

PK 特徴づけ

医薬品名: アピキサバン

参考文献: 審査報告書(H24.11.15), インタビューフォーム(2013年2月作成 第2版)

F	Ae (%)	fuB	CLtot(L/h)	Vdss (L)	B/P
0.68	27	0.07	3.5	25.9	0.92

【各パラメータの引用ページと解説】

F: (審査報告書 Pt.33 参照) 5mg 経口単回投与において絶対的バイオアベイラビリティは $67.52 \pm 14.92\%$

Ae: (審査報告書 P.33 参照) アピキサバン 5mg を静脈内単回投与したとき、尿中排泄率は 27.48%

CLtot: (審査報告書 P.33 参照) アピキサバン 5mg を静脈内単回投与したとき、全身クリアランスは 3.50 ± 0.41 L/h

Vd: (審査結果報告書 P.33 参照) アピキサバン 5mg を静脈内単回投与したときの分布容積 (Vdss) は、 25.93 ± 4.26 L であった。

fuB: (インタビューフォーム P.43 参照) ヒト血清を用いた in vitro 試験では、アピキサバン濃度 $0.46 \mu\text{g/mL}$ における血清蛋白結合率は約 87% であり、主としてアルブミンと結合する。一方、アピキサバン投与後のヒト血清 (アピキサバン濃度 $0.034 \sim 0.11 \mu\text{g/mL}$) を用いた試験では約 93% であった。

B/P: (審査報告書 P.30 参照) ヒトの血液に本薬を添加したとき、本薬の血液中濃度に対する血漿中濃度の比は 1.09

【特徴づけ】

Ae=27% ≤ 30 : 肝消失型

CLR=58.3 $\times 0.27 / (B/P) = 17.1$ mL/min, CLH=(CLtot-CLR)/(B/P)=(58.3-15.7)/0.92=46.3 mL/min

EH=CLH/1600=0.029 <0.3 : Capacity limited、消失能依存型

ER=CLR/1200=0.014 <0.3 : Capacity limited、消失能依存型

Vd=25.9/(B/P) =28.2L 20-50L : Medium、中 (変動しにくい)

fuB=0.07 ≤ 0.2 : binding sensitive (遊離形濃度の推定が必要)

(蛋白結合率は常用量投与後の血中濃度の値により近い、本薬投与後のヒト血清を用いた試験での約 93% を採用)

B/P: Cp/CB=1.09 より B/P=1/1.09=0.92

【各パラメータの決定因子】

Vd=Vd

Vdf=Vdf (fuB の変化の影響はやや受ける)

CLtot=fuB \cdot CLintH

CLtotf=CLintH

CLpo= fuB \cdot CLintH/Fa

CLpof= CLintH/Fa

AUCpo=Fa \cdot D/(fuB \cdot CLintH)

AUCpof=Fa \cdot D/CLintH

Cpssave(po)=(Fa \cdot D/ τ)/(fuB \cdot CLintH)

Cpssave(po)f=(Fa \cdot D/ τ)/ CLintH

kel=CLtot/Vd= fuB \cdot CLintH/Vd

※腎機能・肝機能障害患者

CLtot= fuB (CLintR+ CLintH)

CLtotf= CLintR+CLintH

CLpo=fuB (CLintR+ CLintH)/Fa

CLpof=(CLintR+CLintH)/Fa

AUCpof=Fa \cdot D/fuB (CLintR+ CLintH)

AUCpof=Fa \cdot D/(CLintR+CLintH)

Cpssave(po)=(Fa \cdot D/ τ)/ fuB (CLintR+ CLintH)

Cpssave(po)f=(Fa \cdot D/ τ)/(CLintR+ CLintH)

$$kel = fuB(C_{\text{LintR}} + C_{\text{LintH}}) / V_d$$

【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 12\text{hr}$ (1日2回)

$$kel = CL_{\text{tot}} / V_d = 3.5 / 25.9 = 0.135\text{h}^{-1}$$

$$\text{半減期 } T_{1/2} = 0.693 / 0.135 = 5.1\text{h}$$

$$T_{1/2} = 5.1\text{h} \text{ から、 } \tau = n \cdot T_{1/2} \text{ より } n \doteq 2.3 \quad \text{蓄積係数} = 1 / [1 - (1/2)^{2.3}] \doteq 1.3$$

