

# 薬のチェック TIPNo59 ダビガトラン記事

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

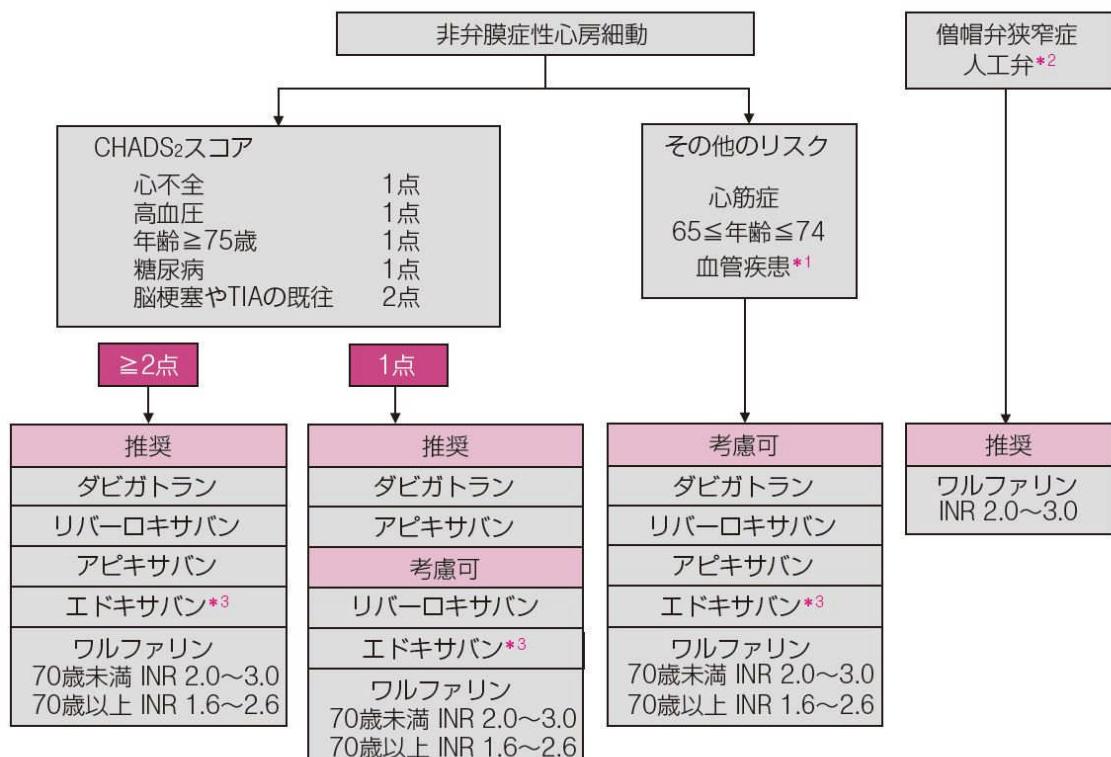


図7 心房細動における抗血栓療法

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。

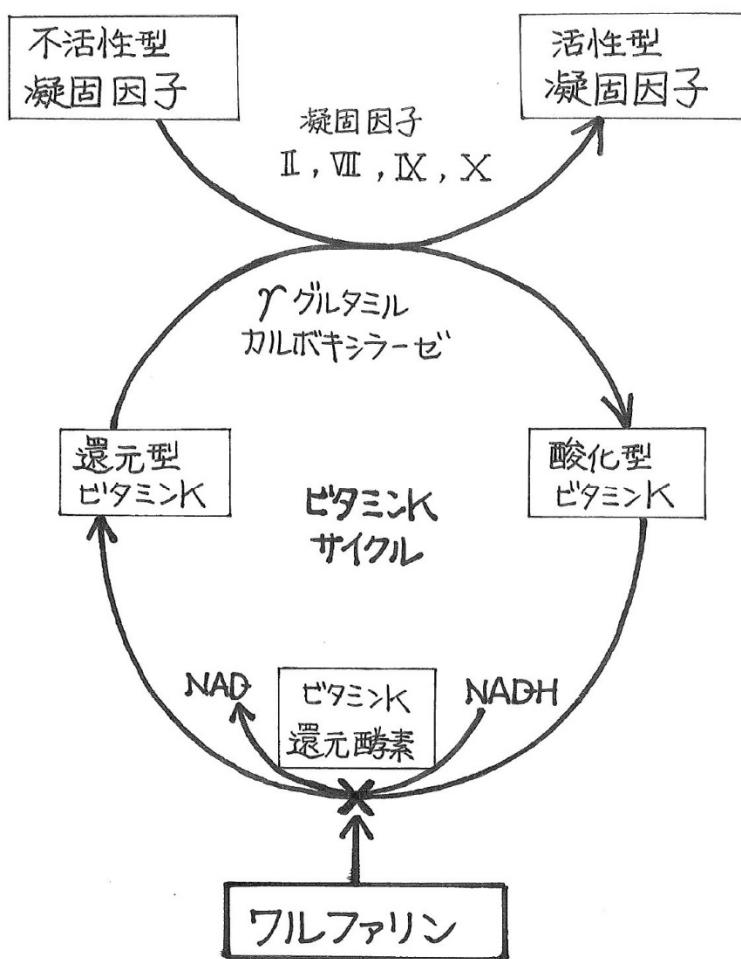
\*1：血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈plaques、および末梢動脈疾患などをさす。

\*2：人工弁は機械弁、生体弁とともに含む。

\*3：2013年12月の時点では保険適応未承認。

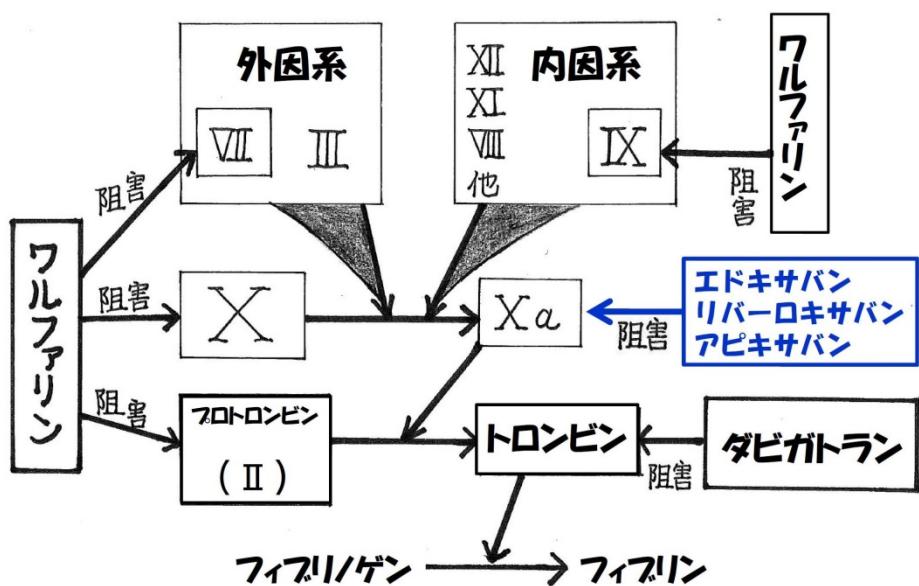
下線は編集部が付けた。

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

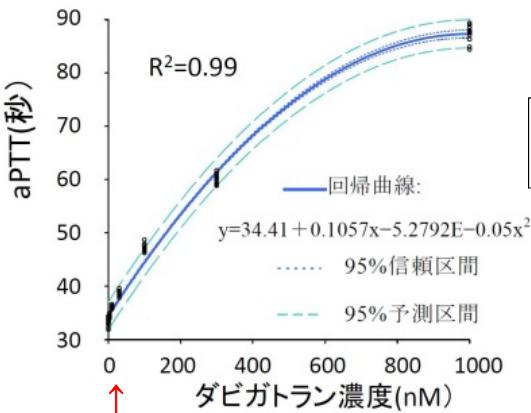
Web 資料3：ワルファリンとダビガトランの作用点の違い



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

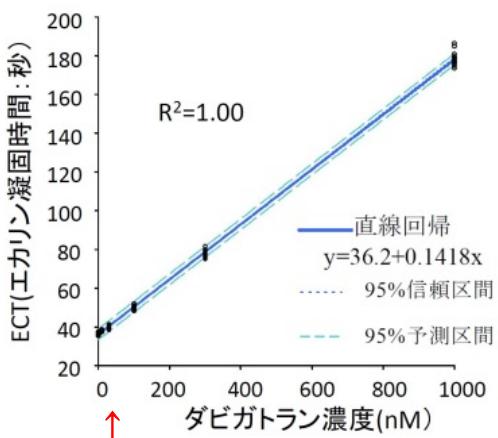
a. 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)



[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. エカリントム凝固時間 (ECT)

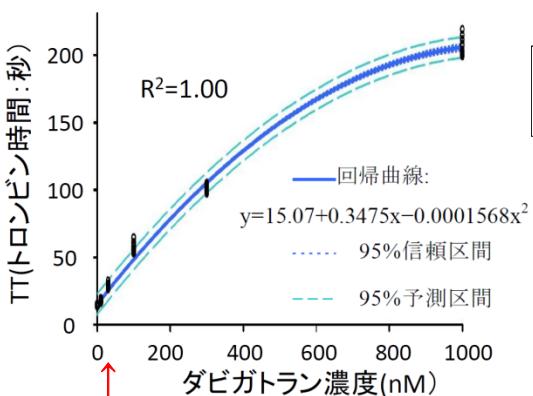


[1a : 申請資料概要より]

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

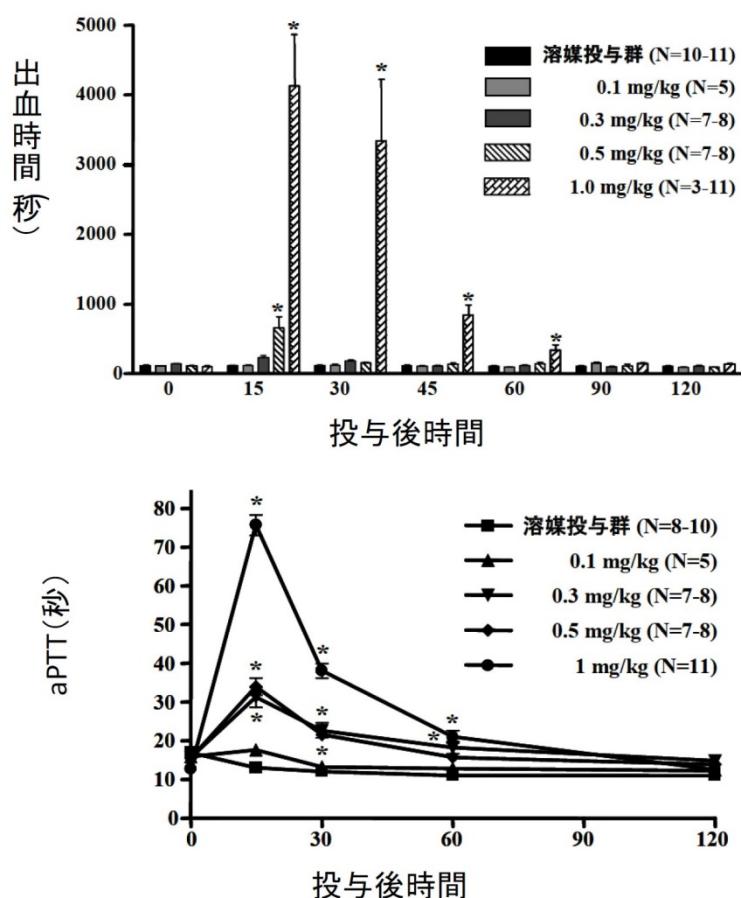
c. トロンビン時間 (TT)



