



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

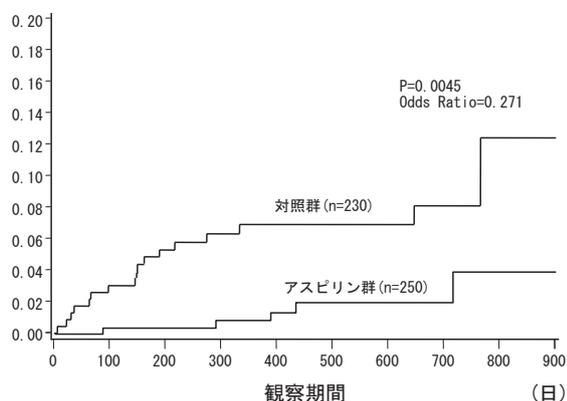


図1 急性心筋梗塞患者の再梗塞発生率 文献2)より
改変

心筋梗塞再発率はアスピリン投与群が対照群に比較して有意に低かった。

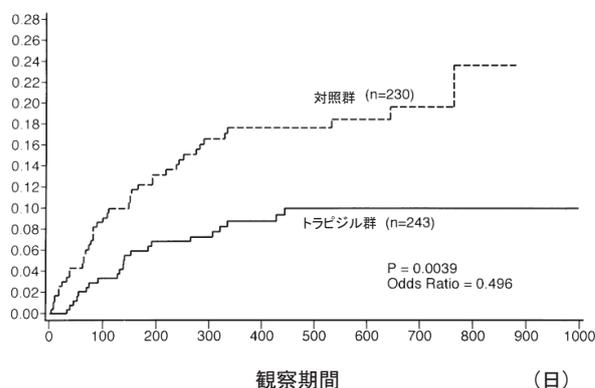


図2 急性心筋梗塞患者の心血管イベント発生率 文献
2)より改変

心血管イベント発症率はトラピジル群が対照群に比較して有意に低かった。

に比べ1年後の死亡率，梗塞発症とともに51%減少したという不安定狭心症患者を対象とした研究報告がある。また，アスピリン75mg/日を使用したところ対照群に比し3ヵ月後の心筋梗塞再発と死亡率が半減したという不安定狭心症や非Q波梗塞例を対象とした研究もある。これらの報告から患者にアスピリンに対する過敏症や禁忌がない限り，全ての不安定狭心症患者にできるだけ早くアスピリンを投与すべきであるとされている。特に腸溶剤では，初期投与時に咀嚼服用することが勧められている。初期投与量162~325mg/日で，トロンボキサンA2産生が迅速に，かつほぼ全面的に阻害されるため日本循環器学会のガイドラインでは162~330mg/日を初期投与量とし，81~162mg/日を維持量として継続的に使用することが推奨されている。急性冠症候群を対象としたCURE試験の報告では，用量依存性に出血の頻度が増加し，アスピリン100mg/日以下であれば出血事故が2%以下であるが，100~200mg/日で2.3%，200mg/日以上では4.0%とされている。これらの結果から初回は162mg/日以上での投与とし，2回目以降の投与からは100mg/日以下の方がよいと考えられる。また，アスピリン禁忌例についてはクロピドグレルの投与も推奨されている。

3) 安定狭心症患者に対する抗血小板療法

抗血小板薬による安定狭心症患者の脳卒中，心筋梗塞，血管死といった心血管イベントの抑制効

果は，Swedish Angina Pectoris Aspirin Trialの2,035症例の安定狭心症患者の解析結果から得られた。アスピリン75mg/日の抗血小板療法は心筋梗塞または脳卒中の既往にかかわらず，安定狭心症患者の血管イベントを有意に抑制することが示され推奨されている。アレルギーあるいは副作用のためアスピリンが使用できない場合には，クロピドグレルを使用するよう推奨されている。アスピリン投与の心血管イベント二次予防効果は，2002年の報告以降に新たに行われた二次予防試験は存在しないため2009年のAntithrombotic Trialists'(ATT) Collaborationの報告では，個人データが利用可能な2002年の報告の12試験中心筋梗塞既往6試験についてメタアナリシスがなされた。その結果，主要冠動脈イベント発生率は脳卒中や一過性脳虚血発作の既往の二次予防に関する10試験も含めて，アスピリン群4.30%/年，対照群5.30%/年であり，アスピリン群で抑制されている(RR 0.80, 95%CI 0.73-0.88, $p < 0.00001$, 図3)³⁾。このような結果から，安定狭心症患者においてもアスピリンの投与は必須と考えられている。