蓄積率が 1.3 以下なので、繰り返し経口投与時の血中濃度推移は単回経口投与時とほぼ同じであり、単回投与での解析を行えばよい。

IF の実データと計算値との比較

IF (P.36)より単回経口投与時の「 $T_{1/2}$ は6~8時間であった」とあり、実データでは若干、半減期が長かった。また、IF (P.37)より「累積係数は1.7~1.9であった」ことから、経口繰り返し投与において蓄積性が認められた。蓄積係数を1.8とすると、投与間隔12時間の条件においては、半減期はおおよそ10時間となる。繰り返し投与時に測定された半減期が10時間(5mg1日2回投与)であり、この値にほぼ一致し、測定値間に矛盾はない。

【定常状態到達時間】

$$\text{定常状態到達時間} = (4 \sim 5) \times T_{1/2} = (4 \sim 5) \times 5.1 = \text{約 } 20 \sim 26\text{h}$$

IF の実データと計算値との比較

IF (P.37)には「投与3日目に定常状態に到達」と記載あり。半減期を大凡10時間とすると、ほぼ、妥当である。

※ 蓄積性と半減期の実データとの解離に対する考察

(審査結果報告書 P.32~34 参照)

単回静脈内投与での検討では本薬0.5~5mgの範囲でAUC_{inf}は投与量に比例して増加し、CL_{tot}は3.22~3.51L/hとほぼ一定であったが、V_{ss}は17.09~25.93Lと用量に依存して若干増加し、半減期は約3.5~5.3hであった。

単回経口投与時(錠剤)の半減期は各試験、人種、投与量で異なるが、日本人(2.5~50mgの範囲で)6.12~8.47h、白人(2.5~50mgの範囲で)8.87~16.12hと静脈内投与時に比べて延長していた。一方、液剤での半減期(0.5~2.5mgの範囲で)は3.57~6.79hと静注投与時の半減期とほぼ同じであることから、本薬の溶解律速により血中濃度推移の消失相の傾きが消失速度定数ではなく吸収速度定数となって見えている(flip-flop現象)可能性が考えられた。しかし、flip-flopであるならば、蓄積に係わるkelは見かけのkelではなく、本薬固有のkel(静注でのkel)であることから、蓄積係数の値と矛盾が生じる。臨床での用法用量に則した繰り返し経口投与時での検討(日本人)において7日間反復投与後の半減期(2.5、5mg1日2回)は約8~10hであり、C_{max}、AUC_τは初回投与時と比較して約1.6倍、約1.7~1.8倍増加していた。

このことから経口繰り返し投与での半減期約10hの値をパラメータとして利用するのが臨床上の評価では妥当と考えられる。($\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n \doteq 1.2$ 蓄積係数は約1.8)

静注投与時と経口投与時での違いについては、海外での健常人による経口投与でのPKの論文(Br J Clin Pharmacol. 2013 Feb;75(2):476-87、Br J Clin Pharmacol. 2013 Nov;76(5):776-86)には特に記載がなかったが、本薬の定量限界が1ng/mLであることから、単回投与時では測定限界により測定されず見えていなかった消失相が、繰り返し投与により蓄積されて見えた可能性が考えられる。その場合、静注単回投与時でのCL_{tot}推定値(D/AUC_{iv})が大きめに見積もられている可能性があるが、結果的にCapacity limited(消失能依存型)には変わらないので、CLの特徴付けは変わらない。一方、V_{dss}の推定値{(D/AUC_{iv})・MRT_{iv}}が大きめになるか、小さめになるかの傾向は明確でないが、kelがより小さくなるはずとの視点からは、正確なV_{dss}値はより大きいとしなければならない。その場合には、V_{dss}の特徴付けは規定できなくなる。

