

Web 資料と図表 (本文に出てくる順に配置)

Web 資料 1：日本循環器病学会が主張する心房細動における抗血栓療法

本文引用文献 4.合同研究班.心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013 年改訂版)

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf より引用

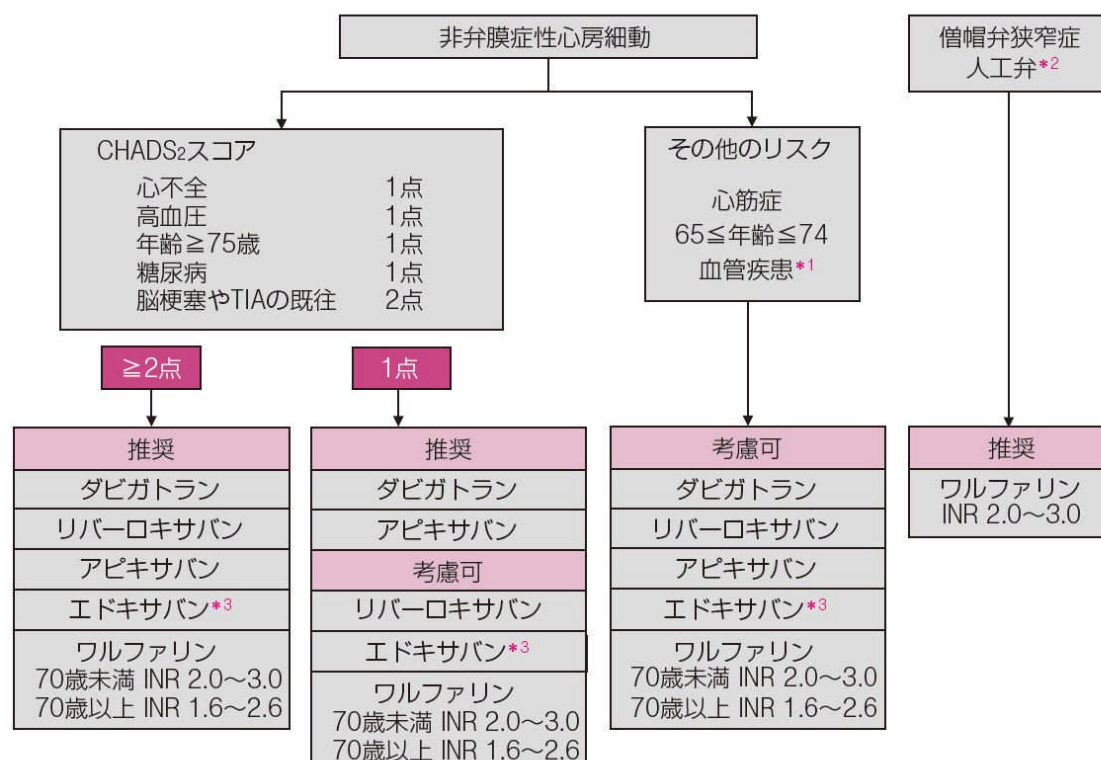


図7 心房細動における抗血栓療法

