

2012 年薬物治療塾 D コース 第 2 回勉強会の要旨

開催日時：2012 年 12 月 24 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：リバーロキサバン

参考資料：J-ROCKET AF(*Circ J* 2012;76:2104-2111)、リバーロキサバン審議結果報告書 (H.23.12.9)

目的：参考資料をもとにリバーロキサバンの問題点を抽出し、本薬剤の採用の有無について議論を行う

I. リバーロキサバンの有効性の評価

有効性についての疑義点：

<投与量の設定について>

日本人に対するリバーロキサバンの 15 mg 1 日 1 回の投与量は適切か。

<投与対象について>

J-ROCKET AF 試験の対象患者は CHAD S₂ スコアが 2 点以上の患者であり、2 点未満の患者に対するリバーロキサバンの適用は可能か。

製造販売元の解答：

<投与量の設定について>

国内、国外第Ⅱ相試験から得られた結果から PPK モデルを用いてシミュレーションした結果、日本人集団と欧米人を主とした集団における本薬の薬物動態を比較すると、日本人の NVAF 患者の曝露量は欧米人と比較して 20% 高くなり、非日本人 NVAF 患者に 20 mg 1 日 1 回を投与した場合と同程度の曝露量は 15mg 1 日 1 回投与にて得られるものと推定された。推定された曝露量の差の臨床的な影響は明らかではなかったが、ワルファリンの目標 PT-INR が 70 歳以上では国外に比べて国内では低く設定されているという、安全性をより配慮した国内医療実態を考慮し、国内第Ⅲ層試験における本薬の通常用量を 15 mg 1 日 1 回とした。(審議結果報告書(P80)より一部抜粋)

<投与対象について>

国内外第Ⅲ相試験では、抗凝固療法の明確な適応とされる CHAD S₂ スコア 2 点以上の患者を対象とした。その結果、国外第Ⅲ相試験では有効性主要評価項目において、国内第Ⅲ相試験では安全性主要評価項目においてワルファリン群に対する非劣性が示された。国内外第Ⅲ相試験について、CHAD S₂ スコア別の部分集団解析を行い、リスクレベルに関わらず、本薬の有効性及びワルファリンと遜色ない安全性が示されたと考える。従って、国内外第Ⅲ相試験で検討された抗凝固療法 of 明確な適用となる対象患者の他、国内ガイドラインにおいてワルファリンの適用を考慮可能とされるリスクレベルの患者も本薬の適用を考慮すべき対象と考える。(審議結果報告書(P78)より一部抜粋)

機構 (PMDA) の見解：

<投与量の設定について>

国内第Ⅲ相試験において設定された通常用量 15 mg 1 日 1 回及び中等度腎機能障害患者に対する 10 mg 1 日 1 回について、明らかな用量反応関係が認められていない国内第Ⅱ相

薬物治療塾 D コース

試験のみでは用量設定根拠としては十分とはいえないものの、本薬の作用と投与目的、及び本薬の複数の対象疾患の特徴をふまえた国外での用量設定方法の考え方は理解でき、国内臨床試験の成績に加えて、上述の国外での本薬の用法・用量の設定、対象疾患における抗凝固療法の実態、及び国内外の薬物動態に関する考察から日本人での用法・用量を選択した上で国内第Ⅲ相試験を実施したこと、及びその設定用法・用量には一定の妥当性があると考えられる。(審議結果報告書(P80)より一部抜粋)

<投与対象について>

NVAF に対する抗凝固療法は CHADS₂ スコアのみならず、CHADS₂ スコアには含まれていない他の塞栓症のリスク要因や出血等の有害事象の発現リスクも考慮して患者ごとに総合的に判断すべきである。本薬の投与対象については、本邦においてワーファリン療法が推奨あるいは考慮可能とされている NVAF 患者であれば、CHADS₂ スコアについて国内第Ⅲ相試験の対象となっていないとの理由のみで CHADS₂ スコア 2 点未満の患者を本薬の投与対象に含めない規定とすることは望ましくないと考えられる。(審議結果報告書(P78)より一部抜粋)

