

用量設定試験においてdarexabanは出血を増加させることが示された

RUBY-I：急性冠症候群の二次予防目的のXa阻害薬darexaban経口投与の安全性および忍容性が検討された

RUBY-I: Safety and tolerability of the oral Xa inhibitor darexaban for secondary prevention after acute coronary syndromes examined

2011年European Society of Cardiology学会で発表されEuropean Heart Journalオンライン版に掲載されたphase II用量設定試験の結果、急性冠症候群（ACS）後の患者に2剤併用抗血小板薬に新たな経口Xa阻害薬darexabanを追加したところ出血が2~4倍増加したことが報告された。RUBY-1は、最近ST非上昇およびST上昇ACSを発症したハイリスク患者1,279人を対象とした多施設二重盲検無作為化パラレルグループスタディである。非経口抗血栓療法中止後に患者らは抗血小板薬2剤併用療法（アスピリンおよびクロピドグレル）に加え6つのdarexaban療法（5mg 1日2回[bid]、10mg 1日1回[qd]、15mg bid、30mg qd、30mg bidまたは60mg qd、またはプラセボ）のいずれかを24週間投与された。一次アウトカム（重大または重大ではないが臨床的に明らかな出血イベント）は全てのdarexaban群において数値的に多かった（pooled HR2.275, 95%CI 1.13-4.60, p=0.22）。プラセボ（出血率3.1%）を対照とすると、darexabanの用量が増加するほど出血率が上昇し（1日10、30、および60mgでそれぞれ6.2、6.5、および9.3%）用量依存性が認められた（p=0.009）。この増加は30mg bidの用量で統計学的に有意であった（p=0.002）。

Full Text

A phase II dose-finding study presented at the 2011 European Society of Cardiology Congress and published online in the European Heart Journal, reports that the new oral Factor Xa inhibitor darexaban was associated with a two to four-fold increase in bleeding when added to dual antiplatelet therapy in patients following an acute coronary syndrome.

Professor Gabriel Steg from the Hopital Bichat in Paris, presenting results from the RUBY-1 trial in a Hot Line session of the ESC Congress, said the study produced no other safety concerns and that "establishing the role of low-dose darexaban in preventing major cardiac events after ACS now requires a large phase III trial".

The recurrence of ischemic events after ACS remains high, with rates of up to 9.1% recorded at six months. Long-term antithrombotic therapy with vitamin K antagonists (such as warfarin) has proved beneficial in ACS patients, although, said Steg, "fraught with problems related to their narrow therapeutic margin, need for monitoring, frequent interactions with drugs and food, and delay in onset and offset of action".

New more selective oral anticoagulants - such as direct thrombin and factor Xa inhibitors - have several advantages over vitamin K antagonists. Darexaban, a new direct oral inhibitor of Factor Xa, has been shown to have predictable pharmacokinetics, minimal interaction with food and no drug-drug interactions. Its potential benefit has already been indicated in venous thromboembolic disease and is now being explored in the prevention of stroke in subjects with non-valvular atrial fibrillation. The RUBY-1 trial aimed to explore the safety, tolerability and optimal dosing regimen in the secondary prevention of ischemic vascular events in subjects with recent ACS.

RUBY-1 was a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study in 1279 patients with recent high-risk non-ST-segment elevation and ST-segment elevation ACS. after discontinuation of parenteral antithrombotic therapy, they received one of six darexaban regimens: 5 mg twice daily (bid), 10 mg once daily (qd), 15 mg bid, 30 mg qd, 30 mg bid or 60 mg qd, or placebo, in addition to dual antiplatelet treatment (aspirin and clopidogrel) for 24 weeks.

The primary outcome of the study (major or clinically relevant non-major bleeding events) was numerically higher in all darexaban arms than in the placebo group (pooled HR 2.275, 95% CI 1.13-4.60, p=0.022). Using placebo as reference (with a bleeding rate of 3.1%), there was a dose-response relationship (p=0.009) for increased bleeding rates with increasing darexaban dose (6.2, 6.5 and 9.3% for 10, 30 and 60 mg daily, respectively). This increase was statistically significant for the 30 mg bid dose (p=0.002).

There was no decrease in rates of efficacy outcome (a composite of death, stroke, myocardial infarction, systemic thromboembolic events and severe recurrent ischemia) with darexaban versus placebo, but the study was underpowered to evaluate efficacy. There were no other significant drug-related safety concerns associated with darexaban.

Conference News

[News 01]

心房細動においてapixabanはワルファリンよりも優れている

[News 02]

3枝病変に対しCABGは依然としてPCIよりも望ましい

[News 03]

子供に対する予防教育により親のリスクが改善する

[News 04]

VADを用いた心移植のブリッジは問題がある

[News 05]

第二世代の薬剤溶出ステントの方が安全性プロファイルが良好であることが示された

[News 06]

二次予防ストラテジーが過少使用されている

[News 07]

トライアルの結果、長期抗血小板療法の有効性に異議が唱えられた

[News 08]

用量設定試験においてdarexabanは出血を増加させることが示された

[News 09]

MitraClip治療はCRT不成功の場合の選択肢である

[News 10]

遠隔ICD監視を用いることに関して安全性への懸念はない

[News 11]

急性STEMI後のIABCによる有益性は認められない

[News 12]

スタディの結果、薬剤溶出ステントの非劣性が確認された

[News 13]

バイオマーカーカテプシン Sにより死亡リスクが上昇する

[News 14]

再発性心膜炎の予防薬としてのコルヒチン

[News 15]

Dalcetapibの血管機能に対する効果

[News 16]

グループ療法はうつ病を有する心疾患患者に役立つ

[News 17]

精神的ストレスは血管機能に悪影響を及ぼす