同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。

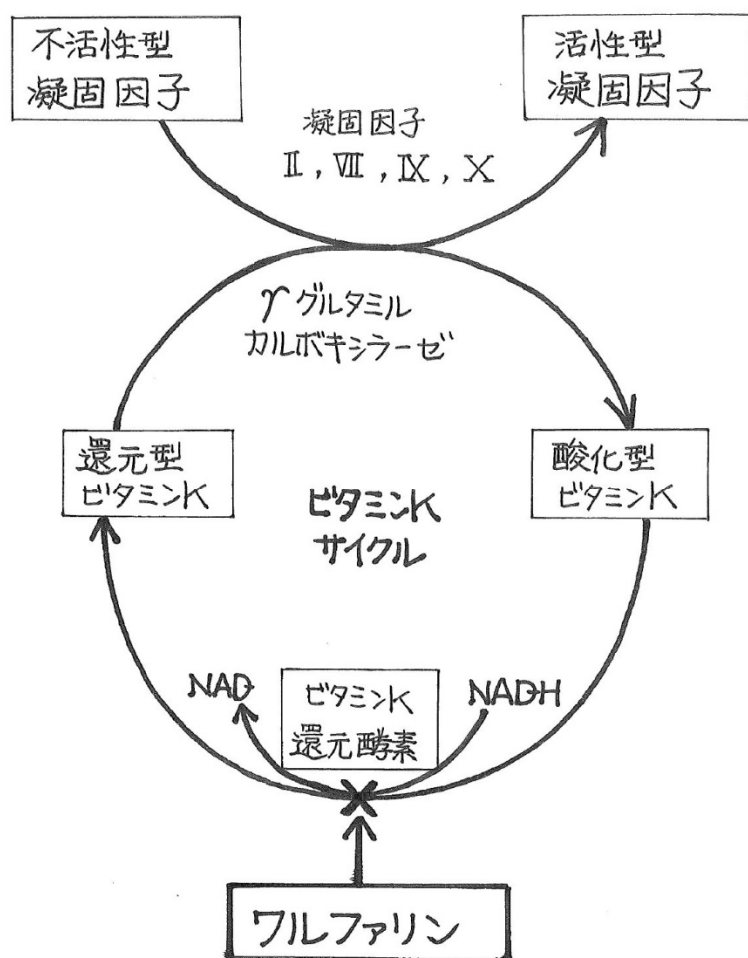
*1：血管疾患とは心筋梗塞の既往，大動脈プラーク，および末梢動脈疾患などをさす。

*2：人工弁は機械弁，生体弁をともに含む。

*3：2013 年 12 月の時点では保険適応未承認。

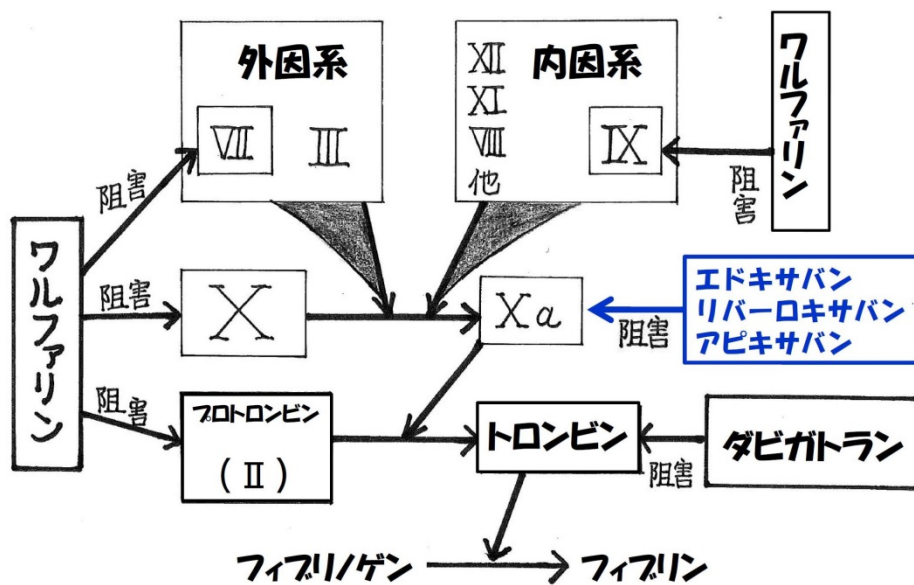
下線は編集部が付けた。

Web 資料 2 : ワルファリンの薬理作用 (本文文献 5 を簡略化・改変)



