

報道関係者 各位

公益財団法人 循環器病研究振興財団

安定冠動脈疾患を合併する心房細動に対する抗血栓療法に関する 待望のエビデンスが世界最高峰の医学雑誌に掲載 ～All Japan の研究結果を世界に発信～

弊財団主導で実施した多施設共同臨床研究 AFIRE Study が、安定型冠動脈疾患(心筋梗塞または狭心症を発症し冠動脈治療後 1 年以上経過した状態)を合併する心房細動患者に対して、2 剤治療(抗凝固薬+抗血小板薬)ではなく抗凝固薬リバーロキサバン単剤のみで治療することがより望ましい治療であることを明らかにしました。高齢化に伴い本邦のみならず世界においても安定型冠動脈疾患を合併する心房細動患者数は増加していると考えられ、本研究結果がこのような患者に対し有効でより安全な治療の提供に繋がるものと期待されます。

本研究結果は、心房細動治療における待望のエビデンスであり、世界の注目度が高く、2019年9月2日 欧州心臓病学会*1 Hot Line Session*2 で研究結果が発表されると同時に The New England Journal of Medicine 誌*3 にオンライン掲載されました。また 2019年9月19日午後3時発行の第381号に掲載されました(1103-1113 ページ)。

*1 日本循環器学会をはじめ約 40 地域の心臓病系学会とも提携しており、毎年およそ 3 万人が参加する世界トップクラスを誇る循環器系の学会

*2 今後の治療に大きな影響を与える結果が発表される当該学会の目玉となる Session

*3 200 年以上の歴史を有する世界で最も権威ある総合医学雑誌(世界医学雑誌ランキング総合医学部門で第一位(2018年 journal impact factor 70.670))。年間約 3,600 件程度の投稿があるが掲載採用率は約 6%程度であり、日本から投稿された論文が掲載されることは極めて稀(2017年:2報、2018年3報、2019年2報(本研究含む))

【本研究の背景】

急激に高齢化が進み不整脈の一種である心房細動の患者数は増加傾向にあり、潜在的な患者も含めると本邦だけでも 100 万人を超すと推定されている。一般に心房細動患者は心原性脳梗塞の発症予防のために抗凝固薬による長期の投薬治療が必要とされる。一方、同じ心臓疾患である冠動脈疾患(心筋梗塞あるいは狭心症)も同様に増加傾向にあり、その治療として一般的には経皮的冠動脈形成術(PCI)とそれに続く抗血小板薬が必要とされる。

心房細動患者のうちおよそ 10%の患者は、冠動脈疾患を合併していると言われており、両疾患を合併した患者には、それぞれの標準治療薬である抗凝固薬と抗血小板薬が併用されてきた。しかし、抗凝固薬と抗血小板薬は共に血液をサラサラにする作用から出血のリスクを有しており、両剤の併用により出血リスクを増加させることが懸念される。そのため、心房細動患者が冠動脈疾患を併発し PCI を受けた場合、出血のリスクを軽減させつつ心原性脳梗塞や心筋梗塞の発症を予防するための最適治療は何であるか、循環器医を悩ませる問題であった。

この問題に対して、欧米や本邦のガイドラインでは限られた研究結果に基づき、PCI 後1年以上経過し安定期となった冠動脈疾患と心房細動を合併した患者においては抗凝固薬のみでの管理が推奨されてきた。しかしながら、この推奨は大規模ランダム化比較研究(一般にエビデンスのレベルが高いとされる研究デザイン)の結果に基づくものではなく、エビデンスの発出が待ち望まれていた。

これらの背景から、AFIRE Study は安定期の冠動脈疾患を合併する心房細動患者を対象に抗凝固薬であるリバーロキサバン単剤療法とリバーロキサバン+抗血小板薬併用療法の有効性・安全性を比較した多施設共同の大規模ランダム化比較研究として、これらの患者に対する治療エビデンスを発出することを目的とし 2015 年に開始された。

【本研究に関するお問い合わせ先】

公益財団法人 循環器病研究振興財団 斎藤、松村

〒564-0027 大阪府吹田市朝日町1番502号 TEL : 06-6319-8456 / FAX : 06-6319-8650

【発表論文】

タイトル: Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease

著者: 安田聡、海北幸一、赤尾昌治、阿古潤哉、的場哲哉、中村正人、宮内克己、萩原誠久、木村一雄、平山篤志、松井邦彦、小川久雄、AFIRE 研究 共同研究者(全国 294 施設の医師)