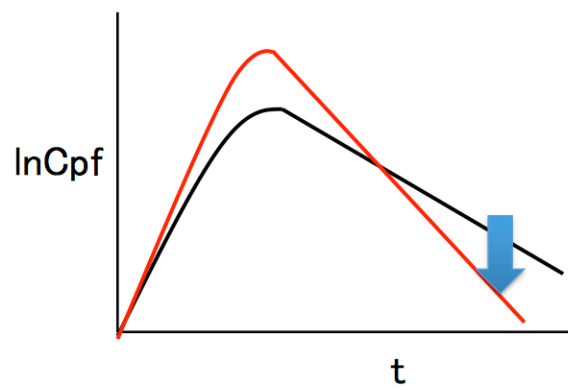
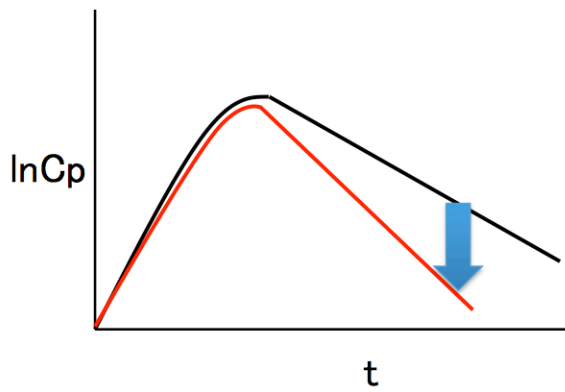
【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇

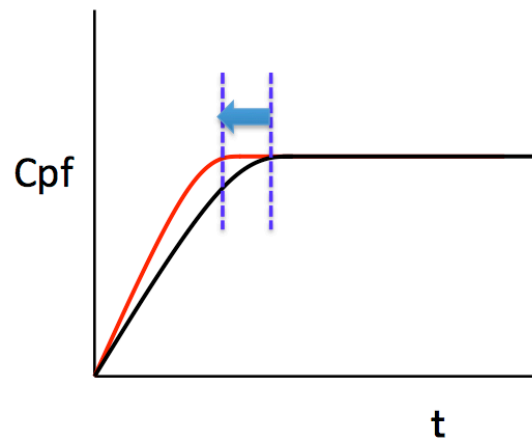
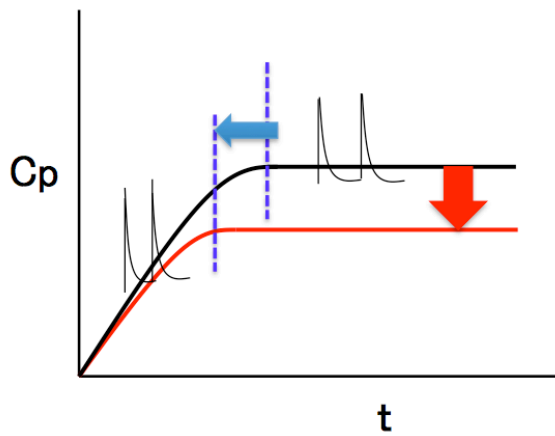
総濃度	Vd	CLtot	CLpo	AUCpo	Cpssave(po)	kel
	⇔	↑	↑	↓	↓	↑

