

# 研究報告書 (AFIRE研究)

|                   |   |
|-------------------|---|
| <p>報告日・報告書作成者</p> | <p>報告日： 2019年3月29日<br/>報告書作成者： 安田 聡</p>   |
| <p>研究課題名：</p>     | <p>安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究<br/>AFIRE Study: Atrial Fibrillation and Ischemic events with Rivaroxaban in patiEnts with stable coronary artery disease Study<br/><br/>(臨床研究登録データベース及び登録番号)</p>   |
| <p>研究目的：</p>      | <p>安定型冠動脈疾患 (coronary artery diseases: CAD) を合併する非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation: NVAF) 患者におけるリバーロキサバン単剤療法の有効性及び安全性をリバーロキサバンと抗血小板薬単剤併用療法と比較検討する。</p>  |
| <p>研究デザイン：</p>    | <p>多施設、前向き、無作為化、非盲検比較試験<br/>WEB 割付けシステムを用い、無作為に、リバーロキサバン単剤群またはリバーロキサバン・抗血小板薬単剤併用群に 1:1 の比率で割り付ける。リバーロキサバン・抗血小板薬単剤併用群における抗血小板薬は、アスピリンまたはチエノピリジン系抗血小板薬 (クロピドグレルまたはプラスグレル) のいずれかを主治医の判断にて選択することとする。</p> <div data-bbox="507 1193 1430 1462" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <pre>             graph LR             A[対象] --&gt; B[無作為化]             B --&gt; C[Arm 1: リバーロキサバン単剤群 (n=1,100)]             B --&gt; D[Arm 2: リバーロキサバン + 抗血小板薬1剤併用群 (n=1,100)]             C --&gt; E[評価項目]             D --&gt; E             </pre> <p>対象<br/>安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者<br/>PCIまたはCABG施行1年以降<br/>PCIを施行せずCAGまたはCTで狭窄病変を有する患者<br/>(除外基準)<br/>リバーロキサバンまたは試験対象の抗血小板薬の禁忌に該当<br/>過去1年以内にPCI施行<br/>過去にステント血栓症の既往</p> <p>併用群の使用抗血小板薬：アスピリン、クロピドグレルまたはプラスグレル</p> <p>評価項目<br/>・主要評価項目<br/>・心血管イベント、総死亡の複合<br/>・ISTH基準による重大出血<br/>・副次評価項目<br/>・NACCE (総死亡、心筋梗塞、脳血管障害および大出血の複合)<br/>・虚血性心血管イベント、死亡<br/>・総出血事象 など</p> </div> |
| <p>研究統括責任医師</p>   | <p>施設：国立循環器病研究センター<br/>所属：心臓血管内科部門<br/>氏名：安田 聡</p>  |

**研究組織:**

(多施設共同研究の場合は参加施設・施設責任医師一覧を添付のこと)

**国立循環器病研究センターをはじめとした全国 294 施設の循環器病専門の病院およびクリニック (参加施設別添)**

1) 研究代表者

安田聡

公益財団法人循環器病研究振興財団

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

2) ステアリングコミッティ

木村一雄横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター

萩原誠久東京女子医科大学循環器内科

平山篤志日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

中村正人東邦大学医療センター大橋病院循環器内科

宮内克己順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学

3) プロトコール委員

阿古潤哉北里大学医学部循環器内科学 (委員長)

