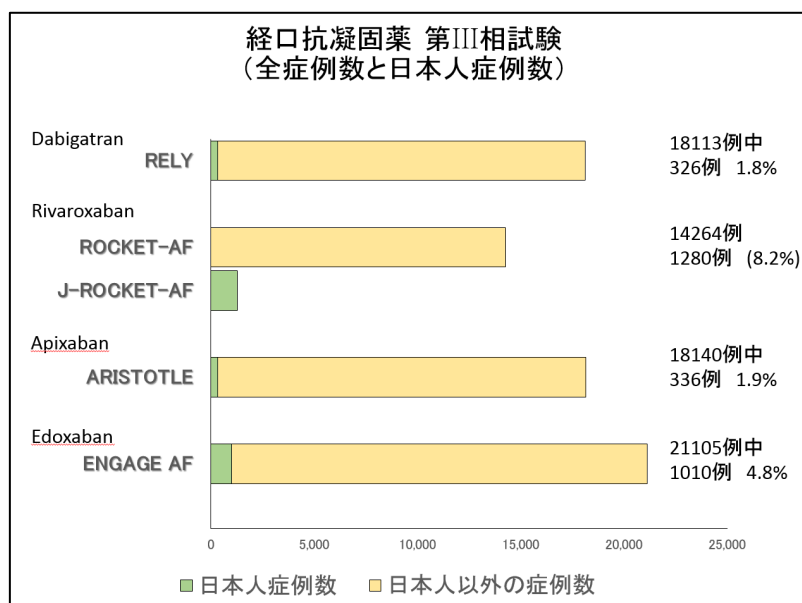


図 4.1.1.5 経口抗凝固薬第 III 相試験 全症例数と日本人症例数

4.2. 特定使用成績調査のデータ

平成 30 年 4 月 1 日に施行された改正 Good Post-marketing Study Practice (GPSP) 省令における製造販売後調査等は、改正により「製造販売後データベース調査」が加えられ、「使用成績調査」の細分類として「特定使用成績調査」の他、「一般使用成績調査」、「使用成績比較調査」が加わり、従来の「製造販売後臨床試験」をあわせて計 3 種類の区分が規定されている（表 4.2.1）。

[11]

表 4.2.1 製造販売後調査の一覧

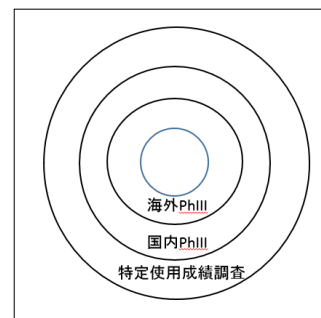
区分（・細分類）	定義
使用成績調査	医療機関から収取した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査
・一般使用成績調査	医薬品を使用する者の条件を定めことなく行う調査（使用成績比較調査を除く）
・特定使用成績調査	小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者その他医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査（使用成績比較調査を除く）
・使用成績比較調査	特定の医薬品を使用する者の情報と当該医薬品を使用しない者の情報とを比較することによって行う調査
製造販売後データベース調査	医療情報データベースを用い、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査
製造販売後臨床試験	治験、使用成績調査、製造販売後データベース調査の成績に関する検討した結果、得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない情報を収集するため、承認された用法、用量、効能・効果に従い行う試験。

各薬剤の製造販売後調査のうち、高齢者を含めて長期に使用するものを対象とした特定使用成績調査における患者背景データを調査し、治験データとして用いられた海外、国内の治験データの相違を比較検討した。

4.2.1. 方法

dabigatran [12]、rivaroxaban [13]、apixaban [14]、edoxaban [15]の特定使用成績調査（長期に使用する者を対象）の結果について、年齢、体重、腎機能（CrCL 値）の患者背景データを治験データ（海外データ、日本データ）と比較検討した。

4 薬剤に関して、同心円状の円グラフで、中心より海外データ（海外 PhIII）、日本データ（国内 PhIII）、特定使用成績調査結果を表示（図 4.2.2.1～3）（患者背景データの区分が他と異なる場合には色分けで明示）した。



4.2.2. 結果

<年齢>

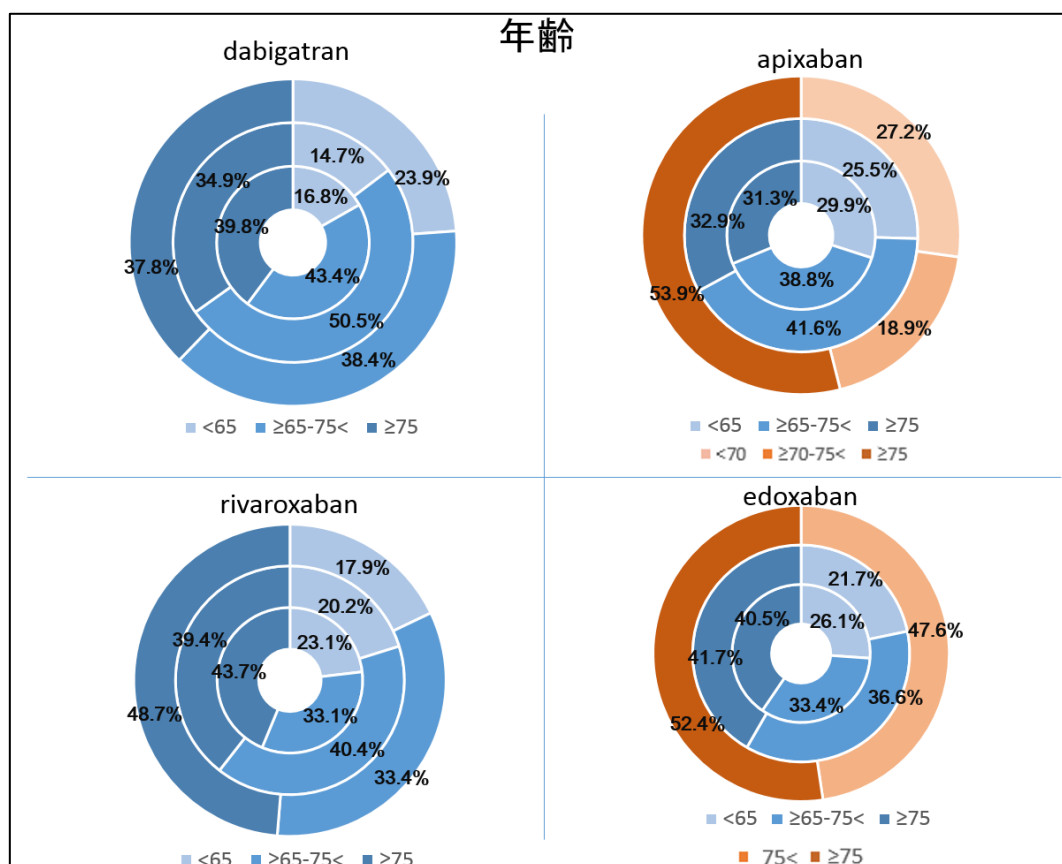


図 4.2.2.1 特定使用成績調査と治験データの比較（年齢）

apixaban と edoxaban は、特定使用成績調査で 75 歳以上の割合が 50 %を超え、国内外第Ⅲ相試験と比較して、75 歳以上の患者の割合が増えていた。その一方、dabigatran は治験時よりも特定使用成績調査は 65 歳未満の割合が増えていた。その一因として、2011 年 8 月 12 日付で提出された安全性速報（重篤な出血について） [16]による周知が高齢者の処方を控えた可能性が考えられた。

<体重>

dabigatran の治験の日本データでは、海外データと比較して 50kg 以下の患者が多く、rivaroxaban も dabigatran と同様に 50kg 以下の患者が海外データよりも治験の日本データで多く、さらに特定使用成績調査で増加していた。apixaban と edoxaban は、治験の日本データでは用量減量基準 60kg 以下の割合が海外データよりも多く、また特定使用成績調査で増加し 50 %以上の割合であった。

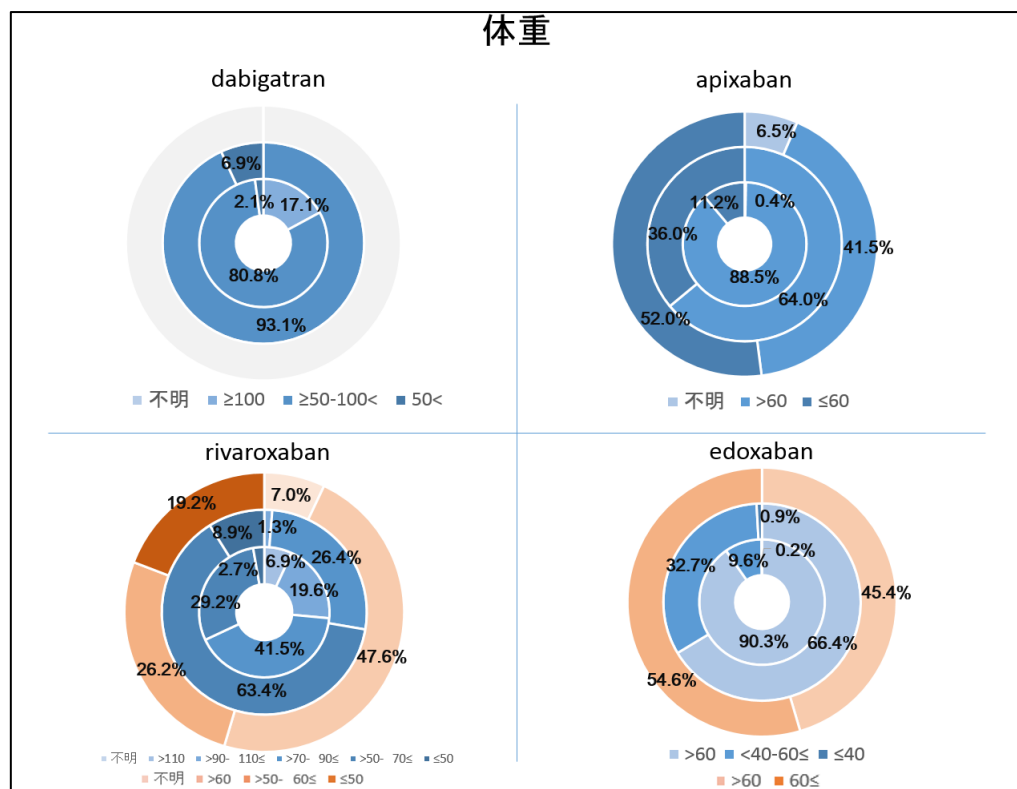


図 4.2.2.2 特定使用成績調査と治験データの比較（体重）

<CrCL>

dabigatran を除く 3 薬剤は、治験データで使用経験の少なかった CrCL 30mL/min の患者に処方されていた。

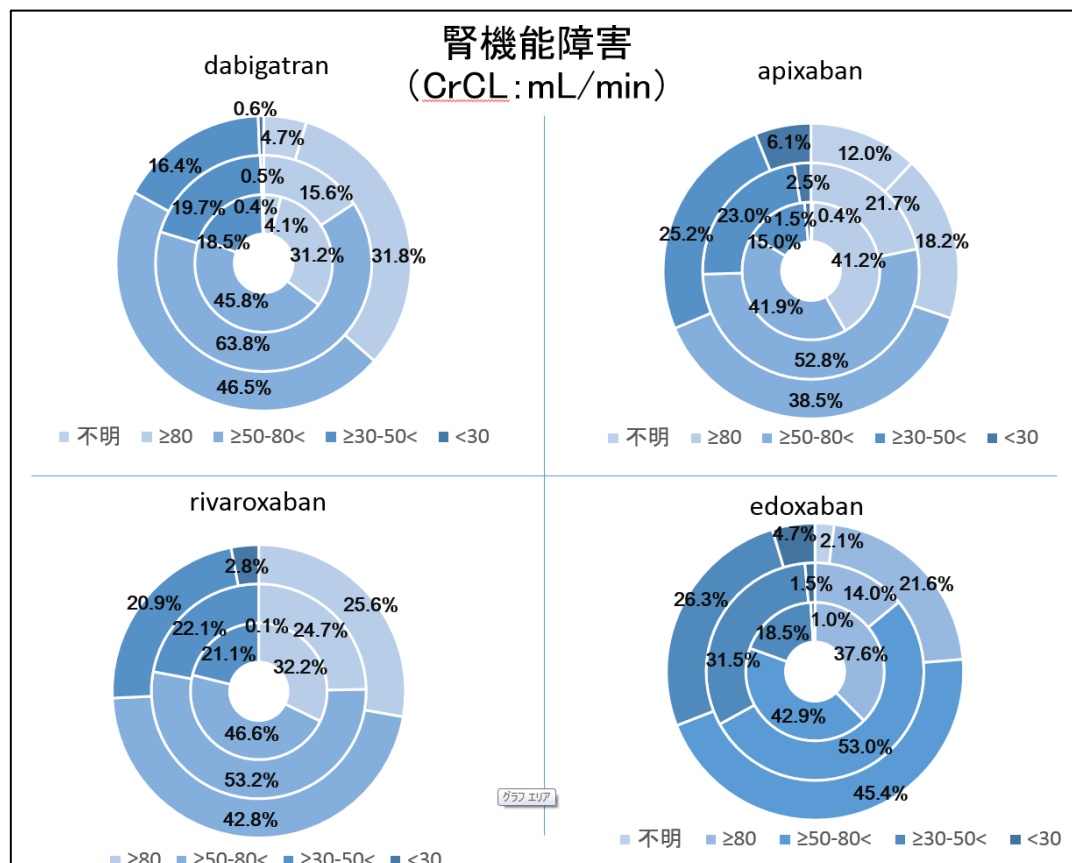


図 4.2.2.3 特定使用成績調査と治験データの比較 (CrCL)

4.2.3. まとめ

特定使用成績調査の結果で、75 歳以上の高齢者の割合は 40 %～50 %を超え、治験データと比較して高齢者の割合は増加していた。また、低体重患者の割合が明らかに高く、特に apixaban と edoxaban の特定使用成績調査結果で、50 %を超える患者が用量減量基準となる 60kg 以下であった。さらに、CrCL 30mL/min 未満で投与された患者の割合が治験データよりも特定使用成績調査において増加していた。

5. 臨床現場における調査

5.1. データベースを用いた薬剤の疫学研究

医薬品の使用実態や副作用の発現状況を収集・評価するためには、製薬企業や医療機関からの副作用報告や使用成績調査が情報の主流となる。しかし、治療実態データは非常に限られており、その限界を補う大規模な医療情報データベースを活用するため、厚生労働者と PMDA は医療情報データベース「MID-NET」を立ち上げている [17]。またレセプト情報、DPC 情報、ナショナルデータベース (NDB)、電子カルテ由来の診療情報を用いたリアルワールドデータ調査や症例登録に基づいた薬剤疫学研究も実施されるようになってきた [18]。リアルワールドデータの分類と特徴を引用文献 18 より表 5.1.1 に引用した。各リアルワールドデータにより、患者網羅性、追跡性、検査結果取得などに大きな違いがある。

表 5.1.1 リアルワールドデータの分類と特徴

	診療報酬請求情報 (企業健保 レセプト) DB	調剤薬局DB	DPC DB	電子カルテDB	NDB
患者 網羅性	▲ 高齢者に乏しい	○ 幅広い年齢層の外来 患者、サイズも大きい	▲ 入院・急性期患者が 中心	○ 年齢層・疾患領域・ 疾患活動性が幅広い	◎ 全国民が対象
患者 追跡性	○ 転院しても可能	▲ 薬局を変えると 追跡不可	✕ 転院すると追跡不可	✕ 転院すると追跡不可	○ 突合の不備はあるが 概ね追跡可能
検査結果 取得	✕ 検査結果は 取得なし	✕ 診療行為に関する データは得られない	▲ 一部取得可能	◎ 現在整備中	✕ 検査結果は 取得なし
標準化	◎	○ ただし診断名はなし	○	▲ 現在整備中	◎