説明は本文参照

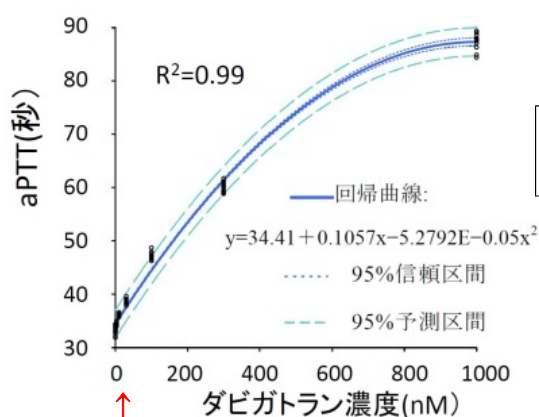
Web 資料 3 : ワルファリンとダビガトランの作用点の違い



説明は本文参照

図1：ダビガトラン濃度と各種凝固検査値の相関

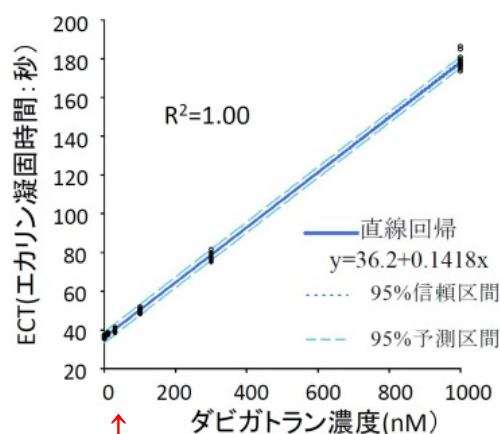
a. 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)



[1a：申請資料概要より]

ダビガトランの至適血中濃度は50ng/mL(32nM)とされている【本文文献 6】。

b. エカリン凝固時間 (ECT)

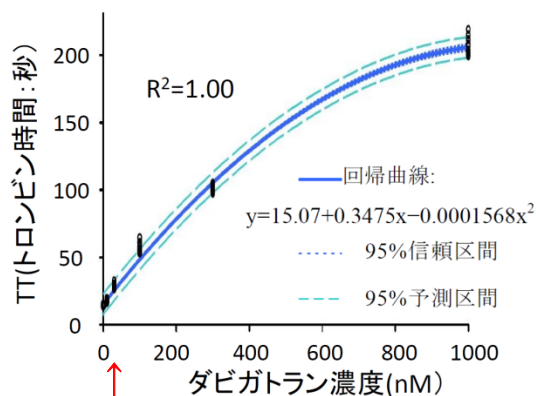


[1a：申請資料概要より]

ダビガトランの至適血中濃度は50ng/mL(32nM)とされている【本文文献 6】。

Web 資料4：ダビガトラン濃度と各種凝固検査値の相関

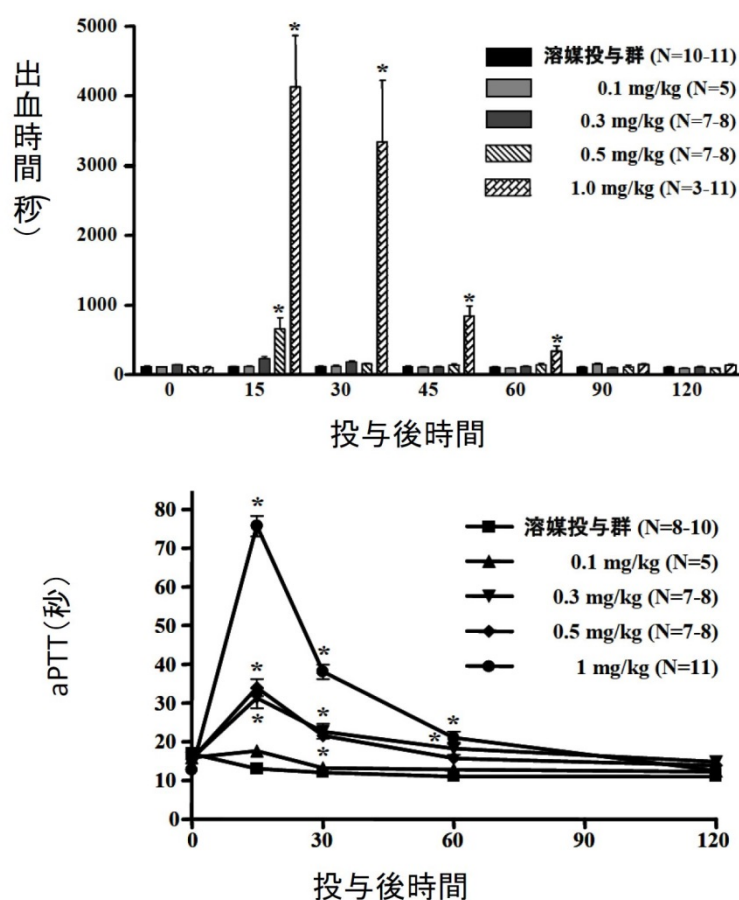
c. トロンビン時間 (TT)



