

薬のチェック TIPNo61 (2015 年 9 月号) Web 資料

抗 HCV 剤 (L/S 配合剤ハーボニー)

表 1-2:LDV/SOF 配合剤の臨床試験成績 (SVR12 達成割合のまとめ) (p104 用)

国 試験 番号	ジェノ タイプ *a	慢肝 ／ 慢/硬 *b	使用 製剤 *c	期間 (週)	未/既 治療 *d	N *e	SVR12 *f	%	予測値*g		
									%	95%CI	
										下限	上限
日本 0113	1b *a	慢/硬	L/S	12	未	78	78	100	99.3	97.4	99.8
	1b *a	慢/硬	L/S+R	12	未	81	78	96.3	99.2	97.3	99.8
	1b *a	慢/硬	L/S	12	既	79	79	100	98.9	96.4	99.7
	1b *a	慢/硬	L/S+R	12	既	80	80	100	98.8	96.2	99.7
米国 0102	1a	慢/硬	L/S	12	未	144	139	96.5	96.9	94.3	98.3
	1a	慢/硬	L/S+R	12	未	217	211	97.2	96.7	94.3	98.1
	1b	慢/硬	L/S	12	未	66	66	100	98.4	96.2	99.3
	1b	慢/硬	L/S+R	12	未	68	67	99	98.3	96.1	99.3
	1ab	慢/硬	L/S	24	未	217	213	98.2			
	1ab	慢/硬	L/S+R	24	未	217	215	99.1			
米国 0108	1a	慢肝	L/S	8	未	171	159	93.0	93.0	89.1	95.5
	1a	慢肝	L/S+R	8	未	172	159	92.4	92.6	88.7	95.3
	1a	慢肝	L/S	12	未	172	163	94.8	94.9	90.7	97.2
	1b	慢肝	L/S	8	未	43	42	97.7	96.3	92.1	98.3
	1b	慢肝	L/S+R	8	未	44	42	95.5	96.1	91.7	98.2
	1b	慢肝	L/S	12	未	44	43	97.7	97.3	93.6	98.9
米国 0109	1a	慢/硬	L/S	12	既	86	82	95.3	95.5	91.2	97.7
	1a	慢/硬	L/S+R	12	既	88	84	95.5	95.2	90.9	97.6
	1a	慢/硬	L/S	24	既	85	84	98.8	99.0	96.0	99.8
	1a	慢/硬	L/S+R	24	既	88	87	98.9	99.0	95.8	99.7
	1b	慢/硬	L/S	12	既	23	20	87.0	97.7	94.1	99.1
	1b	慢/硬	L/S+R	12	既	23	23	100	97.5	93.8	99.0
	1b	慢/硬	L/S	24	既	24	24	100	99.5	97.6	99.9
	1b	慢/硬	L/S+R	24	既	23	23	100	99.5	97.5	99.9

