



バイエル薬品株式会社

〒530-0001
大阪市北区梅田 2-4-9
TEL 06-6133-7333
www.by1.bayer.co.jp/

News Release

本資料は 8 月 27 日にドイツ・バイエル社が発表したプレスリリースを日本語に翻訳したもので、報道関係者各位へ参考資料として提供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容およびその解釈については英語を優先します。原文は www.press.bayer.com をご参照ください。

2 万 7,395 人が参加した COMPASS 試験のデータが 2017 年欧州心臓病学会(ESC)で発表

バイエルのイグザレルト® 慢性冠動脈疾患・末梢動脈疾患患者の脳卒中、心血管死、心筋梗塞の複合リスクを 24%有意に低減

- リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン 100mg 1 日 1 回の併用投与により、アスピリン 100mg 1 日 1 回単独投与と比べ脳卒中の相対リスク減少は 42%とこれまでにない大きさととなり、心血管死のリスクも 22%低減
- 出血事象の発現率は低いものの重大な出血事象は増加、ただし頭蓋内出血や致死性出血は有意に増加せず
- 本併用投与はベネフィットとリスクを総合的に評価した臨床的有用性を 20%改善

ドイツ・ベルリン、2017 年 8 月 27 日 — 慢性冠動脈疾患(CAD)・末梢動脈疾患(PAD)を対象とした第Ⅲ相臨床試験 COMPASS において、ドイツ・バイエル社の第 Xa 因子阻害剤リバーロキサバン(イグザレルト®)2.5mg 1 日 2 回とアスピリン 100mg 1 日 1 回の併用投与は、脳卒中、心血管死、心筋梗塞の複合評価項目のリスクを 24%低減(相対リスク減少)しました。同試験では本併用投与について、アスピリン 100mg 1 日 1 回単独投与と比較検討しました。同試験に参加した被験者は、高血圧、高コレステロール血症や糖尿病に対するガイドラインで推奨された治療法をすでに受けていました。リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与も検討しましたが、主要評価項目に統計学的有意差は認められませんでした。データは、8 月 26~30 日にスペイン・バルセロナで開催中の 2017 年欧州心臓病学会学術集会において、ホット・ライン・セッションの 2 演題として発表されました。COMPASS 試験で得られた知見は、米医学誌ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスンに同時掲載されました。

リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン 100mg 1 日 1 回の併用投与で示された有効性の複合評価項目である主要心血管イベント(MACE)におけるベネフィットは、脳卒中および心血管死のリスクの有意

な低減が主に寄与しています(相対リスク減少;脳卒中 42%、心血管死 22%)。本併用投与は心筋梗塞のリスクも 14%低減しましたが、統計学的有意差は認められませんでした。本併用投与は、ベネフィットとリスクを総合的に評価した臨床的有用性(ネット・クリニカル・ベネフィット;最も重篤な出血事象のリスクに見合う脳卒中、心血管死、心筋梗塞の低減によるベネフィットに対する総合的評価と定義)を 20%大きく改善することを示しました。全死亡のリスク低減に関するハザード比(HR)は 0.82 でした(95%信頼区間 [CI] 0.71~0.96;P=0.01)。出血事象の発現率は低く、重大な出血事象は増加しましたが、致命的出血や頭蓋内出血の有意な増加は見られませんでした。重要なことは、PAD の患者集団では四肢の主要有害事象と血管系の病因によるすべての大切断が有意に低減したことです。

CAD や PAD などの心血管疾患による死亡は毎年約 1,770 万人であり、全世界の死亡の 31%を占めています。さらに、心血管疾患患者の平均余命は 7 年以上短いとされています。CAD や PAD は、動脈のプラーク形成を特徴とする慢性の進行性疾患であるアテローム動脈硬化症により引き起こされます。これら疾患の患者さんは、身体障害、四肢の喪失や死亡につながり得る血栓事象のリスクがあります。

カナダ・マクマスター大学内科学血液学&血栓塞栓症部門の准教授であるジョン・アイケルブーム氏は次のように述べています。「CAD や PAD は依然として公衆衛生上の大きな負担です。ガイドラインで推奨された抗血小板療法の日常的な使用にもかかわらず、イベント発現率は高いままです。リバーロキサバンの 2.5mg 1 日 2 回投与から得られた知見は、本疾患領域の血栓塞栓症治療においてこれまでで最も重要と言っても過言ではありません。この用法・用量が承認されれば、臨床診療が変わり、患者さんにより良い治療を行う重要な機会となるでしょう」

ドイツ・バイエル社医療用医薬品部門の経営委員会メンバーで開発責任者のヨルグ・メラーは次のように述べています。「バイエルには心臓病領域で長きにわたり成功してきた歴史があり、われわれの薬剤はすでに世界中で何百万人もの患者さんの生活を改善しています。リバーロキサバンが CAD や PAD の患者さんにベネフィットをもたらす得ることを明確に示した本結果は重要です。われわれは、この治療選択肢をなるべく早く患者さんが使用できるよう規制当局と協力してまいります」

COMPASS 試験は、これまでのリバーロキサバンの臨床試験で最大規模の試験です。同試験は優れた有効性により予定されたリバーロキサバンの治療期間を約 1 年前倒して中止され、バイエル社、ヤンセン社とポピュレーション・ヘルス・リサーチ・インスティテュート (PHRI) は、非盲検継続投与試験におけるリバーロキサバンの被験者への提供に向けて取り組んでいます。