[1a：申請資料概要より]

ダビガトランの至適血中濃度は50ng/mL(32nM)とされている【本文文献 6】。

図2：ダビガトラン投与後時間と aPTT、出血時間

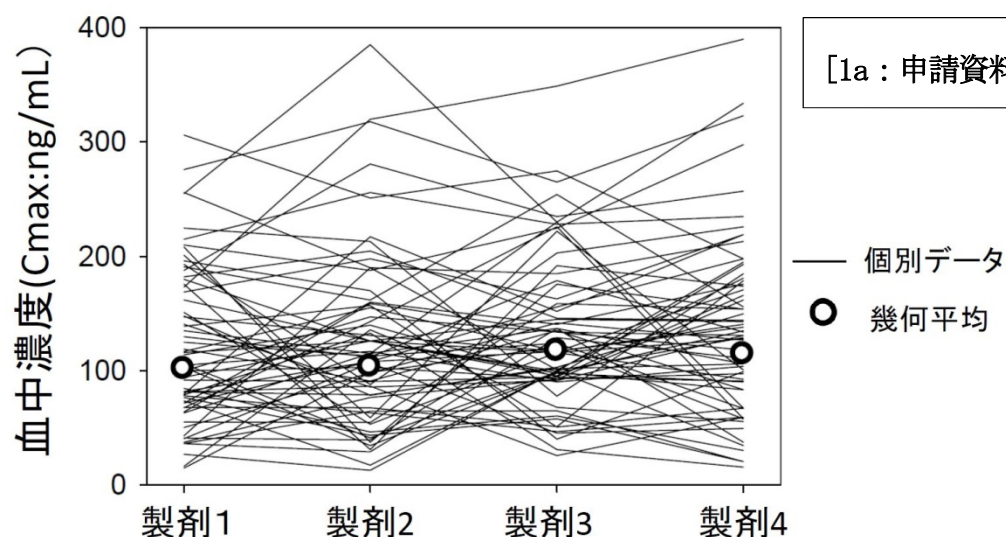


ダビガトランをラットに静脈注射し、最高血中濃度に達する時間において、最も aPTT が延長し、aPTT の延長に比例して出血時間が延長している。

下図で、aPTT は、対照群やダビガトラン使用前の 20 秒未満に比し、30 秒以上になった 0.3mg/kg 以上群において、上の図では、出血時間の延長が認められる。70 秒を超えた 1mg/kg 群では出血時間の延長が極めて大きい。また、1mg/kg においては、aPTT が 20 秒台になった 60 分後においてもなお、出血時間の延長が認められる。これは、aPTT の延長よりも実際の出血への影響は遅れることを意味していよう。