今回の勉強会での意見：

<投与量について>

- 日本人の投与量である 15 mg 1 日 1 回の根拠は臨床試験から示されたものではなく、PPK モデルを用いたシミュレーションから算出したものであり根拠が不明確と考えられる。日本人の PT-I NR 治療域が海外に比べて低いことも考慮し、治療量を調節してしまう事に問題はなかったのか。

<投与対象について>

- J-ROCKET AF で対象となった患者は CHADS₂ スコアが平均約 3 点の患者であり、高リスク群であった。また、RE-LY 試験においてダビガトランが CHADS₂ スコア 1 点以上の患者に対するワーファリンとの非劣性が報告されており、リバーロキサバンが CHADS₂ スコア 2 点未満の患者に対する選択肢となる可能性は低いのではないかと。
- J-ROCKET AF 試験の限界として、長期成績が不足している、有効性に対する評価が不十分、出血の指標となる因子が明確になっていない、医療経済的に評価が行われていないなどがある。このことから、現時点では特定の患者を除き、リバーロキサバンがワーファリンに代わって NVAF の血栓塞栓症の第一選択にはなる可能性が低いのではないかと。

<有効性について>

- J-ROCKET AF はリバーロキサバンを日本人の治療域でコントロールしたワーファリンとの比較した試験である。検出率が劣るため、ROCKET AF と比較してリバーロキサバンの治療効果が十分評価されていない可能性があるのではないかと。また、絶対的評価ではなくワーファリンとの相対的評価であることもリバーロキサバンの有効性の評価時には考慮する必要がある。

<安全性について>

- 臨床試験におけるワーファリンの出血イベント数は低いものとはいえ、リバーロキサバンがその出血イベントと非劣性だからといって必ずしも安全に使用できるとは

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

言えないのではないか。

リバーロキサバンの採用の有無について

- J-ROCKET AF でリバーロキサバンはワーファリンと比較して安全性、効果について同等もしくはそれより優れた傾向を示している。また、1日1回の服用で食事の影響を受けず、定期的なモニタリングの必要もないことから本薬剤は有効な薬剤と考えられる→**採用**
- 薬剤費が高いこと、出血時の拮抗薬が無いこと、効果モニタリングの指標がないことからワーファリンを超える有効性を認めるのは難しい→**非採用**
- 腎機能によって薬剤の投与量の調節が必要であるが、腎機能モニタリングが適切に行われずに使用され、副作用の出現リスクが高まる危険性がある→**非採用**
- J-ROCKET AF で CHADS2 スコア 1 点未満の患者が組み込まれていないことから、従来から使用されているワーファリン、RE-LY 試験において CHADS 2 スコア 1 点未満の患者が組み込まれているダビガトランに加えて自施設でリバーロキサバンを採用する意義は少ないのではないかと→**非採用**

II. リバーロキサバンの PK 特徴づけ

PK パラメータ (審議結果報告書(H.23.12.9) p.35、38 より引用)

F	Ae(%)	fuB	CLtot(L/hr)	Vd(L)	B/P
1	44.6 (CL _R /CL _{tot})	0.05	11.24 (CL _R =5.01)	49.82	0.71

B/P よりパラメータを全血中へ変換：

$$Vd' = 49.82(L)/0.71 \doteq 70L > 50L$$

$$EH = (187.3(mL/min) \times 0.554) / 0.71 / 1600(mL/min) \doteq 0.09 < 0.3 \quad (\text{capacity limited})$$

$$ER = (187.3(mL/min) \times 0.446) / 0.71 / 1200(mL/min) \doteq 0.1 < 0.3 \quad (\text{capacity limited})$$

