

## 総 説

## 血栓症治療薬の進歩

—新しい経口抗凝固薬を中心に—

鈴木 宏治

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

キーワード： 血栓症治療薬, 新規経口抗凝固薬, 直接トロンビン阻害薬, 直接Xa因子阻害薬, DIC治療薬

## 要 旨

近年、我が国では、人口の高齢化、食生活や生活環境の変化などにより、血栓症患者が急増している。血栓症は、動脈硬化巣の破裂や狭窄部位での病的血栓の形成による心筋梗塞、狭心症などの動脈血栓症と、静脈における鬱血や血流停滞、手術時の組織傷害などで形成される病的血栓による静脈血栓症に大別される。代表的な静脈血栓症には非弁膜症性心房細動（NVAF）による脳塞栓症、整形外科手術後の深部静脈血栓症（DVT）や肺血栓塞栓症（PE）、腸間膜静脈血栓症などがある。

血栓形成の原因には、血管内における①血流の異常、②血管内壁の異常、③血液成分の異常、が3要因として知られており（Virchow's triad）、これらは血栓症の病態解明や診断・治療・予防法の開発において重要である。

静脈血栓症の治療や予防に用いる抗凝固薬には、従来ビタミンK拮抗薬のワルファリンが広く用いられてきたが、一般に抗血栓効果が高いものほど出血副作用が大きいという「諸刃の剣」的な性質（ジレンマ）があるため、より高い抗血栓効果とともに出血副作用が小さい抗凝固薬の開発が試みられてきた。

最近、血液凝固因子のトロンビンやXa因子を直接阻害し、ワルファリンに比較して高い抗血栓効果と低い出血性副作用を示す新しい経口抗凝固薬が開発され、NVAFや整形外科術後のDVT、PEの治療と予防に用いられるようになった。

本稿では、血液凝固機序、抗凝固薬の開発の歴史、そして新しい経口抗凝固薬の特徴と課題について概説する。

## はじめに—血栓症とは—

現在、世界で最も多い死因は心筋梗塞や脳梗塞などの血栓症である。わが国における死因は多い順に、悪性腫瘍、心血管障害、脳血管障害であるが、心血管障害と脳血管障害の多くは血栓症や血栓塞栓症である。現在、わが国では、脳血管障害（脳梗塞、脳出血など）の治療を受けている患者数は140万人といわれ、特に脳梗塞の患者数は脳血管障害患者全体の2/3以上を占め、脳出血患者の約4倍である。また近年では、エコノミークラス症候群として知られる肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症の増加が注目されている。

血栓は、主に動脈硬化部位で形成される動脈血栓、静脈での鬱血などで形成される静脈血栓、そして臓器の毛細血管内で形成される微小循環血栓に大別される。動脈血栓症には、脳血栓症、狭心症、心筋梗塞、一過性脳虚血、肺血栓症、腸間膜動脈血栓症、下肢動脈血栓症、バージャー病などがあり、動脈血栓症の治療や

予防には主に抗血小板薬が用いられている。他方、静脈血栓症には、心原性脳塞栓症、下腿深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、腸管膜静脈血栓症などが知られ、静脈血栓症の治療や予防には主に抗凝固薬が用いられる。また微小循環血栓症の播種性血管内凝固症候群（DIC: disseminated intravascular coagulation）や多臓器不全症に対しては抗凝固作用と抗炎症作用を併せ持つ血栓症治療薬が有効と考えられている。

血栓症の発症には、多くの病的・臨床的研究から、①血流の異常、②血管内壁の異常、③血液成分の異常の3要因（Virchow's triad: ドイツ・ベルリン大学の病理学者 R. K. Virchow が、1856年に提唱した学説）の関与が示唆されている。この3要因には、表1に示すように、それぞれ先天性因子と後天性因子が関与しており、いずれの病態でも血管内では血液凝固能が亢進し、トロンビンが産生される易血栓状態にある。

血管の傷害部位にできる生理的な止血血栓の形成機序と様々な病態時に血液凝固能の亢進によって血管内

表1 各種静脈血栓症の発症要因

	後天性因子	先天性因子
血流停滞	長期臥床 肥満 妊娠 心肺疾患（うっ血性心不全、慢性肺性心など） 全身麻酔 下肢麻痺 下肢ギプス包帯固定 下肢静脈瘤	
血管内皮障害	各種手術 外傷、骨折 中心静脈カテーテル留置 カテーテル検査・治療 血管炎 抗リン脂質抗体症候群 高ホモシステイン血症	高ホモシステイン血症
血液凝固能亢進	悪性腫瘍 妊娠 各種手術、外傷、骨折 熱傷 薬物（経口避妊薬、エストロゲン製剤など） 感染症 ネフローゼ症候群 炎症性腸疾患 骨髄増殖性疾患、多血症 発作性夜間血色素尿症 抗リン脂質抗体症候群 脱水	アンチトロンビン欠乏症 プロテインC欠乏症 プロテインS欠乏症 プラスミノゲン異常症 異常フィブリノゲン血症 組織プラスミノゲン活性化因子インヒビター増加 トロンボモジュリン異常 活性化プロテインC抵抗性（Factor V Leiden*） プロトロンビン遺伝子変異（G20210A）*  *日本人には認められていない

にできる病的血栓の形成機序は基本的に同じである。そのため血栓症の治療薬については、抗血栓効果が高いものほど出血副作用が大きいという「諸刃の剣」的な性質（ジレンマ）があり、抗血栓薬の使用にあたっては常に出血副作用に注意する必要がある。このため、より高い抗血栓効果とともに出血副作用が小さい抗凝固薬が期待され、これまでに様々な抗凝固薬が開発されてきた。

本稿では、血液凝固機序、抗凝固薬開発の歴史、そして新しい経口抗凝固薬の特徴と課題について概説する。

### 1. 血液凝固機序

フィブリン血栓の形成に重要な血液凝固機序は、外因系（組織因子系）経路および内因系経路によって開始される（図1）。血液凝固反応は、基本的には逐次的な活性化プロテアーゼ凝固因子によるプロテアーゼ前駆体凝固因子の蛋白限定分解反応であり、この反応は凝固補助因子（コファクター）（組織因子、VIII因子、V因子など）によって促進される。