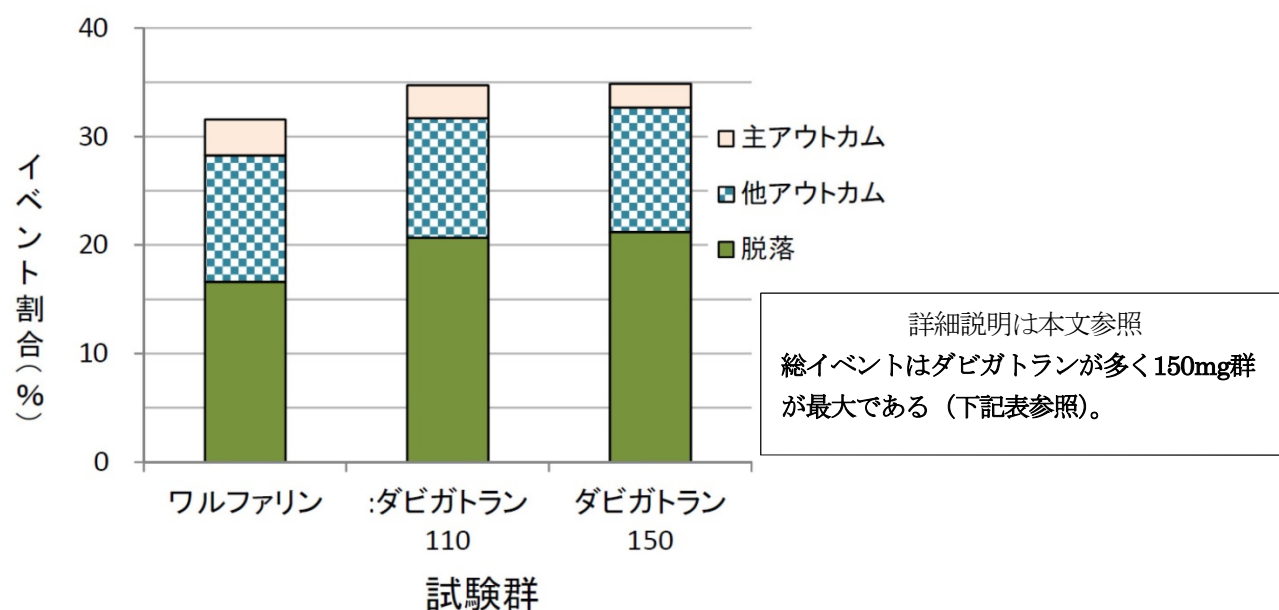
[1a：申請資料概要より]

図3：ダビガトラン製剤別血中濃度(Cmax)の個人差



旧製剤（製剤 1、2）と新製剤（製剤 3、4）を比較した個人別データと幾何平均。グラフから読み取ると、最大値と最小値で、約 30 倍の差がある。400 倍の違いも報告されている[本文文献 6]。

図4：RE-LY試験における脱落を加えた総イベントの割合



Web 資料 5a(表)

比較項目	ワルファリン (W)		ダビガトラン (D110mg)		ダビガトラン (D150mg)		D110mg vs W群		D150mg vs W群		D150 vs D110	
	N=6022		N=6015		N=6076		OR *a	P値	OR *a	P値	OR *a	P値
	n	%	n	%	n	%	(NNTB/H)*c	*b	(NNTB/H)*c	*b	(NNTB/H)*c	*b
脱落(1年)	614	10.2	872	14.5	942	15.5	1.49 (-23)	****	1.62 (-19)	****	1.08 (NC)	NS
脱落(2年)	1000	16.6	1245	20.7	1288	21.2	1.31 (-24)	****	1.35 (-22)	****	1.03 (NC)	NS
主アウトカム	199	3.3	182	3.0	134	2.2	0.91 (359)	NS	0.66 (91)	***	0.72 (122)	**
脳出血	45	0.7	14	0.2	12	0.2	0.31 (194)	****	0.26 (182)	****	0.85 (NC)	NS
総死亡	487	8.1	446	7.4	438	7.2	0.91 (NC)	NS	0.88 (NC)	NS	0.97 (NC)	NS
大出血	397	6.6	322	5.4	375	6.2	0.80 (81)	**	0.93 (NC)	NS	1.16 (NC)	NS
総合アウトカム	901	15.0	844	14.0	832	13.7	0.93 (NC)	NS	0.90 (79)	*	0.97 (NC)	NS
全入院	2458	40.8	2311	38.4	2430	40	0.90 (52)	*	0.97 (NC)	NS	0.94 (62)	*
脱落*d+総合	1901	31.6	2089	34.7	2120	34.9	1.15 (-32)	***	1.16 (-30)	***	1.01 (NC)	NS
脱落*d+全入院	3458	57.4	3556	59.1	3718	61.2	1.07 (NC)	NS	1.17 (-27)	****	1.12 (-37)	*
脱落*d+総死亡	1487	24.7	1691	28.1	1726	28.4	1.19 (-29)	****	1.21 (-27)	****	1.20 (-28)	****