遊離形濃度	Vdf	CLtotf	CLpof	AUCpof	Cpssave(po)f	kel
	やや↓	⇔	⇔	⇔	⇔	↑

経口単回投与



経口繰り返し投与

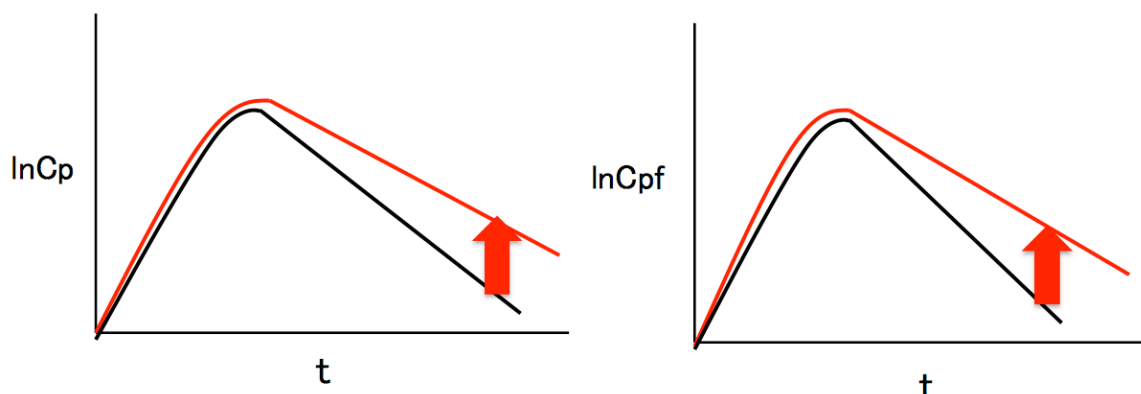


②CLintH の低下

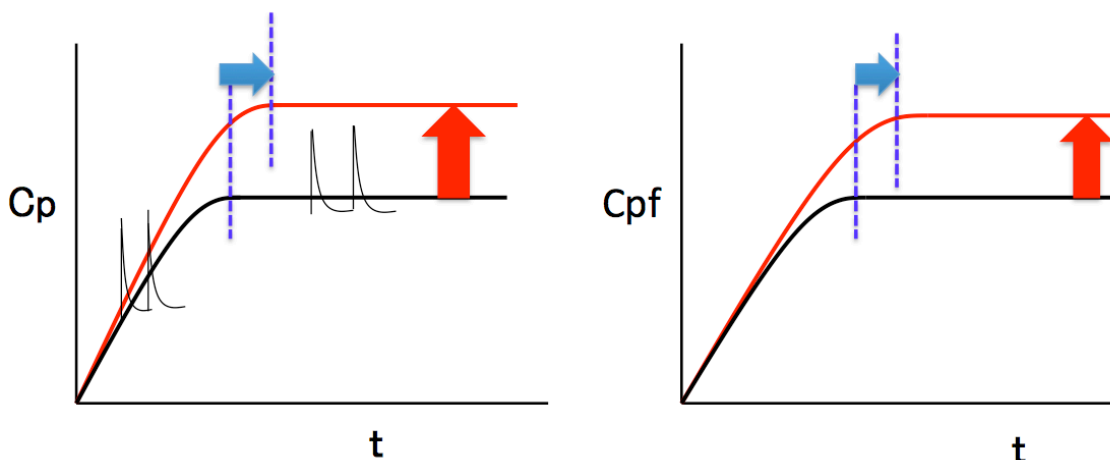
総濃度	Vd	CLtot	CLpo	AUCpo	Cpssave(po)	kel
	⇔	↓	↓	↑	↑	↓

遊離形濃度	Vdf	CLtotf	CLpof	AUCpof	Cpssave(po)f	kel
	⇔	↓	↓	↑	↑	↓

経口単回投与



経口繰り返し投与



【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

① 腎機能低下時単回経口投与(審査結果報告書 P.38、インタビューフォーム P.38)

$$AUC_{po} = F_a \cdot D / f_u B (CL_{intH} + CL_{intR})$$

腎機能低下に伴い、 $f_u B$ の上昇、 CL_{intR} 、 CL_{intH} 低下の可能性あり。

腎機能低下に伴う $f_u B$ 及び CL_{intH} の低下がないと仮定した場合、腎クリアランスは全身クリアランスの 30%弱の寄与であるため CLR が 0 になっても CL は 70%弱となり、AUC は約 1.43 倍の上昇が考えられる。

CLcr(mL/min)	Cmax(ng/mL)	AUC(ng・h/mL)	T1/2(h)	AUC 上昇度
100(正常)	230.13	2592	15.1	
65(軽度)	241.40	3487	14.6	1.35
40(中等度)	291.86	4578	17.6	1.77
22.5(重度)	226.57	3708	17.3	1.43

軽度腎障害の場合 (CLcr=65mL/min) : CL は CLH(約 70%)+CLR(約 30% × 65/100) で、約 89.5%に低下
中等度腎障害の場合 (CLcr=40mL/min)、CL は CLH(約 70%)+CLR(約 30% × 40/100) で、約 82%に低下
重度腎障害の場合 (CLcr=22.5mL/min)、CL は CLH(約 70%)+CLR(約 30% × 22.5/100) で、約 76.8%に低下
AUC の上昇度はそれぞれ 1.12 倍、1.22、1.30 倍程度と考えられる。