$$fuB \doteq 0.05 < 0.2 \quad \text{binding sensitive}$$

全血中の各パラメータの決定因子：

$$Vd' = (fuB/fuT)V_T$$

$$Vd' = V_T / fuT$$

$$CL_{tot}' = fuB(CL_{intH} + CL_{intR})$$

$$CL_{tot}' = CL_{intH} + CL_{intR}$$

$$CL_{po} = fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$$

$$CL_{pof} = (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$$

$$AUC_{po} = D \cdot Fa / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$$

$$AUC_{pof} = D \cdot Fa / (CL_{intH} + CL_{intR})$$

$$kel = (CL_{intH} + CL_{intR}) \cdot fuT / V_T$$

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

$$kel = 187.3(\text{mL}/\text{min}) / 49.82(\text{L}) = 0.23$$

$$T_{1/2} = 0.693 / kel = 3.07\text{hr}$$

$$\text{投与間隔 } \tau = 24(\text{h})$$

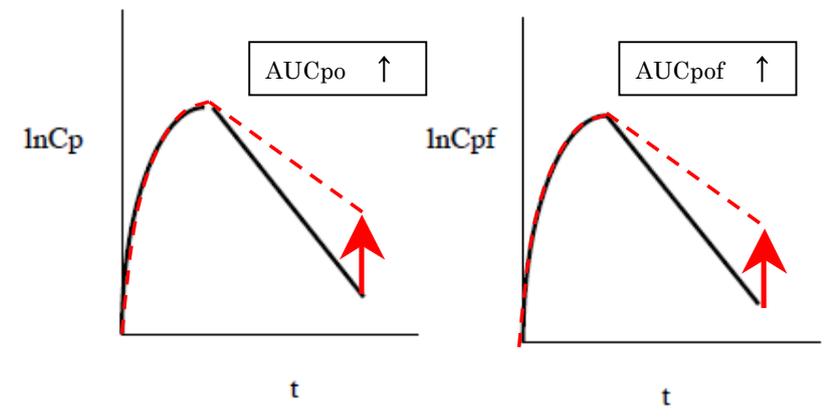
$$\tau = n \cdot T_{1/2} \text{ より } n = 7.8$$