*a : OR:オッズ比。

*b : p 値 **** : p<0.0001、 *** : p<0.001、 ** : p<0.01、 * : p<0.05、 NS : p>0.05

*c : NNTB/H : NNTB/NNTH の意味。正の値は NNTB、負の値は NNTH を意味する。

NNTB : number needed to treat for an additional beneficial outcome、

NNTH: number needed to treat for an additional harmful outcome。

NC:有意でないため計算せず。

*d : 総合アウトカム、全入院、総死亡と組み合わせた「脱落」は2年間における脱落を用いた。

注目1: 脱落はダビガトラン群がW群より1年目50~60%、2年目31~35%多い (p<0.0001)。

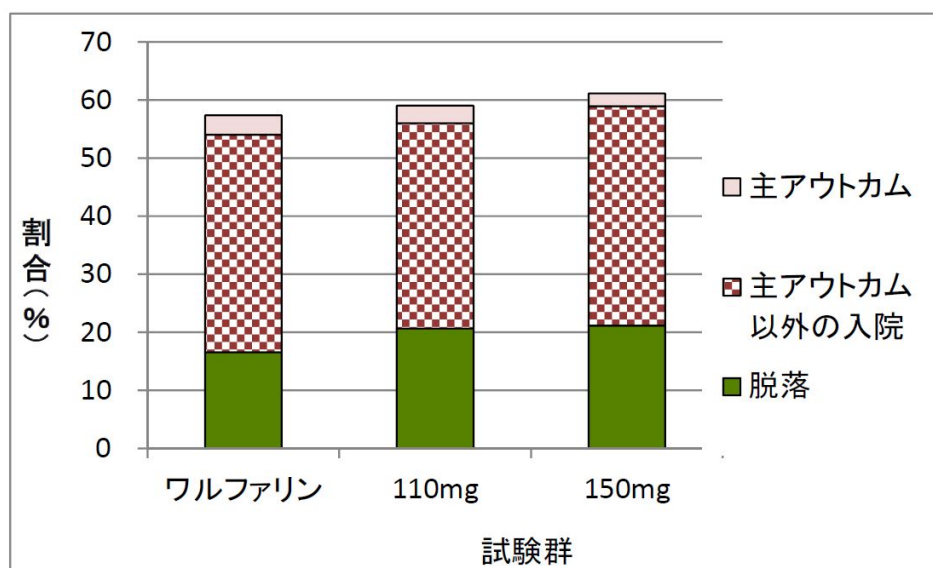
注目2: 脱落+総合アウトカムはダビガトラン群がW群より16%多い (p<0.0001) (図4参照)。

