

Press Release

直接トロンビン阻害剤ダビガトラン エテキシラート(日本での製品名: プラザキサ®)、患者の脳卒中リスクの程度や心房細動のタイプにかかわらず有効性を示す

—新たな2つの RE-LY®試験のサブグループ解析を発表

2011年4月4日 ドイツ/インゲルハイム

新たな2つの RE-LY®試験のサブグループ解析結果が、第60回米国心臓病学会(ACC)で発表されました。これらの結果では、心房細動患者の脳卒中発症リスクの程度や心房細動のタイプにかかわらず、心房細動患者の脳卒中発症抑制において、ダビガトラン エテキシラート 150 mg 1日2回投与群は、ワルファリン群に対して優越性が示されました^{1,2}。

RE-LY®試験は PROBE 法(前向き、ランダム化、非盲検、盲検下エンドポイント評価)で、盲検化したダビガトラン エテキシラートの2用量群(110 mg 1日2回投与、150 mg 1日2回投与)と、良好にコントロールされた非盲検のワルファリン群とを比較した大規模な国際共同第Ⅲ相試験です。この試験結果から、脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制において、ダビガトラン エテキシラート 150mg 1日2回投与群は、ワルファリン群に対して優越性を示し、ダビガトラン エテキシラート 110mg 1日2回投与群は、ワルファリン群と同等であることが認められました^{3,4}。

今回発表された RE-LY®試験の2つのサブグループ解析は、心房細動のタイプ(発作性、持続性、永続性)別に解析したものと CHA₂DS₂VASc⁵で評価した脳卒中リスク患者集団を解析したものです。なお CHA₂DS₂VASc スコアは、従来から広く使用されている CHADS₂スコア⁶を補い、より細かく脳卒中リスクを層別化する指標です⁵。

2つのサブグループ解析結果は次の通りです:

- ・ CHA₂DS₂VASc で評価した全ての脳卒中リスク患者集団において、ダビガトラン エテキシラート 150mg 1日2回投与群は、RE-LY®試験の成績²と同様に、ワルファリン群に対して一貫した優越性を示しました(交互作用の p 値 = 0.60)
 - ・ 既に、ダビガトラン エテキシラート 150 mg 1日2回投与群は、CHADS₂スコアで評価した全ての脳卒中リスク患者集団[n=5,882](高リスク集団を含む)で、ワルファリン群に対する一貫した優越性が発表されています⁷。
- CHA₂DS₂VASc スコアを用いた今回の解析結果は、これと一致するものでした
- ・ ダビガトラン エテキシラート 150 mg 1日2回投与群と 110 mg 1日2回投与群は、良好にコントロールされたワルファリン群と比較して、有効性と安全性



2011年4月22日

ベリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社
広報部

東京都品川区大崎2-1-1
ThinkPark Tower
Tel: 03-6417-2145
Fax: 03-5435-2920



当プレスリリースは、弊社HPからも
ご覧になれます。

www.boehringer-ingelheim.co.jp

が相対的に良好であることを示しました(CHA₂DS₂VASc スコアが低い集団においても同様の結果を示しました)²

・ 様々なタイプ(発作性、持続性、永続性)の心房細動患者を対象に、ダビガトラン エテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与群と、良好にコントロールされたワルファリン群(TTR 中央値: 67%)⁸とを比較しました。その結果、ダビガトラン エテキシラート 150mg 1 日 2 回は、発作性、持続性、永続性それぞれで心房細動患者の脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制において、RE-LY[®]試験の成績と同様に優越性を示しました(交互作用の p 値=0.16)¹

ウプサラ大学病院(スウェーデン)の Dr. Jonas Oldgren(ヨナス・オルグレン博士)は次のように述べています。「今回発表された 2 つの解析結果は、これまで発表されてきた RE-LY[®]試験のサブグループ解析と同様の結果を示しました。発作性から永続性まで心房細動のタイプにかかわらず、幅広い非弁膜症性心房細動患者層で、ダビガトラン エテキシラートは脳卒中発症抑制において、有効で、魅力的な標準治療薬に対する代替薬であることを強く裏付けました。またダビガトラン エテキシラートには 2 用量あることより、医師の判断によって個々の患者に応じた、適切な治療が可能となります。」