*a : 日本では j ジェノタイプ 1b の割合が 96%であったので、全員 1b として扱った。

*b : 慢肝は、慢性肝炎のみ、慢/硬は慢性肝炎と代償性肝硬変合併例を含む。

*c : L/S はレジバスビル/ソホスブビル配合剤、L/S+R は、それにリバビリンを併用した場合。

*d : 未/既治療は、未治療例か治療歴があるかどうかの別。 *e : N:対象者数、

*f : SVR12 : 血中ウイルス検出限界未満が治療終了後 12 週間持続した例数。

*g : 予測値は、国、ジェノタイプ別など要因別に、ロジスティック回帰を当てはめた場合の予測値 (%) とその 95%信頼区間 (95%CI)。

ダビガトラン 訂正記事 (p114) 用

表： RE-LY 試験における主アウトカムと中断、中断理由

events	ワルファリン (Wa)			ダビガトラン110mg (D110)			ダビガトラン150mg (D150)			D110 vs Wa		D150 vs Wa	
	N=6022			N=6015			N=6076			OR	P	OR	P
	n	%	%/yr	n	%	%/yr	n	%	%/yr	*a	*b	*a	*b
(a) アウトカム事象													
主アウトカム *c	199	3.3	1.69	182	3.0	1.53	134	2.2	1.11	0.91	NS	0.66	***
脳出血	45	0.7	0.38	14	0.2	0.12	12	0.2	0.10	0.31	****	0.26	****
全死亡	487	8.1	4.13	446	7.4	3.75	438	7.2	3.64	0.91	NS	0.88	NS
大出血	397	6.6	3.36	322	5.4	2.71	375	6.2	3.11	0.80	**	0.93	NS
合計アウトカム *d	901	15.0	7.64	844	14.0	7.09	832	13.7	6.91	0.92	NS	0.91	*
主アウトカム+大出血	596	9.9	5.05	504	8.4	4.24	509	8.4	4.22	0.83	**	0.83	**
(b) 中断													
中断 (1 年)	608	10.2		862	14.5		935	15.5		1.49	****	1.62	****
中断 (2 年)	902	16.6		1161	20.7		1211	21.2		1.36	****	1.41	****
(c) 中断理由													
患者の判断	375	6.2		440	7.3		474	7.8		1.17	*	1.25	***
アウトカム事象発症	130	2.2		192	3.2		164	2.7		1.48	***	1.25	NS
重篤害反応	105	1.7		163	2.7		166	2.7		1.55	***	1.57	***
消化器系症状 *e	38	0.6		134	2.2		130	2.1		3.53	****	3.39	****
消化管出血	54	0.9		58	1.0		80	1.3		1.08	NS	1.47	*
その他	200	3.3		174	2.9		197	3.2		0.87	NS	0.98	NS

%/yr : %/年

*a : オッズ比

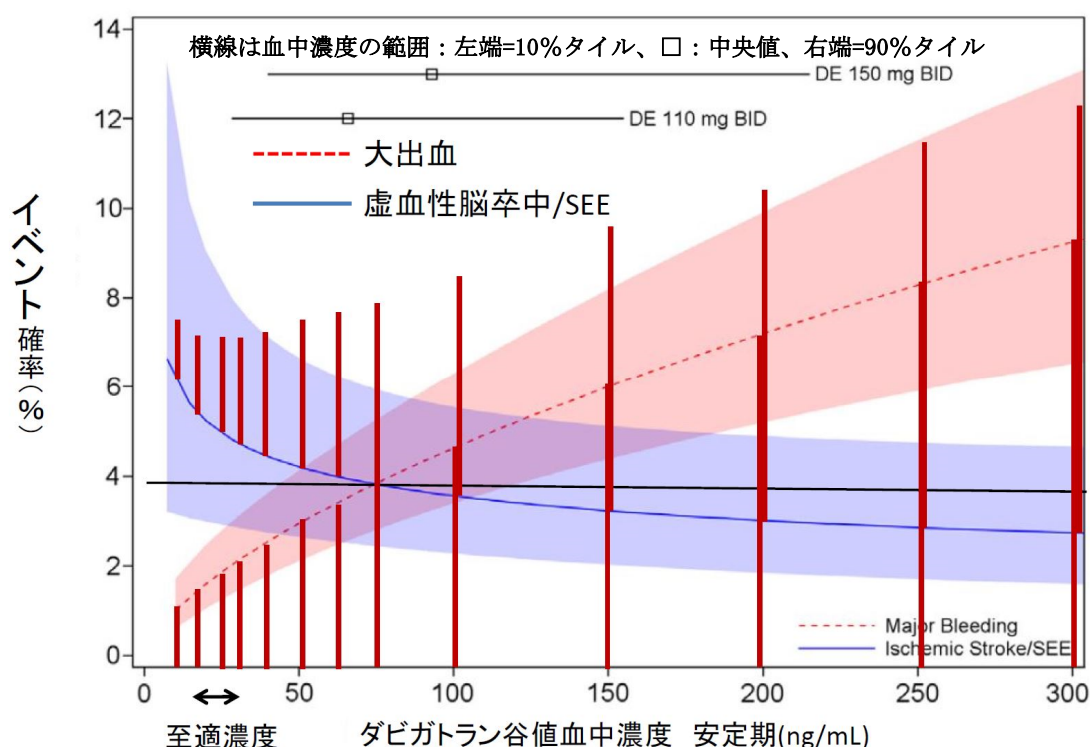
*b : p 値 **** : p<0.0001、 *** : p<0.001、 ** : p<0.01、 * : p<0.05、 NS : p>0.05

