

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*

非弁膜症性心房細動における リバロキサバンとワルファリンの比較

スポンサー
ジョンソン・エンド・ジョンソン
バイエル

BACKGROUND

The use of warfarin reduces the rate of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation but requires frequent monitoring and dose adjustment. Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, may provide more consistent and predictable anticoagulation than warfarin.

ワルファリンは、心房細動患者の脳梗塞の発症率を低下させるが、頻回に、血液検査でPT-INRを測定し、用量調節が必要である。

リバロキサバンは、経口第Xa因子阻害剤であり、ワルファリンよりも、個人差が少なく、一定の作用を示し、予測可能な抗凝固薬かもしれない。

METHODS

In a double-blind trial, we randomly assigned 14,264 patients with nonvalvular atrial fibrillation who were at increased risk for stroke to receive either rivaroxaban (at a daily dose of 20 mg) or dose-adjusted warfarin. The per-protocol, as-treated primary analysis was designed to determine whether rivaroxaban was noninferior to warfarin for the primary end point of stroke or systemic embolism.

無作為化二重盲検試験で、14264名の脳卒中のリスクの高い非弁膜症性心房細動患者を、リバロキサバン1日20mg群（クレアチンクリアランス30～49mL/分の腎障害患者では15mg/日） or 用量調節するワルファリン群に割り当てた。

Per-protocol analysis

プロトコール通りに服薬していた患者での分析.脱落群（服薬中止例など）を除外する。

As-treated primary analysis

被験薬を一度でも服用した患者での分析。

intention-to-treatment analysis

被験薬の服用したかどうかに関わらず、ランダム割り付けを行った全ての患者での分析。

上記の分析を用いて、主要エンドポイント（脳卒中、全身性の塞栓）について検討した。

Table 1. Characteristics of the Intention-to-Treat Population at Baseline.

Characteristic	Rivaroxaban (N=7131)	Warfarin (N=7133)
Age — yr		
Median	73	73
Interquartile range	65–78	65–78
Female sex — no. (%)	2831 (39.7)	2832 (39.7)
Body-mass index*		
Median	28.3	28.1
Interquartile range	25.2–32.1	25.1–31.8
Blood pressure — mm Hg		
Systolic		
Median	130	130
Interquartile range	120–140	120–140
Diastolic		
Median	80	80
Interquartile range	70–85	70–85
Type of atrial fibrillation — no. (%)		
Persistent	5786 (81.1)	5762 (80.8)
Paroxysmal	1245 (17.5)	1269 (17.8)
Newly diagnosed or new onset	100 (1.4)	102 (1.4)
Previous medication use — no. (%)		
Aspirin	2586 (36.3)	2619 (36.7)
Vitamin K antagonist	4443 (62.3)	4461 (62.5)
CHADS ₂ risk of stroke†		
Mean score (±SD)	3.48±0.94	3.46±0.95
Score — no. (%)		
2	925 (13.0)	934 (13.1)
3	3058 (42.9)	3158 (44.3)
4	2092 (29.3)	1999 (28.0)
5	932 (13.1)	881 (12.4)
6‡	123 (1.7)	159 (2.2)
Coexisting condition — no. (%)		
Previous stroke, systemic embolism, or transient ischemic attack	3916 (54.9)	3895 (54.6)
Congestive heart failure	4467 (62.6)	4441 (62.3)
Hypertension	6436 (90.3)	6474 (90.8)
Diabetes mellitus	2878 (40.4)	2817 (39.5)
Previous myocardial infarction‡	1182 (16.6)	1286 (18.0)
Peripheral vascular disease	401 (5.6)	438 (6.1)
Chronic obstructive pulmonary disease	754 (10.6)	743 (10.4)
Creatinine clearance — ml/min§		
Median	67	67
Interquartile range	52–88	52–86

ベースラインでの両群の特徴はほぼ同等であり、

年齢は73歳、女性は約40%、BMIは約28、
血圧130/80

持続性心房細動 約81%、発作性心房細動約17%

以前からアスピリンを内服していた患者約37%

以前からワルファリンを内服していた患者約63%

CHADS₂ 約3.5点程度

脳卒中、TIA、全身性の塞栓症の既往 約55%

心不全歴 約63%

高血圧症 約91%

糖尿病 約40%

OMI 約18%

末梢の動脈疾患 約6%

COPD 約11%

クレアチニン クレアランス 67ml/min

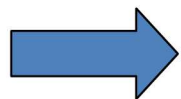
Table 2. Primary End Point of Stroke or Systemic Embolism.*									
Study Population	Rivaroxaban			Warfarin			Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value	
	No. of Patients	No. of Events	Event Rate	No. of Patients	No. of Events	Event Rate		Noninferiority	Superiority
			no./100 patient-yr			no./100 patient-yr			
Per-protocol, as-treated population [‡]	6958	188	1.7	7004	241	2.2	0.79 (0.66–0.96)	<0.001	
Safety, as-treated population	7061	189	1.7	7082	243	2.2	0.79 (0.65–0.95)		0.02
Intention-to-treat population [§]	7081	269	2.1	7090	306	2.4	0.88 (0.75–1.03)	<0.001	0.12
During treatment		188	1.7		240	2.2	0.79 (0.66–0.96)		0.02
After discontinuation		81	4.7		66	4.3	1.10 (0.79–1.52)		0.58

プロトコール通りに服薬していた症例では、リバロキサバンは、ワルファリンに対し、非劣性。

被験薬を一度でも服用した症例では、優越性。

ランダム割り付けを行った全ての症例では、非劣性であるが、優越性なし。

ランダム割り付けを行った全ての症例(ITT解析)では、内服継続中では、優越性があるが、内服を中断後は、優越性はない。



色々な解析法を使用しているが、ITT解析(intention-to-treatment)にて、リバロキサバンが、脳卒中・全身性塞栓に関して非劣性が示されたことが重要