赤尾昌治国立病院機構京都医療センター循環器内科

海北幸一熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学

的場哲哉九州大学病院循環器内科

4) イベント判定委員

(1) 心臓部門

是恒之宏国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター

廣高史日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

住吉徹哉公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属

榊原記念病院、榊原記念クリニック

(2) 脳血管部門

木村和美日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

橋本洋一郎熊本市市民病院神経内科、地域医療連携部

平野照之杏林大学医学部脳卒中医学講座

5) データ安全性モニタリング委員

代田浩之順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学

岡田靖国立病院機構九州医療センター臨床研究センター

山崎力東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター

6) 統計解析責任者

松井邦彦熊本大学医学部附属病院地域医療システム学寄附講座

| 研究方法                         |   |
|------------------------------|---|
| <p>対象被験者<br/>(主な選択・除外基準)</p> | <p>(1) 登録基準<br/>20歳以上（同意取得時）、CHADS<sub>2</sub>スコア1点以上の安定型CADを合併するNVAF患者で以下の基準のいずれかを満たし、本研究への参加に文書にて同意したもの</p> <p>① PCI (Plain Old Balloon Angioplasty: POBAを含む) 後1年以上経過している</p> <p>② PCIを必要としない冠動脈CTまたは冠動脈造影 (coronary angiography: CAG) で狭窄病変を有する (50%以上の狭窄病変)</p> <p>③ 冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass graft: CABG) 後1年以上経過している</p> <p>(2) 除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・リバーロキサバン投与禁忌に該当する患者</li> <li>・アスピリン、クロピドグレルまたはプラスグレルの投与禁忌に該当する患者</li> <li>・過去1年以内にPCI (POBAを含む) を受けた患者</li> <li>・血行再建術が予定されている患者</li> <li>・過去にステント血栓症の既往歴がある患者</li> <li>・観血的手術予定者 (消化器内視鏡による検査および生検は除く)</li> <li>・活動性腫瘍を有する患者</li> <li>・コントロール不良の高血圧患者 (診療室SBP160mmHg以上)</li> <li>・抗血小板薬を中止できない患者 (病変形態、病変部位、ステント種類等から主治医により判断する)</li> <li>・その他、主治医が登録に不相当と判断した患者</li> </ul> |
| <p>症例数</p>                   | <p>2,200症例 (1群1,100例の2群比較)</p>  |
| <p>被検薬の用法・用量:</p>            | <p>被検薬: イグザレルト 10mg、15mg 錠/細粒分包</p> <p>用法・用量: 原則としてクレアチニンクリアランス (CLcr) 50 mL/min 以上の場合には1日1回15mgを投与することとし、CLcr 15-49 mL/min の場合には、10mg 1日1回食後に経口投与する (服用時間は問わない)。</p>   |

評価項目：

主要評価項目：

- (1) 有効性主要評価項目  
脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建術を必要とする不安定狭心症、総死亡の複合エンドポイント
- (2) 安全性主要評価項目  
ISTH 基準による重大な出血性合併症

副次評価項目：

- (1) Net adverse clinical and cerebral events (NACCE)  
総死亡、心筋梗塞、脳卒中および重大な出血性合併症の複合
- (2) 虚血性心血管イベントおよび死亡  
総死亡、心血管死、心筋梗塞、血行再建術を必要とする不安定狭心症、脳梗塞、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA)、非中枢性塞栓症 (全身性塞栓症、肺塞栓症、深部静脈血栓症)、PCI / CABG、ステント血栓症、脳梗塞および非中枢性塞栓症、総出血事象、出血以外の有害事象
- (3) アスピリン使用例、チエノピリジン系抗血小板薬使用例における主要評価項目および虚血性心血管イベントおよび死亡の発生率の比較
- (4) 主要評価項目、虚血性心血管イベントおよび死亡の CHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア層別解析
- (5) 主要評価項目、虚血性心血管イベントおよび死亡におけるその他の背景因子の有無別による層別解析
- (6) 抗血小板薬併用、非併用における重大な出血性合併症、総出血事象の HAS-BLED スコア層別解析と特異性、感度の解析
- (7) プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) 併用、非併用別の出血事象の発現率の比較
- (8) リバーロキサバン朝・夕服用別の主要評価項目の発生率の比較
- (9) 虚血性心血管イベントと、出血事象・有害事象等、抗血栓薬中断の関連性の検証
- (10) 抗血小板薬の併用有無別のトラフ PT と出血事象との関連性とカットオフ値の検討
- (11) 服薬アドヒアランス別の主要評価項目の発症率の検討