*c: 主アウトカム : 虚血性脳卒中もしくは、全身性塞栓症。

*d: 合計アウトカム : "The net clinical benefit outcome" : 主アウトカム、肺血栓塞栓症、心筋梗塞、死亡、大出血を含む複合アウトカム。

*e: 消化器系症状は、腹痛、嘔吐、下痢など。

図：ダビガトランの血中濃度と、合計イベント（虚血性+出血性）との関係



本誌は、文献15が提唱しRE-LY試験でも採用された「虚血性脳卒中/全身性塞栓症」と「大出血イベント」の合計が最も好ましいアウトカムと考える（本誌総説p115~120参照）。

文献14, figure2のデータ（72歳）を用い、ダビガトラン血中濃度と合計イベントの関係を示した（Med Check TIP No2: Figure 5、p22にも同図があります）。

<http://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check-TIP%2002-08-21.pdf>）。

最善の血中濃度は約 15-30ng/mL（11-23nM、中央値 21ng/mL）程度と推定され、150mg 1日2回を用いた場合に濃度の低い方から 10%目の人（10%タイル）までがちょうど適切な濃度になりうる。150mg 1日2回を用いた場合あるいは110mg 1日2回を用いた場合の血中濃度の幾何平均値（それぞれ、約 91ng/mL、65ng/mL）よりもはるかに低い。他の年齢も基本的に差はないと考えられる。

%タイル（パーセントイル）：全員の血中濃度を低い方から並べて、10%目に相当するヒトの血中濃度が、10%タイル濃度、90%目に相当するヒトの血中濃度を 90%タイル濃度という。上記のグラフでは、横線の中央部分の□が中央値、左端が 10%タイルの濃度、右端が 90%タイルの濃度である。

追加参考文献（Med Check TIP No2 の記事の引用文献）

14) Reilly PA et al and RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014; 63(4): 321-8.

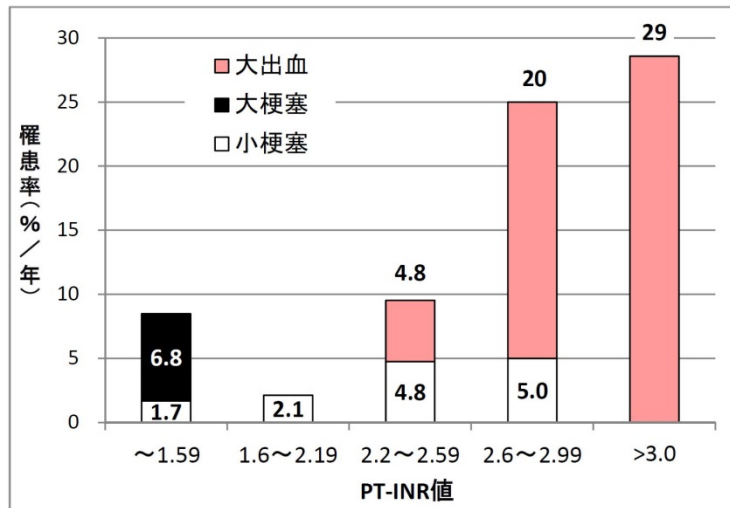
15) Rosendaal FR, Cannegieter SC, vander Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1993;69:236-9.