4) カテーテルインターベンション対象患者に対する抗血小板療法

経皮的冠動脈形成術：percutaneous coronary intervention (PCI)の合併症である急性冠閉塞は機械的に生じる内膜剥離と血栓形成が関与して

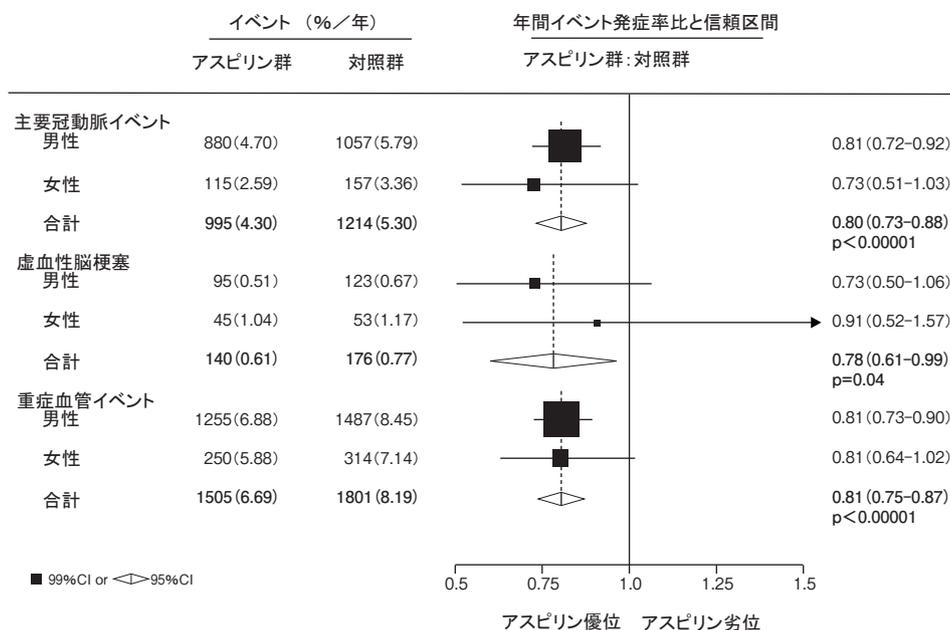


図3 主要冠動脈イベント発生率の比較 文献3) より
主要冠動脈イベントはコントロール群に比し、アスピリン群にて有意に減少していた。

発症するとされている。バルーンのみによる血管形成術 (plain old balloon angioplasty : POBA) 後の抗血小板薬としては一般的にアスピリン単独投与が行われており、術前から投与することで急性冠閉塞を減少させることが明らかである。急性冠症候群などの緊急症例に対してはPCI前にアスピリン 81~243mg/日を噛み砕いて服用することが効果発現を早めることがわかっている。ステント使用が予定されている場合には、クロピドグレルの治療前からの開始が勧告されている。また、緊急症例に対してはPCI前に初期量として300mg/日の使用が勧告されている。その後、通常ステントではクロピドグレル 75mg/日を少なくとも1ヵ月間、薬物溶出性ステントでは少なくとも1年間の投与が勧められている。薬物溶出性ステント留置部位は留置後1年後も内皮化されておらず少なくとも1年以上はクロピドグレルを併用することを勧めるデータ⁴⁾などが報告されたことによる。

このように急性冠症候群の患者ではその予後を改善するために、また冠動脈疾患の既往のある患者に対しては急性冠症候群の発症を抑制するために禁忌がなければ抗血小板薬の投与が推奨されて