CHA₂DS₂VASc は、欧州心臓病学会(ESC2010)ガイドライン改訂版に導入された新しい脳卒中リスク層別化スコアです。包括的リスク因子に基づくアプローチによって、医師は心房細動患者の脳卒中リスクをより高い精度で評価できます。ESC ガイドラインは、「主要では無いが臨床的に意義のある」リスク因子を 1 つ以上有する(CHA₂DS₂VASc スコア=1)、幅広い心房細動患者層に、抗凝固療法を推奨しています。

バーミンガム大学循環器サイエンスセンター/バーミンガム市民病院循環器内科 Prof. Gregory Lip(グレゴリー・リップ教授)は、ダビガトラン エテキシラートについて次のように述べています。「ワルファリンには様々な制限があるため、脳卒中予防治療を適切に受けている心房細動患者さんはわずか 50%程度に留まっています。ダビガトラン エテキシラートは、薬物相互作用の可能性が低く、食物との相互作用もありません。また、頻回なモニタリングも必要ありません。ここに CHA₂DS₂VASc スコアが脳卒中リスク評価尺度として導入されることで、心房細動患者さんは効果的な治療を受けられるようになります。その結果、一人でも多くの心房細動患者さんを脳卒中から護ることができるでしょう。心房細動に関連した脳卒中リスク因子はいずれも脳卒中を発症させる可能性をはらんでいます。脳卒中発症抑制に積極的に取り組むための、最も有効な選択肢は抗凝固療法です。」

米国・カナダのガイドラインがダビガトラン エテキシラートを推奨

先ごろ改訂された、米国 AHA/ ACCF/ HRS のガイドラインは、発作性から永続性に至るまでの様々なタイプの心房細動患者および脳卒中または血栓症リスク因子を有する患者の脳卒中発症抑制に、ワルファリンに代わる治療薬としてダビガトラン エテキシラートを推奨しています。なお人工心臓弁置換患者や重大

な心臓弁膜症患者、重度の腎不全患者、進行した肝臓病患者は投与対象ではありません⁹。カナダ循環器学会の新たなガイドラインでも、ダビガトラン エテキシラートが推奨されています。このガイドラインでは、心房細動患者の脳卒中発症抑制において、ワルファリンよりもダビガトラン エテキシラート(特に 150 mg 1 日 2 回投与)の投与を推奨しています¹⁰。

ダビガトラン中和抗体に関する前臨床データ

ダビガトランに対する抗体の使用を検討した前臨床試験の結果が ACC で初めて発表されました¹¹。これらのデータは、in vitro および in vivo モデルで、ダビガトラン抗凝固活性の中和について検討しているものです。ダビガトラン エテキシラートを中和させる薬剤の開発は、臨床現場でのこの薬剤の選択肢を一層広げるものになると考えられます。

CHA2DS2VASc スコア⁵

- ・ 従来から使用されている CHADS₂スコアと比較して、心房細動患者の脳卒中リスクをより高い精度で評価する
- ・ CHADS₂スコアで軽度～中程度リスクとみなされた心房細動患者に特に推奨される
- ・ CHADS₂をベースに、女性、65～75 歳、血管疾患などのリスク因子が、リスク項目に追加された
- ・ 抗血栓療法を必要としない「真に低リスク」の心房細動患者の特定において CHADS₂より優れている。脳卒中リスク因子が 1 つ以上の患者は抗凝固療法の対象となり得る

心房細動のタイプについて¹²

- ・ 発作性心房細動または間欠性心房細動は、異常な電気信号および頻脈が突然始まって、自然に止まるタイプの心房細動をいう。症状は軽度から重度まで幅広く、期間は数秒、数分、数時間、数日続く場合がある
- ・ 持続性心房細動は不整脈が続き、治療するまでその病態が続くものをいう
- ・ 永続性心房細動は、治療しても正常な心調律を回復できない心房細動をいう。発作性心房細動や持続性心房細動がより頻回になると、永続性心房細動に進展する可能性がある