外因系経路は主に血管の傷害部位でみられる血液凝固機序で、傷害組織の細胞膜に存在する凝固惹起因子の組織因子（TF: tissue factor）に血中のVII因子が結合して開始される。TF-VIIa 因子複合体は傷害細胞膜リン脂質に結合したX因子とIX因子を活性化するが、実験的には大量のTFが存在する場合は主にX因子が活性化され、TF量が少ない場合はIX因子が活性化される。

他方、内因系経路は、血管内皮下コラーゲン、リポ蛋白リン脂質、血小板膜リン脂質、血小板放出リン酸化化合物などの陰性荷電物質に結合したXII因子の活性化によって開始される。生成したXIIa因子はXI因子を活性化し、続いてXIa因子はIX因子を活性化し、さらにIXa因子はX因子を活性化する。このIXa因子によるX因子の活性化は血小板膜リン脂質に結合した凝固補助因子のVIIIa因子によって20万倍以上促進される。また、Xa因子によるプロトロンビンのトロンピンへの変換も血小板膜リン脂質に結合したVa因子によって30万倍以上も促進される。このように血小板膜リン脂質上では凝固因子が多分子複合体を形成して酵素反応が著しく促進される。

このように、外因系経路および内因系経路で開始され

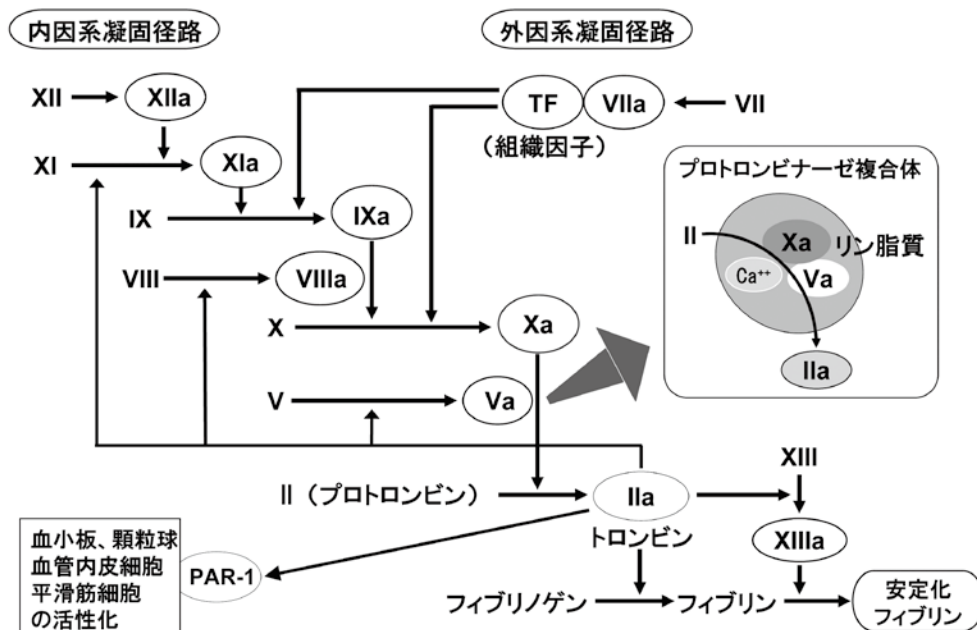


図1 血液凝固機序

た凝固反応は血小板細胞膜上での Xa 因子の生成，さらに Xa 因子・Va 因子複合体によるトロンビンの生成と続くため，Xa 因子は血液凝固機序の要（かなめ）の役割を果たしており，トロンビンと共に抗凝固薬開発の標的分子となってきた。

### (1) トロンビンの役割

トロンビンはフィブリンノゲンをフィブリンに変換するだけでなく，多様な生理作用を有する<sup>1)</sup>。血液凝固過程でトロンビンは XIII 因子を活性化し，生成した XIIIa 因子は重合フィブリン分子間を架橋し，強固なフィブリン塊を形成する。また，トロンビンは凝固補助因子の VIII 因子と V 因子を活性化してカスケード凝固反応にポジティブフィードバックをかけ，より効果的に凝固反応を促進させる（図 1 参照）。さらに，トロンビンは XI 因子を活性化して内因系凝固経路を増幅させる。一方，トロンビンは血小板や血管内皮細胞，内皮下組織細胞の細胞膜上の受容体 PAR-1 (protease-activated receptor-1) を活性化して血小板凝集や血管内皮の炎症を促し，また内皮下組織の細胞増殖を高めて，止血と創傷治癒を促進する。

こうしたトロンビンの血栓形成促進作用は傷害局所に特異的にみられるもので，健常人の血管内ではみられない。通常，健常人の血管内では極微量のトロンビンが可溶性フィブリンなどに結合して循環しており，これらのトロンビンは内皮細胞上の高親和性トロンビン受容体のトロンボモジュリン (TM) に捕捉される。TM に結合したトロンビンは機能が変換され，自身の持つ凝固促進活性 (VIII 因子・V 因子の活性化，フィブリン生成，血小板活性化など) を消失するとともに，血中の凝固障害プロテアーゼ前駆体のプロテイン C を選択的に活性化できるようになる（図 2）。活性化プロテイン C (APC) は，凝固補助因子の VIIIa 因子と Va 因子を不活化して凝固カスケード反応にネガティブフィードバックをかけ，血管内の凝固反応を阻止して血液循環の維持に働く。また，TM 結合トロンビンは TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) と呼ばれる線溶障害因子を活性化し，傷害局所におけるフィブリン分解を阻止して血栓の安定化を図る。さらに，細胞膜のプロテイン C/APC 受容体 (EPCR: endothelial protein C receptor) に結合した APC は細胞膜の PAR-1 を活性化して抗炎症作用，細胞保護作用を示すが，この分子細胞機構に

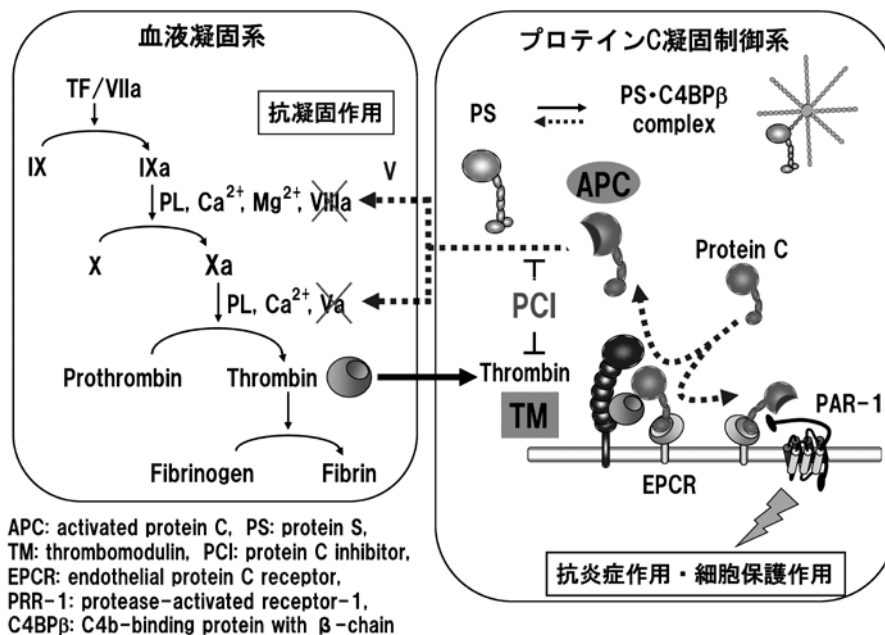


図2 プロテインC凝固制御系の抗凝固・抗炎症・細胞保護作用

については紙面の都合で割愛する。

以上のようにトロンビンは多彩な生理作用を示すが、これらの作用はトロンビンの濃度に依存して発現される。傷害局所で生成される高濃度のトロンビンは局所での止血血栓の形成に關与する。また、健康人血中の低濃度トロンビンはプロテイン C 凝固制御系を作動させて凝固系を抑制し、血液流動性の維持に働く。他方、表 1 に示すような病態時には血管内で高濃度のトロンビンが生成されるため、血管内で病的血栓が形成されて血栓症が誘発される。

(2) Xa 因子の役割

Xa 因子は活性化血小板膜の陰性荷電リン脂質のホスファチジルセリン (PS) に結合して Va 因子と複合体 (プロトロンビナーゼ複合体) を形成し、効果的にプロトロンビンをトロンビンに変換する (図 1 参照)。プロトロンビナーゼ複合体によるトロンビン生成速度は、Xa 因子単独によるトロンビン生成速度に比較して 30 万倍も高いもので<sup>2)</sup>、傷害部位の止血血栓の形成に必要なトロンビンを傷害局所で大量に作る役割を果たす。

また、傷害組織の治癒に向けた機能として、Xa 因子は白血球や血管組織の細胞膜上の PAR-2 を活性化して、傷害局所に炎症や浮腫、血管収縮などを起こし、細菌などの異物の侵入と傷害組織の拡大を阻止する役割を果たす。

こうした Xa 因子の生理的作用とは別に、Xa 因子の病的作用として、腫瘍細胞などで生成する Xa 因子 (Xa 因子様プロテアーゼ) は腫瘍の増大を促進する。また、表 1 に示す病態時には血管内での Xa 因子の生成も亢進するため、トロンビンによる病的血栓形成による血栓症が誘発される。

2. 抗凝固薬開発の歴史

前述のように、血栓症治療薬には、抗血栓効果が大きいものほど出血副作用も大きいというジレンマがあるため、より大きい抗血栓効果と出血副作用が小さい抗凝固薬の開発を目指して様々な取り組みがなされてきた。

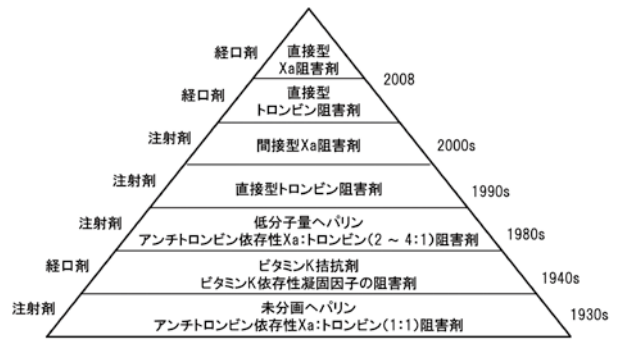


図3 抗凝固薬の開発の歴史

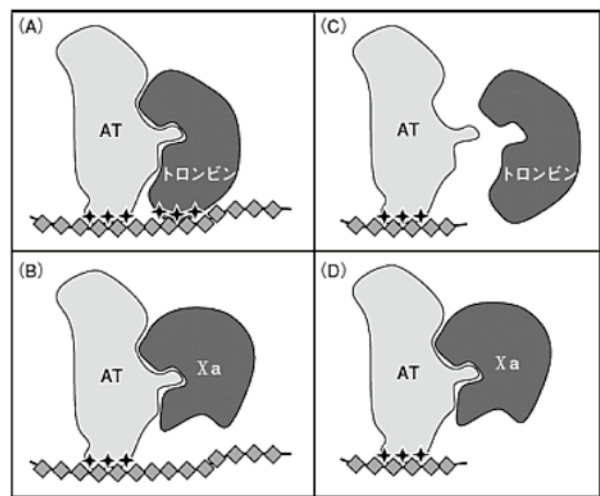


図4 ATによるトロンビンとXa因子の阻害における未分画(高分子)ヘパリン(A, B)と低分子ヘパリン(C, D)の作用の違い

以後、抗凝固薬開発の歴史を概説する (図 3)。

ヘパリンは 1916 年に牛や豚の腸粘膜から凝固阻害物質として発見され、1930 年代から臨床応用され、抗凝固薬開発の歴史が開始された<sup>2)</sup>。ヘパリンはヘパラン硫酸の一種であり、β-D-グルクロン酸あるいはα-L-イズロン酸とD-グルコサミンが1,4結合により重合したもので、ヘパラン硫酸よりも陰性荷電をもつ硫酸基の量が多い多糖体である。ヘパリンはそれ自体には抗凝固作用は無いが、血中のプロテアーゼインヒビターのアンチトロンビン (AT) に結合して立体構造を変えて活性化し、AT によるプロテアーゼ凝固因子 (XIIa 因子, XIa 因子, VIIa 因子, IXa 因子, Xa 因子, トロンビン) の阻害速度を高め、抗凝固作用を発現する。とりわけ凝固反応の阻害には、ヘパリン-AT 複合体によるトロンビンと Xa