いる。抗血小板薬は循環器疾患に必須であるが、副作用を常に念頭に置いて投与していかなければならない。

3. 虚血性心疾患の一次予防としての抗血小板療法

2型糖尿病患者における死亡の主要原因は心筋梗塞および虚血性脳卒中であり⁵⁾、世界的にも2型糖尿病患者数が急速に増加していることから冠動脈イベントおよび脳血管イベントの一次予防法の確立は重要な優先課題となっている。いくつかの海外のガイドラインでは冠動脈疾患の危険因子を有する患者は一次予防および二次予防のためにアスピリンを服用することが推奨されており、特に糖尿病患者にとってはアスピリンが禁忌となっている患者を除いて投与を推奨されている^{6) 7)}。米国糖尿病学会は心血管疾患の危険性が高い患者には40歳以上の患者で冠動脈心疾患の家族歴を有する患者や、高血圧、喫煙、脂質異常症またはアルブミン尿のような他の危険因子を有する患者に対して一次予防としてアスピリンの投与を推奨している⁸⁾。そのような状況から日本人の2型糖

表1 脳血管, 心血管, その他の動脈のイベント (文献9) より)

主要評価項目である動脈硬化イベントとして両群で冠動脈イベント63件, 脳血管イベント73件, その他の動脈疾患18件の合計154件が認められた。

	アスピリン群 n(%)	非アスピリン群 n(%)	HR	95% CI	P値
冠動脈イベント (致死性+非致死性)	28 (2.2)	35 (2.7)	0.81	0.49-1.33	0.40
致死性心筋梗塞	0 (0)	5 (0.4)			
非致死性心筋梗塞	12 (1.0)	9 (0.7)	1.34	0.57-3.19	0.50
不安定狭心症	4 (0.3)	10 (0.8)	0.40	0.13-1.29	0.13
安定狭心症	12 (1.0)	11 (0.9)	1.10	0.49-2.50	0.82
脳卒中 (致死性+非致死性)	28 (2.2)	32 (2.5)	0.84	0.53-1.32	0.44
致死性脳卒中	1 (0.08)	5 (0.4)	0.20	0.024-1.74	0.15
非致死性脳梗塞	22 (1.7)	24 (1.9)	0.93	0.52-1.66	0.80
非致死性脳出血	5 (0.4)	3 (0.2)	1.68	0.40-7.04	0.48
一過性虚血発作	5 (0.4)	8 (0.6)	0.63	0.21-1.93	0.42
その他の動脈疾患*	7 (0.6)	11 (0.9)	0.64	0.25-1.65	0.35
総死亡	34 (2.7)	38 (3.0)	0.90	0.57-1.14	0.67

*閉塞性動脈硬化症(アスピリン群5件, 非アスピリン群8件); 大動脈解離(アスピリン群致死性2件, 非アスピリン群非致死性1件); 腸間膜動脈血栓症 (非アスピリン群1件); 網膜動脈血栓症 (非アスピリン群1件)。

糖尿病患者を対象にして動脈硬化イベントの一次予防法としての低用量アスピリン療法の有効性を検討するために, 「2型糖尿病患者におけるアスピリンの動脈硬化性疾患一次予防効果に関する研究」Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) 試験を実施した⁹⁾。

1) 主要評価項目

主要評価項目である動脈硬化イベントが合計154件発生した(表1)⁹⁾。この動脈硬化イベントは動脈硬化性疾患による突然死, 心血管または大動脈が原因となる死亡, 非致死性急性心筋梗塞, 不安定狭心症, 労作性狭心症, 非致死性の虚血性および出血性の脳卒中, 一過性の虚血性発作, そして非致死性の大動脈および末梢血管の疾患(閉塞性動脈硬化症, 大動脈解離, 腸間膜動脈血栓症)から成っており, その発生率に関して, アスピリン投与群(68件のイベント, 5.4%)とアスピリン非投与群(86件のイベント, 6.7%)では有意差は認められなかった(HR, 0.80; 95% CI, 0.58-1.10; ログランク検定, P=0.16, 図4)⁹⁾。