心房細動および脳卒中について

心房細動は最も一般的な不整脈であり¹³、40 歳以上の約 4 人に 1 人¹⁴および全人口の約 1%、80 歳以上では 10%が罹患しています¹³。心房細動患者は血栓リスクが高く、これによって脳卒中リスクは 5 倍に跳ね上がります^{15,16}。世界各国で毎年、最大 300 万人が心房細動に起因する脳卒中を発症しており¹⁷⁻¹⁹、重篤になると後遺症を残すことが多く、重篤な患者のうち半数が 1 年以内に死亡しています²⁰。心房細動に起因する脳卒中は重篤になる傾向があり、死亡率(20%)および後遺症発生率(60%)も高くなっています²⁰。心房細動に起因する脳卒中の多くは、適切な血栓症治療によって予防できます²¹。

RE-LY®試験について

RE-LY®(Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapY)は日本を含む44カ国、900施設以上で18,113名を登録して実施された、大規模な国際共同第Ⅲ相試験です。PROBE法(前向き、ランダム化、非盲検、盲検下エンドポイント評価)で、盲検化したダビガトラン エテキシラートの2用量群(110 mg 1日2回投与、150 mg 1日2回投与)と、良好にコントロールされた非盲検のワルファリン群(目標INR: 2.0~3.0)とを比較検証したものです。なお、対象患者は少なくとも1年間、中央値で2年間追跡調査されています^{3,4}。

本試験の主要評価項目は脳卒中(出血性を含む)または全身性塞栓症の発症率です。副次評価項目は全死亡、脳卒中(出血性を含む)、全身性塞栓症、肺塞栓症、急性心筋梗塞の発症、血管死(出血死を含む)です。

良好にコントロールされたワルファリン群と比較して、ダビガトラン エテキシラート群は以下の結果を示しました^{3,4}:

- ・ ダビガトラン エテキシラート 150 mg 1日2回投与群で脳卒中および全身性塞栓症の発症リスクの有意な低下 – 出血性脳卒中を含む
- ・ ダビガトラン エテキシラート 110 mg 1日2回投与群で大出血の発現の有意な低下
- ・ ダビガトラン エテキシラート 110 mg 1日2回投与群でワルファリン群と同程度の脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制
- ・ 両用量群で生命を脅かす出血および頭蓋内出血の有意な低下
- ・ ダビガトラン エテキシラート 150 mg 1日2回投与群で血管死の有意な減少

ダビガトラン エテキシラートについて

ダビガトラン エテキシラートは、急性および慢性の血栓塞栓症の予防と治療において、未だ満たされていない大きな医療ニーズに対応することが期待され、注目されている新世代の経口抗凝固薬/直接トロンビン阻害剤²²です。

直接トロンビン阻害剤は、血餅(血栓)形成プロセスにおいて中心的な役割を果たす酵素であるトロンビン(遊離トロンビンならびにフィブリン結合トロンビン)の活性を特異的に阻害することにより、強力な抗血栓作用を示します。さまざまな凝固因子を介して可変的に作用するビタミンK拮抗薬とは異なり、ダビガトラン エテキシラートは予測可能な一貫した高い有効性を示します。薬物相互作用の可能性が低く、食物との相互作用もありません。また、定期的な血液凝固モニタリングや投与量の調節も必要ありません。

ダビガトラン エテキシラートは、心房細動患者の脳卒中発症抑制を適応に、日本や米国、カナダ、韓国、インドネシア、ニュージーランド、コロンビア、ナミビアで承認されています²³⁻²⁵。

ダビガトラン エテキシラートは、日本での製品名 プラザキサ®で、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を効能・効果として本年1月21日に承認され、3月14日に発売が開始されました。

また、人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術後の成人患者の静脈血栓塞栓症(凝血)の一次予防を適応として、日本を除く現在 83 カ国で承認されています(本邦未承認)。

ダビガトラン エテキシラート臨床試験プログラムについて

ダビガトラン エテキシラートの有効性および安全性を評価するベーリンガーインゲルハイムの臨床試験プログラムには、以下に関する複数の試験が含まれます:

- ・人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術を受けた患者の静脈血栓塞栓症(VTE)の一次予防
- ・急性 VTE の治療
- ・VTE の二次予防
- ・心房細動の脳卒中発症抑制

当プレスリリースについて

当資料は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム (Boehringer Ingelheim GmbH) が 4 月 4 日付でグローバルに配信したプレスリリースの日本語版であり日本国内の状況と異なる情報が含まれる場合があります。内容および解釈は、オリジナルである英文が優先します。下記をご参照ください。