審査結果報告書での腎機能障害に伴う AUC の上昇度は表に示すように CLintR の低下率から推定した AUC 上昇率より大きい傾向にある。よって、CLintH 低下の可能性は否定できないと考えられる。

インタビューフォームには「腎機能が非常に低い場合でも AUC の増加率は約 44%」とあるが、もし fuB 上昇と CLintH 低下が同時に起こっている場合には、更に遊離形濃度の上昇を考慮する必要があると考える。fuB の変化率が実測されることが望まれる。

② 肝機能低下時単回経口投与

$$AUC_{po} = Fa \cdot D / fuB(CL_{intH} + CL_{intR})$$

肝機能低下に伴い、fuB の上昇、CLintH 低下の可能性あり。

fuB の上昇率と CLintH の低下率が同程度であれば総濃度の AUC は変化しない可能性が考えられる。

インタビューフォーム P.39 より軽度、中等度の肝機能障害時において AUC の変化は殆ど見られなかった。

軽度及び中等度肝機能障害時の蛋白非結合分率に大きな変動は認められていない。これらの結果から、対象とした肝機能低下患者においては、CLintH は低下していないことが推定される。

一方、重度肝機能障害患者については試験を行っていないため、CLintH 低下による遊離形濃度の上昇について注意する必要があると考える。

【その他の薬物動態の変化】

年齢及び性別による影響

高齢者で経口投与後の総濃度 AUC は若年者とくらべ 32%増加が認められる(インタビューフォーム P.40)。

$$AUC_{po} = Fa \cdot D / fuB(CL_{intH} + CL_{intR})$$

CLintH + CLintR の低下率は 76% (100/132)以下と考えられ、それが遊離形の AUC 上昇(1.32 倍)になる。fuB の上昇が有る場合には、遊離形薬物濃度の上昇は更に大きくなっていることが推察される。

女性は男性と比較して総濃度の AUC は 15%増加(インタビューフォーム P.40)

体重による影響

標準体重と比較して低体重の Cmax 及び AUC はそれぞれ 27%及び 20%増加、高体重ではそれぞれ 31%及び 23%低下(インタビューフォーム P.40)

文献評価シート

論文名 : **Apixaban versus Warfarin in patients with Atrial fibrillation**

N Engl J Med 2011;365:981-92

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 研究目的を述べているか	■Y □N □NA	p982 Introduction の最後に記載 一つ以上の追加的脳卒中リスク因子を持つ心房細動患者あるいは全身塞栓症患者に対する脳卒中抑制効果についてアピキサバンのワルファリンに対する効果の検証
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について明瞭に述べているか 定義が明確にされているか	■Y □N □NA	p983 Primary : アピキサバンとワーファリンの非劣性 有効性→脳卒中、全身性塞栓症の初発までの期間 安全性→ISTH に基づく大出血の初発までの期間 Secondary : アピキサバンのワーファリンに対する優越性 有効性→脳卒中、全身性塞栓症 安全性→大出血、原因によらず死亡数事前に規定した閉検手順に沿って段階的に行うこととする。 定義 脳卒中→定義について記載 全身性塞栓症→明確な記載なし 大出血 : ISTH について記載 小出血 : 大出血との違いについて記載
3. 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか 年齢、性別、体重、人種、罹患期間、疾患重症度、危険因子の保有状況、予後に関する情報。特に重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	■Y □N □NA	・ p 984-5 Table 1.より全体的には代表している。 ・ 日本人を代表していない点 →体重が 82kg(中央値)、アジア人が全体の 16% ・ Paf は 15%と比較的少ない ・ 脳卒中、TIA、全身塞栓症の既往が約 20%と主に一次予防目的の患者 ・ 腎機能低下者 (CLcr ≤ 50mL/min) は約 20%ならずと比較的少ない ・ Warfarin 未使用の患者を 40%組入れるよう設定 (実際は 33%)
4. 臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べているか（最低でもどの位の違いや変化が生じうる必要があるか特定しているか）	■Y □N □NA	・ p983 Statistical analysis に記載 ・ 非劣性マージンが記載 ・ 優越性の検証で最低限の差異について記載なし。臨床的意義について言及なし。 ・ CHADS2 スコア 1 点以上の試験患者の試験に対して様々な患者背景であろうメタ解析の論文の warfarin の RR を引用している。 ・ 他の NOAC の臨床試験の非劣性マージンと同様の値であり、妥当なマージンであるとの意見もあり。