注目3: 脱落+全入院はダビガトラン150群がW群より17%多い (p<0.0001) (Web 5b 図参照)。

注目4: 総死亡率は単独で有意差なし。+脱落でダビガトラン群は両群ともW群より21%多い。

(Web5c 図参照)。

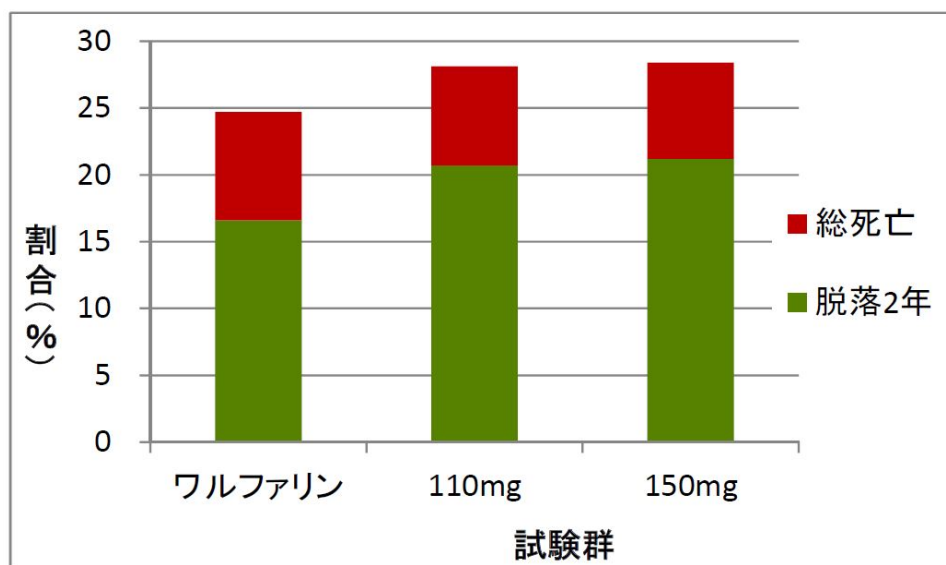
Web 資料 5b : 脱落+全入院イベントの比較



総死亡について、RE-LY 試験で総合的に意味のある重要なアウトカムは全入院である。そこで主アウトカムを含む全入院と脱落の組み合わせを比較した (主アウトカムが起きると通常は入院すると考えられ、全入院を主アウトカムとそれ以外の入院に分割して図示した)。

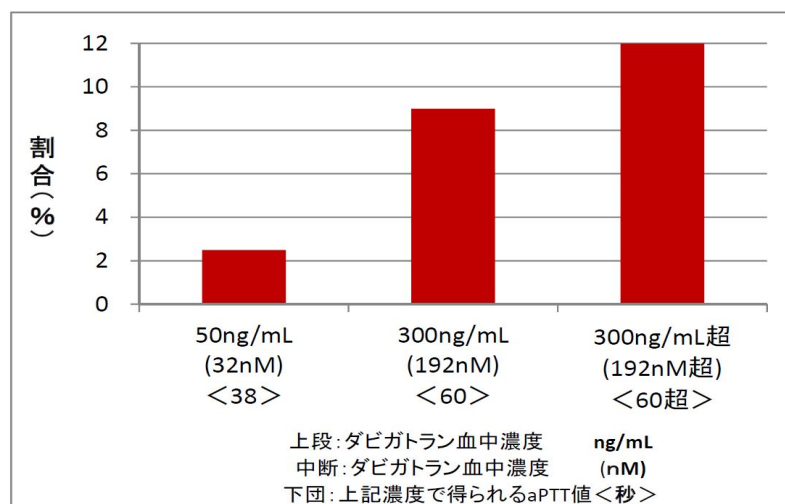
150mg 群 vs ワルファリン群 OR=1.17 (1.08, 1.26, $p<0.0001$, NNTH=27)。ダビガトラン群 vs ワルファリン群 OR=1.09 (1.01, 1.17, $p=0.02$, NNTH=37)。

Web 資料 5c : 脱落+総死亡の比較



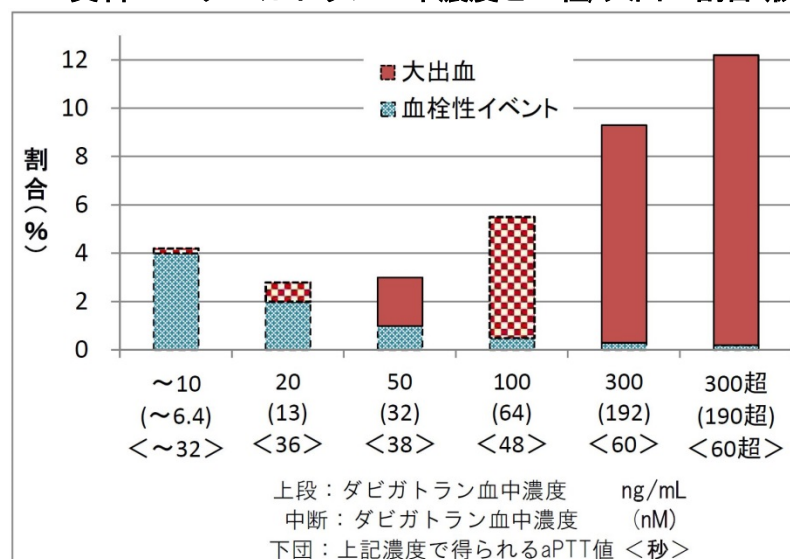
総死亡は、大きな差がない。しかし、脱落+死亡を総イベントとすると、ワルファリン群よりも、ダビガトラン群で総イベントが多かった。150mg 群 vs ワルファリン群の OR=1.21 (1.16, 1.31, $p<0.0001$, NNTH=27)、110mg 群 vs ワルファリン群の OR=1.19 (1.10, 1.29, $p<0.0001$, NNTH=29) であった。