5.2. 目的

本研究 第 5 章では、疾患領域が幅広く、検査結果が取得可能な電子カルテ DB として、三重大学が管理する電子カルテ由来の診療情報である三重地域圏統合型医療情報データベース (Mie Life Innovation Promotion center Data

Base, Mie-LIP DB) を用いた検討により、実臨床での非弁膜症性心房細動患者における治療状況（患者背景や使用される用法用量）、および有効性、安全性に関して、DOAC 群（標準治療、減量治療、under dose: 減量の条件に該当しないが減量にて治療した患者）、WF 群、無治療群と比較検討した。

Mie-LIP DB：三重県、三重大学病院、地域の中核病院が連携・協力して、患者さんの理解を得て参加医療機関の医療情報データをサーバセンターで各病院別に保管・管理し、医療情報データを匿名化（個人情報情報を削除）して、集計・解析することにより、医療の質の向上や近未来医療の開発に役立てる目的等に利用されている。（2019/12 現在、9 病院参画）

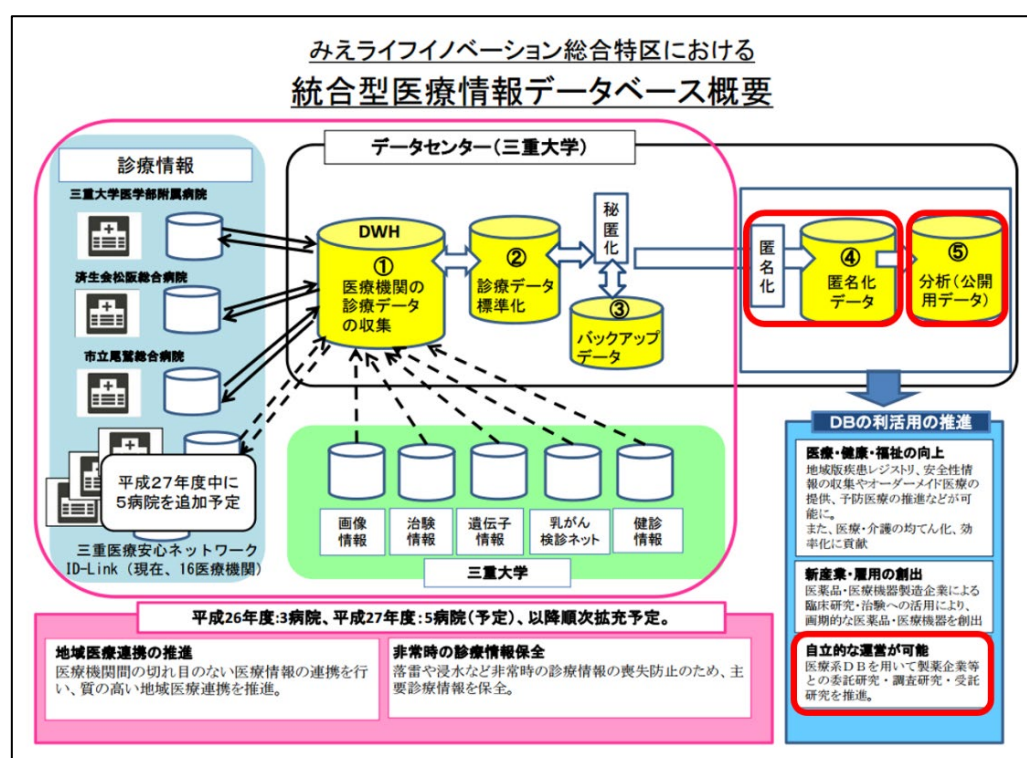


図 5.2.1 Mie-LIP DB の概要

5.3. 方法

5.3.1. 研究デザイン

2016 年 1 月～2018 年 12 月の 3 年間で入院、外来の処方記録が存在する患者のコホートから、非弁膜症性心房細動と診断された患者（ただし、追跡開始日[最初の入院もしくは外来の記録が存在する日]以降、180 日以上の診療情報が存在する）を診療録から抽出し、患者背景、治療実

態等、その間の併発症等の診療録調査する、後向きコホート、多施設共同研究とした。本研究は、武蔵野大学薬学部・薬学研究所研究倫理委員会等の承認（承認番号：H30-3）に基づき実施した。

5.3.2. 選択基準と除外基準

選択基準：

Mie-LIP DB 中に、研究期間（2016 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日）において、非弁膜症性心房細動患者の確定診断記録があり、追跡開始日（最初の入院もしくは外来の記録が存在する日）以降 180 日以上診療情報がある患者

除外基準：

- ・ 追跡の起算日（当日含む）より前 30 日以内に、脳卒中イベント、全身性塞栓症イベント、出血性イベントのいずれかのイベントが発現していた患者
- ・ 追跡の起算日と終了日が同日である患者

5.3.3. 主要評価項目

観察期間中の脳卒中、SEE イベントの発症率

5.3.4. 副次評価項目

観察期間中の安全性イベント（輸血を要する出血、頭蓋内出血、眼内出血、上部消化管出血、下部消化管出血）の発症率

5.3.5. 研究対象者数及び設定根拠

- ・ 研究対象者数

非弁膜症性心房細動と診断された患者：5000 例

（DAOC 治療群 3000 例、WF 治療群 1500 例、無治療群 500 例）

- ・ 研究対象者数の設定根拠

一般住民健診受診者（40 歳以上）を対象にした研究で、非弁膜症性心房細動患者の新規発症心房細動は 9.3 人/1000 人/年と報告されている。

平成 27 年国勢調査で、三重県の人口約 180 万人のうち、約 100 万人が 40 歳以上で、上記発症割合に地域差が無いと仮定すると、年間で約

9300 人が発症している事になる。Mie-LIP DB の参加施設は中核病院が中心となっており、県内罹患者の 60 % 程度が受診すると推測し、目標症例数を 5000 例とした。また、抗凝固療法治療は近年 DOAC による治療が増えてきている事が報告されており、DOAC 治療 60 % 3000 人、WF 治療群 30 % 1500 人、無治療群 10 % 500 人と推定した。

5.3.6. 研究期間

- ・研究期間：倫理審査委員会承認後～2020 年 3 月 31 日
- ・研究対象期間：2016 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日（3 年間）

5.3.7. 統計解析の方法

- ・解析データの作成

Mie-LIP DB から適格性を満たす患者を抽出し（名前や住所などの個人を識別できる情報や拒否の申し出のあった患者情報は非抽出）、研究で収集する情報を専用のデータベースに入力した。

その際、薬剤情報（個別の薬剤名、用量）を DOAC 治療群、標準/減量/under dose に変換したうえで、武蔵野大学側に送付する解析用データセットを作成し、Microsoft Access を用いて集計した。

- ・解析対象集団

主要評価項目および副次評価項目の解析は、登録症例の内、除外基準に抵触せず、かつ主要評価に必要な検査結果や情報が取得出来た症例（Full Analysis Set, FAS）を対象として実施した。

- ・統計解析

背景情報は、FAS を対象に離散型データは群ごとに頻度、割合を算出、連続型データは群ごとに記述統計量（平均、標準偏差）を算出した。

- ・主要評価項目

観察期間中の脳卒中、SEE イベントの発症率とした。

脳卒中、SEE イベントの発症率は、FAS を対象に群ごとに発症率とその 95 % 信頼区間を算出した。

各群（DOAC 治療群、WF 治療群、無治療群）、および DOAC 治療内

(標準治療、減量治療、under dose) の発症率の Logrank 検定は EZR を用いて行った。なお多重性を考慮するため Bonferroni 法により各検定の $p < 0.0167$ ($0.05/3$) であれば有意と判定した。

・副次評価項目

観察期間中の安全性イベント（輸血を要する出血、頭蓋内出血、眼内出血、上部消化管出血、下部消化管出血）とした。

安全性イベントの発症率も主要評価項目と同様に、FAS を対象に群ごとに頻度及び割合を算出し、Logrank 検定を実施した。

本研究は、2016 年 1 月～2018 年 12 月の 3 年間のみ、さらに追跡開始日[最初の入院もしくは外来の記録が存在する日]以降、180 日以上 of 診療情報が存在する患者を対象としたため、180 日以降、打ち切り患者が多数発生したため、発症率は 365 日で算出した。

5.3.8. 部分集団解析

治療薬剤での部分集団を作成し、解析した。

1. DOAC 治療群

非弁膜症性心房細動の診断後、2016 年 1 月 1 日以降に初めて DOAC が利用された患者。(ただし DOAC 投与開始前に WF 投与経験のある患者は除く。)

DOAC 治療群は、さらに用法・用量の部分集団について解析した。

i. 標準治療

- ・ rivaroxaban 15mg1 日 1 回投与の患者
- ・ apixaban 5mg1 日 2 回投与の患者
- ・ edoxaban 60mg1 日 1 回投与の患者
- ・ dabigatran 150mg1 日 2 回投与の患者

ii. 減量治療

- ・ rivaroxaban 10mg1 日 1 回投与の患者

条件：CrCL 50mL/min 未満

- ・ apixaban 2.5mg1 日 2 回投与の患者

条件：年齢 80 歳以上

体重 60kg 以下

血清クレアチニン 1.5mg/dL 以上のうち 2 つ以上に該当する患者

- ・ edoxaban 30mg1 日 1 回投与の患者

条件：体重 60kg 以下の患者

体重 60kg 超でキニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、

エリスロマイシン、シクロスポリンの併用する患者、

体重 60kg 超で CrCL50mL/min 未満の患者

- ・ dabigatran 110mg1 日 2 回投与の患者

条件：CrCL 50mL/min 以上の患者

ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用の患者

70 歳以上の患者

消化管出血の既往のある患者

iii. under dose

減量の条件に該当しないが減量にて治療した患者

2. WF 治療群

非弁膜症性心房細動の診断後、2016 年 1 月 1 日以降に初めて WF が利用された患者。(ただし WF 投与開始前に DOAC の投与経験のある患者は除く。)

3. 無治療群

2016 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日の間に非弁膜症性心房細動の診断があり、Mie-LIP DB 中に抗凝固療法治療の記録がない患者

5.4. 結果

5.4.1. 患者背景

2016 年 1 月～2018 年 12 月の 3 年間で入院、外来の処方記録が存在する患者コホートでの各治療群の割合を図 5.4.1.1 に示した。非弁膜症性心房細動と診断された患者は 7001 名、DOAC 治療群 53.0 % (3712 名)、Warfarin 治療群 10.6 % (739 名)、無治療群 36.4 % (2550 名) であった。なお、DOAC 治療の内訳は、標準治療 36.1 % (1339 名)、減量治療 34.1 % (1266 名)、under dose 29.8 % (1107 名) であった。

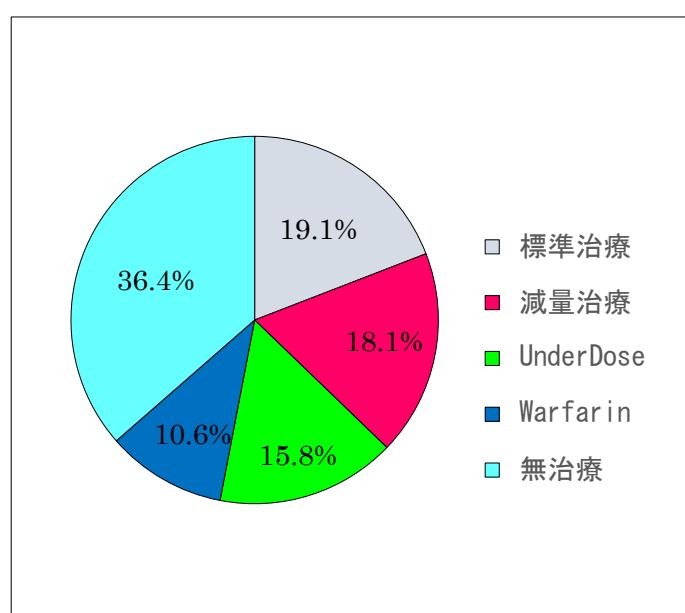


図 5.4.1.1 各治療群の割合

表 5.4.4.1 に患者背景を示した。DOAC 治療内で、標準治療、減量治療、under dose で患者背景を比較すると、年齢 75 歳以上では、標準治療 24.4 %、減量治療 78.5 %、under dose 65.0 % であった。減量治療の目安となる体重 60kg 以下では、減量治療 89.0 %、under dose 24.9 % であった。CrCL (mL/min) 30 未満の患者の 15% が減量治療であった。

表 5.4.1.1 患者背景 (1/2)

背景因子(n)	標準治療 (1339)	減量治療 (1266)	under dose (1107)	Warfarin 群 (739)	無治療群 (2550)
男性, n (%)	1011(75.5)	517(40.8)	693(62.6)	447(60.5)	1474(57.8)
女性, n (%)	328(24.5)	749(59.2)	414(37.4)	292(39.5)	1076(42.2)
年齡 (歲) n (%)					
平均值±SD	66.6±10.8	80.7±8.8	75.9±9.8	76.4±10.7	75.4±12.7
<65	458(34.2)	54(4.3)	141(12.7)	94(12.7)	413(16.2)
65-<75	554(41.4)	218(17.2)	257(23.2)	179(24.2)	653(25.6)
75-<80	247(18.4)	193(15.2)	276(24.9)	135(18.3)	412(16.2)
80-	80(6.0)	801(63.3)	433(39.1)	331(44.8)	1072(42.0)
體重 (kg) n (%)					
平均值±SD	63.5±13.7	51.1±11.5	69.3±16.2	59.5±15.8	60.0±15.3
=<60	552 (43.0)	1121 (89.0)	262 (24.9)	422 (58.2)	1415 (57.1)
60<	732 (57.0)	138 (11.0)	792 (75.1)	303 (41.8)	1062 (42.9)
CrCL (mL/min) n (%)					
平均值±SD	70.1±21.7	46.6±19.2	67.6±20.6	53.1±24.2	59.0±30.3
<30	6 (0.5)	181 (15.4)	19 (1.9)	129 (18.2)	203 (9.7)
30-<50	181 (14.5)	593 (50.3)	105 (10.6)	194 (27.3)	563 (27.0)
50-<80	732 (58.8)	343 (29.1)	677 (68.0)	303 (42.7)	1007 (48.2)
80-	325 (26.1)	61 (5.2)	194 (19.5)	84 (11.8)	315 (15.1)

表 5.4.1.1 患者背景 (2/2)

