

訂正：ダビガトラン (59号)

59号(2015年5月)ダビガトラン記事中、RE-LY試験の解析で不正確な分析がありました。お詫びして訂正をいたします。

RE-LY試験における使用中断(discontinuation)を脱落(withdrawal)として扱い図4、web資料5a(表)、web資料5b,5c(図)を示しましたが、すべて不採用とし撤回いたします。また、それに関連した本文の記述も削除いたします。

ただし、使用中断(discontinuation)がダビガトラン群に有意に多かったこと、その中断理由を詳細に検討したところ、ダビガトラン群に有利なバイアスが生じていた可能性は、指摘せざるをえず、RE-LY試験の結果が信頼できないことになりました。

このような誤解が生じた理由は、ワルファリン群よりもダビガトラン群で多かった中断(discontinuation)を脱落(withdrawal)として扱い、脱落を含めたイベント発生率で分析したことにあります。これは、試験製剤の使用を中断した場合には脱落として扱い、以降は打ち切りとしてイベント発生率の計算は行なわないのが一般的であるため、上記のような解析をしたものです。

しかしながら、詳細に検討すると、使用中断者もITTの原則で追跡され、その99%でイベントが登録されていたことが判明しました。

そこで、中断理由の分析と、ダビガトランの血中濃度測定者に関するサブグループ解析の結果[14]についても再検討し、英字版Med Check TIP No2(2015年8月)に掲載しました。その要約をここに掲載します(なお、基本的に訂正のない部分は、その旨を示します)。

【1】「RE-LY試験の問題点」以降の記事の訂正 (59号53～54頁の見出しと対応)

RE-LY試験の問題点

(1)150mg群の中断は、主エンドポイントの10倍 (「脱落」を「中断」と読み替え)

1年間の中断はダビガトラン150mg群、ワルファリン群でそれぞれ15.5%、10.2%であり、ワルファリン群に対する150mg群のオッズ比は、1.62(95%信頼区間:1.45-1.80、 $p<0.0001$)、62%増しである。2年間の中断は、各群で、21.2%、16.6%。ワルファリン群に対する150mg群のオッズ比は、1.35(1.23, 1.48、 $p<0.0001$)、35%増しであった。ワルファリン群での中断割合は主エンドポイントの割合の5倍だが、150mg群では10倍と極めて多かった(表:次頁)。

(2)中断理由はダビガトランに有利なバイアスの可能性を示唆

ダビガトラン150mg群とワルファリン群の中断理由は、(1)患者の決定(7.8%対6.2%)、(2)重篤な有害事象(2.7%対1.7%)、(3)胃腸症状(2.1%対0.6%)、(4)消化管出血(1.3%対0.9%)など。アウトカム以外のすべての理由で、ダビガトラン150mg群はワルファリン群より有意に高かった。特に、胃腸症状は、ダビガトラン150mg群もダビガトラン110mg群もワルファリン群よりも有意に高かった(OR:3.44、95%CI:2.39, 4.95、 $p<0.0001$ と3.59(95%CI):2.50, 5.15、 $p<0.0001$)(表:次頁)。出血ではなく単なる「胃腸症状」での中断がダビガトラン群に圧倒的に多かったことは、出血を心配して早期に中断した可能性が示唆され、ケアの程度がダビガトラン群に有利に働いた可能性を示唆する。

(3)PROBE法ではバイアスの可能性があり((3)PROBE法一意的脱落が可能:「脱落」を「中断」と読み替えたうえで、以下を追加)

RE-LYでは、intention-to-treat(ITT)の原則で解析されたとしているが、中断頻度が有意に高く、中断理由でも述べたようにダビガトラン群に有利に働き得る。

(4)ダブルダミー法で二重遮蔽は可能だが不採用(訂正なし)

(5)血中濃度50ng/mL(aPTT38秒)超では出血しやすい(訂正なし。以下を追加)

RE-LY試験のサブグループ解析データを用いた解析(下記の第【2】項を参照)

(6)目標PT-INR値を超えた患者の比率が不明(本号の総説、115～120頁参照)。

米国における市販後調査と訴訟(変更なし)

非弁膜症性心房細動の治療のまとめ(変更なし、詳細は本号の総説、115～120頁参照)

【2】ダビガトランの至適濃度:はるかに低値(サブグループ解析より)

図表と参考文献は、<http://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check-TIP%2002-08-21.pdf>

(英語版Med Check TIP No2, p17-22)参照。

RE-LY試験のサブグループ解析において、9,183人の患者のダビガトラン血中濃度が得られ、虚血性脳卒中/全身性塞栓症や大出血などアウトカムとの関連が単変量、多変量ロジスティック回帰とCox回帰モデルを用いて検討された。

9,183人中112人(1.3%)に虚血性脳卒中/全身性塞栓症(IS/SEE、323人(3.8%))に大出血が記録された。多変量ロジスティック回帰分析で、IS/SEEのリスクはダビガトラン血中濃度の谷値と逆相関があり($p=0.045$)、年齢と脳卒中既往も有意の関連があった(いずれも $p<0.0001$)。ダビガトラン暴露($p<0.0001$)、年齢($p<0.0001$)、アスピリン(ASA)使用($p<0.0003$)、糖尿病($p=0.018$)が大出血リスクと正の相関を示した。

論文の著者らは、IS/SEEや大出血がダビガトランの血中濃度と相関しているため、患者の特性を考慮してダビガトラン用量の調節を行えば利益/危険の状況を改善しうる、と結論した。

IS/SEE/MHを主アウトカムとした評価

本誌は、「虚血性脳卒中/全身性塞栓症」と「大出血イベント」(IS/SEE/MH)の合計イベントが最も好ましいアウトカムと考える(本号総説、次頁参照)。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(図:次々頁またはMed Check TIP No2: Figure 5:web参照)。

それを見ると、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、150mg1日2回、あるいは110mg1日2回を用いた幾何平均濃度(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。

PT-INR値別のワルファリン群のアウトカム分析が不可欠

これに関しては、本号の総説(115～120頁)で論じているので参照されたい。

ダビガトラン 訂正記事 (p114) 用の図表

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

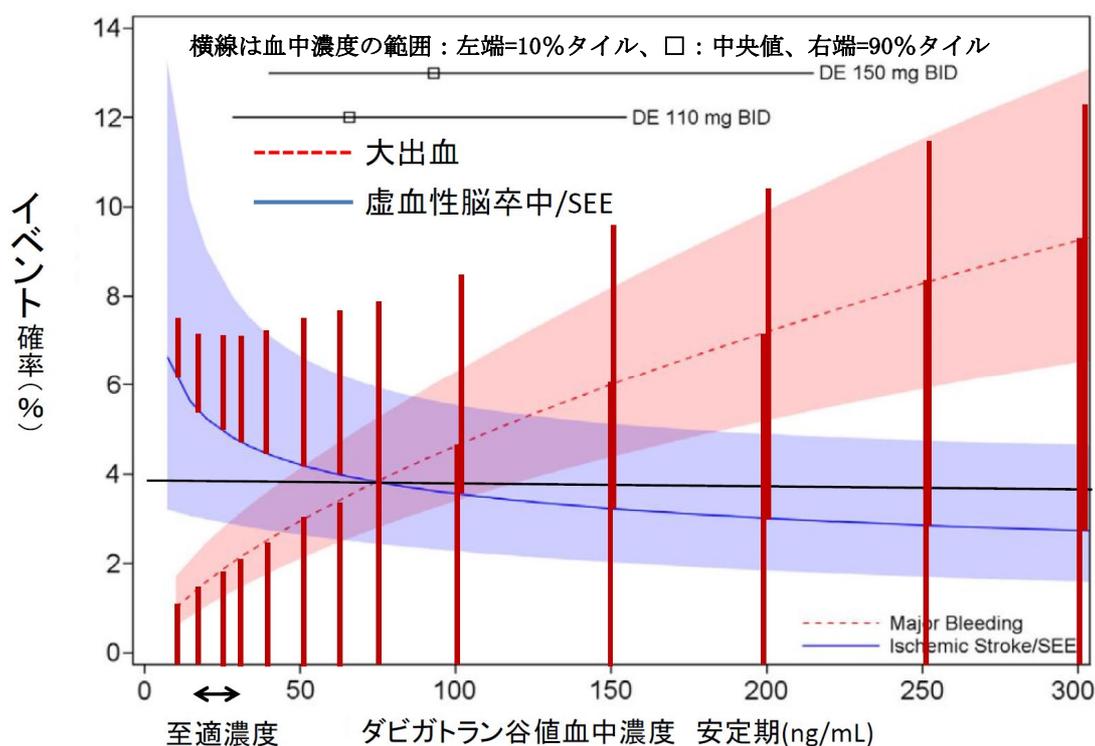
*b : p 値 **** : p<0.0001、 *** : p<0.001、 ** : p<0.01、 * : p<0.05、 NS : p>0.05

*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（パーセントタイル）：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。