Web 資料 6a ダビガトラン血中濃度と大出血割合（実測値）



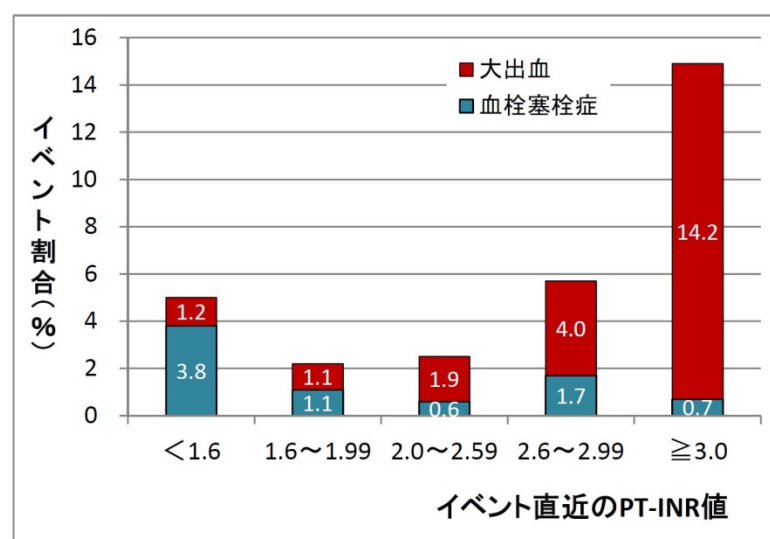
ダビガトラン血中濃度 50ng/mL (32nM, aPTT38 秒相当) では、大出血イベントは 2～3%とされている[本文文献 6]。そこで、グラフでは 2.5%と表示した。血栓性イベントや、入院割合、総死亡などは、これらの濃度においても不明である。またダビガトラン血中濃度が 50ng/mL 未満、50～300ng/mL の間の濃度においては、血栓症、大出血、入院、総死亡などにも不明である。

Web 資料 6c ダビガトラン血中濃度と血栓/大出血割合（仮想データの 1 例）



RE-LY 試験では、50ng/mL 未満や 50～300ng/mL の間の濃度における血栓症/大出血イベントや入院割合、総死亡などは不明である。しかし、文献 13 (J-RHYTHM Registry) の結果 (6d 参照) を参考に、あくまで仮定であるが、血栓症+大出血イベントの関係を示す。RE-LY 試験の再審査においては、このようなグラフを描くことができるように、データが開示されねばならない。データがないため仮想で描いた部分は、網目模様 (血栓症) あるいは、市松模様 (大出血) で示した。

Web 資料 6d: ワルファリン使用者のイベント直近 INR と血栓/大出血イベント割合 (全年齢)



J-RHYTHM Registry (本文文献 13) の全年齢データを用い当センターで再構成した。イベント直近の PT-INR データが 1.6～1.99 において総イベント割合は最も低く (2.2%)、次いで 2.0～2.59 (2.5%) である。2.6～2.99 においてすでに高く (5.7%)、3.0 以上では 14.9%と著しく高い。したがって現在のところ、ワルファリン使用時の至適 PT-INR 値は、1.6 から 2.3 程度まで、であろう。2.0～2.6 の上 3 分の 1 は 2.6～2.99 に近く、2.5 を超えると出血の危険が大きくなり得るからである。