その他は、Med Check TIP No2

<http://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check-TIP%2002-08-21.pdf> と本誌総説 p120 参照。

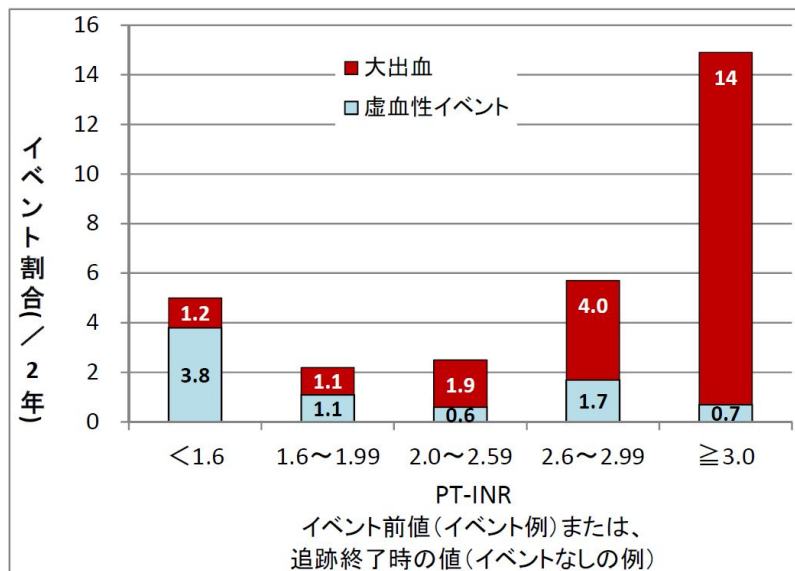
総説（p115～120）用

図 1：PT-INR 別イベント頻度比較 [文献 7 より]



Yasaka 論文[7]のデータを用い、薬のチェック TIP 編集部で再構成。PT-INR 値：1.6～2.19 が最もイベントが少なく至適値であると言える。1.6～2.59 を、2.2 で区切り、2.6 以上を 3.0 の前後で分割して示した。2.2～2.59 は、1.6～2.19 と小虚血性イベントでは差はないが、大出血イベント、合計イベントとも有意に高頻度であった (Fisher 正確法で、それぞれ $p=0.015$ 、 $p=0.018$)。

図 2：PT-INR 別イベント頻度比較 [8b より]



J-RHYTHM registry からの多数の報告中、Rosendaal の方法に最も近い解析方法を用いた小谷らの報告[8b,22]のデータから再構成。イベント発症例ではイベント発症前の PT-INR 値、非発症例では観察期間の最後の PT-INR 値を用い、PT-INR 値別に全虚血性イベントと大出血イベントの頻度、およびその合計を示した。

表 3: 各種 RCT のワルファリン群対象者の背景因子の比較
(RE-LY 試験と 5 件の RCT)

試験略称 出版年 [ref]	(1) AFASAK 1989 [11]	(2) BAATAF 1990 [12]	(3) CAFA 1991 [13]	(4) SPAF I 1991 [14]	(5) SPINAF 1992 [15]	(6) RE-LY 2009 [2]						
試験製剤 vs 対照	ワルファリン vs アスピリン/PL	ワルファリン vs アスピリン	ワルファリン vs プラセボ	ワルファリン vs アスピリン/PL	ワルファリン vs プラセボ	ダビガトラン vs ワルファリン						
ワルファリン群対象者数 (N)	335	212	187	210	260	6022						
年齢 (歳) ±SD	72.8	68.5 ± 8.5	68.0 ± 9.3	65	67 ± 7	71.6 ± 8.6						
男性 (%)	52.5	74.5	75.9	74	100	63						
合併症既往歴	n	%	n	%	n	%						
脳卒中既往歴 *a	16	4.8	7	3.3	6	3.2	17	8.1	27	10.4	1195	19.8
心筋梗塞既往歴	27	8.1	22	10.4	28	15.0	21	10.0	45	17.3	968	16.1
心不全 (うっ血性)	168	50.1	50	23.6	44	23.5	29	13.8	80	30.8	1922	31.9
糖尿病	25	7.5	29	13.7	26	13.9	25	11.9	45	17.3	1410	23.4
間欠性心室細動			36	17.0	12	6.4	80	38.1	—	—	1410	23.4

*a: RE-LY 試験には一過性脳虚血発作 (TIA)が含まれている。

表 4: 目標 PT-INR 値とワルファリン群の罹患率比較 (RE-LY 試験と 5 件の RCT)