蓄積係数 $1 / (1 - (1/2)^n) \approx 1$ より経口繰り返し投与時の血中濃度動態は単回経口投与時とほぼ同じ

肝機能、腎機能低下に伴う各パラメータの変化

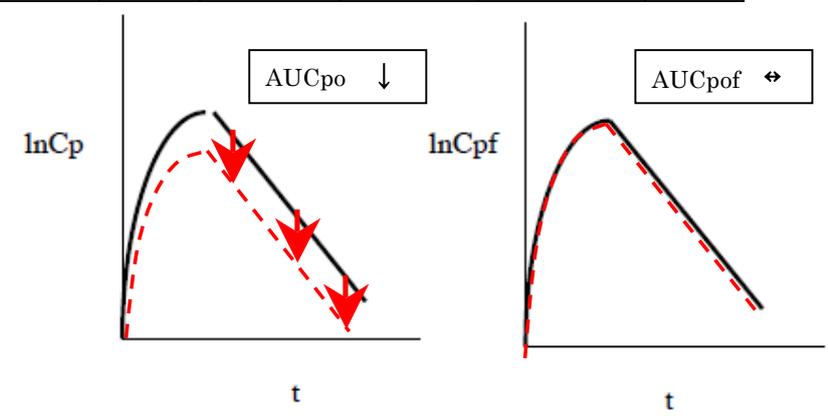
① CL_{intH} or CL_{intR} の低下

	Vd'	CL _{tot}	CL _{po'}	AUC _{po'}	kel
C _p	↔	↓	↓	↑	↓
C _{pf}	↔	↓	↓	↑	↓



② fuB の上昇

	Vd'	CL _{tot}	CL _{po'}	AUC _{po'}	kel
C _p	↑	↑	↑	↓	↔
C _{pf}	↔	↔	↔	↔	↔

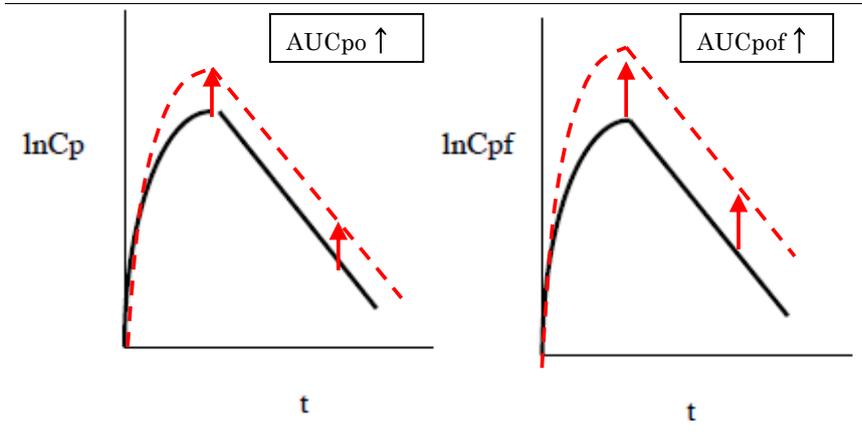


③ CL_{intR} の低下と fuT の上昇が互いに変化を相殺する場合で、血漿アルブミン濃度の低下時 ($fuB \uparrow$) (fuB の増加率が fuT の増加率より小とする ; CL_{intR} の低下率より fuB の増加率が小 ; 見かけ上血中総薬物濃度 AUC が健常時より高いことから)

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

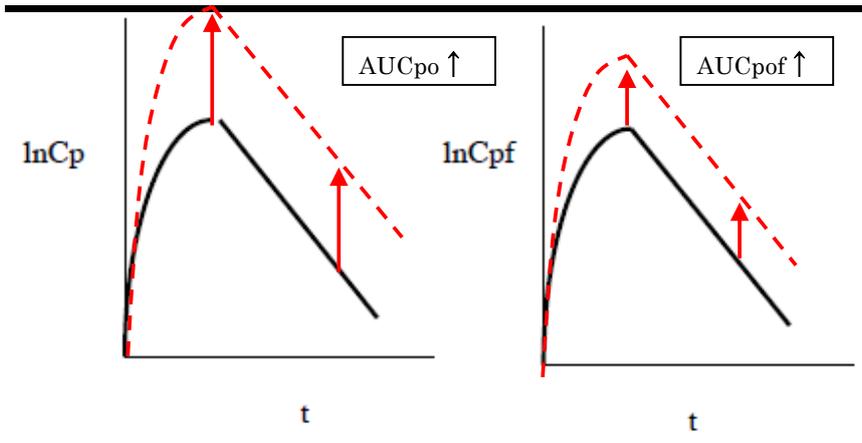
	Vd'	CLtot	CLpo'	AUCpo'	kel
Cp	↓	↓	↓	↑	↔
Cpf	↓	↓	↓	↑	↔