|        |   |
|--------|---|
| 統計解析:  | <p><b>有効性:</b> 脳・心血管イベントを指標とした場合に、リバーロキサバン単独群は、標準療法であるリバーロキサバン・抗血小板薬単剤併用群に劣らないこと、つまり非劣性を確認すること</p> <p>割り付けから、いずれかのイベント発症までの時間に基づき、Cox の比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（リバーロキサバン単独群 / リバーロキサバン・抗血小板薬単剤併用群）とその95%信頼区間を推定する。また、累積発現率の推移をKaplan-Meier法により推定する。</p> <p><b>安全性:</b> 重大な出血性合併症を指標とした場合に、リバーロキサバン単独群は、標準療法であるリバーロキサバン・抗血小板薬単剤併用群に比し優れること、つまり優越性を確認すること</p> <p>割り付けから、重大な出血性合併症の発現までの時間に基づき、Cox の比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（リバーロキサバン単独群 / リバーロキサバン・抗血小板薬単剤併用群）とその95%信頼区間を推定する。また、累積発現率の推移をKaplan-Meier法により推定する。</p> |
| 施設数:   | 294 施設  |
| 研究実施期間 | <p>2015年1月1日～2019年3月31日<br/> （臨床研究法に順守により統計解析終了までの期間として）</p> <p>症例登録期間：2015年1月1日～2017年9月30日<br/> 観察期間：平均2年間、最長3年間</p>   |

## 試験結果

### 患者背景

(主要な患者背景・ベースラインデータについては、表で示すこと)

| 特性                | リバーロキサバン<br>単剤療法<br>(N = 1107) | 併用療法<br>(N = 1108) |
|-------------------|--------------------------------|--------------------|
| 年齢                | 74.3±8.3                       | 74.4±8.2           |
| <75歳 - n (%)      | 525 (47.4)                     | 527 (47.6)         |
| ≥75歳 - n (%)      | 582 (52.6)                     | 581 (52.4)         |
| 男性 - n (%)        | 875 (79.0)                     | 876 (79.1)         |
| BMI               | 24.5±3.7                       | 24.5±3.7           |
| 喫煙者 - n (%)       | 146 (13.2)                     | 146 (13.2)         |
| 糖尿病 - n (%)       | 461 (41.6)                     | 466 (42.1)         |
| 脳卒中歴 - n (%)      | 148 (13.4)                     | 175 (15.8)         |
| 心筋梗塞歴 - n (%)     | 384 (34.7)                     | 393 (35.5)         |
| PCI施行歴 - n (%)    | 781 (70.6)                     | 783 (70.7)         |
| ステントの種類 - n/N (%) |                                |                    |
| 薬剤溶出性             | 500/723 (69.2)                 | 477/721 (66.2)     |
| ベアメタル             | 171/723 (23.7)                 | 171/721 (23.7)     |
| 両方                | 19/723 (2.6)                   | 36/721 (5.0)       |
| 不明                | 33/723 (4.6)                   | 37/721 (5.1)       |

| 特性               | リバーロキサバン<br>単剤療法<br>(N = 1107) | 併用療法<br>(N = 1108) |
|------------------|--------------------------------|--------------------|
| CABG施行歴 - n (%)  | 125 (11.3)                     | 127 (11.5)         |
| 心房細動の種類 - n (%)  |                                |                    |
| 発作性              | 596 (53.8)                     | 580 (52.3)         |
| 持続性              | 164 (14.8)                     | 175 (15.8)         |
| 永続性              | 347 (31.3)                     | 353 (31.9)         |
| クレアチニン・クリアランス    |                                |                    |
| 平均 - ml/min      | 62.8±25.7                      | 61.7±24.0          |
| 分布 - n/N (%)     |                                |                    |
| <30 ml/min       | 54/1053 (5.1)                  | 60/1039 (5.8)      |
| 30 to <50 ml/min | 300/1053 (28.5)                | 293/1039 (28.2)    |
| ≥50 ml/min       | 699/1053 (66.4)                | 686/1039 (66.0)    |

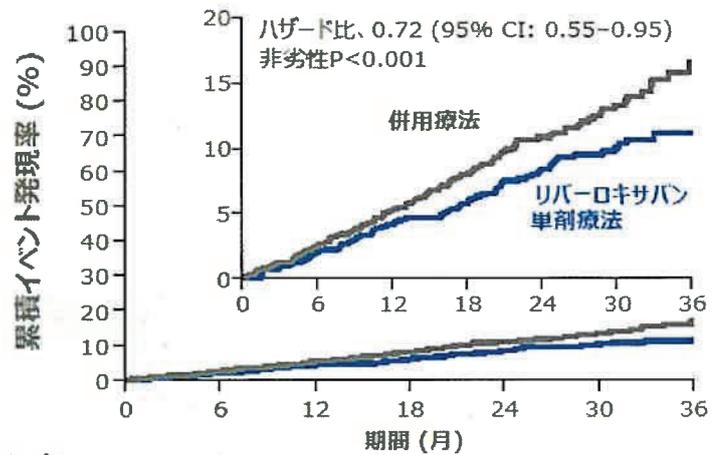
mean±SD

**有効性**

(主要評価項目を含む主要な成績については、図表で示すこと)