<http://www.boehringer-ingelheim.com/news.html>

ベーリンガーインゲルハイムについて

ベーリンガーインゲルハイムグループは、世界でトップ 20 の製薬企業のひとつです。ドイツのインゲルハイムを本拠とし、世界で 145 の関連会社と 42,200 人以上の社員が、事業を展開しています。1885 年の設立以来、株式公開をしない企業形態の特色を生かしながら、臨床的価値の高いヒト用医薬品および動物薬の研究開発、製造、販売に注力してきました。

2010 年度は 126 億ユーロの売上を示しました。革新的な医薬品を世に送り出すべく、医療用医薬品事業の売上の約 24%相当額を研究開発に投資しました。

日本では、ベーリンガーインゲルハイムは半世紀にわたり企業活動を展開しています。ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社が、持ち株会社として、その傘下に、完全子会社である日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社(医療用医薬品)、エスエス製薬株式会社(一般用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカ ジャパン株式会社(動物用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社(医薬品製造)の 4 つの事業会社を統括しています。日本のグループ全体で約 3,000 人の社員が、革新的な医薬品の研究、開発、製造、販売に従事しています。

日本ベーリンガーインゲルハイムは、呼吸器、循環器、中枢神経などの疾患領域で革新的な医療用医薬品を提供しています。また、グローバルな研究・開発の一翼を担う医薬研究所を神戸に擁しています。

詳細は下記をご参照ください。 www.boehringer-ingelheim.co.jp

Reference

1. Flaker GC, *et al.* Dabigatran Etextilate versus Warfarin in Patients with Different Types of Atrial Fibrillation: A RE-LY Subgroup Analysis. Presented at the 60th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 3rd April 2011.
2. Oldgren J, *et al.* Dabigatran versus warfarin and impact of CHAD2-VASc score on outcome in atrial fibrillation: patients - a RE-LY subgroup analysis. Presented at the 60th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 4th April 2011.
3. Connolly SJ, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**:1139-51.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L: Newly identified events in the RE-LY® trial. *N Engl J Med* 2010; **363**(19): 1875-1876 (November 4th, 2010).
5. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; **31**:2369–2429.
6. Gage BF, *et al.* Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; **285**(22):2864-2870.
7. Oldgren J, *et al.* Dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score – a RE-LY® subgroup analysis. Presented at the 59th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 15th March 2010.
8. FDA Advisory Committee Briefing Document, August 2010, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.pdf> (last viewed 25 March 2011)
9. Wann LS, I. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*; published online Feb 14, 2011.
10. Cairns JA, *et al.* Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter. *Canadian Journal of Cardiology* 2011; **27**(1):74-90.
11. van Ryn J, *et al.* Dabigatran Anticoagulant Activity Is Neutralized by an Antibody Selective to Dabigatran in In Vitro and In Vivo Models. Presented at the 60th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 5th April 2011
12. National Heart Blood & Lung Institute Diseases & Conditions Index. Types of atrial fibrillation - http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/af/af_types.html (last viewed 14 March 2011)
13. Stewart S, Murphy N, Walker A, *et al.* Cost of an Emerging Epidemic: an Economic Analysis of Atrial Fibrillation in the UK. *Heart* 2004; **90**:286-92.
14. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;**110**:1042-6.

15. Fuster V, Rydn LE, Cannom DS, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation – executive summary. *Circulation* 2006; **114**:700-52.
16. Kannel WB, *et al.* Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008; **92**(1): 17–ix.
17. Atlas of Heart Disease and Stroke, World Health Organization, September 2004. Viewed July 2009 at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; **22**(8):983-8.
19. Marini C, De Santis F, Sacco S, *et al.* Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischaemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; **36**:1115-9.
20. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, *et al.* Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study. *Stroke* 1996; **27**:1760-4.
21. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; **131**:492-501.
22. Di Nisio M, *et al.* Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005; **353**:1028-40.
23. U.S. Food and Drug Administration – Pradaxa® Prescribing Information. Oct 19th, 2010.
24. Health Canada – PRADAX™ Prescribing Information. Oct 26th, 2010.
25. Prazaxa® product information, January 2011.

お問い合わせ先:

ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社
広報部エクスターナルコミュニケーショングループ
Tel. 03-6417-2145
Fax. 03-5435-2920