[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

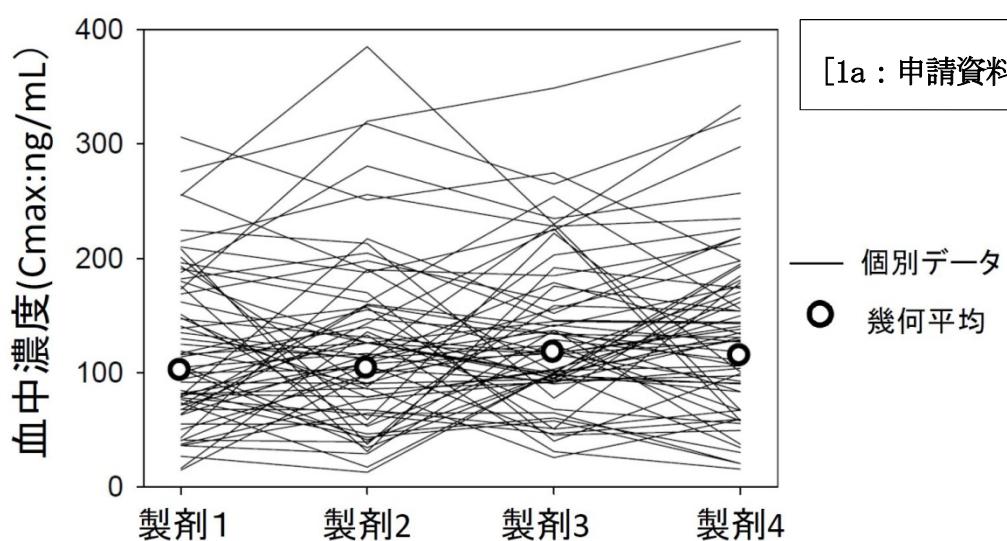


ダビガトランをラットに静脈注射し、最高血中濃度に達する時間において、最も aPTT が延長し、aPTT の延長に比例して出血時間が延長している。

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るよう。

[1a : 申請資料概要より]

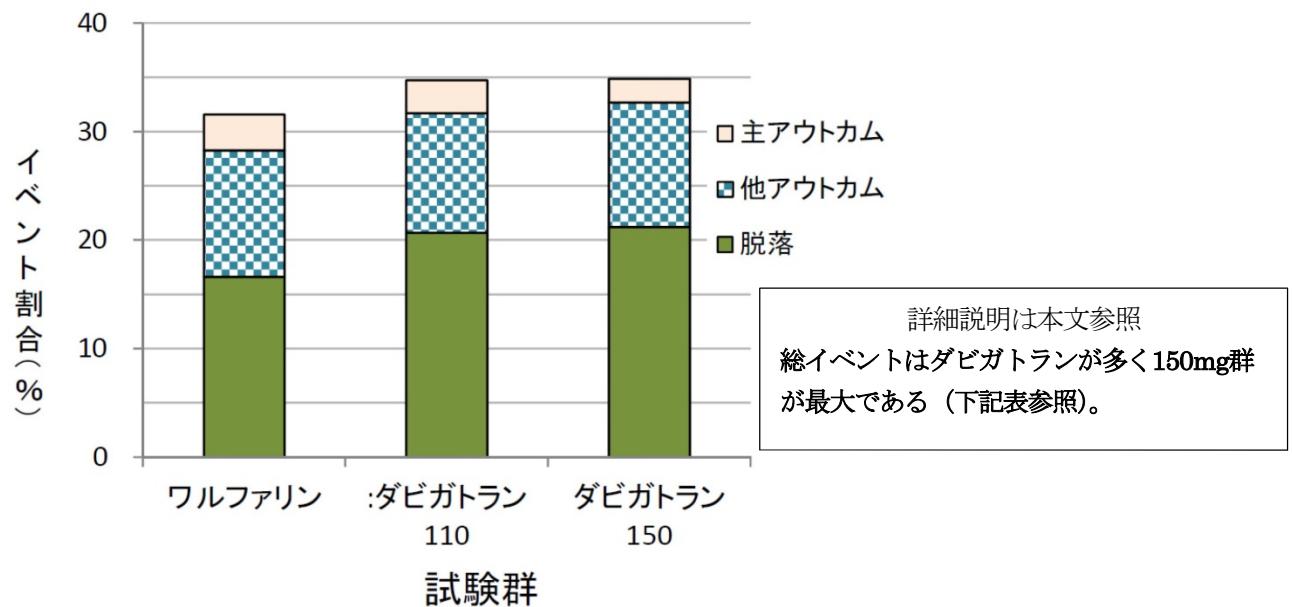
図3：ダビガトラン製剤別血中濃度( $C_{max}$ )の個人差



[1a : 申請資料概要より]

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 *b	OR *a (NNTB/H)*c	P値 *b	OR *a (NNTB/H)*c	P値 *b
	n	%	n	%	n	%	(NNTB/H)*c		(NNTB/H)*c		(NNTB/H)*c	
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)。

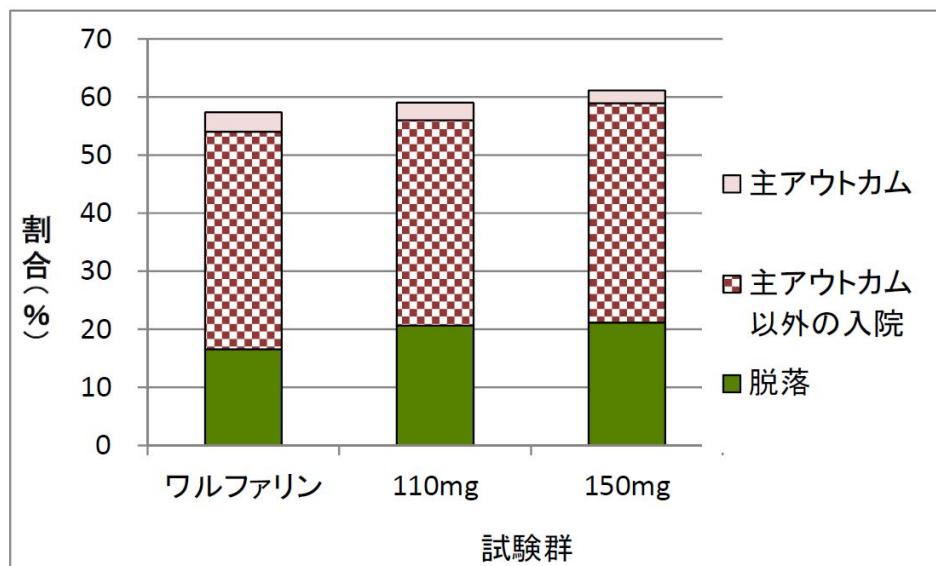
注目2：脱落+総合アウトカムはダビガトラン群がW群より16%多い(p<0.0001)(図4参照)。

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)。

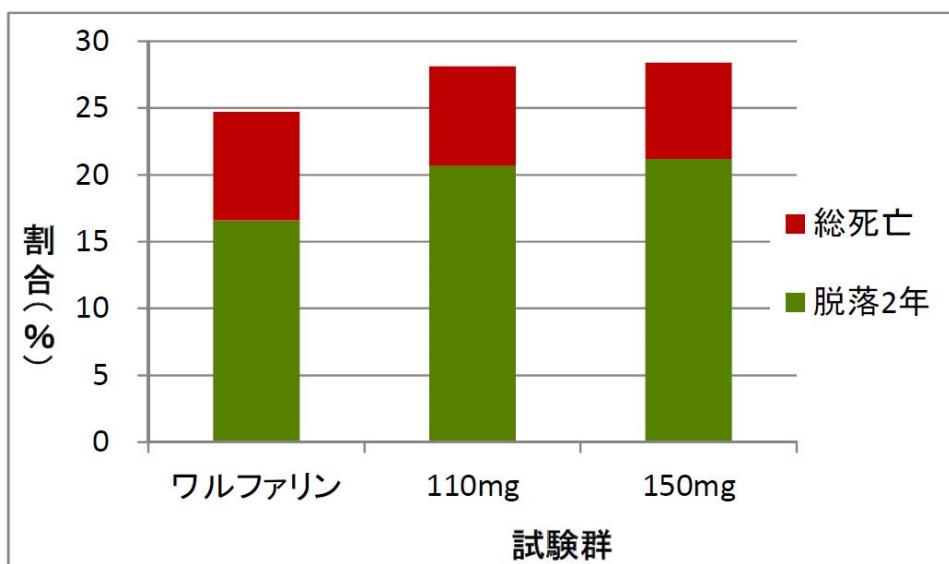
## Web 資料 5b : 脱落+全入院イベントの比較



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)。

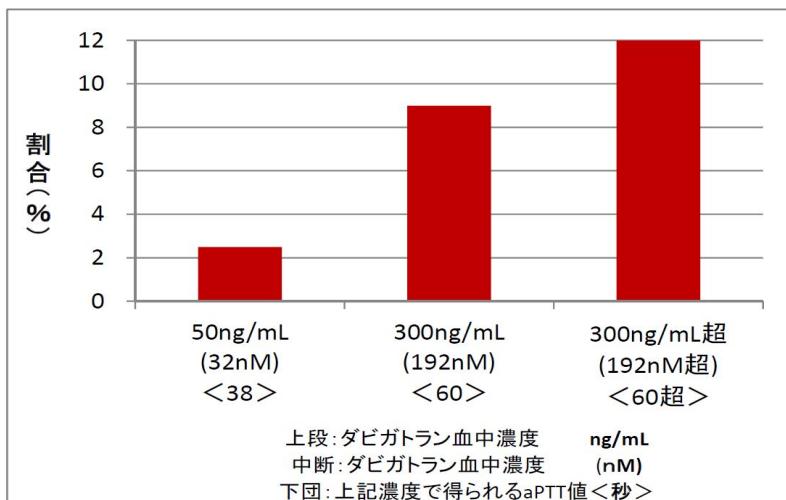
150mg 群 vs ワルファリン群 OR=1.17 (1.08, 1.26, p<0.0001, NNTH=27)。ダビガトラン群 vs ワルファリン群 OR=1.09 (1.01, 1.17, p=0.02, NNTH=37)。

## Web 資料 5c : 脱落+総死亡の比較



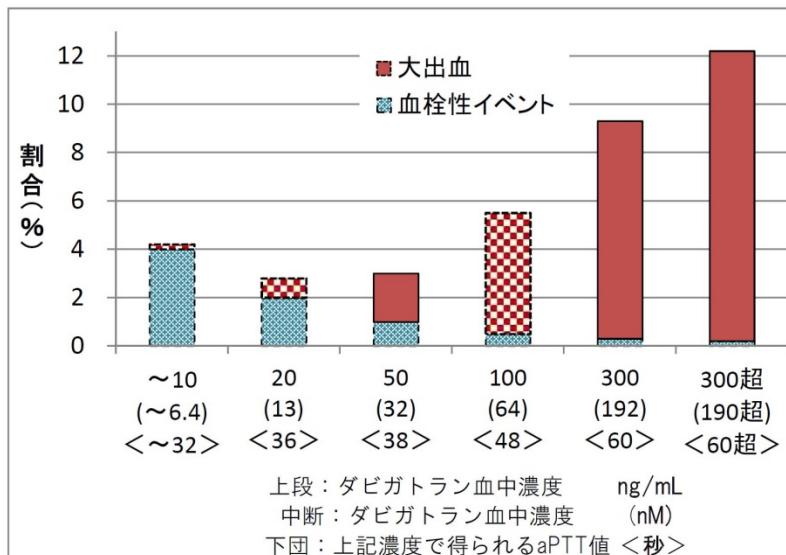
総死亡は、大きな差がない。しかし、脱落+死亡を総イベントとすると、ワルファリン群よりも、ダビガトラン群で総イベントが多くかった。150mg 群 vs ワルファリン群の OR=1.21 (1.16, 1.31, p<0.0001, NNTH=27)、110mg 群 vs ワルファリン群の OR=1.19 (1.10, 1.29, p<0.0001, NNTH=29) であった。

## Web 資料 6a ダビガトラン血中濃度と大出血割合（実測値）



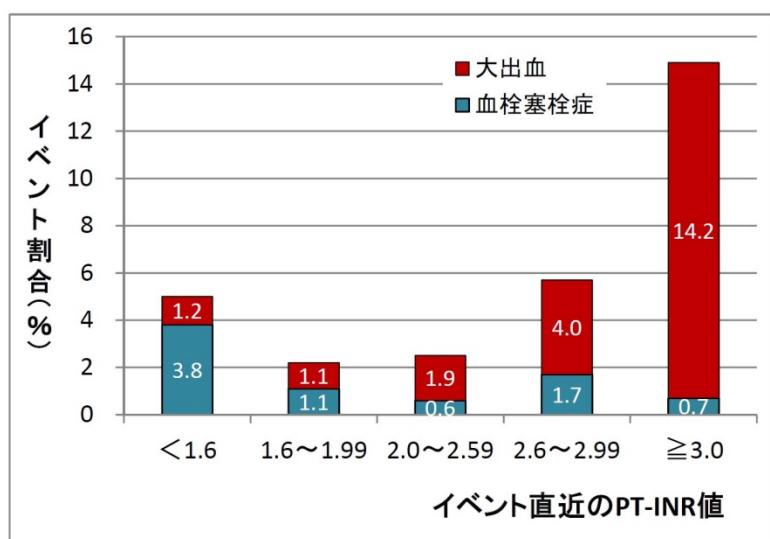
ダビガトラン血中濃度 50ng/mL (32nM、aPTT38 秒相当) では、大出血イベントは 2~3% とされている[本文文献 6]。そこで、グラフでは 2.5% と表示した。血栓性イベントや、入院割合、総死亡などは、これらの濃度においても不明である。またダビガトラン血中濃度が 50ng/mL 未満、50~300ng/mL の間の濃度においては、血栓症、大出血、入院、総死亡などにも不明である。

## 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、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。