2) サブグループ解析

65歳以上の年齢の患者(アスピリン投与群が719例, アスピリン非投与群が644例)1,363例

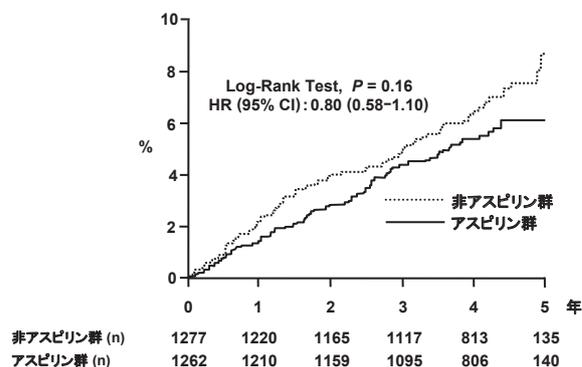


図4 両群の動脈硬化イベントの発症率の経時的変化(文献9)より)

アテローム性動脈硬化イベントの発生率はアスピリン非投与群に比しアスピリン投与群において低下傾向を認めたが, 有意な差は認められなかった。

においては, 動脈硬化イベントの発生率はアスピリン投与群(45件のイベント, 6.3%)がアスピリン非投与群(59件のイベント, 9.2%)よりも有意に低かった(HR, 0.68; 95% CI, 0.46-0.99; P=0.047(図5)⁹⁾。65歳未満の患者1,176例では, アスピリン投与群では23件のイベント(4.2%), アスピリン非投与群では27件のイベント(4.3%)が起こり, その差は有意ではなかった(HR, 1.0;

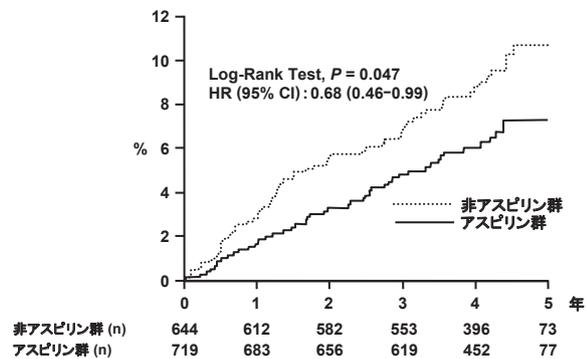


図5 65歳以上の両群の動脈硬化イベントの発症率 (JPAD試験のデータより作成)

65歳以上の年齢の患者1,363例においては、動脈硬化イベントの発生率はアスピリン非投与群に比し、アスピリン群にて有意に減少していた。

95%CI, 0.57-1.70; $P=0.98$). 年齢による相互作用についての通常の検定では有意な結果は示されなかった ($P=0.27$). それ以外の男性と女性, 高血圧と正常血圧, 現または過去喫煙と非喫煙, 脂質異常症と正常な血中脂質の患者を対象としたサブグループ解析では, アスピリン投与群とアスピリン非投与群の間では有意差は認められなかった. このようにサブ解析の結果は低用量アスピリン療法が65歳以上の高齢の糖尿病患者の動脈硬化イベント発症を抑制することを明らかにしたことになる。