掲載論文: The New England Journal of Medicine 2019; 381:1103-1113 DOI: 10.1056/NEJMoa1904143

【掲載記事】

日経メディカル: AF 合併 PCI の 1 年以降は抗血小板薬中止が可能

<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201909/562121.html>

Medical Tribune: リバーロキサバン、単剤で非劣性示す

抗血小板薬併用と比較、日本発 RCT・AFIRE

<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0903521405/>

QLifePro 医療ニュース: リバーロキサバン単剤療法、CAD 合併 AF 患者で抗血小板薬との併用療法に非劣性
—ESC - <http://www.qlifepro.com/news/20190904/rivaroxaban.html>

Carenet 医療ニュース: 心房細動合併安定 CAD、リバーロキサバン単剤 vs.2 剤併用 / NEJM

<https://www.carenet.com/news/journal/carenet/48692>

m3.com:

「循環器薬の意義は同じままではない」示した AFIRE 試験【時流◆ESC2019 ピックアップ】

<https://www.m3.com/clinical/news/697526>

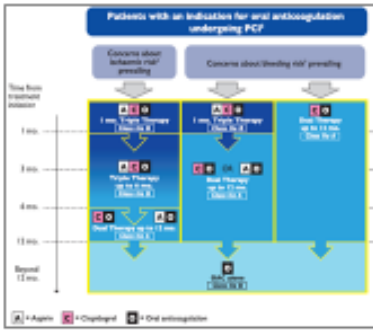
抗血栓薬「減らす」試験、臨床現場・企業へのインパクトは【時流◆ESC2019 ピックアップ】

<https://www.m3.com/clinical/news/697531>

他

背景

抗凝固療法と併用するPCI施行後の患者に対する抗血小板薬2剤併用療法のアルゴリズム¹⁾



- 心房細動(AF)に対しては抗凝固療法が、冠動脈疾患(CAD)に対しては抗血小板療法が各々必要とされ、CADを合併したAF患者においては抗凝固療法と抗血小板療法を併用する治療方針がとられてきた。
- しかし、複数の薬剤を併用した抗血栓療法は出血リスクを高めることが懸念され、最適な抗血栓療法の選択は臨床医を悩ませる問題であった。
- 経皮的冠動脈インターベンション(PCI)施行後12か月以内のAF患者を対象とし、併用する抗血栓薬を減らした療法の安全性・有効性を検討したPIONEER AF-PCI²⁾、RE-DUAL PCI³⁾ および AUGUSTUS⁴⁾ の結果を受け、欧米や本邦のガイドラインでは、PCIや冠動脈バイパス術後(CABG) 12か月以内の患者に対して、以下の療法が推奨されている。
 - 3剤併用療法 (抗凝固薬+抗血小板薬2剤) は、可能な限り短期に留める。
 - 併用療法 (抗凝固薬+抗血小板薬1剤) は、患者個別に継続期間を決定し、12か月間までとする。
- PCIやCABG後1年を経過した安定期のCAD合併を合併したAF患者に対しては抗凝固療法単独が推奨されているが、限定されたエビデンスに基づくエキスパートオピニオンとしての推奨であり、大規模臨床試験による検証が待望されていた。

1) Valgimigli M, et al. Eur Heart J. 2018; 2) Gibson DM, et al. N Engl J Med. 2016; 3) Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2017; 4) Lopes RD, et al. N Engl J Med. 2019

研究目的と方法

研究目的: 血行再建術後1年以上経過または安定型冠動脈疾患を合併した心房細動患者を対象として、リバーロキサバン単剤療法の有効性および安全性をリバーロキサバンと抗血小板薬併用療法と比較検討すること。