| 評価項目              | リバーロキサバン単剤療法<br>(N = 1107) | 併用療法<br>(N = 1108) | ハザード比<br>(95% CI) | P値     |
|-------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|--------|
| 患者数 (人年あたりの発現率%)  |                            |                    |                   |        |
| <b>有効性の主要評価項目</b> |                            |                    |                   |        |
| 心血管イベントまたは全死亡     | 89 (4.14)                  | 121 (5.75)         | 0.72 (0.55-0.95)  | <0.001 |
| <b>有効性の副次評価項目</b> |                            |                    |                   |        |
| 心血管イベント           |                            |                    |                   |        |
| 虚血性脳卒中            | 21 (0.96)                  | 28 (1.31)          | 0.73 (0.42-1.29)  |        |
| 出血性脳卒中            | 4 (0.18)                   | 13 (0.60)          | 0.30 (0.10-0.92)  |        |
| 心筋梗塞              | 13 (0.59)                  | 8 (0.37)           | 1.60 (0.67-3.87)  |        |
| 血行再建を要する不安定狭心症    | 13 (0.59)                  | 18 (0.84)          | 0.71 (0.35-1.44)  |        |
| 全身性血栓症            | 2 (0.09)                   | 1 (0.05)           | 1.97 (0.18-21.73) |        |
| 死亡                |                            |                    |                   |        |
| 心血管系              | 41 (1.85)                  | 73 (3.37)          | 0.55 (0.38-0.81)  |        |
| 非心血管系             | 26 (1.17)                  | 43 (1.99)          | 0.59 (0.36-0.96)  |        |
| 虚血性心血管イベントまたは死亡   | 114 (5.37)                 | 141 (6.77)         | 0.80 (0.62-1.02)  |        |
| NACCE             | 84 (3.90)                  | 131 (6.28)         | 0.62 (0.47-0.82)  |        |
| <b>安全性の主要評価項目</b> |                            |                    |                   |        |
| 大出血               | 35 (1.62)                  | 58 (2.76)          | 0.59 (0.39-0.89)  | 0.01   |
| <b>安全性の副次評価項目</b> |                            |                    |                   |        |
| 総出血               | 146 (7.22)                 | 238 (12.72)        | 0.58 (0.47-0.71)  |        |
| 非大出血              | 121 (5.89)                 | 198 (10.31)        | 0.58 (0.46-0.72)  |        |

**A 有効性主要評価項目**



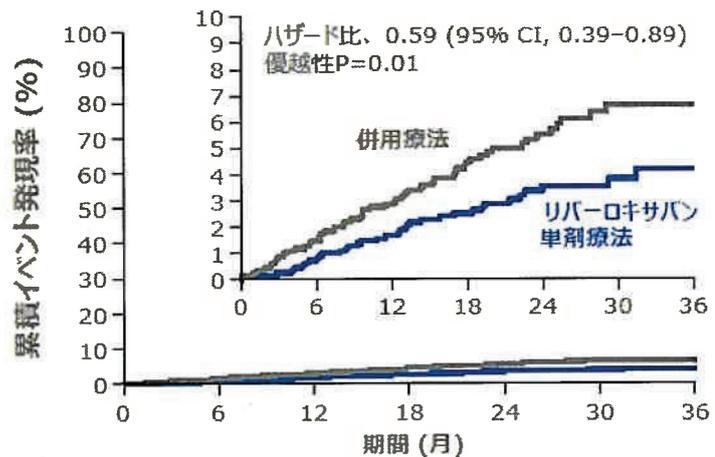
| No. at Risk  | 0    | 6    | 12  | 18  | 24  | 30  | 36 |
|--------------|------|------|-----|-----|-----|-----|----|
| 併用療法         | 1108 | 1057 | 962 | 754 | 499 | 292 | 80 |
| リバーロキサバン単剤療法 | 1107 | 1071 | 984 | 774 | 518 | 309 | 89 |