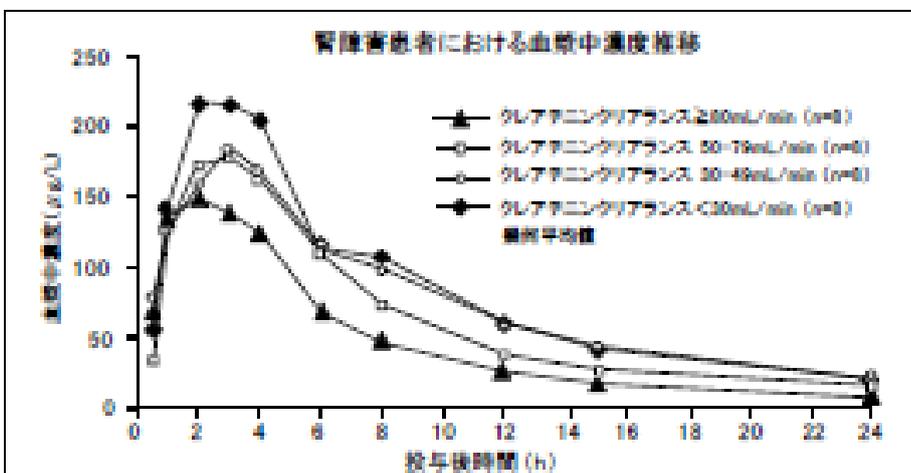
総濃度は増加しているが、増加率は遊離形濃度の増加率より小さい。

④CLintR の低下と fuT の上昇が互いに変化を相殺する場合で、血漿 α 酸性糖蛋白濃度の増加時 (fuB ↓)

	Vd'	CLtot	CLpo'	AUCpo'	kel
Cp	↓	↓	↓	↑	↔
Cpf	↓	↓	↓	↑	↔



総濃度の増加率ほど、遊離形濃度の増加率は大きくない



詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

<実データと動態パラメータの解離について>

- ・ 審議結果報告書で報告されている腎機能低下患者における PK データにおいて AUC の上昇を認めるが、半減期の延長が必ずしも認められていない。
- ・ リバーロキサバンは蛋白結合依存性の薬物であるが、結合している蛋白の種類が不明である。アルブミン、 α 酸性糖蛋白の蛋白比結合率について試験はしているが、濃度の問題もあり正確に判断できない。サリチル酸添加時の試験よりアルブミンが関与している可能性が挙げられる。
- ・ 腎機能低下時は血漿アルブミンが低下 ($fuB \uparrow$)、血漿 α 酸性糖蛋白は増加 ($fuB \downarrow$) する可能性がある。
- ・ 腎障害患者への投与で半減期の延長を認めない考察として、腎機能低時に Cl_{intR} の低下と共に、 fuT の上昇 (組織中薬物結合率低下のため) が同時に起こり半減期の変化を相殺するような変化が起こっている可能性があげられた。
- ・ Cl_{intR} の低下と fuT の上昇が互いの変化を相殺し、かつアルブミンと α 酸性糖蛋白が変化する時を想定する (図: 肝機能、腎機能低下に伴う各パラメータの変化③④)。総濃度の AUC は、 α 酸性糖蛋白質が上昇する時は大きくなる。遊離濃度の AUC は総濃度ほどではないが上昇する。そのため腎機能低下時はいずれも効果副作用がやや強く発現する可能性がある。
- ・ 一方、アルブミンが結合蛋白の場合には、腎機能低下時は血中総濃度の変化率で想定されるより効果副作用はやや高めに発現する可能性がある。
- ・ またインタビューホーム (図: 腎障害患者における血漿中濃度推移) を確認すると、AUC はクレアチニンクリアランスが低下する度 (軽度~重度の範囲で) に上昇し、健康被検者と比べ 1.4~1.6 倍となる。腎外クリアランスを一定として、 Cl_{intR} の値から CL_{tot} を推定し、その値の変化率と、AUC の値の変化率との対応性を見ると、AUC の増加率がより高くなっている。このことから、 Cl_{intR} 低下時は、 α 酸性糖蛋白質の方が関与する可能性がある。そのため、遊離形薬物濃度の増加率は総濃度の増加率より高くないと推定される。そのため、腎障害時に第 Xa 因子活性阻害率、プロトロンビン時間の上昇率が総薬物濃度の増加率より高くなっているのは、腎障害時には凝固系がより阻害されている可能性が示唆される。
- ・ 一方、Br J Clin Pharmacol, 70, 703-712 (2010) の報告では、腎障害時にも fuB は変化していない。 Cl_{intR} の低下と共に、 fuT の上昇 (組織中薬物結合率低下のため) が同時に起こっていることは推定出来るが、更に fuB の関与の件は一貫した研究論文がなく、つぎはぎのデータからは重要な点の詰めがもう一つできない状況である。