4. 心房細動患者に対する抗凝固療法

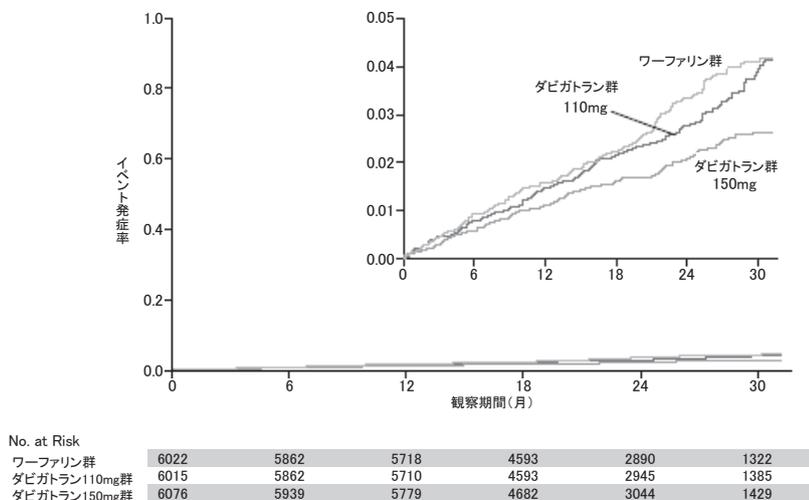
1) CHADS₂ スコア

塞栓症の高リスク因子として脳梗塞, 一過性脳虚血発作あるいは全身塞栓症の既往, 僧帽弁狭窄, 人工弁 (機械弁) が提唱されている. 中等度リスク因子は75歳以上, 高血圧, 心不全または左室収縮力低下 (駆出率 $\leq 35\%$ もしくはfractional shortening $\leq 25\%$), 糖尿病である. 近年, 脳梗塞発症のリスク因子が集積すると脳梗塞の発症率が上昇することが報告され CHADS₂ スコアが提唱されている¹⁰⁾. Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 歳, Diabetes Mellitus, Stroke/TIA の頭文字をとって CHADS₂ スコアと命名されている. 前4つの項目には1点を, 脳

梗塞発症リスクの高い Stroke/TIA の既往には2点を付与し, 合算して算出する. 非弁膜症性心房細動における中等度のリスク評価に CHADS₂ スコアを取り入れ2点以上のリスクに該当する場合は, ワルファリン療法を行い, 1点の場合は, 同療法を考慮, リスクの程度が十分検討されていない4つの項目 (心筋症, 65~74歳の年齢, 女性, 冠動脈疾患もしくは甲状腺中毒) に関しては, 該当する場合は, 同療法を考慮してもよいとされている. ここでいう非弁膜症性心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患, 人工弁および僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動である.

2) RE-LY 試験

2009年には本邦も参加した国際共同試験である RE-LY 試験が報告された¹¹⁾. 18,113例の心房細動患者で脳卒中の既往, 一過性脳虚血発作の既往, 心駆出分画40%未満, NYHA分類クラスII以上, 6ヵ月以内の心不全の既往のいずれか一つ以上を有し, 年齢も75歳以上か65~74歳では糖尿病か高血圧または冠動脈疾患を有していることが条件とされリスクの高い患者がエントリーされている. ダビガトラン110mgか150mgを朝夕内服する群とワーファリンにて international normalized ratio (INR) を2.0-3.0にコントロールする群に無作為に割り付けられ盲検的に観察された. 1次エンドポイントは脳卒中およびその他の全身の血栓症とされた. また, 1次の安全性評価項目は主要な出血性合併症とされた. その結果, 1次エンドポイントの発生はワーファリン群の1.69%/年であり, ダビガトラン110mg群は1.53%/年 (相対危険度0.92 95%CI: 0.74-1.11) でワーファリンに対する非劣勢が証明され, ダビガトラン150mg群は1.11%/年 (相対危険度0.66 95%CI: 0.53-0.82 $P<0.001$) でワーファリンに対する有益性が証明された (図6)¹¹⁾. 主要な出血はワーファリン群3.36%/年でダビガトラン110mg群は2.71%/年と有意に少なく ($P=0.03$), ダビガトラン150mg群は0.31%/年と同等であった ($P=0.31$). このように直接トロンビン阻害薬ダビガトランがワーファリンに対する非劣性のみならず優越性を示し, 出血性合併症を減らしたとの報告がなされ, 本邦のサブ解析結果も2011年に発表された¹²⁾. 2011年1月に我が国でも製



Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

図6 脳卒中および全身の塞栓症の発症頻度の比較 文献11) より
1次エンドポイントの発生はワーファリン群の1.69%/年であり、ダビガトラン110mg群は1.53%/年で非劣勢が証明され、ダビガトラン150mg群は1.11%/年でワーファリンに対する有益性が証明された。

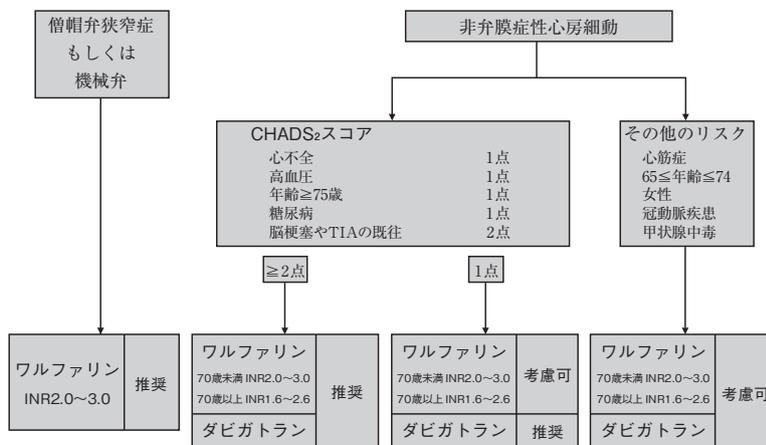


図7 心房細動における抗血栓療法 文献13) より
心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメントにおいて心房細動患者へ幅広くダビガトラン投与が推奨されている。