<p>5. 目標症例数とその根拠が記載されているか</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ p983 Statistical analysis に記載 ・ 主要 outcome を 448 例発症させるために 2 年間で 18000 人という記載はあり。 100 人年あたり 1.20 のイベント数に到達させるために、試験期間中の全イベント率をもとに算出 (Appendix 記載)
<p>6. 治療やプロトコールについて十分説明しているか</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ p983 Randomization and study drugs に記載 ・ 併用薬や食事の状況 (warfarin の INR に変動を及ぼす可能性のあるもの) 等の記載なし ・ INR は 1 か月ごとの確認あり、すべての期間で INR が 2-3 であったのか疑問が残る ・ warfarin の wash-out 期間は 3 日間で INR<2.0 であることを確認。warfarin の十分な wash-out は塞栓症発現のリスクを考えると妥当と考えられる ・ コンプライアンスの確認について定めず ・ 日本人の 70 歳以上の INR 設定が 2-2.6 と本論には記載なし
<p>7. 組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) について述べているか</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ p982 Study population に記載 ・ チェノピリジン系薬剤は登録時に服用患者は除外とあり、実臨床に則していない ・ 心房粗動の患者が組み入れられており、心房細動とリスクが一緒とみてよいのか。 ・ warfarin 服用歴のない患者を 40% 以上組み入れることを定めており、未治療群が多い試験と考えられる
<p>8. ブラインド (患者、介入者、評価者、データ解析者) の方法等について述べているか</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p982 Trial design、Statistical analysis に記載</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 評価は CEC による判定 ・ INR の計算についてブラインド記載 (暗号化、装置) ・ 本当に外部評価なのか不明という意見もあり
<p>9. 研究基金と、基金提供者との関係について述べているか</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ P982 Study oversight に記載
<p>方法</p>		
<p>10. データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一化など適切か、又標準化されたものか</p> <p>データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で 均一か 後ろ向き試験・・・データの収集源 (電子カルテ、各種データベース) は適切か</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p983 Randomization and study drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PT-INR の測定者、器具、施設間の均質化について不明 ・ 測定間隔について本論に記載なし ・ プラセボ群での INR の結果の取り扱いなど、具体的な記載がないため不明な点が残る。 ・ PT-INR の測定に用いられた機器が統一されていたか不明
<p>11. 比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べているか</p> <p>指標例)死亡率：粗死亡率 or 年齢調整死亡率、平均値 or 中央値。腎機能：体重補正後の腎機能か？ 利用される指標は広く一般的に使用される指標導出方法(統計的手段)か？</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ イベント発生率の比較 (人年法) ・ 安全性の出血の outcome が様々な基準の複合 outcome となっており、最初のイベントでカウントされることを考えると複合にして良いのか考慮する必要がある。