因子の阻害が重要である。トロンビンの阻害には、ヘパリンが AT およびトロンビンの両分子に結合する必要があるが、Xa 因子の阻害には、ヘパリンは Xa 因子に結合する必要はなく、ヘパリンと AT の結合だけでよい (図 4)<sup>3)</sup>。現在、ヘパリン類には主に未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成ヘパリン類似体があるが、ここでは標準的なヘパリンである未分画ヘパリンについて少し詳しく述べる。

通常用いられるヘパリンは豚の腸粘膜から精製されたもので、分子量は 3,000 ~ 35,000 に分布している (平均分子量; 12,000)。このなかの高分子量のヘパリンは AT とトロンビンの両者に結合して、AT によるトロンビンの阻害速度を数千倍高める。用途は非常に広く、①血栓塞栓症 (静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 四肢動脈血栓塞栓症, 手術中・術後の血栓塞栓症など) の治療と予防, ②播種性血管内血液凝固症 (DIC; disseminated intravascular coagulation) の治療, ③血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止, ④血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止, ⑤輸血および血液検査の際の血液凝固の防止などがある。しかし、ヘパリンには出血性の副作用があり、次のような患者には注意を要する。①出血性疾患の患者: 血小板減少性紫斑病, 血管障害による出血傾向, 血友病, その他の血液凝固異常 (DIC を除く), 月経期間中, 手術時, 消化管潰瘍, 尿路出血, 咯血, 流産・分娩直後等の性器出血を伴う妊産褥婦, 頭蓋内出血が疑われる症例, ②出血する可能性のある患者: 内臓腫瘍, 消化管の憩室炎, 大腸炎, 亜急性細菌性心内膜炎, 重症高血圧症, 重症糖尿病の患者など血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある症例, ③重篤な肝障害のある患者 (血中の凝固因子や AT の産生が低下している可能性があり, ヘパリンが凝固因子や AT を増強あるいは減弱するおそれがある), ④重篤な腎障害のある患者 (排泄が障害され, 薬剤の作用が持続するおそれがある), ⑤中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者 (出血を助長することがあり, ときには致命的になることがある), ⑥本剤に対し過敏症の既往歴のある患者, ⑦ヘパリン起因性血小板減少症

(HIT: heparin-induced thrombocytopenia) の既往歴のある患者 (HIT が発現しやすいと考えられる) には投与できないなど多くの問題がある。

ヘパリンに続き、家畜のスイートクローバー病の原因物質の研究がきっかけとなり、1941年にビタミン K 阻害薬が合成され、1948年、その誘導体としてワルファリン (Warfarin) が開発された。ワルファリンは、抗凝固作用を示すクマリン骨格をもつジクマロールを基に合成された化合物であり、この研究に携わった研究者の所属機関名の Wisconsin Alumni (Agriculture) Research Foundation (WARF) とクマリン (coumarin) の語尾を合わせて名づけられた。ワルファリンは細胞内のビタミン K 依存性  $\gamma$  カルボキシラーゼによる  $\gamma$  カルボキシグルタミン酸 (Gla) の合成を阻害して、Gla 残基を含む凝固因子 (VII 因子, IX 因子, X 因子, プロトロンビン) の産生を阻害して血液凝固を阻害するため、これまで血栓症の治療と予防に広く用いられてきた。しかし、ワルファリンは凝固因子の産生阻害だけでなく、骨の形成に必要な Gla 含有蛋白質 (オステオカルシン, マトリックス Gla 蛋白質など) の産生を阻害して胎児の骨形成に悪影響を及ぼすため、妊婦への使用は禁忌とされている。また、納豆や緑色野菜などのビタミン K 含有食品や多くの併用薬物の影響を受けるために抗血栓効果の低減や時には異常亢進の可能性もある。さらに、効果を一定に保つためには定期的な凝固検査が必要であるなどの多くの問題がある。

他方、先にヘパリンの作用機序について述べたように、未分画ヘパリンは、AT とトロンビンの両者に結合して AT によるトロンビンの阻害作用を効果的に高めるが、Xa 因子には直接結合しないため、AT による Xa 因子阻害作用はトロンビン阻害作用に比べて弱い (図 4 参照)<sup>3)</sup>。こうしたことから、出血性副作用の原因と考えられるトロンビンによる血小板活性化を阻害せずに、AT の Xa 因子阻害活性のみを高める低分子量のヘパリンの作製が試みられた。未分画ヘパリンを酵素処理や化学的処理により低分子量化し、ゲル濾過クロマトグラフィーにより調製した低分子量ヘパリン (分子量 4,000 ~ 6,000) はトロンビン結合性が弱く、AT の Xa 因子阻害活性を選択的

に高めることが明らかになった。低分子量ヘパリンは AT 依存性の間接型 Xa 因子阻害薬と呼ばれている。

こうしてヘパリンの発見から 60 年以上が経過した後、1985 年に注射剤の Xa 因子阻害薬として低分子量ヘパリン（ダルテパリン）が臨床応用された（我が国では 1992 年から発売）。この低分子量ヘパリンには抗血栓作用と出血副作用を示す用量の乖離がみられ、いわゆる治療域が広がったため、患者ごとに投与量を調整する必要がなくなり定用量での投与が可能になった。そこで、Xa 因子に対する選択性をより高めた主にヘパリン硫酸由来のダナパロイドが開発されたが、これらの低分子量ヘパリン製剤もブタの腸粘膜由来であるため他種生物由来製品であることが問題となった。

2000 年代に入り、ヘパリンや低分子量ヘパリンが AT と結合するために必須な最小 5 糖構造（ペンタサッカライド）を化学合成したフォンダパリヌクスが開発され臨床応用された。フォンダパリヌクスは AT のもつ Xa 因子阻害活性のみを増強する Xa 因子特異的阻害薬であり、整形外科領域の股関節や膝関節の全置換手術後の静脈血栓塞栓症（VTE: venous thromboembolism）予防効果について低分子量ヘパリンと比較した臨床試験の結果から、出血副作用のリスクを増大させない用量で VTE 予防効果を示すことが証明された。フォンダパリヌクスの臨床的意義は、トロンビンを阻害しなくても凝固カスケード上流の Xa 因子を阻害することにより血栓症を予防・治療できることを実証したことである。

こうした流れとは別に、1978 年に我が国の三菱化学（株）と岡本彰祐博士（故人）によって開発された選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンが、1990 年に臨床現場に登場した。アルガトロバンは作用発現に AT を必要とせず、直接トロンビンの活性中心に結合して酵素活性を阻害するもので、慢性動脈閉塞症（バージャー病）、脳血栓症、AT 欠乏症や AT 欠損症患者の腎透析、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）等の治療に用いられている。

その後、トロンビンを直接阻害する経口剤として、プロドラッグの Xymelagatran が開発され、整形外科手術後の VTE 予防や心房細動における脳梗塞予防を目的と

した臨床試験で有用性が示された。しかし、市販後調査の結果、Xymelagatran に肝障害の副作用が判明したため、2006 年に販売中止となった。その後、後述する肝障害のない経口直接トロンビン阻害薬としてプロドラッグの Dabigatran etexilate が開発され臨床応用された。

一方、直接型 Xa 因子阻害薬としては、1987 年にメキシコ蛭（Mexican leech haementeria officinalis）の唾液腺から抽出された antistasin が、次いでヒメダニの抽出物から TAP（tick anticoagulant peptide）が開発された。その後、合成低分子量の直接型 Xa 因子阻害薬として DX-9065a や YM-60828 が開発されたが、ヒトでの経口吸収率が 2-3% と低いため、臨床開発は進展しなかった<sup>2), 4)</sup>。

こうした流れを受け、2000 年以降、経口剤の Xa 因子阻害薬の開発が精力的に進められ、欧米で Rivaroxaban と Apixaban が、わが国で Edoxaban が開発され、2011 年に発売された。これらの経口抗凝固薬については、これまで広く用いられてきたワルファリンとの比較臨床試験が相次いで行われ<sup>5), 6)</sup>、血栓症の新しい治療薬として期待されている。

上記の静脈血栓症に対する抗凝固薬とは別に、1984 年頃から、我が国で筆者らと旭化成（株）により、白血病・敗血症・固形ガン・胎盤早期剥離などに起因する播種性血管内凝固症候群（DIC）に有効な治療薬の開発が進められ、長期に及ぶ基礎的・臨床的研究の成果に基づき、2008 年 5 月、遺伝子組み換えトロンボモジュリン（rTM, リコモジュリン）が新しい DIC 治療薬として厚労省から認可され、発売された。rTM は抗凝固作用と抗炎症作用を併せ持ち、これまで DIC 治療薬として用いられてきたヘパリンに比較して統計的に有意に DIC を改善し、出血副作用を軽減させるなど DIC に対する高い治療効果が評価されている<sup>7)</sup>。現在、rTM は米国において敗血症患者を対象とする臨床試験が進んでいる。さらに、rTM は DIC の他に、肝類洞静脈閉塞症候群（SOS/VOD：骨髄移植前処置や強力な化学療法による血管内皮傷害から肝類洞静脈が閉塞する DIC 様病態）、放射線障害（高放射能被爆により腸管での出

血や骨髄障害による体力の消耗をきたし、高頻度に致死するDIC様病態)、溶血性尿毒症症候群(HUS: O-157などの腸管出血性大腸菌のベロ毒素による腎糸球体を主体とする血管内皮障害に起因する急性腎不全、微小血管性溶血性貧血、血小板減少を3徴とするDIC様病態)などに対しても著効を示すなど、rTMの多様な病態への臨床応用が検討されている。

### 3. 新しい経口抗凝固薬

経口抗凝固薬として血栓症の治療と予防に広く用いられてきたワルファリンは、先述したように、ビタミンK依存性 $\gamma$ カルボキシラーゼによるGla残基の合成を阻害し、Gla残基を含む血液凝固因子の産生を阻害するとともに、骨形成に関わるGla含有蛋白質の合成を阻害するため、胎児の骨形成に影響を与える妊婦への投与は禁忌である。また、ワルファリンにはビタミンK含有食品や様々な薬物の影響、定期的な凝固検査の必要性などの問題があった。こうした問題の解決を目指して登場したのが新しい経口抗凝固薬である。トロンビン阻害薬ではプロドラッグのダビガトランエテキシレート

(Dabigatran etexilate) (ベーリンガー・インゲルハイム)があり、また、経口Xa因子阻害薬ではリバーロキサバン(Rivaroxaban) (バイエル・ジョンソン・エンド・ジョンソン)、アピキサバン(Apixaban) (プリストルマイヤー・ファイザー)、エドキサバン(Edoxaban) (第一三共) などがある(図5)。

#### (1) 経口トロンビン阻害薬とその問題点

トロンビンの生理作用は傷害局所での止血血栓の形成を促すと共に、血管内でプロテインC凝固制御系を起動して血液流動性を維持することである。

しかし、表1に示す病態時には、血管内でトロンビンが生成されやすく、慢性的に生成されるトロンビンは、傷害局所に止まらず、血管内で広範に病的血栓を形成し、血液循環を障害して各種の血栓症を誘引する。

したがって、トロンビン阻害薬の意義は、病的血栓の形成に関わる高濃度トロンビンを速やかに減少させ、低濃度トロンビンによるプロテインC凝固制御系を起動させて、血液流動性を回復させることにある。しかし、過度の抗トロンビン薬の投与は血管の傷害部位や脆弱部位での生理的止血血栓の形成を障害し出血副作用を誘

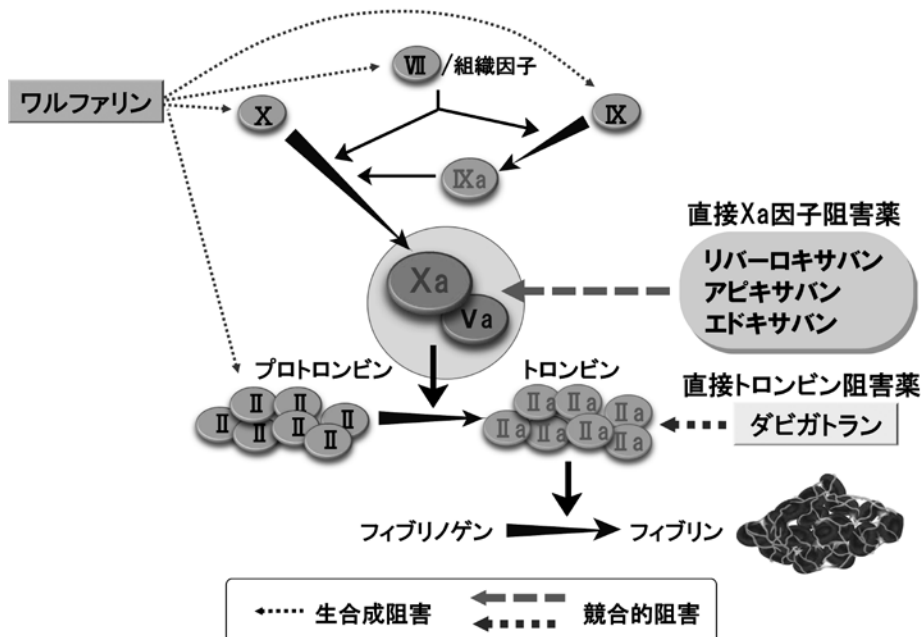


図5 血液凝固カスケードと抗凝固薬の作用機序



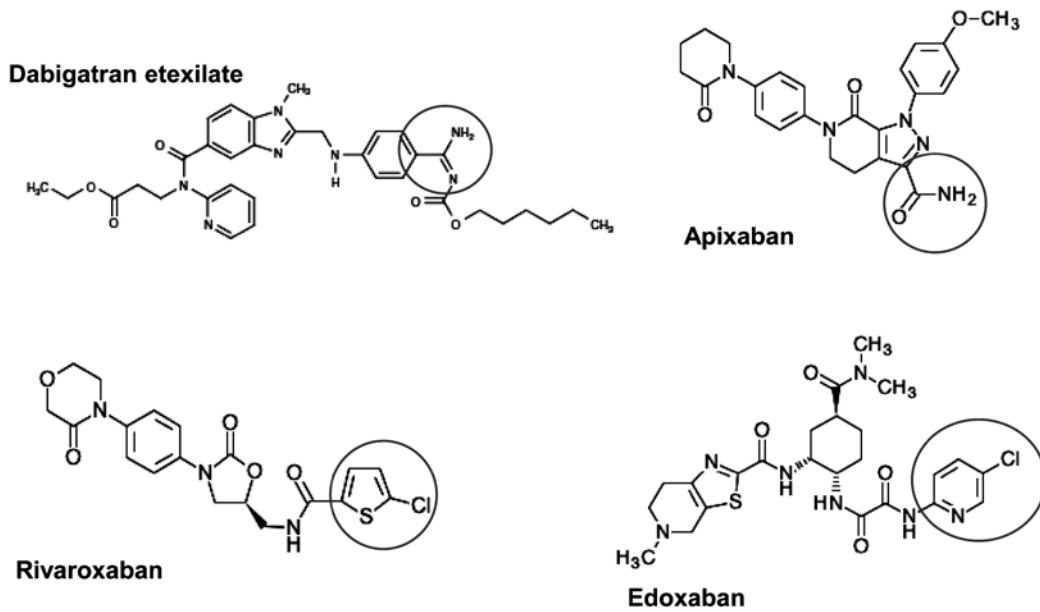


図6 新しい経口抗凝固薬の化学構造：活性基を輪中に示す

発させることになる。

プロドラッグのダビガトランエテキシレートは体内の加水分解酵素によって活性型に変換される。活性型ダビガトランの活性基は、既存の注射剤のトロンビン阻害薬であるアルガトロバンと同様に、セリンプロテアーゼのトロンビンの標的アミノ酸であるアルギニンの類似構造を持つ（図6）。

表2にダビガトランの薬理的プロファイルを示す。ダビガトランはプロドラッグであるため、生物学的利用率は6.5%と決して高くない。また、血中の蛋白結合率は低く、肝臓でのCYP代謝を受けないので薬物相互作用は少ないが、P糖蛋白の基質となる点に注意が必要である。腎排泄型薬剤であるため、腎機能の影響を受けやすく、中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30-50mL/min）のある患者や高齢者（75歳以上）では減量を考慮する必要がある。

ダビガトランの抗血栓効果については、欧州を中心に行われた臨床試験で有効性が確認され、2008年に整形外科術後（股関節全置換術、膝関節全置換術）のVTE予防薬として使用されるようになった。また、深部静脈血栓症（DVT）や急性冠症候群（ACS）の治療薬として開発が進んでいる。他方、*in vitro* 実験でダビガト

表2 新規経口抗凝固薬の薬理的プロファイル

標的因子	トロンビン	Xa 因子		
薬剤名	ダビガトラン	リバ-ロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
Tmax	1.25-3時間	2-4時間	1-4時間	1-2時間
生物学的利用率	6.5% human	80-100% human	49% human	50% monkey
薬物相互作用の可能性	P-gp 阻害薬	CYP3A4 / P-gp 阻害薬	CYP3A / P-gp 阻害薬	CYP3A / P-gp 阻害薬
タンパク結合率	35%	92-95%	87%	40-59%
半減期	12-14時間	8-11時間	8-15時間	9-11時間
腎排泄	80%	66%	25%	40%

ランはトロンビンの示す多様な生理作用を阻害することから、出血副作用や傷害組織の修復の異常などのリスクが増大する可能性が考えられていた。しかし、実際の臨床試験の結果、低分子量ヘパリンに比較して高い抗血栓効果と低い出血副作用が示された。とりわけ脳出血の副作用はワルファリンに比較して有意に低いことが示された。2010年にはFDAにより「非弁膜症性心房細動（NVAF）患者の脳卒中発症リスク抑制」の適応で承認された。わが国でもNVAF患者を対象とした臨床試験が行われ、その高い臨床的有効性と低い出血副作用

用から NVAF 患者における脳卒中予防薬として 2011 年 1 月に保険承認され、2011 年 3 月に販売が開始された。

ダビガトランの薬剤特性を記すと、P 糖蛋白阻害剤（経口剤）のうち、イトラコナゾールの経口剤との併用はダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するため禁忌である。その他の P 糖蛋白阻害剤（経口剤）であるワソラン（ベラパミル塩酸塩）、アンカロン（アミオダロン塩酸塩）、キニジン硫酸塩水和物、プログラフ（タクロリムス）、ネオール（シクロスポリン）、ノービア（リトナビル）、ネルフィナビル、サキナビル、クラリス（クラリスロマイシン）などとの併用はダビガトランの血中濃度が上昇する可能性があるため注意を要する。

## (2) 経口 Xa 因子阻害薬とその問題点

生理的な Xa 因子の役割は、傷害局所に集積した活性化血小板膜上で Va 因子とプロトロンビナーゼ複合体を形成し、傷害箇所の止血血栓の形成に必要な大量のトロンビンを生成することであり、また、各種の血球や血管組織の細胞膜の PAR-2 を活性化して、創傷治癒に向けて細胞機能を活性化することである。

しかし、表 1 に示す各種病態時には、血管の傷害部位ではなく、血管内で非限局的に血液凝固反応が活性化されて Xa 因子が生成され、この Xa 因子が血管内でトロンビンを生成して病的血栓の形成を促す。また、慢性的な Xa 因子の活性化は、白血球の炎症拡大、血管内膜肥厚（動脈硬化）、口腔内の歯周病、腎炎などを誘発することが知られている。

こうした病的状態の改善に用いる Xa 因子阻害薬としては液相中の遊離型の Xa 因子を阻害するよりも、血小板上のプロトロンビナーゼ複合体の Xa 因子を阻害する方がより効果的にトロンビンの生成を阻止できると考えられる。これまで、Xa 因子の阻害には AT の Xa 因子阻害活性に依存する薬剤（低分子量ヘパリンやフォンダパリヌクスなどで間接型 Xa 因子阻害薬と呼ばれる）が用いられてきた。この AT 依存性 Xa 因子阻害薬は遊離型の Xa 因子は阻害できるが、AT 分子が接近できないプロトロンビナーゼ複合体内の Xa 因子を阻害することはで

きない。これに対して、AT 非依存性の直接型 Xa 因子阻害薬（低分子化合物）は、遊離型 Xa 因子だけでなく、プロトロンビナーゼ複合体中の Xa 因子も強く阻害するため、効果的に血栓形成を抑制することが期待される。さらに、Xa 因子阻害薬は止血血栓の形成に必要なトロンビンによる血小板凝集には影響を与えないため、トロンビン阻害薬と比較して、出血副作用が小さいと考えられている。

一般に Xa 因子やトロンビンを直接阻害する化合物は、アルギニン類似構造の NH 基を持ち、この NH 基は Xa 因子への高い結合能に必須と考えられてきたが、同時にこの強塩基性構造は体内吸収率低下の原因になるというジレンマがあった。そこで十分な Xa 因子阻害活性と経口吸収を両立させる様々な化合物が検索され、アルギニン類似構造の代わりにクロロチオフエン基を導入したリバーロキサバン、ピラゾールカルボキサミド基を導入したアピキサバン、クロロピリジニル基を導入したエドキサバンなどが開発された（図 6）<sup>2), 8)</sup>。

表 2 に経口 Xa 因子阻害薬（リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）の薬理的プロファイルを示す。リバーロキサバンは生物学的利用率がほぼ 100%と高いことから、腸管からの吸収率が高いことが示唆される。

経口 Xa 因子阻害薬の臨床応用については、リバーロキサバンは NVAF に伴う脳梗塞予防、整形外科手術後の VTE 予防、DVT 全般の発症予防、ACS の予防が目的で開発が進められ、現在、わが国においては NVAF に伴う脳梗塞の予防薬として保険承認されている。また、エドキサバンは NVAF に伴う脳梗塞予防と整形外科手術後の VTE 予防が目的で開発が進められ、現在、わが国においては整形外科手術後の VTE の予防薬として保険承認され、臨床応用されている。

薬剤特性については、経口抗凝固薬の血中濃度が上昇して出血副作用の増加が懸念される CYP3A4/P 糖蛋白の強度阻害剤（HIV プロテアーゼ阻害剤：リトナビル・アタザナビル・インジナビル、アゾール系抗真菌剤：イトラコナゾール・ボリコナゾール・ケトコナゾールなど）は併用禁忌であり、CYP3A4 阻害剤のフルコナゾールや CYP3A4/P 糖蛋白の中程度阻害剤のクラリス

ロマイシン・エリスロマイシンは併用に注意する必要がある。他方、血中濃度が低下して抗血栓効果が低下する可能性がある CYP3A4/P 糖蛋白誘導剤のリファンピシンや CYP3A4 誘導剤のフェニトイン・カルバマゼピン・フェノバルビタール・セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 含有食品の併用は注意を要する。

#### 4. 新しい経口抗凝固薬の臨床的意義と課題

新しい経口抗凝固薬の導入は、血栓症治療薬に新しい選択肢が増えることを意味しており、表 3 に示すように、ワルファリンと比較していくつかの利点がある<sup>9)</sup>。この経口抗凝固薬が、「モニタリングの必要がなく固定用量で投与できる」ことは医師にとって使いやすく、これまで他薬剤との相互作用や食事制限が障害となり、ワルファリンを投与できなかった患者にも抗凝固療法が可能になる。特に心房細動性の血栓症予防のために生涯を通して抗凝固療法が必要な患者にとっては、服用における制限が少ない抗凝固薬は QOL の改善や服薬コンプライアンスの向上につながり、結果的には継続的な抗凝固療法を可能にすると期待される。

新しい経口抗凝固薬で特記すべきことは、従来の経口抗凝固薬のワルファリンと比較して、脳における出血副作用が有意に低いことである。この理由は、ワルファリンは血液凝固の開始に必要な Gla 含有蛋白の VII 因子の産生を阻害するため脳を含む全身の出血を助長する可能性があるのに対して、トロンビン阻害薬や Xa 因子阻害薬は VII 因子を阻害しないため、特に組織因子が多く存在する脳における凝固開始機序には影響を及ぼさ