造販売承認が得られ、同3月から市販された。先行して発売された米国、カナダでは、ダビガトラン発売直後に心房細動ガイドラインが改訂され、さらに欧州では未発売のダビガトランをESC Guidelines (2010) にワルファリンの代替療法として記載している。以上のようなことを受けて循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関する

ガイドライン 2009年改訂版策定班から2011年8月「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」が発表された¹³⁾。

3) 心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント

RE-LY試験で検討されていない僧帽弁狭窄症もしくは機械弁患者に対しては従来通りワルファ

リンを推奨し、非弁膜症性心房細動例でのリスク評価を CHADS₂ スコアとその他のリスクに分けている (図 7)¹³⁾。ワルファリンの適応に関しては従来通りで、CHADS₂ スコア 2 点以上には推奨し、1 点では考慮可とした。一方、ダビガトランについては、RE-LY 試験の対象患者のうち 31.9% が CHADS₂ スコア 0~1 点 (0 点は 2.5%) で、しかも 0~1 点、2 点、3~6 点のサブグループ全てにおいて一貫した有効性と安全性が確認された事から、1 点の例でもダビガトランを「推奨」としている点が特徴である。2 点以上にも「推奨」されている。なお、「その他のリスク」を有する例については、ワルファリンと同様、ダビガトランを使用することを「考慮可」としている。ダビガトランは世界的に使用されているが、日本人における副作用やその他の問題点はこれから明らかになってくると思われる。他の薬剤にもあるように日本人に著効し、また副作用の少ない用法・用量が今後明らかになってくると思われる。

5. 新規開発薬

以下に新規の抗血小板薬、第 Xa 因子阻害薬の大規模臨床試験の結果を簡単に触れておく。いずれも標準的治療がなされている症例に抗血小板薬あるいは抗凝固薬を追加する手法であり出血性合併症をコントロールすることが十分できてないが、今後注目すべき薬剤である。

1) APPRAISE-2 試験¹⁴⁾

急性冠症候群の発症早期で 2 つ以上の虚血性心疾患再発リスクを有する患者に標準療法である抗血小板療法に加えて、第 Xa 因子阻害剤のアピキサバン 5mg/日を追加する群とプラセボを追加する群に無作為に二重盲検法にて割り付けられ観察された。しかし、7,392 人の患者が集まったところで虚血イベントの抑制はないまま出血イベントがアピキサバン群にて多かったため中止された。心血管死と心筋梗塞と脳梗塞の組み合わせである一次エンドポイントはアピキサバン群で 13.2 イベント/100 人・年でプラセボ群で 14.0 イベント/100 人・年 (HR; 0.95, 95% CI 0.80-1.11, P=0.51) であった。Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) の定義に基づく主要出血を 1

次安全評価項目としているが、アピキサバン群で 2.4 イベント/100 人・年でプラセボ群で 0.9 イベント/100 人・年 (HR; 2.59, 95% CI 1.59-4.46, P=0.001) であった。