方法: 多施設、前向き、無作為化、非盲検比較試験¹⁾

対象: 2200名のCHADS₂スコア1点以上の心房細動患者

主な選択基準

- ◆ 血行再建術を受けて1年以上経過している
- ◆ 冠動脈造影によって、血行再建術を必要としない50%以上の狭窄病変を有する

主な除外基準

- ◆ スtent血栓症の既往がある
- ◆ 活動性腫瘍を合併している
- ◆ コントロール不良の高血圧症を合併している

→

無作為化

リバーロキサバン単剤療法群

- ◆ リバーロキサバン 10 or 15 mg/day²⁾

リバーロキサバンと抗血小板薬単剤併用療法群

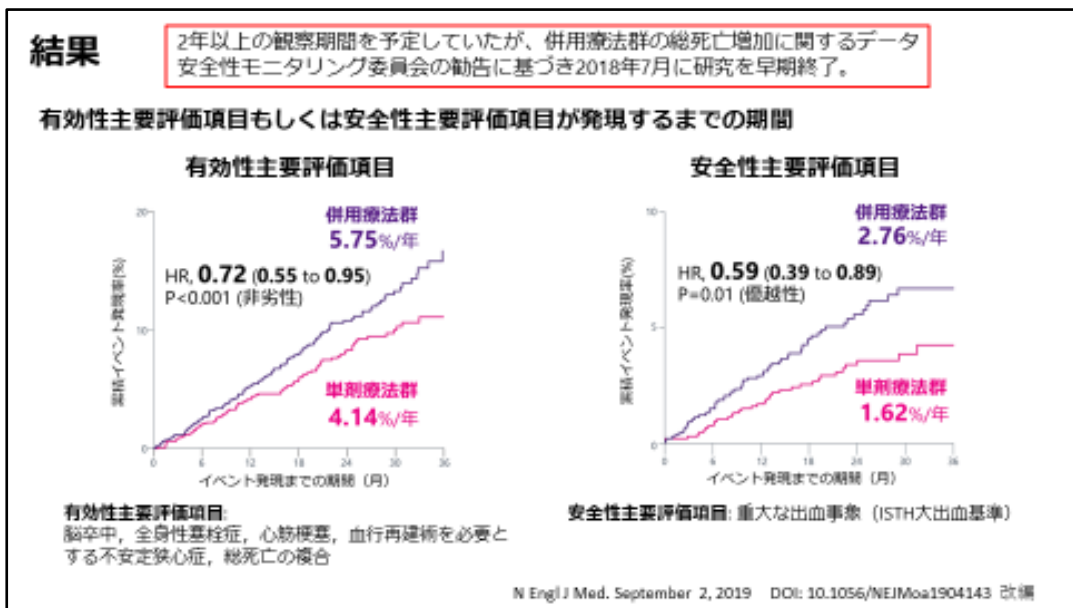
- ◆ リバーロキサバン 10 or 15 mg/day²⁾
- ◆ 抗血小板薬単剤
- ◆ アスピリン 81 or 100 mg/day, クロピドグレル50 or 75 mg/day, プラスグレル2.5 or 3.75 mg/day

UMIN Clinical Trials Registry number, UMIN000016612.
ClinicalTrials.gov number, NCT02642419.

◆ **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

◆ **安全性主要評価項目:** 重大な出血事象 (ISTH大出血基準)

1) Yasuda S, et al. Int J Cardiol. 2018. 2) Tanigawa T, et al. Drug Metab Pharmacokin. 2013.



要約

- 安定型冠動脈疾患を合併する心房細動患者をリバーロキサバン単剤療法群またはリバーロキサバン・抗血小板薬併用療法群のいずれかの治療群に無作為割付し、有効性と安全性を比較検討した。
- 約2年間の観察において、リバーロキサバン単剤療法の患者は、リバーロキサバン・抗血小板薬併用療法群の患者と比較して、虚血性心疾患の発現率は同程度であり、重大な出血事象の発現率は低かった。
- 本研究により、安定型冠動脈疾患を合併する心房細動患者に対して、抗血小板薬を併用せずにリバーロキサバン単剤のみで治療することがより望ましい治療であることが明らかになった。

本研究の意義

これまで病態に応じて数多くの治療法が開発され、疾患が重なる多疾患罹患の状態では複数の薬剤が組み合わせられ診療が行われてきた。高齢化・多疾患罹患に直面する我が国から、**All Japanの研究組織により“薬剤を減らす”冠動脈疾患の新たな治療戦略がエビデンスとして世界に先駆けて創出された**ことは意義深いものと考えられる。

論文・学会発表

論文

The New England Journal of Medicine誌*に2019年9月2日付で掲載
*世界医学雑誌ランキング総合医学部門で第一位 (2018年journal impact factor 70.670)

学会

欧州心臓病学会(ESC) Hot Line Session**にて2019年9月2日に発表
日本循環器学会をはじめ約40地域の心臓病系学会とも提携しており、その規模は世界トップクラスを誇る。Hot Line Sessionは今後の循環器領域の治療に大きな影響を与える大規模臨床試験の結果が発表されることが目玉。2019年8月12日にESCから発表された今年度プレスリリースのタイトルは“Cardiovascular medicine will never be the same**” (循環器用薬の位置付けは決して同じままではない)であった。