表3 ワルファリンと比較した新しい経口抗凝固薬の特徴と臨床的意義

特徴	臨床的意義
効果発現が早い	ブリッジングが不要
抗凝固作用が予知的	日常的なモニタリングが不要
特異的な凝固因子を標的にする	標的酵素以外の有害事象のリスクが低い
食品との相互作用の可能性が低い	食事制限がない
薬剤との相互作用の可能性が低い	併用薬の制限が少ない

ないと考えられている。

しかし、抗凝固薬である以上、投与しない場合と比較して脳以外での出血リスクが増大することは間違いがない。新規の抗凝固薬といえども、「いかに出血性副作用を未然に防ぐか」、「大出血が起こった時にどのように対処するか」、という抗凝固薬の普遍的な課題は残っている。とりわけ心房細動に起因する脳卒中予防は「予防医療」であり、治療効果が分かりにくい割に出血性副作用は分かりやすく、患者や医師はベネフィット（血栓症の予防）／出血リスクのバランスを認識しにくい。従って、新しい抗凝固薬が適正に用いられるためには、脳卒中発症リスクと出血リスクの正しい評価と、出血リスクを最小限に抑える工夫が一層重要になるであろう。

これまでの臨床試験の結果から、新しい経口抗凝固薬はいずれも高齢者（75 歳以上）、腎機能低下症例（クレアチンクリアランス 50mL/min 未満）、低体重症例（50kg 以下）、抗血小板薬服用者において出血副作用のリスクが増加することが判っている。こうした患者には慎重な用量設定を行うとともに、きめ細かな経過観察が必要であり、医師だけでなく服薬指導を行う薬剤師の役割はますます重要になってくる。

#### おわりに

新しい経口抗凝固薬が次々と導入されるようになり、ワルファリンを含めた薬剤の使い分けが新しい問題になってきた。薬剤の選択にあたっては、臨床のエビデンスや薬物動態などの薬物プロフィールは勿論重要であるが、患者の立場に立てば、コンプライアンス、出血以外の副作用、薬剤費も薬剤選択にあたって考慮されるべき点である。これまでは、「どの患者に抗凝固療法を行うか」という選択に迫られたが、これからは、「どの抗凝固薬を使用するか」というよりきめ細かい治療薬の選択の時代を迎えることになるであろう。

#### 参考文献

1. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? J Thromb Haemost 5 (Suppl. 1): 60-64, 2007.

- 2 . Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov.* 10: 61-75, 2011.
- 3 . 松下 正：DIC- 診断治療の最前線 . アンチトロンビン濃縮製剤とヘパリン・ヘパリン類似物質 . 医学のあゆみ 238 : 121-125, 2011.
- 4 . Fujii Y, Takahashi M, Morita H, et al. Characteristics of gastrointestinal absorption of DX-9065a, a new synthetic anticoagulant. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 22: 26-32, 2007.
- 5 . Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 361: 1139-1151, 2009.
- 6 . Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 365: 883-891, 2011.
- 7 . 鈴木宏治：トロンボモジュリン製剤：リコモジュリン . 日本血栓止血学会誌 20: 9-11. 2009.
- 8 . Eriksson BI, Quinlan DJ. Oral Anticoagulants in Development. *Drugs* 66: 1411-1429, 2006.
- 9 . Eikelboom JW, Weitz JI. Update on Antithrombotic Therapy-New Anticoagulants. *Circulation.* 121: 1523-1532, 2010.

# Advances of antithrombotic agents -new oral anticoagulants-

Koji SUZUKI

Faculty of Pharmaceutical Sciences  
Suzuka University of Medical Science

**Key words:** Thrombosis, New oral anticoagulants, Direct anti-thrombin drug, Direct anti-factor Xa drug, Anti-DIC drug

---

## Abstract

New oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) and postoperative deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PE) have been available. Among them, the reversible direct thrombin inhibitor (dabigatran etexilate) and the factor Xa antagonists (rivaroxaban, apixaban and edoxaban) become available in Japan. These drugs are considered by some as a superior alternative to vitamin K antagonist warfarin, and the lack of necessity for regular monitoring is advertised as a major advantage. A prodrug dabigatran etexilate is activated by esterase in the body fluid and inhibit thrombin-mediated fibrin formation and platelet PAR-1 activation which decrease thrombus formation. The in vitro studies suggest that dabigatran also inhibits thrombin-(PAR-1)-mediated endothelial inflammation, tumor growth progression/metastasis and lung fibrosis. On the other hand, anti-factor Xa drugs, rivaroxaban, apixaban and edoxaban, inhibit both free factor Xa and factor Xa bound in the prothrombinase complex. Inhibition of factor Xa interrupts the intrinsic and extrinsic pathway of the blood coagulation cascade, inhibiting thrombin formation and development of thrombi, but they have no effects on platelets. Several clinical studies of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban against NVAF and/or postoperative DVT and PE demonstrated that they all have higher effects for prevention of NVAF and/or postoperative DVT and PE with lower side effects of bleeding, compared with the anti-thrombotic effects and bleeding side effects of warfarin and low molecular weight heparin.

## 略 歴

**鈴木 宏治** (医博・薬博) 鈴鹿医療科学大学薬学部薬学科 教授  
社会連携研究センター長

## 職 歴：

昭和49年 大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了  
平成元年 徳島大学酵素科学研究センター教授  
3年 三重大学医学部教授  
21年 三重大学理事・副学長  
23年 現職

## 主な受賞歴：

平成17年 国際血栓止血学会賞 (Recognition Investigator Award)  
20年 ベルツ賞1等賞  
22年 文部科学大臣表彰 科学技術賞  
23年 国際血栓止血学会賞 (Distinguished Career Award)  
科学技術振興機構 井上春成賞

## 学会活動：

日本血栓止血学会 (理事)、国際血栓止血学会 (2000-2006 理事) など

## 主な研究内容：

- (1) 先天性および後天性血栓性素因の分子病態研究
- (2) プロテインCインヒビター (PCI) の発見とその病態生理的機能の解明
- (3) トロンボモジュリン (TM) の遺伝子単離とDIC治療薬 (遺伝子組換えTM) の創製