背景因子(n)	標準治療 (1339)	減量治療 (1266)	under dose (1107)	Warfarin 群 (739)	無治療群 (2550)
Hypertension	790 (59.0)	788 (62.2)	686 (62.0)	472 (63.9)	1275 (50.0)
Diabetes	473 (35.3)	436 (34.4)	392 (35.4)	260 (35.2)	720 (28.2)
Heart failure	201 (15.0)	331 (26.1)	276 (24.9)	257 (34.8)	357 (14.0)
Stroke/TIA	265 (19.8)	243 (19.2)	193 (17.4)	111 (15.0)	325 (12.7)
Vascular disease	182 (13.6)	219 (17.3)	226 (20.4)	220 (29.8)	366 (14.4)
GI bleeding	11 (0.8)	11 (0.9)	16 (1.4)	12 (1.6)	25 (1.0)
Asprin use	134 (10.0)	140 (11.1)	148 (13.4)	143 (19.4)	194 (7.6)
ADPRinhibitor use	104 (7.8)	113 (8.9)	106 (9.6)	76 (10.3)	145 (5.7)
CHADS2,n (%)	1.73±1.25	2.39±1.27	2.21±1.27	2.27±1.25	1.75±1.29
平均±D					
0 点	230(17.2)	66(5.2)	80(7.2)	47(6.4)	460(18.0)
1 点	406(30.3)	246(19.4)	260(23.5)	161(21.8)	712(27.9)
2 点	346(25.8)	401(31.7)	334(30.2)	232(31.4)	692(27.1)
3 点	230(17.2)	307(24.2)	272(24.6)	183(24.8)	430(16.9)
4 点	102(7.6)	177(14.0)	112(10.1)	83(11.2)	190(7.5)
5 点	25(1.9)	56(4.4)	37(3.3)	27(3.7)	56(2.2)
6 点		13(1.0)	12(1.1)	6(0.8)	10(0.4)

5.4.2. 有効性イベント結果

観察期間中に見られた有効性イベント数は 520 件、脳卒中 321 件、SEE 323 件（脳卒中と重複が 24 件）であった。脳卒中、SEE イベントの 1 年間の発症率は、DOAC 治療群 8.4 % (95 %CI: 7.5-9.4)、Warfarin 群 10.0 % (95 %CI: 8.0-12.6)、無治療群 3.7 % (95 %CI: 3.0-4.6)で、無治療群は DOAC 治療群、Warfarin 群より有意に低く、DOAC 治療は Warfarin より有意に低かった。

DOAC 治療内、標準治療 8.2 % (95 %CI: 6.8-10.0)、減量治療 8.6 % (95 %CI: 7.1-10.5)、under dose 8.3 % (95 %CI: 6.7-10.2)で、有意な差は認められなかった。標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の KM カーブを図 5.4.2.1 に示した。

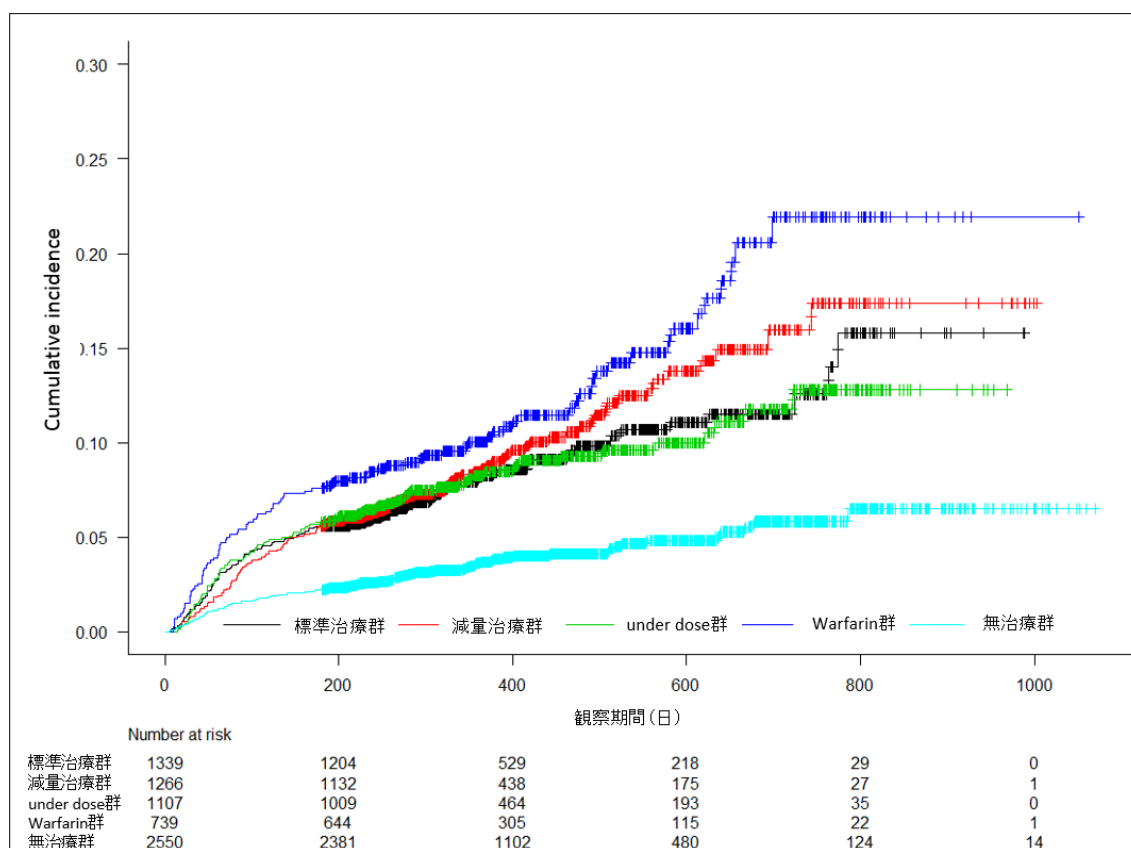


図 5.4.2.1 脳卒中、SEE イベントの発症率

脳卒中イベントの1年間の発症率は、DOAC 治療群 5.6 % (95 %CI: 4.8-6.4)、Warfarin 群 5.2 % (95 %CI: 3.7-7.2)、無治療群 2.0 % (95 %CI: 1.5-2.7) で、無治療群は、DOAC 治療群、Warfarin 群より有意に低かった。

DOAC 治療内で、標準治療 6.8 % (95 %CI: 5.4-8.4)、減量治療 5.0 % (95 %CI: 3.8-6.5)、under dose 4.8 % (95 %CI: 3.7-6.4)で有意な差は認められなかった。標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の KM カーブを図 5.4.2.2 に示した。

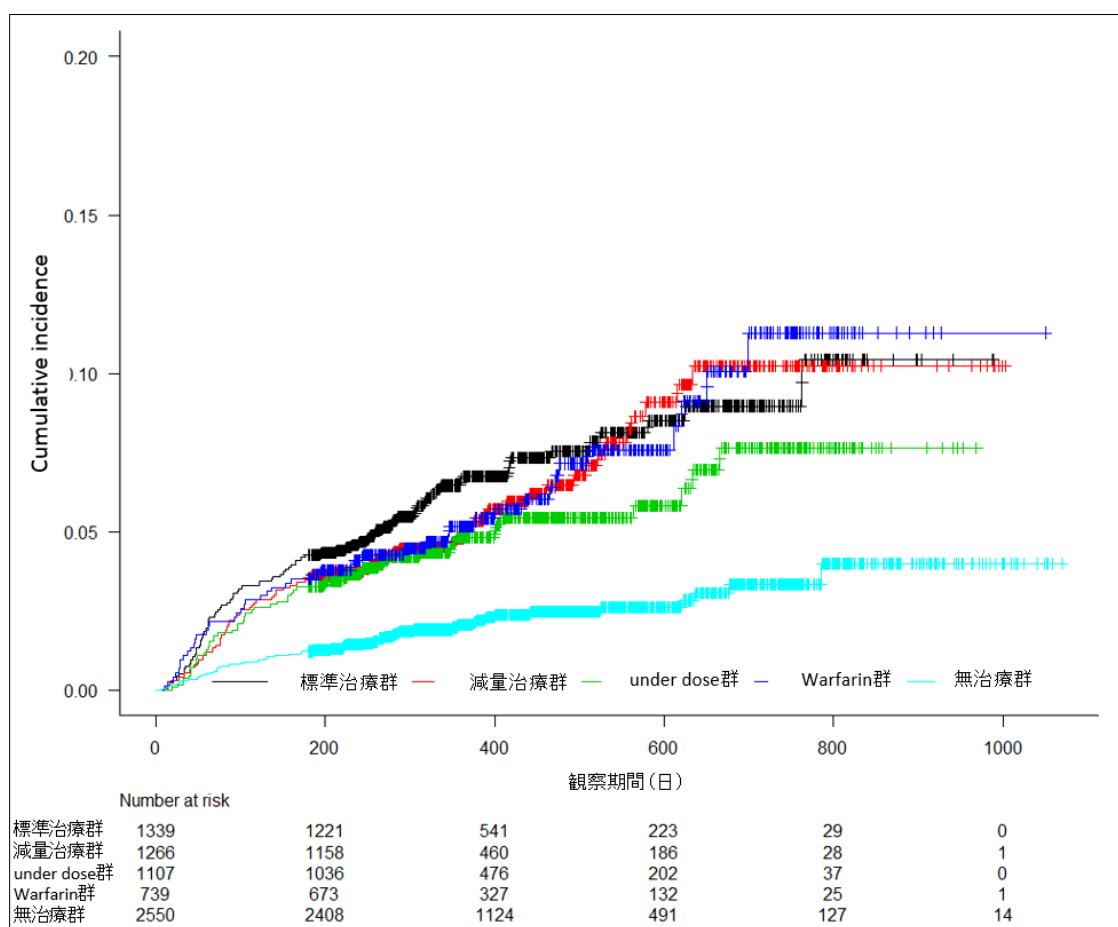


図 5.4.2.2 脳卒中イベントの発症率

SEE イベントの 1 年間の発症率は、DOAC 治療 3.0 % (95 %CI: 2.5-3.7)、Warfarin 群 5.9 % (95 %CI: 4.3-7.9)、無治療群 1.8 % (95 %CI: 1.3-2.4)で、無治療群は DOAC 治療群、Warfarin 群より有意に低く、DOAC 治療は Warfarin より有意に低かった。

DOAC 治療内、標準治療 1.7 % (95 %CI: 1.1-2.6)、減量治療 3.7 % (95 %CI: 2.7-5.1)、under dose 3.8 % (95 %CI: 2.8-5.2)、標準治療よりも、減量治療、under dose は有意に発症率が高かった。標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の KM カーブを図 5.4.2.3 に示した。

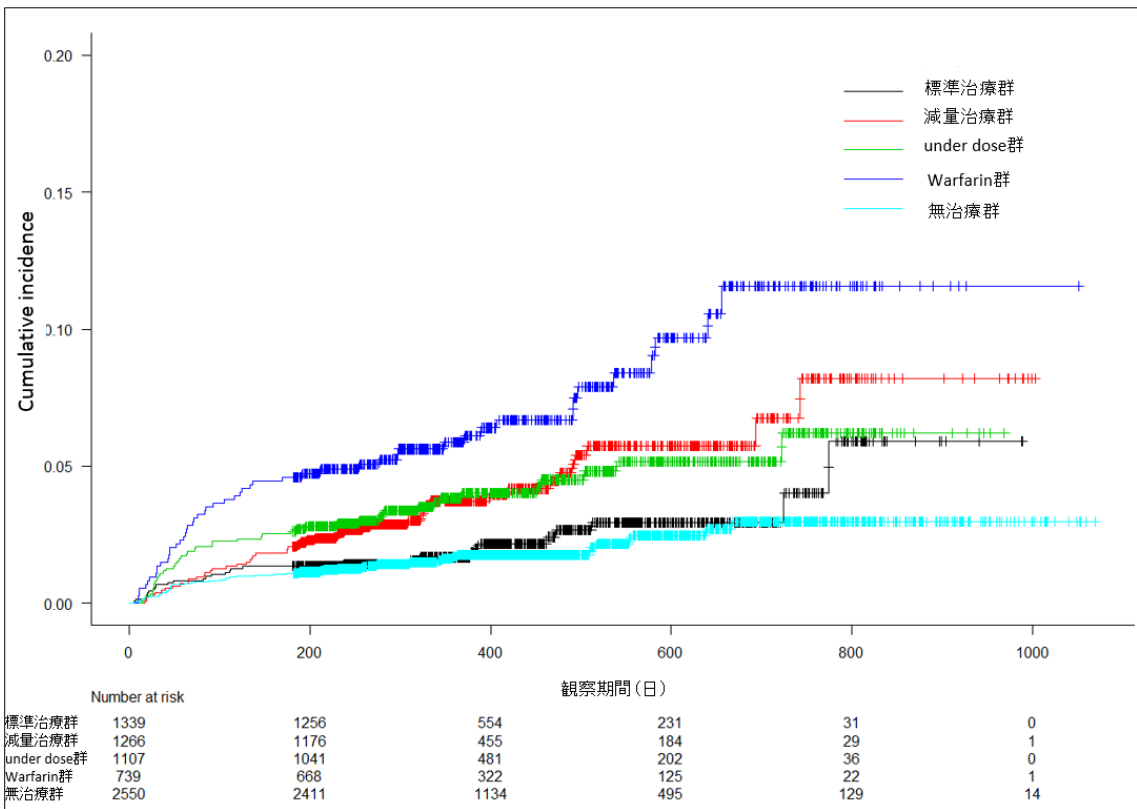


図 5.4.2.3 SEE イベントの発症率

5.4.3. 安全性イベント結果

観察期間中に見られた安全性イベント数は、輸血を要する出血 16 件、頭蓋内出血 76 件、眼内出血 4 件、上部消化管出血 68 件、下部消化管出血 38 件であった。

安全性イベント（輸血を要する出血、頭蓋内出血、眼内出血、上部消化管出血、下部消化管出血）の 1 年間の発症率は、DOAC 治療群 3.1 % (95 %CI: 2.6-3.8)、Warfarin 群 3.6 % (95 %CI: 2.5-5.3)、無治療群 1.5 % (95 %CI: 1.1-2.1) で、無治療群は DOAC 治療群、Warfarin 群より有意に低かった。DOAC 治療内、標準治療 2.1 % (95 %CI: 1.4-3.1)、減量治療 3.6 % (95 %CI: 2.7-4.9)、under dose 3.7 % (95 %CI: 2.6-5.1)で、減量治療が標準治療よりも有意に高かった。標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の KM カーブを図 5.4.3.1 に示した。

イベント数が 20 件以上であった頭蓋内出血、上部消化管出血、下部消化管出血の各群の発症率を算出した。

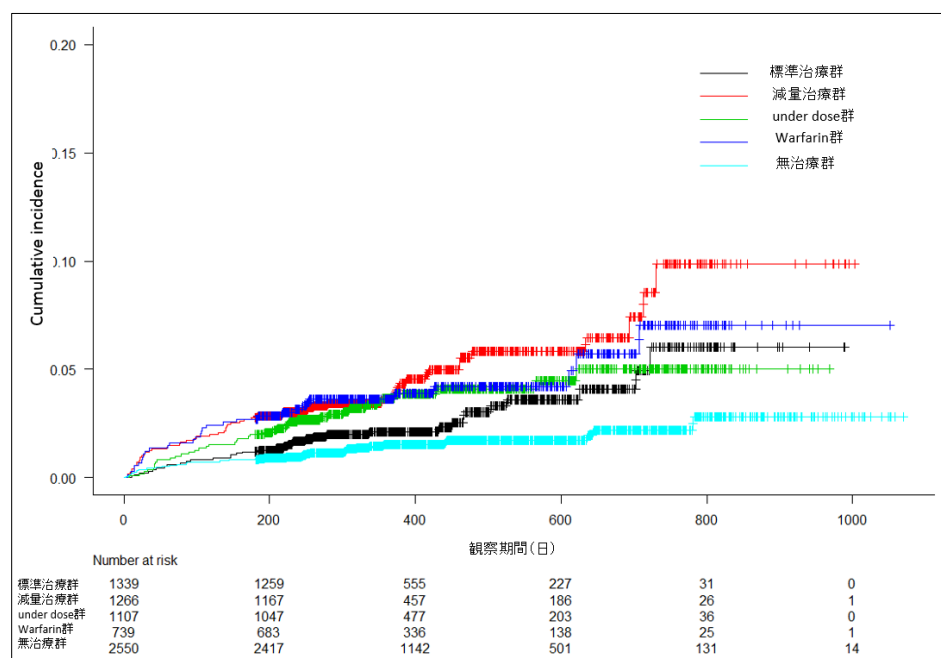


図 5.4.3.1 安全性イベントの発症率

観察期間中に見られた頭蓋内出血の1年間の発症率は、DOAC 治療群 1.3 % (95 %CI: 0.91-1.8)、Warfarin 群 1.1 % (95 %CI: 0.6-2.3)、無治療群 0.6 % (95 %CI: 0.3-1.0)で、無治療群は DOAC 治療群より有意に低かった。DOAC 治療内で標準治療 1.2 % (95 %CI: 0.7-2.0)、減量治療 1.3 % (95 %CI: 0.7-2.2)、under dose 1.4 % (95 %CI: 0.8-2.4)で、有意な差は認められなかった。標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の KM カーブを図 5.4.3.2 に示した。