2) TRACER 試験¹⁵⁾

Protease-activated-receptor-1 (PAR-1) 拮抗薬である Vorapaxar は、血小板表面上にある PAR-1 に拮抗し、トロンビン誘導性の血小板活性化を阻害することで、作用を発揮する新たな作用機序の経口抗血小板薬である。標準的治療を受けている非 ST 上昇急性冠症候群患者 12,944 人に対し、二重盲検法にて Vorapaxar 群あるいはプラセボ群に無作為に割り付け 1 次エンドポイントである心血管死、心筋梗塞、脳卒中、入院を要するまたは緊急血行再建の必要な虚血性心疾患の発症が追跡された。平均 502 日の追跡で Vorapaxar 群の 1 次エンドポイントの有意な減少なく主要出血の有意な増加のために中止された。1 次エンドポイントの 2 年あたりの発症率は Vorapaxar 群 14.7% とプラセボ群 16.4% (HR; 0.92, 95% CI 0.85-1.01, P=0.07) であり、中等度以上の出血性合併症は Vorapaxar 群 7.2% とプラセボ群 5.2% (HR; 1.35, 95% CI 1.16-1.58, P<0.001) であり、頭蓋内出血は 1.1% と 0.2% (HR; 3.39, 95% CI 1.78-6.45, P<0.001) と著明な差が出ている。

3) ATLAS ACS 2-TIMI 51 試験¹⁶⁾

標準的な治療を受けている 15,526 人の発症早期の急性冠症候群患者にリバロキサバン 2.5mg または 5mg を 2 回/日投与する群とプラセボを投与する群に二重盲検法にて無作為に割り付けられ、1 次エンドポイントである心血管死、心筋梗塞、脳卒中の総和が追跡された。リバロキサバンは 1 次エンドポイントを有意に抑制した。1 次エンドポイントはリバロキサバン群 8.9% とプラセボ群 10.7% で (HR; 0.84, 95% CI 0.74-0.96, P=0.008) であり、2.5mg 9.1% (P=0.02)、5mg 群 8.8% (P=0.03) とそれぞれにわけてもいずれの群もプラセボ群に比し有意に抑制されていた。しかし、冠動脈バイパス術に関連しない主要出血性合併症はリバロキサバン群 2.1%、プラセボ群 0.6% (P<0.001) であり、頭蓋内出血は 0.6% と 0.2% (P=0.009) とリバロキサバン群で多かった。

6. おわりに

これまで述べてきたように心疾患に対する抗凝固・抗血小板療法についてはある程度確立されているが、新薬の登場あるいは新規の臨床研究結果がガイドラインに大きな影響を与える場合がある。今後も抗凝固・抗血小板薬が続々と開発、臨床応用されていくことでガイドラインの改変につながるエビデンスが出現する可能性がある。個別の患者背景に対応しながらも最新の知見に基づいた治療を心がけていくべきである。

Disclosure of Conflict of Interests

Hisao Ogawa has received honoraria for lecturing and manuscript and research fund from MSD, Sanofi-aventis, Daiichi-sankyo, Mitsubishi-Tanabe, Nippon Boehringer Ingelheim, Pfizer, Waksman Foundation of Japan and Japan Heart Foundation and has participated in the clinical trial of Japan Foundation for Aging and Health as a representative.

The other authors state that they have no conflict of interest.

文 献

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **339** : 229-234, 1998.
- Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T, Tamura Y, on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) investigators : Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **83** : 1308-1313, 1999.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A : Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* **373** : 1849-1860, 2009.
- Awata M, Kotani J, Uematsu M, Morozumi T, Watanabe T, Onishi T, Iida O, Sera F, Nanto S, Hori M, Nagata S : Serial angiographic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation : comparison with bare-metal stents. *Circulation* **116** : 910-916, 2007.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Vasan RS, Meigs JB, Levy D, Savage PJ : Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus : the Framingham Heart Study. *Circulation* **115** : 1544-1550, 2007.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D ; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) ; European Association for the Study of Diabetes (EASD) : Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* **28** : 88-136, 2007.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2007. *Diabetes Care* **30** : S4-S41, 2007.
- Colwell JA ; for the American Diabetes Association : Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* **26** : S87-S88, 2003.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y ; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators : Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *JAMA* **300** : 2134-2141, 2008.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ : Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* **285** : 2864-2870, 2001.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L ; RE-LY Steering Committee and Investigators : Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **361** : 1139-1151, 2009.
- Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L ; RE-LY Investigators : Efficacy and Safety of Dabigatran vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation Sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* **75** : 800-805, 2011.
- 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版) 心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L ; APPRAISE-2 Investigators : Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **25** : **365**(8) : 699-708, 2011.
- Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LHK, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW, for the TRACER Investigators : Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2011 in press.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Brunns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM ; the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators : Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011 in press.