

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding [§]	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥ 2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding [¶]	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

大出血＋臨床的に意義のある非大出血の複合エンドポイントでは、リバロキサバンはワルファリンと同等である。

ヘモグロビンが2以上低下する出血や輸血が必要な出血は、リバロキサバンに多い。

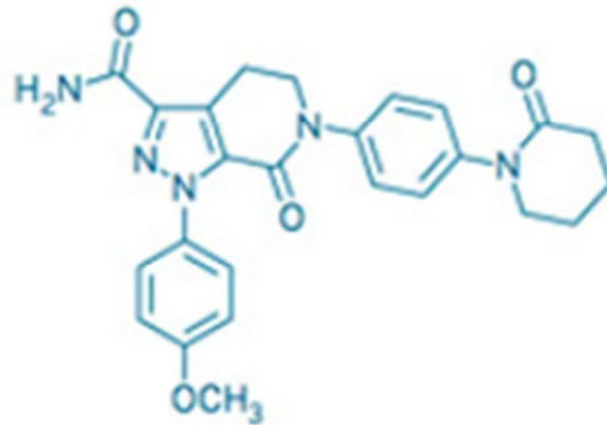
致命的な出血や頭蓋内出血はリバロキサバンで少ない。

結語

- ITT解析では、脳卒中・全身性塞栓のに関してリバロキサバンは、ワルファリンに対して、非劣性であった。
- ヘモグロビンが2以上低下する出血や輸血が必要な出血は、リバロキサバンに多いが、致命的な出血や頭蓋内出血はリバロキサバンで少ない。

apixaban

- 直接作用型第Xa因子阻害剤
- Tmax 1-4時間 T1/2 12時間
- 1日2回投与
- モニタリングは不要
- 腎排泄(25%)



ARISTOTLE試験

- ランダム化二重盲検試験
- 有効性: intention-to-treat解析, 安全性: on-treatment解析
- 追跡期間中央値1.8年
- 18201例
- apixaban群(9120例): 5mg, 1日2回投与(以下の項目のうち2つ以上該当する場合は2.5mg, 1日2回投与とした: ≥ 80 歳, 体重 < 60 kg, 血清クレアチニン ≥ 1.5 mg/dL)。
warfarin群(9081例): INR 2.0~3.0となるよう用量調整投与。
- warfarin群のINR治療域内時間(TTR)中央値は66%
- ファイザーがスポンサー

ARISTOTLE試験の結果

- 一次エンドポイント(脳卒中または非中枢神経系塞栓症)はapixaban群1.27%/年, warfarin群1.60%/年で、非劣性だけでなく優越性も認められた(HR 0.79; 95%CI 0.66-0.95, 非劣性 $p < 0.001$, 優越性 $p = 0.01$)
- 大出血はapixaban群2.13%/年で、warfarin群3.09%/年に比し抑制された(HR 0.69; 95%CI 0.60-0.80, $p < 0.001$)
- 全死亡: 603例(3.52%/年) vs. 669例(3.94%/年), HR 0.89; 0.80-0.998, $p = 0.047$ 。

まとめ

- ワルファリン 50年以上唯一のエビデンスのある心房細動の抗凝固療法 ほぼ肝代謝
- 直接トロンビン阻害薬ダビガトラン(プラザキサ®) 腎排泄(約80%)
平成24年3月からは長期処方も解禁
300mg/日 脳卒中・全身性塞栓↓、出血→(ただし消化管出血↑)
220mg/日 脳卒中・全身性塞栓→、出血↓

第Xa因子阻害剤リバロキサバン 脳卒中・全身性塞栓→、致命的な出血や頭蓋内出血↓腎排泄(66%)
アピキサバン 脳卒中・全身性塞栓↓、出血↓、死亡率↓腎排泄(25%)



ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバンは、ワルファリンと比較し、消化管出血多く(アピキサバンは除く)、頭蓋内出血が少ない傾向がある。

- リバロキサバンとアピキサバンは、今後は、国内で発売される可能性が高い。
- 選択肢が増えることで、これまで抗凝固療法の適応があつたにもかかわらず、使用されていなかった症例を減らし、ワルファリンでコントロールが不良であつた症例には、朗報である。しかしながら、薬剤が増えたことで、それぞれの特性を理解しないで、使用した場合には、出血のリスクを増加させることもありえる。