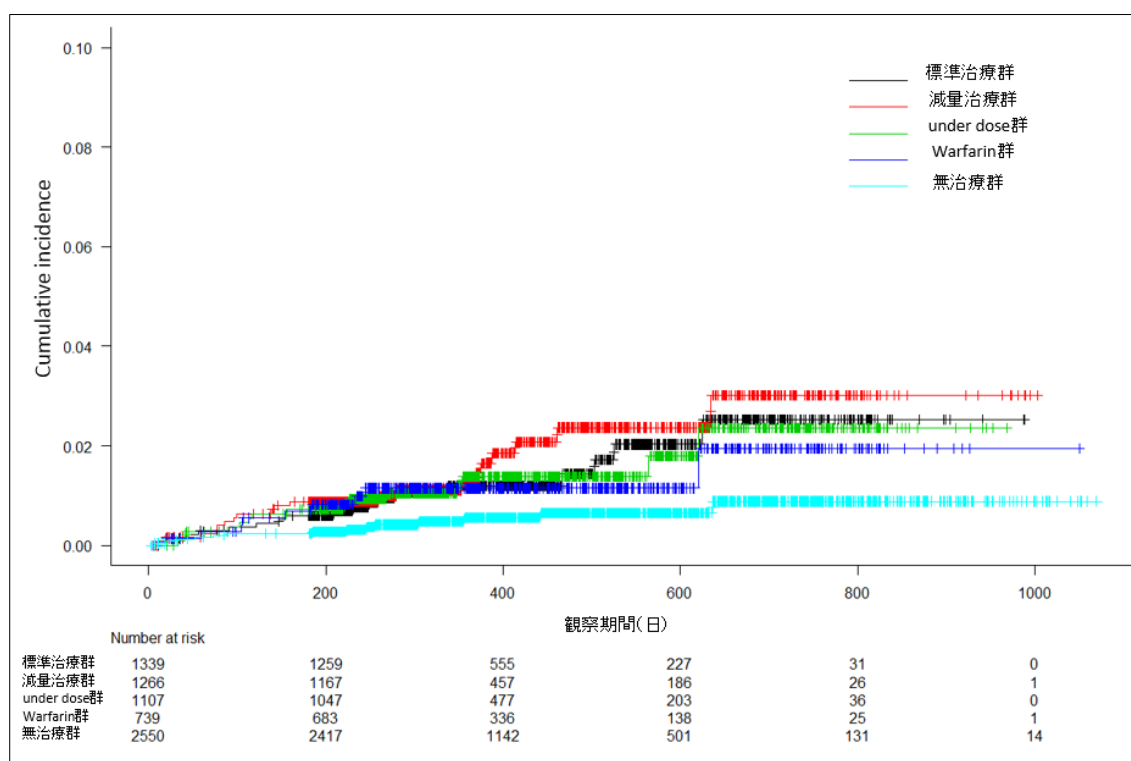


図 5.4.3.2 頭蓋内出血の発症率

観察期間中に見られた上部消化管出血の1年間の発症率は、DOAC 治療群 0.9 % (95 %CI: 0.7-1.3)、Warfarin 群 1.7 % (95 %CI: 1.0-2.9)、無治療群 0.6 % (95 %CI: 0.4-1.0)で、無治療群は Warfarin 群より有意に低かった。DOAC 治療内、標準治療 0.5 % (95 %CI: 0.2-1.0)、減量治療 1.3 % (95 %CI: 0.8-2.2)、under dose 1.0 % (95 %CI: 0.5-1.9)で有意な差は認められなかった。標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の KM カーブを図 5.4.3.3 に示した。

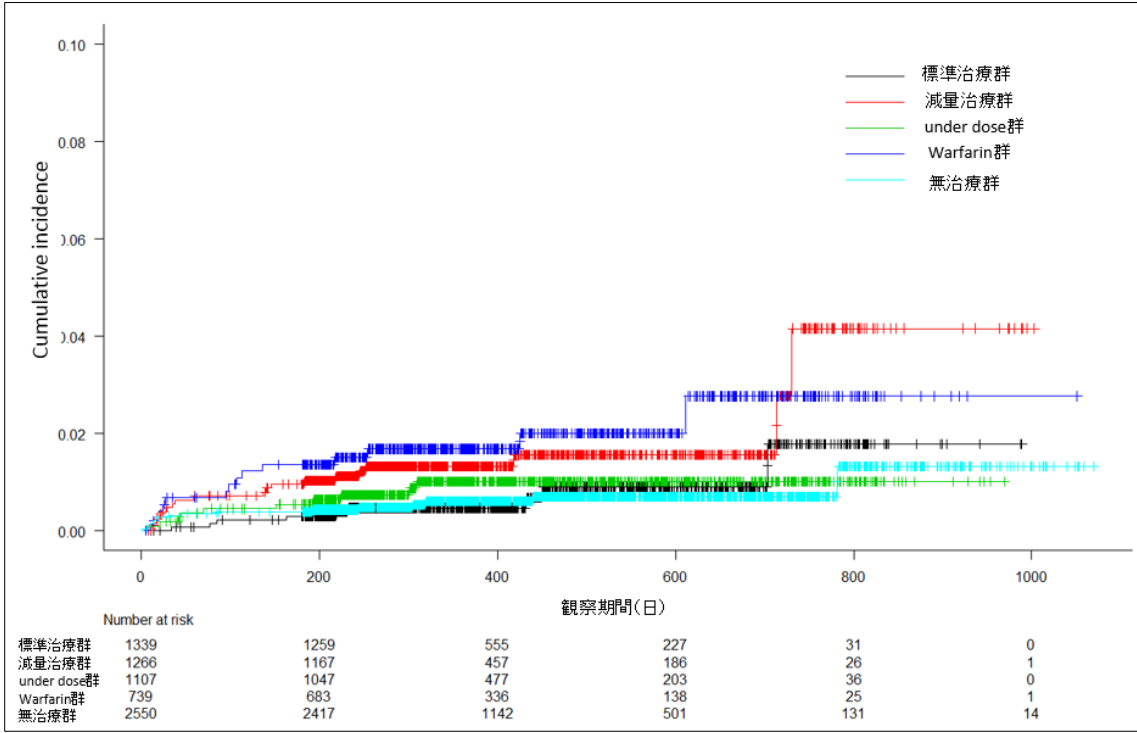


図 5.4.3.3 上部消化管出血の発症率

観察期間中に見られた下部消化管出血の1年間の発症率は、DOAC 治療群 0.6 % (95 %CI:0.4-0.9)、Warfarin 群 0.6 % (95 %CI: 0.2-1.5)、無治療群 0.3 % (95 %CI: 0.1-0.6)で、無治療群は DOAC 治療群より有意に低かった。DOAC 治療内、標準治療 0.4 % (95 %CI: 0.2-0.9)、減量治療 0.5 % (95 %CI: 0.2-1.1)、under dose 0.9 % (95 %CI: 0.5-1.8)で有意な差は認められなかった。標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の KM カーブを図 5.4.3.4 に示した。

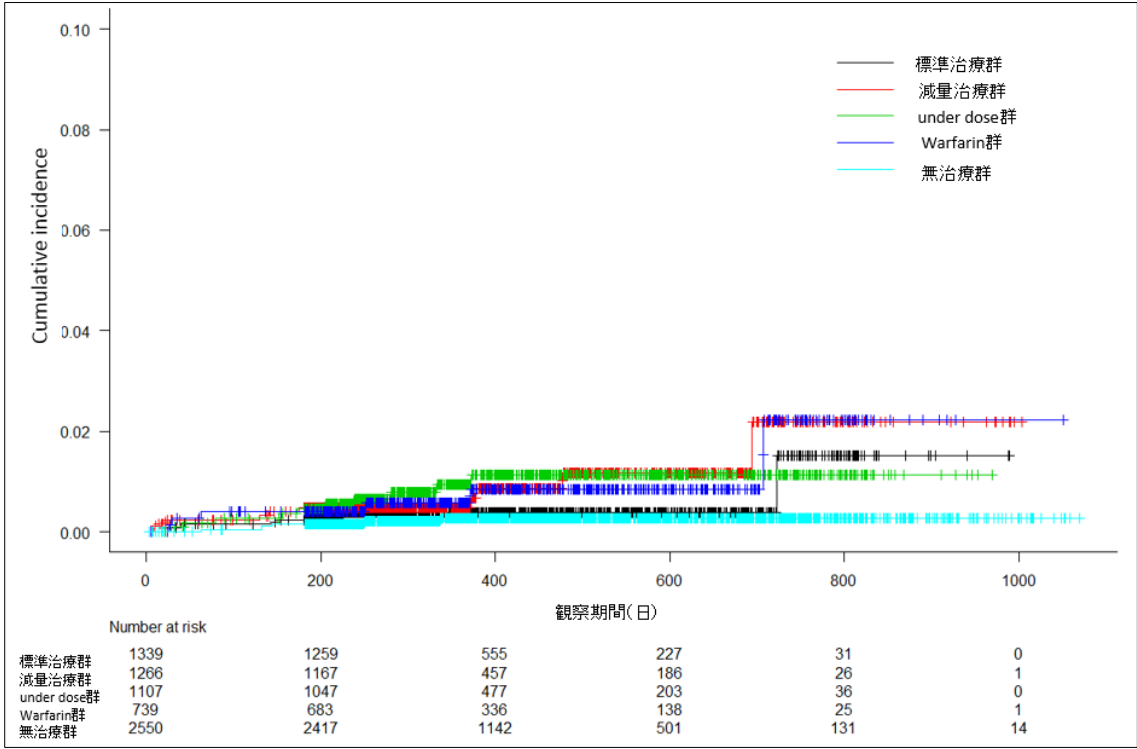


図 5.4.3.4 下部消化管出血の発症率

5.4.4. CHADS2 スコアに関する解析結果

NVAF 患者の脳梗塞発症リスクを評価するスコアとして、CHADS2 スコアが知られており、2 点以上であれば経口抗凝固療法が推奨されている。各治療群に関して、CHADS2 の 2 点未満、2 点以上での有効性、安全性イベントの発症率を解析した。

患者背景をそれぞれ表 5.4.4.1、表 5.4.4.2 に示した。

表 5.4.4.1 CHADS2 2 点未満の患者背景

背景因子(n)	標準治療 (636)	減量治療 (312)	under dose (340)	Warfarin 群 (208)	無治療群 (1172)
男性, n (%)	497 (78.1)	133 (42.6)	224 (65.9)	133 (63.9)	726 (61.9)
女性, n (%)	139 (21.9)	179 (57.4)	116 (34.1)	75 (36.1)	446 (38.1)
年齢 (歳) n (%)					
平均値±SD	63.7 ±10.4	75.8 ±11.2	70.7 ±10.8	72.0 ±11.8	69.7 ±13.6
<65	278 (43.7)	35 (11.2)	87 (25.6)	44 (21.2)	324 (27.6)
65-<75	301 (47.3)	123 (39.4)	133 (39.1)	89 (42.8)	460 (39.2)
75-<80	43 (6.8)	36 (11.5)	50 (14.7)	18 (8.7)	107 (9.1)
80-	14 (2.2)	118 (37.8)	70 (20.6)	57 (27.4)	281 (24.0)
体重 (kg) n (%)					
平均値±SD	64.2 ±12.7	51.9 ±11.4	68.6 ±15.1	61.0 ±14.0	61.4 ±14.3
=<60	245 (39.9)	268 (86.5)	81 (24.7)	106 (51.7)	577 (51.0)
60<	369 (60.1)	42 (13.5)	247 (75.3)	99 (48.3)	554 (49.0)
CrCL (mL/min) n (%)					
平均値±SD	73.5 ±21.8	53.7 ±25.0	73.2 ±23.6	59.0 ±24.5	66.8 ±36.6
<30	1 (0.2)	24 (8.4)	3 (1.0)	27 (13.4)	51 (5.3)
30-<50	58 (9.7)	121 (42.3)	17 (5.5)	38 (18.9)	172 (17.9)
50-<80	356 (59.8)	115 (40.2)	207 (66.6)	106 (52.7)	539 (56.1)
80-	180 (30.3)	26 (9.1)	84 (27.0)	30 (14.9)	198 (20.6)
CHADS2,n (%)					
0 点	230 (36.2)	66 (21.2)	80 (23.5)	47 (22.6)	460 (39.2)
1 点	406 (63.8)	246 (78.8)	260 (76.5)	161 (77.4)	712 (60.8)

表 5.4.4.2 CHADS2 2 点以上の患者背景

背景因子(n)	標準治療 (703)	減量治療 (954)	under dose (767)	Warfarin 群 (531)	無治療群 (1378)
男性, n (%)	514 (73.1)	384 (40.3)	469 (61.1)	314 (59.1)	748 (54.3)
女性, n (%)	189 (26.9)	570 (59.7)	298 (38.9)	217 (40.9)	630 (45.7)
年齢 (歳) n (%)					
平均値±SD	69.3 ±10.5	82.4 ±7.1	78.1 ±8.4	78.1 ±9.8	80.2 ±9.6
<65	180 (25.6)	19 (2.0)	54 (7.0)	50 (9.4)	89 (6.5)
65-<75	253 (36.0)	95 (10.0)	124 (16.2)	90 (16.9)	193 (14.0)
75-<80	204 (29.0)	157 (16.5)	226 (29.5)	117 (22.0)	305 (22.1)
80-	66 (9.4)	683 (71.6)	363 (47.3)	274 (51.6)	791 (57.4)
体重 (kg) n (%)					
平均値±SD	62.8 ±14.6	50.9 ±11.5	69.6 ±16.7	58.8 ±16.4	58.8 ±16.1
=<60	307 (45.8)	853 (89.9)	181 (24.9)	316 (60.8)	838 (62.3)
60<	363 (54.2)	96 (10.1)	545 (75.1)	204 (39.2)	508 (37.7)
CrCL (mL/min) n (%)					
平均値±SD	67.0 ±21.2	44.3 ±16.2	65.1 ±18.6	50.8 ±23.7	52.4 ±21.5
<30	5 (0.8)	157 (17.6)	16 (2.3)	102 (20.0)	152 (13.5)
30-<50	123 (19.0)	472 (52.9)	88 (12.9)	156 (30.6)	391 (34.7)
50-<80	376 (57.9)	228 (25.6)	470 (68.7)	197 (38.7)	468 (41.5)
80-	145 (22.3)	35 (3.9)	110 (16.1)	54 (10.6)	117 (10.4)
CHADS2,n (%)					
平均±D	2.72±0.84	2.92±0.98	2.85±0.95	2.85±0.94	2.74±0.89
2 点	346 (49.2)	401 (42.0)	334 (43.5)	232 (43.7)	692 (50.2)
3 点	230 (32.7)	307 (32.2)	272 (35.5)	183 (34.5)	430 (31.2)
4 点	102 (14.5)	177 (18.6)	112 (14.6)	83 (15.6)	190 (13.8)
5 点	25 (3.6)	56 (5.9)	37 (4.8)	27 (5.1)	56 (4.1)
6 点	0 (0.0)	13 (1.4)	12 (1.6)	6 (1.1)	10 (0.7)