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

Ⅲ. 臨床研究論文の批判的吟味

対象論文：Ribaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation

Circ J 2012;76:2104-2111

基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

研究者（論文著者）は以下のことをしているか：

評価項目	評価	評価理由と疑義点
1. 研究目的を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> Editorial の最終段落を参照 結果には安全性の他に有効性について述べられているが、目的にその記載がないとの意見あり
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）及びその測定法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> Methods の Safety Outcomes と Efficacy Endpoints を参照 主要評価項目は安全性と有効性両方の primary endpoint ではなく、安全性の Primary endpoint が主要評価項目であり、その他は副次評価項目ではないかとの意見あり
3. 研究対象集団、及び、その結果がどのような人たちに一般化できるかについて述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	臨床試験の参加者が一般の Af 患者群にどのように一般化できるか記載がないため
4. 臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べている（最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定している）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Methods の Statistical Analysis Safety を参照
5. 治療やプロトコールについて十分説明している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> Methods の Study Design、Treatment、Procedures、Adjudication を参照 ワーファリンの調整方法、両方の決定についての情報が不足しているとの意見あり（No 意見）
6. 組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> Methods の Study Participants を参照 Supplementary File(Sup. file) Methods の、Inclusion、Exclusion Criteria を参照
7. プラセボの方法等について述べている（そうした説明が必要だと思われる場合）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Methods の Study Treatment を参照
8. 研究基金と、基金提供者との関係について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Sources of Funding を参照
方法		
9. データの収集及び測定方法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Sup. file の Table S1 を参照
10. 比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Methods の Statistical Analysis を参照
11. α 値を特定している：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Sup. file の Statistical Analysis を参照
12. 各比較で用いられる統計を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> Methods の Statistical Analysis を参照 有効性の統計については記述がないとの意見あり（No 意見）
13. 治療は最後まで終了したがフォローアップされなかった患者について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> Sup. file の Fig S1 に脱落群の理由の記載がない 結果に影響する範囲内の情報については記載があるとの意見あり(Yes 意見)
14. 統計的検出率（power）について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Sup. file の Statistical Analysis を参照
結果		
15. 研究結果を、最初に主要評価項目、次	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure 1、3 を参照

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

に副次的評価項目のように紹介している		
16. 主要評価項目「全て」について、絶対的(望ましいなら相対的)変化や差異などとして結果を報告している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig1、3の結果に絶対値が記述されていない
17. 信頼区間の上限値と下限値を報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure1、Table3を参照
18. 解析で得られるP値全てを報告している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure1、Table3に記載が無いものがある
19. 平均値(中央値)を報告する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1を参照
20. 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(ドロップアウト、脱落者)について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> Sup. file1のFigureS1参照。脱落の理由の記述は無いが、結果に影響を与えない程度の脱落数のため問題ないと判断 ドロップアウトの理由の記述が無く、結果に影響するような重大な副作用が隠れている可能性があるため、情報が不足しているとの意見(Noの意見)
21. 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2を参照
ディスカッション/結論		
22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	統計的に非劣性の結果が臨床的にどの程度影響があるのか議論されていない。年1%の出血リスク差の臨床的についての議論などが必要と考えられる
23. 結果の一般化についてディスカッションしている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> 一般化についてのディスカッションに該当する記載がないため 日本人特有の治療範囲でワーファリンとリバーロキサバンを比較している点から日本人に一般化できるとの意見(Yes意見) 日本人に特化したリバーロキサバンの用量(15mg/day)で臨床試験を行っており、日本人へ一般化できる(Yes意見)
24. 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	症例数が少なく、有効性を評価するためには検出力が足りないことが記載されている
25. 研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> 有効性についてROCKET AFの結果を引用して結論を述べている 臨床試験の結果のみから考察されているとの意見あり(Yes意見)

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

(カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部医薬品評価授業資料 2008年版)

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず