

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. N Engl J Med 2013; 369:2093-2104.

【背景】

- ・ Phase 2 study : ワーファリンをコントロールに、1146 人の心房細動患者にエドキサバン (60mg or 30mg) を投与し、1 日 2 回より 1 日 1 回で安全だった。
- ・ 低体重、中等度～重症腎機能障害、P 糖蛋白阻害剤併用患者の薬物動態モデルでは、エドキサバンを 50% に減量すべき。
- ・ Phase 3 study : 8292 人の急性静脈血栓塞栓症患者にエドキサバン 60mg (特定の患者は 30mg に減量) 1 日 1 回投与で、ワーファリンと同程度の静脈血栓塞栓症再発防止効果、出血の頻度は低かった。

【目的】

脳卒中のリスクが中等度～ハイリスクの心房細動患者で 1 日 1 回ワーファリンとエドキサバン 2 つの用量で比較

【方法】

無作為化、多施設二重盲検、ダブルダミー、非劣性試験 (非劣性マージン : 97.5%CI 上限 1.38) (46 カ国、1393 施設)

【患者】

<適格基準>

21 才以上、無作為化前 12 か月以内に電気式トレースによって心房細動と診断され、CHADS₂ スコア 2 以上、試験中に抗凝固療法を計画している患者

*CHADS₂ スコア : 心房細動患者における脳卒中発症リスクの評価指標。心不全 (1 点)、高血圧 (1 点)、年齢 75 才以上 (1 点)、糖尿病 (1 点)、脳卒中又は TIA の既往 (2 点) の 5 項目をスコア化。

<除外基準>

可逆性疾患に起因する心房細動患者、推定 Ccr30mL/分未満の患者、出血ハイリスク患者、抗血小板薬 2 剤併用している患者、中等度～重症僧房弁狭窄患者、他の疾患で抗凝固療法の指示がある患者、急性心疾患、冠状動脈血行再建、30 日以内に脳卒中発症患者、研究手順を遵守できない患者

【治療】

- ・ ワーファリン群 : ワーファリン実薬 (INR2～3 に調節)、エドキサバンのプラセボ
- ・ High-Dose エドキサバン群 : エドキサバン 60mg、ワーファリンのプラセボ
- ・ Low-Dose エドキサバン群 : エドキサバン 30mg、ワーファリンのプラセボ
- * 両エドキサバン群で、推定 Ccr30～50mL/分、体重 60kg 以下、ベラパミル、キニジン、ドロネダロン使用患者は用量半減。
- * 月 1 回 INR を測定 (エドキサバン群も盲目を維持するため測定)
- * 試験終了時にオープンラベルに切り替え。Low-Dose エドキサバン群では、INR が 2 になるまで、又は 2 週間経過するまでオープンラベルビタミン K 拮抗薬を服用。

【評価項目】

- ・ 効果の主要評価項目 : 脳卒中 (虚血性、出血性) 又は全身塞栓症と診断されるまでの時間
- ・ 安全性の主要評価項目 : 治療中の大量出血
- ・ 副次的評価項目 : 脳卒中、全身塞栓症、心血管原因死 (出血含む) の複合、心筋梗塞、脳卒中、全身塞栓症、心血管原因死の複合、脳卒中、全身塞栓症、全ての原因死の複合
- ・ ネットクリニカルアウトカム : 脳卒中、全身塞栓症、大量出血、死の複合、障害が持続する脳卒中、命を脅かす出血、死の複合、脳卒中、全身塞栓症、命を脅かす出血、死の複合

【統計解析】

- ・ 効果の主要評価分析に Cox 比例ハザードモデルを使用
- ・ Intention-to-treat principle
- ・ 多重調整効果分析 (Fig.S1)
- ・ 非劣性を満たすために、エドキサバンの 97.5%信頼区間の上限が 1.38 を超えないこと
- ・ エドキサバンはワーファリンに劣性という帰無仮説を棄却するために 672 の主要評価イベントが必要 (検出力 87%)
- ・ 効果と安全性の主要評価項目の解析に Kaplan-Meier 法が採用

【結果】

- 21,105 人を 1:1:1 で割り付けし (CHADS₂スコア 2 又は 3 及び 4、5、6 点、エドキサバン減量の必要性により層別化後割り付け)、ワーファリン群 : 7,036 人、High-Dose エドキサバン群 : 7,035 人、Low-Dose エドキサバン群 : 7,034 人登録
- 患者背景 (Table1) →有意差なし
- 試験ダイアグラム (Fig.S2)
- 初日から終了 3 日後までの試験薬の中断と有害事象 (Table S1) →ワーファリン群で中断せずに試験を完了した患者が少なかった (P<0.001)
- 効果の主要評価項目 (Table2、Fig.1A)
 - <治療期間の脳卒中、全身塞栓症>
ワーファリン群 : 1.50%/年、High-Dose エドキサバン群 : 1.18%/年 (ハザード比 0.79、97.5%信頼区間 (CI) 0.63-0.99、非劣性の P<0.001、優勢の P=0.02)、Low-Dose エドキサバン群 : 1.61%/年 (ハザード比 1.07、97.5% CI 0.87-1.31、非劣性の P=0.005、優勢の P=0.44)
 - <全試験期間の脳卒中、全身塞栓症>
ワーファリン群 : 1.80%/年、High-Dose エドキサバン群 : 1.57%/年 (ハザード比 0.87、97.5%CI 0.73-1.04、P=0.08)、Low-Dose エドキサバン群 : 2.04%/年 (ハザード比 1.13、97.5%CI 0.96-1.34、P=0.10)
 - <出血性脳卒中>
ワーファリン群 : 0.47%/年、High-Dose エドキサバン群 : 0.26%/年 (ハザード比 0.54、95%CI 0.38-0.77、P<0.001)、Low-Dose エドキサバン群 : 0.16%/年 (ハザード比 0.33、95%CI 0.22-0.50、P<0.001)
 - <虚血性脳卒中>
ワーファリン群 : 1.25%/年、High-Dose エドキサバン群 : 1.25%/年 (ハザード比 1.00、95%CI 0.83-1.19、P=0.97)、Low-Dose エドキサバン群 : 1.77%/年 (ハザード比 1.41、95%CI 1.19-1.67、P<0.001)
- 副次的評価項目 (Table2)
 - 3 項目全てにおいて High-Dose エドキサバン群はワーファリン群より発生率が低く、Low-Dose エドキサバン群はワーファリン群と同等
- 安全性の評価項目 (Table3、Fig.1B)
 - <大量出血>
ワーファリン群 : 3.43%/年、High-Dose エドキサバン群 : 2.75%/年 (ハザード比 0.80、95%CI 0.71-0.91、P<0.001)、Low-Dose エドキサバン群 : 1.61%/年 (ハザード比 0.47、95%CI 0.41-0.55、P<0.001)
- ネットクリニカルアウトカム (Table3)
 - <全死亡、脳卒中、全身塞栓症、大量出血>
ワーファリン群 : 8.11%/年、High-Dose エドキサバン群 : 7.26%/年 (ハザード比 0.89、95%CI 0.83-0.96、P=0.003)、Low-Dose エドキサバン群 : 6.79%/年 (ハザード比 0.83、95%CI 0.77-0.90、P<0.001)
- 効果の主要評価項目のサブグループ解析 (Fig.S3)
 - ワーファリン群との比較で、両エドキサバン群で以前 VK 拮抗薬を服用していなかった患者 (High-Dose エドキサバン P=0.03、Low-Dose エドキサバン P=0.02)、Low-Dose エドキサバン群でアスピリン (P=0.02)、アミオダロンを併用(P<0.01)していた患者で効果が高かった。
- 安全性の主要評価項目のサブグループ解析 (Fig.S4)
 - ワーファリン群との比較で、両エドキサバン群で用量減量により大量出血が少なかった (High-Dose エドキサバン P=0.02、Low-Dose エドキサバン P<0.01)。

【結論】

1 日 1 回両エドキサバン群は、脳卒中、全身性塞栓症の予防においてワーファリンに非劣性で、High-Dose エドキサバン群はワーファリンより効果が高い傾向にある。また、両エドキサバン群は、出血と心血管原因死を有意に減少する。

【批評】

- 長所 : 多施設二重盲検、ダブルダミー臨床試験、Intention-to-treat principle、検出力 87%
- 短所 : 製薬会社による研究費

【推奨案】

エドキサバンは心房細動患者に対してワーファリンと比較して非劣性であることから、ワーファリンの代用にできると考えられる。また、Major bleeding の発現率が、高用量のエドキサバンでもワーファリンと比較して有意に低いことから、ワーファリンよりも安全に使用できると考えられる。