12、 α 値を特定しているか:「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p983 Statistical analysis 本文に α 値の記載はないが、95%信頼区間で記載されていることから非劣性は片側 0.25, 優越性は両側 0.5 と推測される。
13、統計的検出率 (power) について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p983 Statistical analysis 1 - β 90%
14、各比較で用いられる統計を述べている。また、Primary endpoint に用いられている統計は適切に選択されているか。 統計解析が行われる比較項目の尺度、正規性、データの関連 (間隔、順序、分類尺度) それぞれのデータに使用される検定が適切に選択されているか、説明されているか (マンホイットニー検定、ウィルコクソン符号付順位和検定)。多変量検定も同様(重回帰分析、ロジスティック回帰分析、cox 比例ハザード分析)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p983 Statistical analysis Primary efficacy と Safety outcomes <解析法> ・ ITT 解析 <発生率の推定> ・ カプランマイヤー法 <相対リスクの推定> ・ Cox 比例ハザードモデル
結果		
15、研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	本文には非劣性の検定の記載あるが Fig1、Table2 に記載ない
16、主要評価項目「全て」について、絶対的 (望ましいなら相対的) 変化や差異などとして結果を報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2、Table3
17、信頼区間の上限値と下限値を報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2、3、Figure1、2
18、解析で得られる P 値全てを報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2、3、Figure1、2
19、平均値 (中央値) を報告する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1
20、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (ドロップアウト、脱落者) についてその理由と人数を述べているか 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Appendix に記載 本論には詳細な記載なし
21、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (ドロップアウト、脱落者) の人数は結果に影響を与えていないか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ITT 解析なので全症例解析対象ではあるが、試験を最後まで完遂できていない症例が 25%あり、影響があるのではないか? 死亡、副作用以外の試験中止例も多い
22、治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告しているか 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	一部の副作用と思われる 主に出血の有害事象のみ Appendix には記載あり
ディスカッション/結論		
23、臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的に有意差あり (なし) が、実臨床的な差としても有用 (無用) であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	統計学的有意差に重点を置いている 優越性についてのみ記載され非劣性については記載なし
24、結果の一般化についてディスカッションしているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・患者背景などについて触れていない ・データのみの結果に対する記載が多い
25、研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・脱落が多い点について議論不足 ・小出血と大出血との関連性は? ・心房粗動が組み込まれているその背景は何か→実際に組み入れは 0%

		<ul style="list-style-type: none"> ・罹病期間の記述なし ・相互作用の点ではアピキサバンの使用に問題はないのか
26 結論は目的と合致しているか。また、研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	非劣性試験だったにもかかわらず、最後に優越性の結果について述べている。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

<試験結果> Primary outcome (追跡期間 1.7年)

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 212	b 8908	(a+b) 9120
対照群	c 265	d 8816	(c+d) 9081
	(a+c) 477	(b+d) 17724	

<結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=2.32\% = EER$
 対照群の発生率： $c/(c+d)=2.92\% = CER$
 RR (相対リスク) = $EER/CER=0.79$
 $RR < 1$ ：介入群の方が効果大 $RR > 1$ ：介入群の方が効果が劣る (害がある)
 RRR (相対リスク減少率) = $1-RR=21\%$
 ARR (絶対リスク減少率) = $CER-EER=0.60$
 NNT (治療必要数) = $1/ARR=167$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)
 ②NNTは必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

【参考】

	ap 群(N=9120) イベント数(%/yr)、%	wf 群 (N=9081) イベント数(%/yr)、%	Hazard 比 (95%CI)	ARR(%)	NNT(人)	RRR(%)
主要エンドポイント						
脳卒中、全身性塞栓症	212 (1.27) 2.32	265 (1.60) 2.92	0.79(0.66-0.95)	0.60	167	21
脳卒中	199 (1.19) 2.18	250 (1.51) 2.75	0.79(0.65-0.95)	0.57	176	21
虚血性、タイプ不明の脳卒中	162 (0.97) 1.78	175 (1.05) 1.92	0.92(0.74-1.13)			
出血性脳卒中	40 (0.24) 0.44	78 (0.47) 0.86	0.51(0.35-0.75)	0.42	238	49
全身性塞栓症	15 (0.09) 0.16	17 (0.10) 0.19	0.87(0.44-1.75)			
重要な副次的ポイント	603 (3.52) 6.61	669 (3.94) 7.37	0.89 (0.80-0.998)	0.76	132	11

※両群ともイベント発現の患者数 (年間発現率) 試験全体の発現率の順で表記

	ap 群(N=9120) イベント数(%/yr)、%	wf 群 (N=9081) イベント数(%/yr)、%	Hazard 比 (95%CI)	ARR(%)	NNT(人)	RRR(%)
主要安全性エンドポイント						
大出血	327 (2.13) 3.60	462 (3.09) 5.1	0.69 (0.60-0.80)	1.50	67	31
頭蓋内	52 (0.33) 0.57	122 (0.80) 1.34	0.42 (0.30-0.58)	0.77	130	52
その他の部位	275 (1.79) 3.03	340 (2.27) 3.76	0.79 (0.68-0.75)	0.73	137	21
消化管	105 (0.76) 1.12	119 (0.86) 1.31	0.89 (0.70-1.15)			
大出血または重大ではない が臨床的に重要な出血	613 (4.07) 6.75	877 (6.01) 9.69	0.68 (0.61-0.75)	2.94	34	32