CHADS2 の 2 点未満、脳卒中、SEE イベントの 1 年間の発症率は、DOAC 治療群 2.7 % (95 %CI: 1.9-3.9)、Warfarin 群 6.9 % (95 %CI: 4.2-11.5)、無治療群 1.4 % (95 %CI: 0.81-2.4)で、無治療群は、DOAC 治療群、Warfarin 群より有意に低く、DOAC 治療は Warfarin 群より有意に低かった。

DOAC 内、標準治療 2.3 % (95 %CI: 1.3-3.9)、減量治療 4.0 % (95 %CI: 2.1-7.6)、under dose 2.4 % (95 %CI: 1.2-4.8)で有意な差は認められなかった。

CHADS2 の 2 点未満の標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の脳卒中、SEE イベントの KM カーブを図 5.4.4.1 に示した。

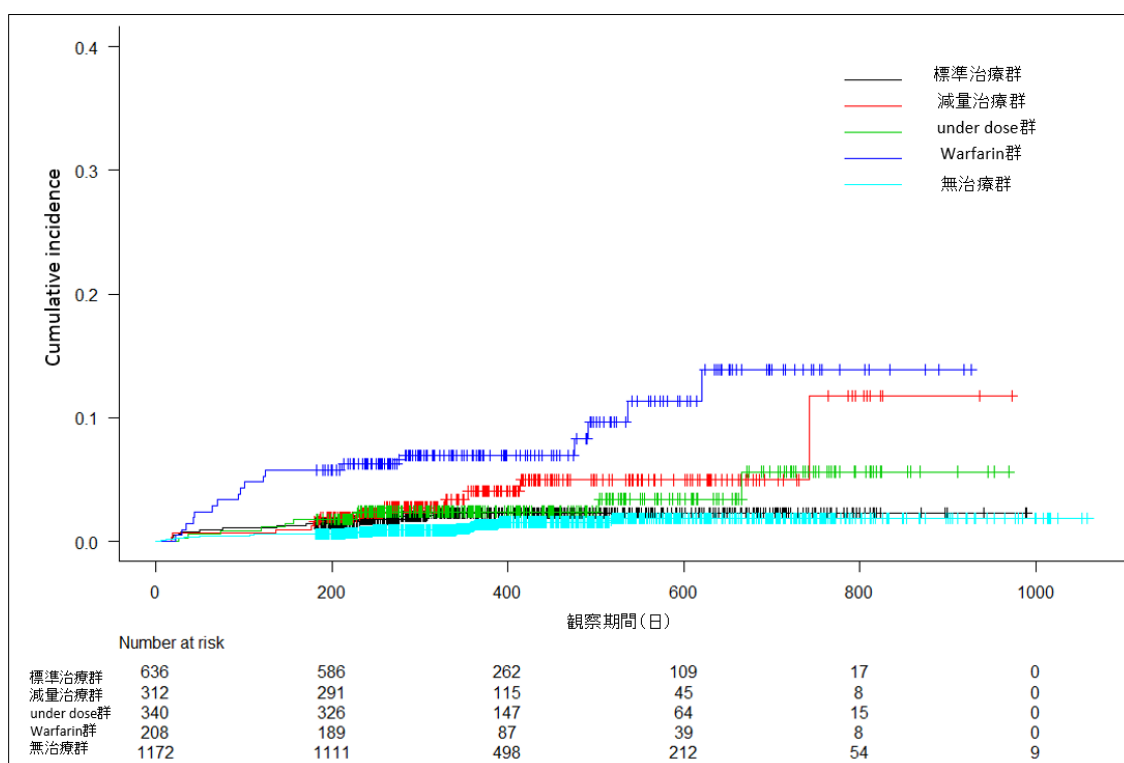


図 5.4.4.1 脳卒中、SEE イベントの発症率
(CHADS2 2 点未満の患者)

CHADS2 の 2 点以上、脳卒中、SEE イベントの 1 年間の発症率は、DOAC 治療群 11.3 % (95 %CI: 10.1-12.8)、Warfarin 群 11.3 % (95 %CI: 8.7-14.4)、無治療群 5.6 % (95 %CI: 4.5-7.1)で、無治療群は DOAC 治療群、Warfarin 群より有意に低かった。

DOAC 内、標準治療 13.5 % (95 %CI: 11.0-16.5)、減量治療 10.8 % (95 %CI: 8.7-13.4)、under dose 10.1 % (95 %CI: 8.2-12.4)で有意な差は認められなかった。CHADS2 の 2 点以上の標準治療、減量治療、under dose、Warfarin 群、無治療群の脳卒中、SEE イベントの KM カーブを図 5.4.4.2 に示した。

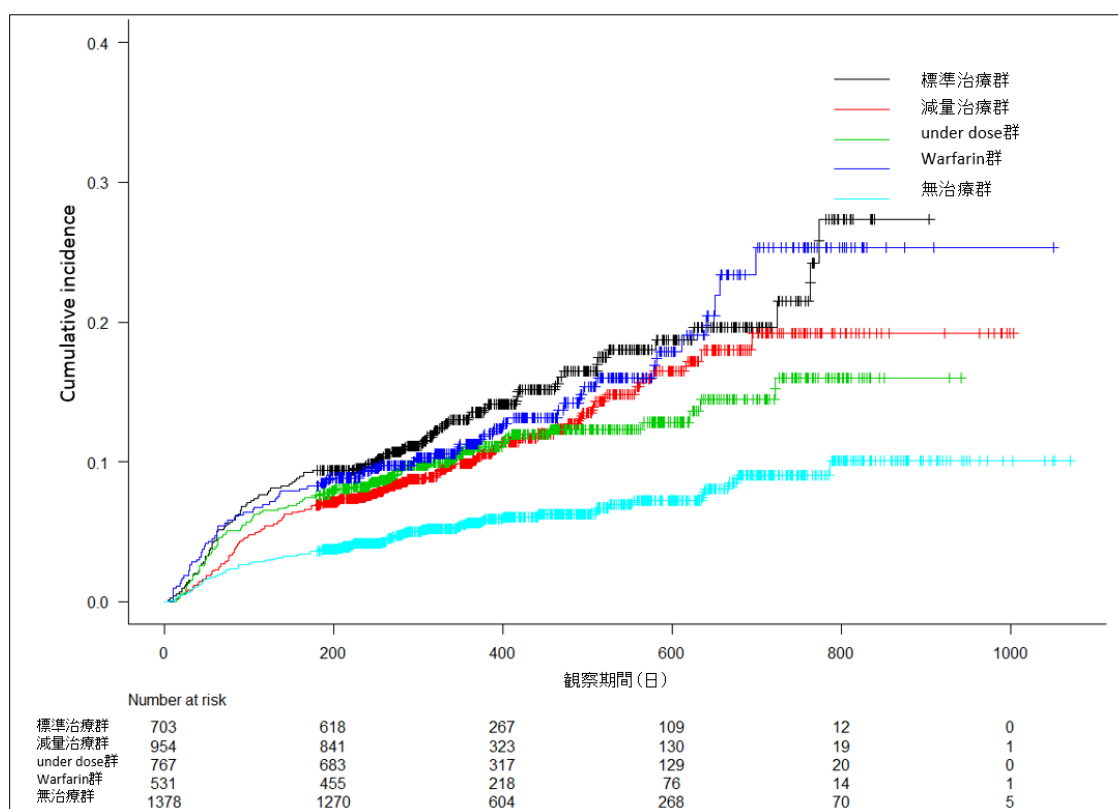


図 5.4.4.2 脳卒中、SEE イベントの発症率
(CHADS2 2 点以上の患者)

5.4.5. 無治療群での CHADS2 層別解析結果

非弁膜症性心房細動と診断された患者 7001 名のうち、無治療群は 2550 名、36.4 %であった。患者数の 1/3 以上を占め、CHADS2 毎の有効性、安全性イベントを確認する目的で、当該患者を CHADS2 の 0 点-6 点で層別解析した。

表 5.4.5.1 無治療群での CHADS2 の患者背景

CHADS2	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点	6 点
(n)	(460)	(712)	(692)	(430)	(190)	(56)	(10)
男性, n (%)	292(63.5)	434(61.0)	378(54.6)	230(53.5)	103(54.2)	30(53.6)	7(70.0)
女性, n (%)	168(36.5)	278(39.0)	314(45.4)	200(46.5)	87(45.8)	26(46.4)	3(30.0)
年齢 (歳) n (%)							
平均値±SD	61.7±12.4	74.9±11.7	79.1±10.2	81.4±9.2	81.2±8.4	82.0±7.1	82.5±5.9
<65	202(43.9)	122(17.1)	58(8.4)	21(4.9)	9(4.7)	1(1.8)	0
65-<75	258(56.1)	202(28.4)	117(16.9)	48(11.2)	24(12.6)	4(7.1)	0
75-<80	0	107(15.0)	154(22.3)	87(20.2)	41(21.6)	19(33.9)	4(40.0)
80-	0	281(39.5)	363(52.5)	274(63.7)	116(61.1)	32(57.1)	6(60.0)
体重 (kg) n (%)							
平均値±SD	62.3±13.1	60.8±15.0	58.9±15.6	58.1±16.4	60.2±16.5	58.4±16.7	63.3±21.1
=<60	208(46.6)	369(53.9)	408(60.7)	280(66.0)	111(59.7)	33(60.0)	6(66.7)
60<	238(53.4)	316(46.1)	264(39.3)	144(34.0)	75(40.3)	22(40.0)	3(33.3)
CrCL (mL/min) n (%)							
平均値±SD	76.4±49.6	60.7±23.0	54.2±21.3	50.3±22.4	52.6±20.8	47.2±18.9	50.7±20.3
<30	10(2.7)	41(7.0)	63(11.4)	62(17.4)	18(11.0)	8(17.0)	1(11.1)
30-<50	28(7.5)	144(24.6)	178(32.2)	131(36.8)	57(35.0)	22(46.8)	3(33.3)
50-<80	223(59.6)	316(53.9)	254(45.9)	123(34.6)	74(45.4)	13(27.7)	4(44.4)
80-	113(30.2)	85(14.5)	58(10.5)	40(11.2)	14(8.6)	4(8.5)	1(11.1)

無治療群での CHADS2 別の脳卒中、SEE イベントを図 5.4.5.1 に示した。
 1 年間の発症率は、CHADS2 0 点 1.4% (95%CI: 0.61-3)、1 点 1.4% (95%CI: 0.71-3.1)、2 点 3.2% (95%CI: 2.1-5)、3 点 5.8% (95%CI: 3.9-8.7)、4 点 11.2% (95%CI: 7.3-16.8)、5 点 12.6% (95%CI: 5.8-26.3)、6 点 20% (95%CI: 5.4-59.1)であった。

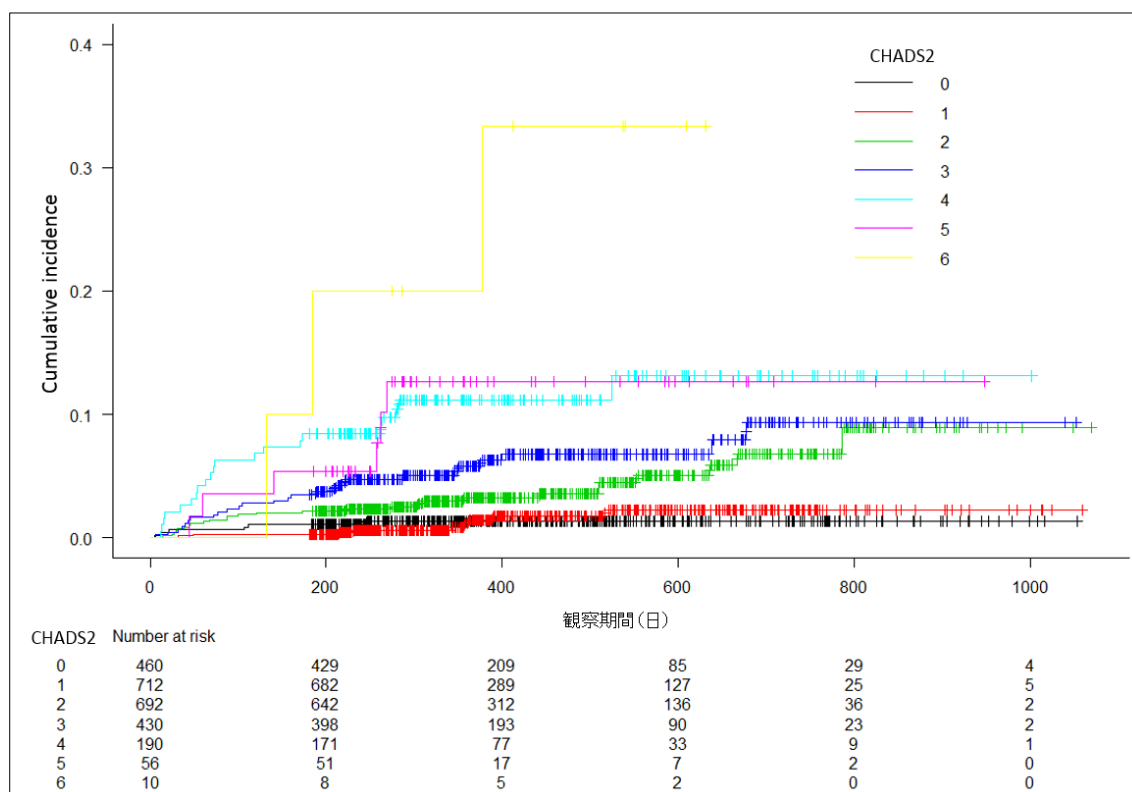


図 5.4.5.1 無治療群での CHADS2 別の脳卒中、SEE イベントの発症率

無治療群での CHADS2 別の安全性イベントの発症率を図 5.4.5.2 に示した。
 1 年間の発症率は、CHADS2 0 点 0.7 % (95 %CI: 0.2-2.2)、1 点 1.0 %
 (95 %CI: 0.4-2.3)、2 点 1.2 % (95 %CI: 0.61-2.6)、3 点 2 % (95 %CI: 1.0-
 3.9)、4 点 4.1 % (95 %CI: 2.0-8.6)、5 点 5.5 % (95 %CI: 1.4-20.5)、6 点 10 %
 (95 %CI: 1.5-52.7)であった。

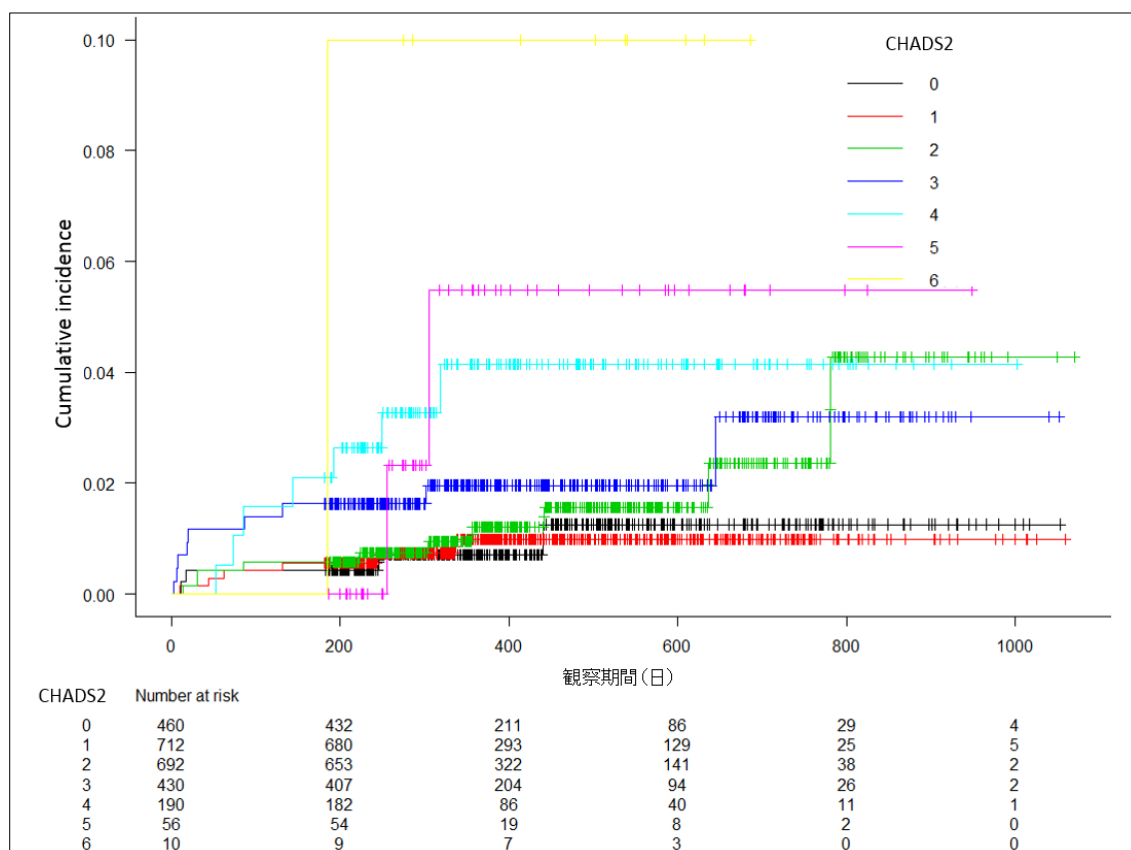


図 5.4.5.2 無治療群での CHADS2 別の安全性イベントの発症率

5.5. 考察

2016 年 1 月～2018 年 12 月の 3 年間で非弁膜症性心房細動と診断された患者は 7001 名、DOAC 治療群 53.0 %、Warfarin 治療群 10.6 %、無治療群 36.4 %であった。2011 年～2015 年まで使用率を調査した Fushimi AF Registry は、徐々に DOAC の使用率が増え 2015 年には 26 %であった [19]。本研究は 2016 年～2018 年を対象としており、さらに DOAC の使用率が増えていることが判明した。

DOAC 治療群の内訳は、同じ Fushimi AF Registry で、dabigatran は標準治療 10 %、減量治療 48 %、under dose 32 %、rivaroxaban は標準治療 56 %、減量治療 13 %、under dose 21 %、apixaban は標準治療 56 %、減量治療 15 %、under dose 22 %であった（不明を含むため合計 100 %とならない）。本研究は薬剤群毎の詳細な検討は実施せず用量による検討を主目的としていたが、標準治療 36.1 %、減量治療 34.1 %、under dose 29.8 %であった。

標準治療、減量治療、under dose で患者背景を比較すると、年齢 75 歳以上は、標準治療 24.4 %、減量治療 78.5 %、under dose 65.0 %であった。減量治療の目安となる体重 60kg 以下は、減量治療 89.0 %、under dose 24.9 %であった。under dose の患者層は、標準治療患者層と減量治療患者層の間に位置していた。なお、under dose 1107 例のうち、106 例は添付文書の用量調節に関する情報を踏まえると低用量基準であるが、さらに減量（低用量の 1/2 または 1/4）している患者であった。CrCL (mL/min) 30 未満の患者が減量治療で 15.4 %含まれていた。

有効性の主要評価項目である脳卒中、SEE イベントの発症率は、無治療群は DOAC 治療群、Warfarin 群より有意に低く、DOAC 治療は Warfarin より有意に低かった。無治療群は、脳卒中イベント、SEE イベントでも有意に発症率が低かった。これらの理由として、患者背景による影響が考えられるが、CHADS₂ の 2 点未満、2 点以上と患者背景を比較的那ろえた層別解析でも同様の結果が得られた。詳細な理由を把握するためには、他の因子を補正した追加

解析を行なう、さらに今回収集していないデータを取得し解析するなどの対応が必要と考えられた。

安全性イベント（輸血を要する出血、頭蓋内出血、眼内出血、上部消化管出血、下部消化管出血）は、DOAC 治療群、Warfarin 群で差はなく、無治療群で DOAC 治療群、Warfarin 群より有意に低かった。イベント数が 20 件以上であった頭蓋内出血、上部消化管出血、下部消化管出血の発症率でも、DOAC 治療群、Warfarin 群で差が見られるものはなかった。

DOAC 治療内での脳卒中、SEE イベントは、標準治療 8.2 %、減量治療 8.6 %、under dose 8.3 %、脳卒中のイベントは DOAC 治療内、標準治療 6.8 %、減量治療 5.0 %、under dose 4.8 %で同様の傾向であった。減量治療や under dose 治療によって、脳卒中のイベントが増えることはなかった。一方、SEE イベントは、標準治療 1.7 % で、減量治療 3.7 %、under dose 3.8 %と比し有意に発症率が高かった。特に under dose で治療早期から SEE イベントが観察されており、under dose 治療による影響が否定できないと考えられた。

DOAC 治療内での安全性イベント発症率は、減量治療 3.6 %が標準治療 2.1 %よりも有意に高かった。出血リスクが高い高齢者、低体重、CrCL の悪い患者では減量治療が多かった。個々の出血事象では、発現例数が少なく有意差は見られなかったが、頭蓋内出血、上部消化管出血、下部消化管出血は、いずれも減量治療及び、under dose では発症率が高い傾向にあり、減量治療を行なう上でも出血事象等の症状には、継続的に注意する必要があると考えられた。

本研究では、脳卒中、SEE イベントに関して CHADS2 の層別解析も行なった。各治療群とも CHADS2 2 点未満に比べて、CHADS2 2 点以上が 2～3 倍の発症率であった。2014 年に 4 剤目の DOAC が上市されて以降、2016 年～2018 年 3 年間の検討であったが、無治療群が 36.4 %も存在した。日本循環器学会等が作成した心房細動治療（薬物）ガイドラインは、CHADS2 2 点以上であれば、抗血栓療法が推奨されている [20]。本研究でも CHADS2 2 点以上であれば脳卒中、SEE イベントが高くなっており、出血性イベントに留意する必要があるが、ガイドライン通りに抗凝固治療を考慮すべきと思われた。

本研究での限界として、詳細な基礎疾患、併用薬（PPIの使用など）のデータ解析を実施していないことがあげられる。またカルテ由来の診療情報を用いたリアルワールドデータ調査の限界として、患者が当該病院に通わなくなり、イベントデータが追えずに打ち切りとなること、他の病院からの処方などのデータが入っていないことが想定される。本研究から得られた結果は、そのような限界を理解したうえで解釈する必要がある。

6. JADER を用いた副作用発現時期の調査

6.1. 目的

PMDA が提供する副作用データベース JADER は、実臨床が反映された副作用データベースである。臨床使用における副作用の発現傾向（年齢、用量、発現時期）を把握することを目的として、NVAF 患者を対象に、抗凝固薬使用時（トロンビン直接阻害薬[DTI]と第 Xa 因子阻害薬[FXA]の薬群に分類）の副作用発現傾向を検討した。

調査対象の副作用は、医薬品リスク管理計画に重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクとして特定された間質性肺疾患、消化管出血、脳出血とし、副作用毎に発現傾向を年齢、薬群用量、時期を検討した。

6.2. 方法

1). 解析用データ

PMDA が提供する副作用データベース JADER（2017/5/1 時点公開情報）を website [21]から入手し、Microsoft Access を用いて、以下に従って解析用データセットを作成した。

2). 薬群用量

トロンビン直接阻害薬：DTI として dabigatran、第 Xa 因子阻害薬：FXA として rivaroxaban、apixaban、edoxaban とした。初回投与時に処方された用量にて各薬剤の高用量を High dose、低用量 Low dose とした（表 6.2.1.）。

表 6.2.1. 各 DOAC の用法用量一覧

	薬剤名	用量
FXA LD	rivaroxaban	10 mgQD
	apixaban	5 mgBID
	edoxaban	30 mgQD
FXA HD	rivaroxaban	15 mgQD
	apixaban	2.5 mgBID
	edoxaban	60 mgQD
DTI LD	dabigatran	150mgBID
DTI HD	dabigatran	110 mgBID

FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬;

HD, high dose; LD, low dose; QD, quaque die; BID, bis in die

3). 検討する副作用

医薬品リスク管理計画書 [22]において、重要な特定されたリスクまたは重要な潜在的リスクとして特定された間質性肺疾患、および出血（脳出血、消化管出血）とした。副作用は、医薬品規制用語集（MedDRA）20.0 の基本語（PT）とした。間質性肺疾患は間質性肺疾患 [SMQ : 20000042]の PT 62 語、脳出血は出血性中枢神経系血管障害[SMQ : 20000064]の PT 61 語、消化管出血は消化管の出血 [SMQ : 20000108]の PT 61 語を使用した。

4). 転帰：死亡の割合

各群において、転帰が死亡した割合（不明を除く）を算出した。

5). 日付の取り扱い

入力されたデータのうち、投与開始日や副作用発現日が未入力 of データは除外した。投与開始日または副作用発現日の年月の入力のあるもの（日付のみの入力がないデータもの）は日付をとして 1 日として取り扱った。なお、副作用発現日は初発の副作用の発現日を採用した。

6). 年齢の取り扱い

年齢が未入力、不明、○歳代など具体的でないものは除外した。なお、JADER は年代を 10 歳刻みで割り当てているため、本研究の目的である副作用への年齢（特に高齢者）の影響を考慮し、70 歳代までを 80 歳未満、80 歳代以上の区分を 80 歳以上として解析した。

7). 解析方法

日付、年齢、用量のすべてのデータそろっているものを解析対象とした。集計および Mann-Whitney U 検定は EZR [23] を用いた。箱ひげ図の作成、ならびに Weibull 分布に基づく parameter の推定は JMP13 (SAS Institute Inc.、USA) を用いた [24] [25]。

Weibull 分布に基づく parameter の推定 [25] :

製品寿命を扱う品質管理の分野にて使用されている、Weibull 分布に基づく parameter の推定 (Weibull shape parameters β)

を副作用の発現パターンに応用した。(参考：図 6.2.1)

1) 時間とともに発現率が低下 (初期型) : $\beta < 1$

2) 一定のペースで発現 (偶発型) : $\beta = 1$

3) 時間とともに発現率が上昇 (摩耗型) : $\beta > 1$

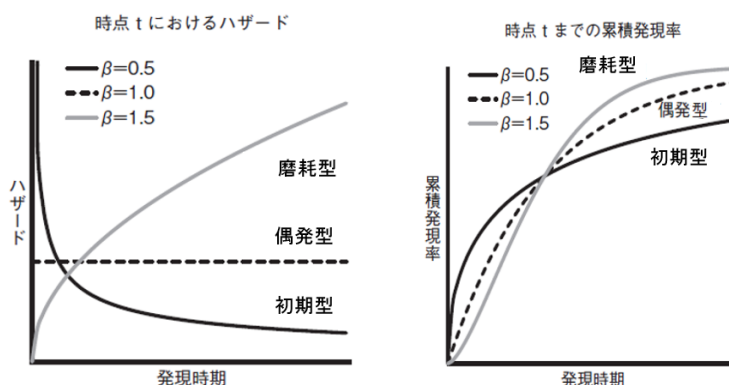


図 6.2.1 時点 t におけるハザード、累積発現率 ($\beta = 0.5, 1.0, 1.5$ の事例)

6.3. 結果

入手したデータの症例は 445706 例、有害事象は 691071 件であった。心房細動患者における DOAC4 剤が被疑薬となった副作用は 8272 例であった。対象となる間質性肺疾患、脳出血、消化管出血のはそれぞれ 357 例、1659 例、1494 例であったが、投与開始日の未入力を除いた結果、解析対象は間質性肺疾患 266 例（74.5 %:266/357）、脳出血 1102 例（66.4 %:1102/1659）、消化管出血 1114 例（74.6 %:1114/1494）となった。

各副作用での最大の発現例数は、間質性肺疾患で FXA 低用量治療 80 歳以上の 69 例、脳出血、消化管出血で FXA 高用量治療 80 歳未満の 371 例、FXA 低用量治療 80 歳以上の 330 例であった。いずれの副作用でも DTI 高用量治療 80 歳以上の発現例数は、他の治療に比べて少なかった（図 6.3.1.）。

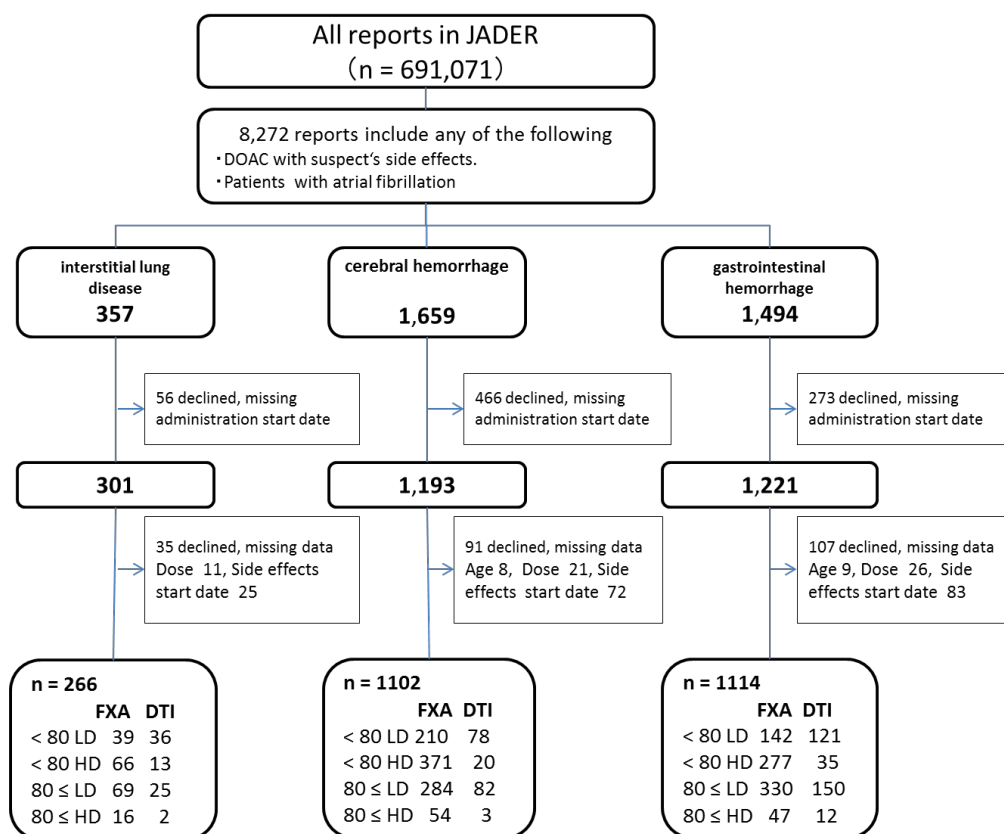


図 6.3.1. 解析集団一覧

FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬; HD, high dose; LD, low dose.

6.3.1. 間質性肺疾患の結果

間質性肺疾患の発現日数の boxplot とヒストグラムを図 6.3.1.1.に示した。中央値（interquartile range）は、DTI 低用量治療 80 歳以上の 40 日（14-194）から、FXA 低用量治療 80 歳未満の 124 日（25.5-201.5）であった。年代や用量による発現時期は、boxplot や Mann-Whitney U 検定で有意な差は認められなかった。Weibull scale と shape parameters を表 6.3.1.1 に示した。FXA 低用量治療 80 歳未満の Weibull 分布の β の 95 %CI の上限がわずかに 1 を上回っていたが、その他は 1 を下回っており、時間とともに副作用発現が少なくなる性質、初期型を示していた。

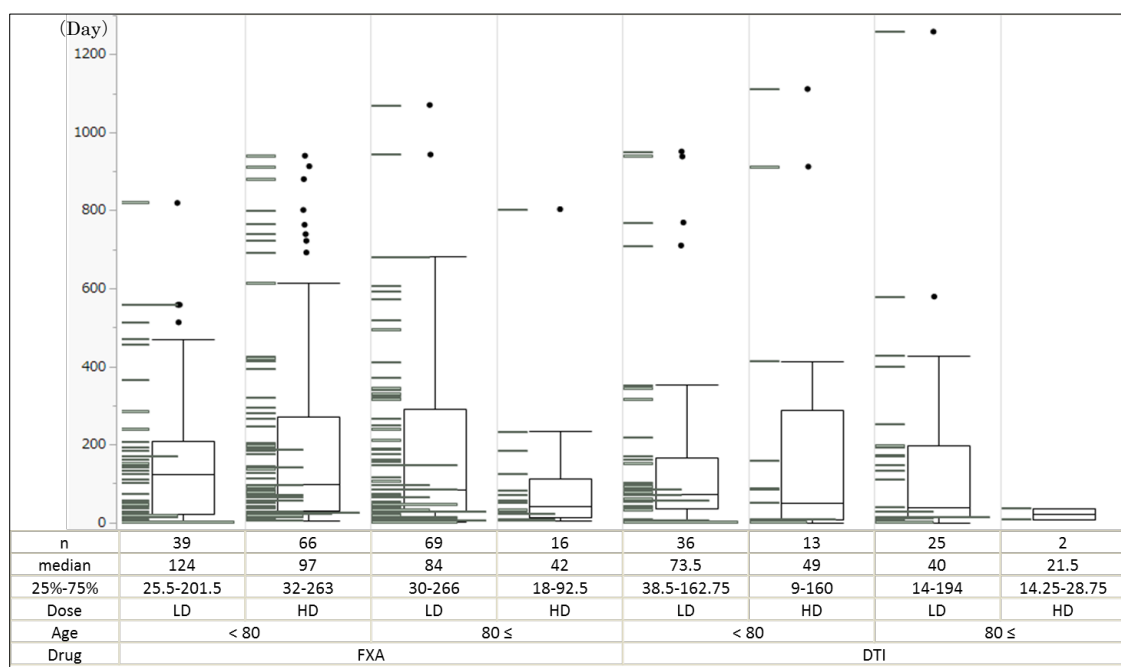


図 6.3.1.1. 間質性肺疾患の発現日数の boxplot とヒストグラム

FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬; HD, high dose; LD, low dose.

表 6.3.1.1 Weibull 分布 scale と shape parameters (間質性肺疾患)

年齢	薬剤用量	例数	Scale parameter: α		Shape parameter: β	
			α	(95 %CI)	β	(95 %CI)
< 80	FXA LD	39	152.9	(99.1–231.3)	0.802	(0.614–1.017)
	FXA HD	66	189.6	(137.8–257.7)	0.827	(0.681–0.988)
80 ≤	FXA LD	69	156	(110.7–217)	0.752	(0.619–0.898)
	FXA HD	16	83.5	(38–175.8)	0.717	(0.482–0.988)
< 80	DTI LD	36	140.5	(83–232.1)	0.7	(0.532–0.889)
	DTI HD	13	166.3	(49.8–512.2)	0.589	(0.352–0.893)
80 ≤	DTI LD	25	129.3	(64.9–248)	0.658	(0.471–0.877)
	DTI HD	2	23.8	(3.9–158.1)	1.465	(0.321–3.955)

CI, confidence interval, FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬; HD, high dose; LD, low dose.

6.3.2. 脳出血の結果

脳出血発現日数の副作用発現日数の boxplot とヒストグラムを図 6.3.2.1.に示した。発現日数の中央値（四分位範囲）は、DTI 低用量治療 80 歳以上の 124.5 日（28.25-296.75）から FXA 高用量治療 80 歳以上の 331.5 日（160-545.5）であった。FXA 高用量治療 80 歳以上の発現日数の中央値は、FXA 低用量治療 80 歳以上、FXA 高用量治療 80 歳未満に比較して、発現が遅かった（Mann-Whitney U 検定：それぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.01$ ）。Weibull scale と shape parameters を表 6.3.2.1.に示した。Weibull 分布の β は、FXA 高用量治療 80 歳以上を除き、95 %CI の上限が 1 を下回っており、時間とともに副作用発現が少なくなる性質、初期型を示していた。

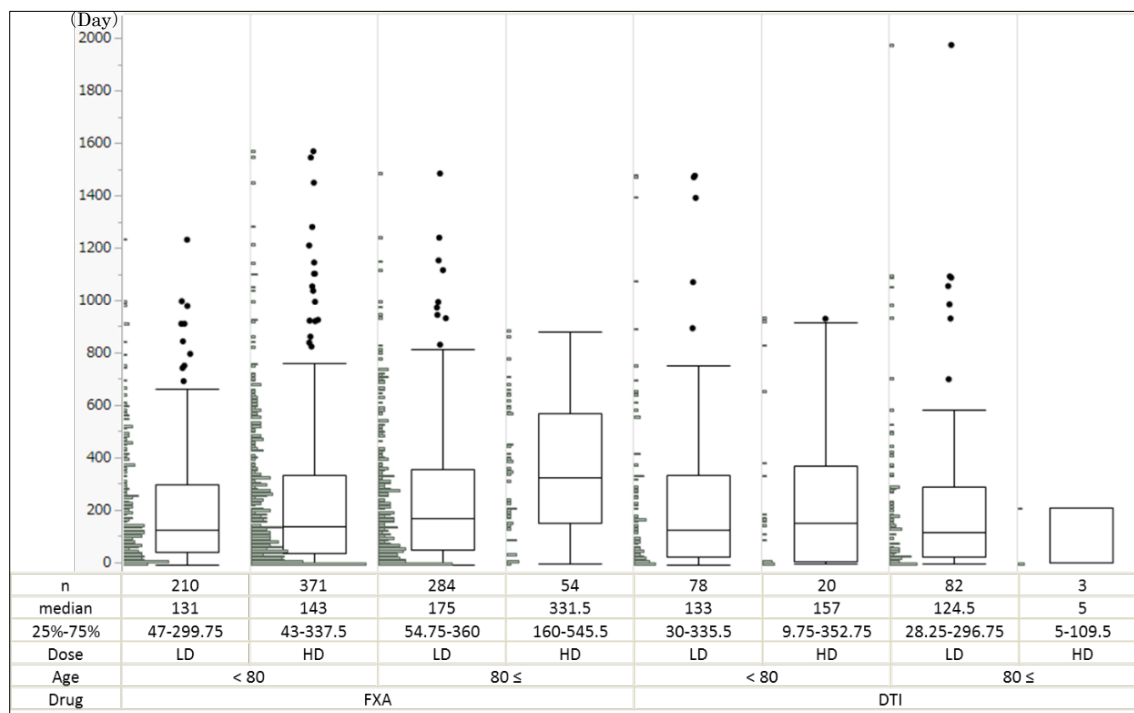


図 6.3.2.1. 脳出血の発現日数の boxplot とヒストグラム

FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬; HD, high dose; LD, low dose.

表 6.3.2.1. Weibull 分布 scale と shape parameters (脳出血)

年齢	薬剤用量	例数	Scale parameter: α		Shape parameter: β	
			α	(95 %CI)	β	(95 %CI)
< 80	FXA LD	210	213.5	(182–249.7)	0.912	(0.817–1.013)
	FXA HD	371	216.4	(188.6–247.7)	0.791	(0.728–0.857)
80 ≤	FXA LD	284	240.1	(207.7–276.9)	0.855	(0.776–0.938)
	FXA HD	54	358.7	(282.2–452)	1.209	(0.954–1.498)
< 80	DTI LD	78	213	(152.3–294.3)	0.725	(0.603–0.858)
	DTI HD	20	177.7	(74–404.4)	0.576	(0.389–0.809)
80 ≤	DTI LD	82	186.2	(133.8–256.3)	0.711	(0.596–0.836)
	DTI HD	3	44.7	(2.1–922.4)	0.563	(0.185–1.198)

CI, confidence interval, FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬; HD, high dose; LD, low dose.

6.3.3. 消化管出血の結果

消化管出血発現日数の副作用発現日数の boxplot とヒストグラムを図 6.3.3.1 に示した。消化管出血発現日数の中央値（四分位範囲）は、DTI 低用量治療 80 歳以上の 60.5 日（20.25-182）から FXA 高用量治療 80 歳未満の 91 日（19-279）であった。年代や用量による発現時期は、boxplot で明らかな差はみられず、Mann-Whitney U 検定でも有意な差は認められなかった。

Weibull scale と shape parameters を表 6.3.3.1 に示した。Weibull 分布の β は、95 %CI の上限が 1 を下回っており、時間とともに副作用発現が少なくなる性質、初期型を示していた。

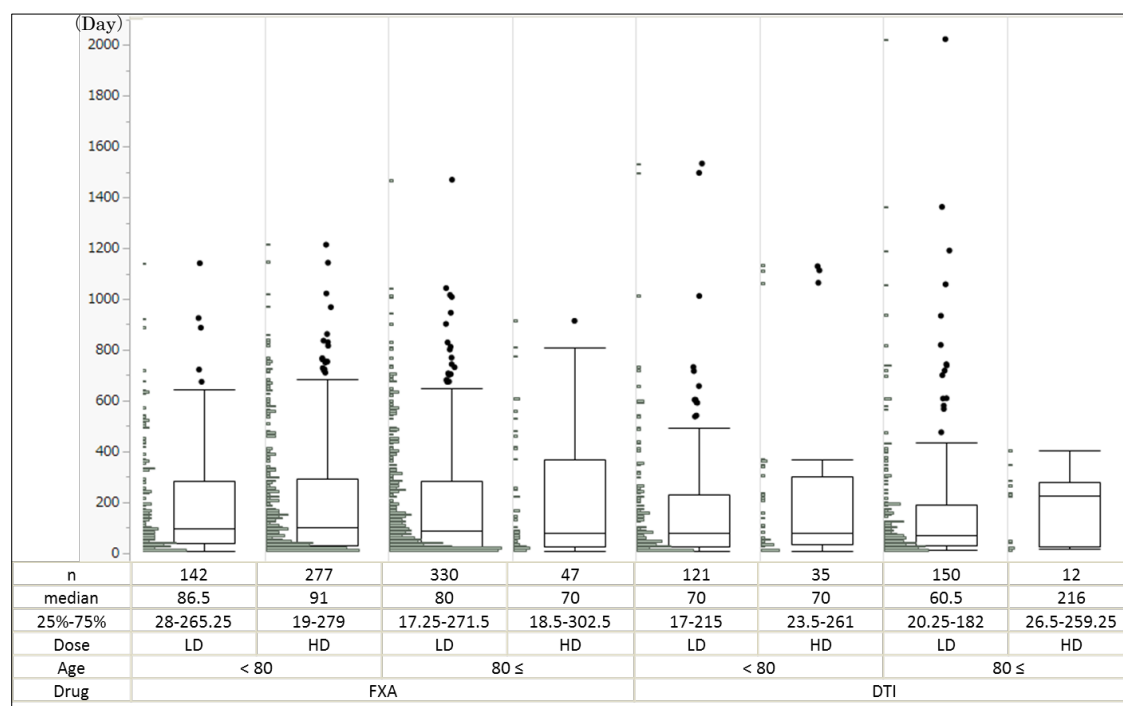


図 6.3.3.1 消化管出血の発現日数の boxplot とヒストグラム

FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬; HD, high dose; LD, low dose.

表 6.3.3.1 Weibull 分布 scale と shape parameters (消化管出血)

年齢	薬剤用量	例数	Scale parameter: α		Shape parameter: β	
			α	(95 %CI)	β	(95 %CI)
< 80	FXA LD	142	161.7	(129.1–201.2)	0.794	(0.694–0.901)
	FXA HD	277	159.4	(133.4–189.7)	0.71	(0.645–0.779)
80 ≤	FXA LD	330	144.9	(123.1–170)	0.708	(0.649–0.77)
	FXA HD	47	165.9	(107.4–251.3)	0.735	(0.578–0.913)
< 80	DTI LD	121	133.7	(100.6–176.4)	0.682	(0.591–0.78)
	DTI HD	35	168.4	(97.8–282.7)	0.7	(0.527–0.897)
80 ≤	DTI LD	150	129.2	(100.6–164.8)	0.691	(0.611–0.776)
	DTI HD	12	159.9	(73.8–328.6)	0.886	(0.519–1.394)

CI, confidence interval; FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬; HD, high dose; LD, low dose.

6.3.4. 副作用の転帰

間質性肺疾患、脳出血、消化管出血での転帰を調査し、副作用が原因で死亡の転帰となった症例の割合を算出した。(表 6.4.1)

消化管出血よりも間質性肺疾患、脳出血での副作用による転帰が死亡になる割合が高かった。年齢別では、FXA 治療による間質性肺疾患、DTI 治療による消化管出血で、高齢 (80 ≤) の方で転帰が死亡になる割合が高かった。

表 6.4.1. 副作用の転帰 死亡の割合

年齢	薬剤用量	間質性肺疾患		脳出血		消化管出血	
< 80	FXA LD	18.9 %	(7/37)	23.8 %	(45/189)	3.8 %	(5/131)
	FXA HD	16.9 %	(11/65)	21.2 %	(72/340)	2.7 %	(7/264)
80 ≤	FXA LD	35.4 %	(23/65)	23.7 %	(61/257)	8.6 %	(27/313)
	FXA HD	31.3 %	(5/16)	17.0 %	(8/47)	2.3 %	(1/43)
< 80	DTI LD	18.2 %	(6/33)	9.7 %	(7/72)	4.4 %	(5/113)
	DTI HD	16.7 %	(2/12)	27.8 %	(5/18)	6.1 %	(2/33)
80 ≤	DTI LD	40.0 %	(10/25)	15.9 %	(11/69)	13.7 %	(19/139)
	DTI HD	0.0 %	(0/2)	0.0 %	(0/3)	20.0 %	(2/10)

FXA, 第 Xa 因子阻害薬; DTI, トロンビン直接阻害薬; HD, high dose; LD, low dose.

6.4. 考察

JADER を用いて、NVAF 患者における副作用発現時期の検討を行なった。80 歳以上の副作用発現例数は、FXA 低用量治療で脳出血 284 例及び消化管出血 330 例であったことから、副作用発現状況の検討において可能な例数と考えられた。JADER を用いた解析は、80 歳以上の高齢者など治験で得られにくい患者層の副作用発現状況の検討方法としての利用価値も十分あると考えられた。

本研究の検討対象である DOAC は、4 剤とも WF に比べ頭蓋内出血発現率を低減し、その傾向は東アジアで顕著である。日本を含む東アジア人で、WF よりも DOAC のほうが高いネットクリニカルベネフィットが得られることが示唆されている [26] [27] [28] [29] [30]。本研究のデータベースから、脳出血発現例として 1102 例で発現時期の検討が可能であった。図. 6.3.2.1.に示したヒストグラム、四分範囲の下限 25 %より、2 ヶ月以内に 25 %程度が発生していたが、中央値は、FXA 高用量治療 80 歳以上を除き、124.5 日～175 日と 3 ヶ月～5 ヶ月であった。

脳出血発現例は、FXA 高用量治療 80 歳以上は 331.5 日、FXA 低用量治療 80 歳以上の 175 日、FXA 高用量治療 80 歳未満 143 日より遅い傾向にあり、Weibull 分布の β は 1 より大きく、偶発型、磨耗型の可能性を示していた。

5 章で検討した Mie-LIP DB の検討（FXA、DTI の分類をまとめた DOAC 治療）では、標準治療の 80 歳以上は 80 名存在し、脳出血の副作用発現は 3 例と限られ、発症日は 11 日、44 日、91 日と比較的早い時期に起きていた。

JADER の検討結果では 80 歳以上の高齢者で高用量を投与されていることから患者背景が他の治療群と異なる可能性もあり、さらなる既存データを検討、精査する必要がある。

脳出血のリスクファクター（危険因子）として、高血圧、糖尿病、心臓病や不整脈、高脂血症、喫煙など様々なものが知られており、特に「高血圧」が最

大の危険因子となっている [31]。80 歳以上の高齢者は高血圧症の罹患率も高く、継続的な症状管理、治療の啓蒙をする必要がある。

本研究の結果から、特に 80 歳以上の高齢者に対しては、投与初期だけではなく長期にわたる投与期間中において、脳出血の症状に留意する必要があることが示された。

間質性肺疾患の発現日に関する他剤の検討で、Gefitinib での発現日の中央値（四分位範囲）は、28 日（13-64）、imatinib は 135 日（67-304）、小柴胡湯は 37 日（15-80）、Weibull 分布における Shape parameter β （95 %CI）は、それぞれ 0.84（0.80-0.88）、1.32（1.14-1.51）、0.83（0.64-1.04）であった [32]。本研究の検討結果で、間質性肺疾患の発現の中央値（四分位範囲）は、DTI 低用量治療 80 未満での 40 日（14-194）から FXA 低用量治療 80 未満での 124 日（25.5-201.5）であった。Weibull 分布の β は、各治療群の発現例数が少なく、95 %CI が広くなる傾向があったが、1 を下回っていた。FXA 治療、DTI 治療による間質性肺疾患は Gefitinib と同様に初期型に分類されたと考えられた。副作用による間質性肺疾患の治療ガイドラインが 2016 年 11 月に発刊された [33]。間質性肺疾患は、重篤な有害事象で、場合によっては死に至り、本研究でも転帰が死亡の割合が 16.7 %～40 %と他の副作用に比べて高値であった。したがって、発症の早期発見が重要であり、発現の可能性のある時期において、発症初期症状に留意する必要がある。

消化管出血発現日数の Weibull 分布の β は、発現例数の少ない DTI 高用量治療 80 歳以上を除き、95 %CI の上限が 1 を下回っており、初期型を示していた。また発現日数の中央値、四分位範囲とも、脳出血より小さく、脳出血より早期に発症することが多い傾向にあると思われた。消化管出血は大出血リスクの 1 つであるが、NVAf 患者にて DOAC と WF を比較し、消化管出血の発症を評価したメタ解析では、消化管出血のリスクについて、DOAC と WF との間で差は認められない（相対リスク [RR] 1.08, 95 %CI: 0.85～1.36）との報告がある [34]。後ろ向きコホート研究で、消化管出血のリスクは 75 歳以上（RR 2.47, 95 %CI 1.66～3.68）、消化性潰瘍や消化管出血の既往のある患者（RR

2.31, 95 %CI 1.54~3.46)、アスピリンを併用している患者 (RR 1.52, 95 %CI 1.03~2.24) で高くなるとの報告 [35]がある。同研究で、PPI や H2 受容体拮抗薬の併用により消化管出血率が低下 (RR 0.52, 95 %CI 0.35~0.77) したことも報告されている。本研究は基礎疾患や併用薬までの検討していないが、患者の基礎疾患、併用薬 (抗血小板薬、PPI など) 等も含めて、症状を注意する必要があると考えられる。

入手可能な医薬品のデータベースに基づく安全性情報を利用して、治験の際にはデータが得られにくい 80 歳以上の高齢者における有害事象の発現傾向、転帰が死亡の割合などを把握することが可能であった。有害事象の早期発見と適切な対応に寄与し、医薬品の適正使用において重要と考えられる。

JADER を用いた検討の限界として、以下が指摘されている [36] [37]。前述したとおり、投与開始日、副作用発現日が未入力のあるデータがあること、解析において、販売量や投与患者数が多い医薬品ほど報告数が多くなること、投与量が途中で変更されている場合などは正確に反映できないこと、当該医薬品が使用された全体の患者数がわからないため、イベント発生率を算出することはできないこと、したがって、JADER を用いた検討結果は、医薬品の絶対リスク評価に用いることはできない。本研究から得られた発生時期の結果は、そのような限界を理解したうえで解釈する必要がある。

7. 総括

本研究の結果、NVAF 患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防に投与される新規経口抗凝固 4 薬剤の医薬品開発での日本人を対象とした治験データは限られるが、製造販売後の医療現場で高齢、低体重、腎機能障害患者の処方例が拡大している事が明確に示された。

本研究で利用した Mie-LIP DB のような医療情報データベースを解析することにより、本邦医療現場における NVAF 患者の新規経口抗凝固薬に関する治療背景、副作用の発現傾向について、既存薬と比較した実態把握が可能であった。また、副作用データベースの解析から、治験データで得られにくい超高齢者や長期間にわたる副作用の発現傾向の把握が可能であった。

現在の添付文書では、特定の背景を有する患者に関する注意として、4 薬剤ともに高齢者、低体重の患者、腎障害のある患者、出血リスクが高い患者が記載されており、さらに dabigatran では P-糖蛋白阻害剤、消化管出血の既往を有する患者および上部消化管の潰瘍の既往のある患者、apixaban では重度の肝障害のある患者、edoxaban では高度の肝機能障害のある患者が記載されている。また重要な基本的注意にも出血に関する注意喚起が記載されている。今回の得られた結果は DOAC 治療薬として検討したものではあるが、例えば、

- ・ SEE イベントが標準治療よりも under dose 治療で有意に発症率が高く、治療早期から SEE イベントが観察されていたことから、治療早期より SEE イベント症状に留意すること
- ・ 脳出血が治療早期だけではなく長期的に観察されたことから、高血圧などの危険因子を有する患者は特に継続的な症状管理に留意すること
- ・ 減量治療を行なう上でも、出血事象等の症状には、継続的に注意する必要があると考えられること
- ・ 間質性肺疾患は、すでに重大な副作用に記載がされているが、間質性肺疾患発現の可能性のある時期において、発症初期症状に留意する必要があること

など薬剤ごとに検討して、特定の背景を有する患者に関する注意や重要な基本的注意に追記し、安全対策に活かすことができる有用な情報が得られることが判明した。

治験時には、特定の背景を有する患者集団は除外される可能性があり、対象患者、投与期間、用法・用量の詳細な検討に限られるが、上市後には、使用患者が大きく拡大され様々なケースが生じる。また、近年グローバル開発が展開される中で、治験に組み込まれる日本人データが少ない開発も想定される。さらに、2019年12月4日に公布された「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律」で「先駆け審査指定制度」、「条件付早期承認制度」の法制化等、製造販売後以降のデータ収集、評価が益々重要になってくる中、より一層の適正使用及び安全対策推進が必要となってくる。

本研究はNVAF患者の新規経口抗凝固薬について、治験データ以外に利用可能な様々なデータベース等を用いた総合的な調査・解析を試みたが、このような評価手法は他の疾患領域、薬剤にも応用可能と考える。医療情報データベースの特徴を踏まえ、治験時に不足している情報を入手・解析・迅速な情報提供を行い、医療現場での安全対策に活かすため、医薬品リスク管理計画に基づく適正使用を推進していくことで、より効果的な安全性確保が可能となると考えられた。

8. 引用文献

- [1] Available: http://www.mhlw.go.jp/english/social_security/kaikaku_1.html. [28 1 2019].
- [2] Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Yamashita T, et al., “Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination.” Int J Cardiol. 2009; 137(2):102-107.
- [3] Gage BF1, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ., “Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.” JAMA, 2001 ; 285 (22) : 2864-2870.
- [4] JCS Joint Working Group. , “Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013).” Circ J 2014; 78(8):1997-2021.
- [5] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. , “2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation.” Circulation. 2014;130(23):e199-267.
- [6] Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, et al. , “Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population.” Circulation., 2016;133(21):2103-2122..
- [7] 医薬食品局審査管理課, 平成 22 年 12 月 1 日. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100019/530353000_22300AMX00433000_A100_1.pdf.
- [8] 医薬食品局審査管理課, 平成 23 年 12 月 9 日. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200011/630004000_22400AMX00041_A100_2.pdf.
- [9] 医薬食品局審査管理課, 平成 24 年 12 月 3 日. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200166/670605000_22400AMX01496_A100_1.pdf.
- [10] 医薬食品局審査管理課, 平成 26 年 9 月 11 日. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400133/430574000_22300AMX00547_A100_1.pdf.
- [11] 医薬品・医療機器等安全性情報, “GPSP 省令の改正と製造販売後調査等について,” No.355, 2018 年 8 月.
- [12] Hiroshi Inoue, “Post-marketing surveillance on the long-term use of dabigatran in Japanese patients with non valvular atrial fibrillation: Preliminary Report of the J-dabigatran surveillance,” Journal of Arrhythmia 32 145-150, 2016.
- [13] 小川 聡 (国際医療福祉大学三田病院/小川聡クリニック) , “ Primary Results of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS),” 81st 日本循環器学会学術集会, 2017.

- [14] 井上博（済生会富山病院），“Safety and Effectiveness of Reduced Dose of Apixaban in Japanese NVAf Patients in STANDARD Study,” 81st 日本循環器学会学術集会, 2107.
- [15] 是恒 之宏（大阪医療センター），“非弁膜症性心房細動患者に対するエドキサバンの使用実態に関する大規模観察研究（リクシアナ®錠・OD 錠特定使用成績調査中間集計）,” 66th 日本心臓病学会学術集会, 2018.
- [16] “<https://www.pmda.go.jp/files/000143273.pdf>,” [1 Dec. 2019].
- [17] “医薬品・医療機器等安全性情報 No.351,” 2018 年 3 月.
- [18] 川上浩司，“医療，社会の変化に対応して，リアルワールドデータが切り拓く新たな薬剤疫学,” 薬剤疫学, Jpn J Pharmacoepidemiol, 22 1) June 2017 : 37.
- [19] Yugo Yamashita, MD; Ryuji Uozumi, BSc; Yasuhiro Hamatani, MD et. al, “Current Status and Outcomes of Direct Oral Anticoagulant Use in Real-World Atrial Fibrillation Patients — Fushimi AF Registry —,” Circ J 2017; 81: 1278 - 1285.
- [20] “心房細動治療（薬物）ガイドライン,” Available: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf.
- [21] Available: <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>. [1 Oct. 2017].
- [22] Available: RMP : Risk Management Plan <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>. [1 Oct. 2017].
- [23] Kanda Y., “Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics,” Bone Marrow Transplant., 2013;48(3);452-458.
- [24] Nelson WB., Accelerated testing: Statistical models, test plans, and data analysis, ISBN: 978-0-471-69736-7.
- [25] Yamada M, Handa J. , “Comparison of the onset time profile among the interferon formulations in adverse drug reaction of suicide- or diabetes-related.,” Jpn J Pharmacoepidemiol. , 2014;19(1):23-30 .
- [26] Hori M, et al., “Asia Pacific Stroke Conference,” 2012.
- [27] Goto S, Zhu J, Liu L, Oh BH, Wojdyla DM, Aylward P, et al. , “Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation trial,” Am Heart J. , 2014;168:303-309..
- [28] Yamashita T, Koretsune Y, Yang Y, Chen SA, Chung N, Shimada YJ, et al. , “Edoxaban vs. warfarin in East Asian patients with atrial fibrillation: An ENGAGE AF-TIMI 48 subanalysis.,” Circ J., 2016;80:860-869.
- [29] Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al., “J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study,” Circ J., 2012;76:2104-2111.

- [30] Wong KS, Hu DY, Oomman A, Tan RS, Patel MR, Singer DE, et al.,
“Executive Steering Committee and the ROCKET AF Study Investigators.
Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the
ROCKET AF trial.” 2014;45:1739-1747, Stroke.
- [31] Ogawa A. III-2. , The Japan Stroke Society. Committee on Guidelines for
the Management of Stroke. Japanese Guidelines for the Management of
Stroke 2015., Tokyo: Kyowa Kikaku, 2015:101-112.
- [32] Nakamura M, Umetsu R, Abe J, Matsui T, Ueda N, Kato Y, et al. ,
“Analysis of the time-to-onset of osteonecrosis of jaw with bisphosphonate
treatment using the data from a spontaneous reporting system of adverse
drug events.” J Pharm Health Care Sci., 2015;1:34.
- [33] Ministry of Health, Labour and Welfare, “Jutokufukusayou Shikkan
Betsu Taiou Manual. Kanshitsuisei haien.” Available:
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01.pdf>. [1 Oct. 2017].
- [34] Caldeira D, Barra M, Ferreira A, Rocha A, Augusto A, Pinto FJ, et al.,
“Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal
bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants.” Aliment
Pharmacol Ther., 2015;42(11-12):1239-1249.
- [35] Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, et al.,
“Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with
gastroprotective agents: A population-based study.” Gastroenterology,
2015;149(3):586-595.
- [36] Narukawa M., “Expectation for pharmacoepidemiology research in risk
management for pharmaceuticals.” RSMP., 2016;6(3):335-343.
- [37] Hosomi K, Arai M, Fujimoto M, Takada M, et al., “Applied data mining of
the FDA Adverse Event Reporting System, FAERS and the Japanese
Adverse Drug Event Report Database, JADER: signal detection of adverse
events by new quinolones.” Jpn. J Drug Inform., 2015;17(1):15-20.

9. 謝辞

本研究の実施にあたり、ご指導いただきました武蔵野大学薬学部 永井 尚美教授に、心から御礼申し上げます。

また、本論文をご精読頂きコメント等を頂きました山下 直美教授、三原 潔教授に深く感謝いたします。

さらに、本論文の主論文の共著者である日本薬剤師研修センター理事長 豊島 聰先生、横浜薬科大学薬学部 山田 博章教授、武蔵野大学薬学部 鈴木 浩史先生（現在 医薬品医療機器総合機構 所属）、三重地域圏統合型医療情報データベース研究の共同研究者である三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センター 田丸 智巳先生、西村 有起先生、西川 政勝先生（現在 一般財団法人近畿健康管理センター 三重事業部 所属）、武蔵野大学薬学部 岡田 章先生に感謝申し上げます。