試験略称 出版年 [ref]		(1) AFASAK 1989 [11]			(2) BAATAF 1990 [12]			(3) CAFA 1991 [13]			(4) SPAF I 1991 [14]			(5) SPINAF 1992 [15]			(6) RE-LY 2009 [2]		
ワルファリン群対象者数 (N)		335			212			187			210			260			6022		
追跡年数 (year)		2.0			2.2			1.3			1.3			1.8			2.0		
PT-INR	目標 INR	2.4～4.2			1.5～2.7			2 ～ 3			2 ～ 4.5			1.4 ～ 2.8			2 ～ 3		
	目標上限超 (%)	0.6			—			16.6			5			15			—		
	目標達成 (%)	73			83			43.7			71			56			64		
	目標下限未満 (%)	26			—			39.6			23			29			—		
脱落 (中断)	% (全期間中)	—			10.0			26.2			11.2			31.2			16.6		
	%/年 *a	—			4.5			20.2			8.6			17.3			8.3		
イベントリスク: %/年 (95%CI)		%/y *a	95%CI LL UL		%/y *a	95%CI LL UL		%/y *a	95%CI LL UL		%/y *a	95%CI LL UL		%/y *a	95%CI LL UL		%/y *a	95%CI LL UL	
主アウトカム %/年 *b	ワルファリン	0.7	0.2	1.7	0.4	0.1	1.5	2.5	0.9	5.3	2.2	0.8	4.7	0.9	0.2	2.2	1.7	1.4	1.9
	アスピリン(D150)	3.0	1.8	4.6	2.8	1.5	4.8				3.6	2.4	5.3				1.1	0.9	1.3
	プラセボ (D110)	3.1	1.9	4.7				4.4	2.2	7.8	6.3	4.6	8.2	4.2	2.4	6.2	1.5	1.3	1.7
大出血 %/年 *c	ワルファリン	3.1	2.0	4.8	0.9	0.2	2.2	2.1	0.7	4.7	1.5	0.4	3.7	1.3	0.5	2.8	3.3	3.0	3.6
	アスピリン(D150)	0.3	0.0	1.1	0.4	0.1	1.6				1.4	0.7	2.5				3.1	2.8	3.4
	プラセボ (D110)	0.0	0.0	0.5				0.4	0.0	2.2	1.9	1.0	3.2	0.9	0.2	2.1	2.7	2.4	3.0
合計 %/年 *d	ワルファリン	3.9	2.6	5.6	1.3	0.5	2.8	4.5	2.3	8.0	3.7	1.8	6.6	2.1	1.0	3.9	4.9	4.6	5.4
	アスピリン(D150)	3.3	2.1	4.9	3.3	1.8	5.3				5.0	3.5	6.9				4.2	3.8	4.6
	プラセボ (D110)	3.1	1.9	4.7				4.8	2.5	8.3	8.2	6.3	10.3	5.1	3.1	7.1	4.2	3.8	4.6

*a : %/年はイベント数 / (対象者数 × 平均追跡期間) で求めた

*b: 主アウト: 虚血性脳卒中+全身性塞栓症

*c: 大出血の定義:

- (1) AFASAK: 医療を要した出血.
- (2) BAATAF: 上記表のデータは、RE - LY 試験に合わせて 2 単位以上の輸血を要した出血とした (論文では 4 単位以上の輸血を要した出血であったが) .
- (3) CAFA: Hb2g/dL 以上低下、2 単位以上の輸血、危険部位 (心外膜や網膜) への出血.
- (4) SPAF: 中枢神経系出血、輸血や入院、手術を要した出血あるいは後遺障害が残った場合.
- (5) SPINAF I: 止血に輸血あるいは緊急処置を要した血腫除去や ICU 入院を必要とした出血.
- (6) RE-LY 試験: Hb2g/dL 以上低下、2 単位以上の輸血、危険部位または臓器への出血.

*d: 合計イベント: 主アウトカム + 大出血