患者背景別有効性など詳細なデータについては掲載論文参照  
(Yasuda S, et al. N Engl J Med. 2019;381:1103-1113)

**安全性**

(主な有害事象について、発現例数・頻度を表で示すこと)

**B 安全性主要評価項目**



| No. at Risk  | 0    | 6    | 12  | 18  | 24  | 30  | 36 |
|--------------|------|------|-----|-----|-----|-----|----|
| 併用療法         | 1099 | 1055 | 962 | 750 | 506 | 294 | 80 |
| リバーロキサバン単剤療法 | 1099 | 1074 | 994 | 786 | 526 | 312 | 89 |

**研究担当医師が報告した重篤な有害事象**

|                                 | リバーロキサバン<br>単剤療法<br>(N = 1099) | 併用療法<br>(N = 1099) |                   | リバーロキサバン<br>単剤療法<br>(N = 1099) | 併用療法<br>(N = 1099) |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|
| 合計                              | 255 (23.2)                     | 279 (25.4)         | 皮膚および皮下組織障害       | 0 (0.0)                        | 3 (0.3)            |
| 感染症および寄生虫症                      | 47 (4.3)                       | 57 (5.2)           | 筋骨格系および結合組織障害     | 4 (0.4)                        | 4 (0.4)            |
| 反応、悪性および腫瘍不明の新生物 (原形およびホドリンを含む) | 36 (3.3)                       | 57 (5.2)           | 腎および尿路障害          | 9 (0.8)                        | 8 (0.7)            |
| 血液およびリンパ系障害                     | 6 (0.5)                        | 4 (0.4)            | 生殖系および乳腺障害        | 3 (0.3)                        | 2 (0.2)            |
| 内分泌障害                           | 0 (0.0)                        | 1 (0.1)            | 一過性全身障害および投与部位の状態 | 3 (0.3)                        | 8 (0.7)            |
| 代謝および栄養障害                       | 15 (1.4)                       | 3 (0.3)            | 臨床検査              | 1 (0.1)                        | 1 (0.1)            |
| 精神障害                            | 1 (0.1)                        | 0 (0.0)            | 潰瘍、中島および処置合併症     | 18 (1.6)                       | 25 (2.3)           |
| 神経系障害                           | 7 (0.6)                        | 15 (1.4)           | 外科および内科処置         | 1 (0.1)                        | 1 (0.1)            |
| 眼障害                             | 13 (1.2)                       | 7 (0.6)            | 製品の誤用             | 1 (0.1)                        | 0 (0.0)            |
| 耳および迷路障害                        | 1 (0.1)                        | 0 (0.0)            |                   |                                |                    |
| 心臓障害                            | 113 (10.3)                     | 109 (9.9)          |                   |                                |                    |
| 血管障害                            | 5 (0.5)                        | 2 (0.2)            |                   |                                |                    |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                   | 13 (1.2)                       | 16 (1.5)           |                   |                                |                    |
| 腎臓障害                            | 33 (3.0)                       | 31 (2.8)           |                   |                                |                    |
| 肝臓系障害                           | 13 (1.2)                       | 11 (1.0)           |                   |                                |                    |

患者背景別安全性など詳細なデータについては掲載論文参照  
(Yasuda S, et al. N Engl J Med. 2019;381:1103-1113)

**結 論**

安定型冠動脈疾患を有する心房細動患者において、リバーロキサバン単剤療法はリバーロキサバン+抗血小板薬併用療法に対し、心血管イベントおよび全死亡については非劣性を、重大な出血性合併症については優越性を示した。

| 公 表（以下で発表した内容をバイエル薬品株式会社が使用することを許諾する） |  |
|---------------------------------------|--|
| 学会発表                                  | 欧州心臓病学会 2019 Late breaking clinical session にて口頭発表   |
| 論文発表                                  | 主論文が、N Engl J Med. 2019;381:1103-1113 に論文掲載<br>層別解析結果に基づくサブ解析論文が随時 peer review journal<br>に随時掲載される予定である。 |