GUSTO 重度の出血	80 (0.52) 0.88	172 (1.13) 1.90	0.46 (0.35-0.60)	1.02	98	54
GUSTO 中等度 or 重度出血	199 (1.29) 2.19	328 (2.18) 3.62	0.60 (0.50-0.71)	1.43	70	40
TIMI 大出血	148 (0.96) 1.63	256 (1.69) 2.82	0.57 (0.46-0.70)	1.19	84	43
TIMI 大 or 小出血	239 (1.55) 2.63	370 (2.46) 4.09	0.63 (0.54-0.75)	1.46	69	37
全出血	2356 (18.1) 25.9	3060 (25.8) 33.8	0.71 (0.68-0.75)	7.9	13	29

※両群ともイベント発現の患者数（年間発現率）試験全体の発現率の順で表記

<臨床試験の限界点（上記のチェック項目を参考にして抽出）>

- ・ 主要エンドポイントの脳卒中のうち有意差があるのは、出血性脳卒中であり、塞栓症に対する効果はワルファリンと同等。
- ・ ワルファリン初回導入が 40%程度であり、コントロールされるまでの期間、PT-INR の変動が結果に影響している可能性がある。
- ・ CHADS2 スコア 1 に対するワルファリンの使用はベネフィット<リスクのため、結果に影響している可能性がある。
【備考】CHA2DS2-VASc スコアよりワルファリンは 0 点、1 点において投与するベネフィットを認められていない。新規抗凝固薬であるダビガトランと比較した場合には 0 点からベネフィットを認めている（Thromb Haemost.2012;107:584）。
- ・ 脳卒中、全身性塞栓症の既往歴のある患者が 20%程度であり、2 次予防としての位置づけには不十分な可能性がある。
- ・ CHADS2 スコア 1-2 で 70%のため、3 以上の高リスク群での効果については課題が残る。
- ・ Ccr : 50~80mL/min が全体の 80%、75 歳以上の高齢者が 30%程度のため、実臨床と差を生じる可能性がある。
- ・ BW : 80kg（中央値）を対象とした試験であり、国内にそのまま適応した場合、過量となる可能性がある。
- ・ Ccr30-50mL/min : 15%、Ccr : 15mL/min : 1.5%、5mg/2x/day の減量対象が 4.7%と n 数が不十分。
- ・ Scr \geq 1.5mg/dL という評価方法は高齢者でリスクを伴う⇒Ccr で客観的に評価しないとリスクを伴う可能性がある。
- ・ 他の NOAC より半減期が短く、RCT と実臨床では服薬遵守率が異なるため、本試験と実臨床では結果が異なる可能性がある。
- ・ アスピリン、クロピドグレル両剤との併用例は除外のため、実臨床における課題がある。
- ・ 副作用、死亡以外の脱落はワルファリン群の方が 100 例程度多く、結果に影響を与えている可能性がある。
- ・ ワルファリン 3 - 5mg（薬価：28.8 - 48 円/day）とエリキュース 5mg \times 2 での薬価（530.4 円）を比較するとその差は 482.4 - 501.6 円/day、14472 - 15048 円/month 程度となる。
- ・ Primary endpoint の脳卒中、全身塞栓症における Kaplan-Meier 曲線が初期から乖離しており、ワルファリンの治療開始時のイベント発生率が高く結果に影響している可能性がある。
- ・ 海外と日本の治療域の違いが結果にどのように影響を与えているのか不明。
- ・ アピキサバン群は中止後、ワルファリンへ変更が予測され、ITT 解析による有効性、安全性の結果に影響を与える可能性がある。

<結論>

- ・ CHADS2 1 - 2 を対象とした場合、アピキサバンの塞栓予防効果はワルファリンと同等、大出血の危険性はワルファリンより低い（特に頭蓋内出血）。
- ・ 一方で、投与患者の背景から、再発予防、高齢者、腎障害、コンプライアンス不良患者に対する効果は不明。
- ・ また、低用量の効果、基準についても課題が残る。