リバーロキサバンについては広範な研究が行われており、臨床試験と実臨床下での試験において、その終了までに 27 万 5,000 人以上が参加予定であり、COMPASS 試験はその一環です。COMPASS 試験に加え、バイエル社は心血管領域で VOYAGER PAD 試験、COMMANDER-HF 試験など、ほかの試験においてもリバーロキサバンを検討しています。

COMPASS 試験について

第Ⅲ相無作為化比較試験 COMPASS には 2 万 7,395 人が参加しており、これまでのリバーロキサバンの臨床試験で最大規模の試験です。COMPASS 試験は、世界 30 カ国以上の 600 を超える施設において、PHRI と共同で実施しました。

COMPASS 試験は、CAD や PAD、両者を合併する被験者を対象に、心血管死、心筋梗塞、脳卒中を含む主要心血管イベント(MACE)の発症抑制に対するリバーロキサバンの使用について評価しました。

被験者は、導入期としてアスピリン 100mg 1 日 1 回を 30 日間服用し、その後、次の投与群に 1:1:1 の比率で無作為割り付けされました(各群にはプロトンポンプ阻害剤[PPI] pantoprazole [日本未承認]の投与あり、なしが含まれる)。

- リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン 100mg 1 日 1 回の併用投与
- リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与
- アスピリン 100mg 1 日 1 回投与

試験への登録に先立ち PPI を服用していた被験者は、既存の PPI 治療を継続しました。PPI による継続治療が必要ない被験者は、pantoprazole またはプラセボに無作為割り付けされました。

有効性の評価

有効性主要評価項目に関し、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン 100mg 1 日 1 回の併用投与は、脳卒中、心血管死、心筋梗塞の複合評価項目の発症抑制について、アスピリン 100mg 1 日 1 回単独投与と比べ優越性を示しました(HR 0.76;95%CI 0.66~0.86;P<0.001)。リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン 100mg 1 日 1 回の併用投与は、脳卒中のリスクを 42% (HR 0.58;95%CI 0.44~0.76;P<0.001)、心血管死のリスクを 22% (HR 0.78;95%CI 0.64~0.96;P=0.02)、心筋梗塞のリスクを

14% (HR 0.86;95%CI 0.70~1.05;P=0.14) 低減しました。リバーロキサバン 5mg 1日2回投与も脳卒中、心血管死、心筋梗塞の複合評価項目のリスクを低減しましたが統計学的有意差は認められませんでした。

リバーロキサバン 2.5mg 1日2回とアスピリン 100mg 1日1回の併用投与は、アスピリン 100mg 1日1回単独投与と比べ、脳卒中、心血管死、心筋梗塞、致命的出血および重要臓器の症候性出血の複合評価項目でみたネット・クリニカル・ベネフィットについても改善が認められました (HR 0.80;95%CI 0.70~0.91; P<0.001)。

安全性の評価

安全性主要評価項目は、致命的出血、重要臓器の症候性出血、再手術が必要な手術部位の出血、入院につながる出血 (救急処置施設に一晩滞在しない状況を含む) を含む、修正国際血栓止血学会 (ISTH) 出血分類における「重大な出血事象」でした。ISTH 出血分類とは違い、救急処置施設または入院につながるすべての出血事象は、重大な出血事象とみなしました。

リバーロキサバン 2.5mg 1日2回とアスピリン 100mg 1日1回の併用投与は、アスピリン 100mg 1日1回単独投与と比べ、重大な出血事象のリスクを増加させました (HR 1.70;95%CI 1.40~2.05;P<0.001)。重大な出血事象の多くは消化管出血であり、致命的出血、頭蓋内出血、重要臓器の症候性出血の有意な増加は見られませんでした。

イグザレルト®(リバーロキサバン)について

リバーロキサバンは最も幅広い適応症を持つ非ビタミン K 拮抗経口抗凝固剤 (NOAC) で、海外では製品名「Xarelto®」として販売されています (日本販売名「イグザレルト®」)。リバーロキサバンは海外で7つの適応症が承認されており、ほかの NOAC より多くの静脈と動脈の血栓塞栓症に対し、発症抑制をもたらしています (* 日本未承認)。

- 1つ以上のリスク因子を持つ成人非弁膜症性心房細動患者における脳卒中・全身性塞栓症の発症抑制
- 成人における肺血栓塞栓症 (PE) の治療
- 成人における深部静脈血栓症 (DVT) の治療

- 成人における PE と DVT の再発抑制
- 成人待機的股関節置換術施行患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) の発症抑制 *
- 成人待機的膝関節置換術施行患者における VTE の発症抑制 *
- 心臓バイオマーカーの上昇を示す急性冠症候群 (ACS) 発症後で、脳卒中や一過性脳虚血発作の既往がない成人患者におけるアテローム血栓性イベント (心血管死、心筋梗塞、脳卒中) の発症抑制 (アセチルサリチル酸単独、または、アセチルサリチル酸とクロピドグレルまたはチクロピジンとの併用による)*

リバーロキサバンの承認状況は国によって異なる場合もありますが、これらの適応症のいずれかが 130 カ国以上で承認されています。

リバーロキサバンは、バイエル社により創製され、ヤンセン リサーチ & ディベロップメント社と共同開発しています。Xarelto は、米国以外ではバイエル社が、また米国ではヤンセン ファーマシューティカルズ社が販売しています (ヤンセン リサーチ & ディベロップメント社とヤンセン ファーマシューティカルズ社は、ジョンソン & ジョンソン社ヤンセン ファーマシューティカルカンパニーの一員です)。

抗凝固剤は、重篤な疾患や生命にかかわる可能性がある病態の予防や治療に使われる有力な治療薬です。抗凝固剤による治療を始める前に、医師は個々の患者さんに対するベネフィットとリスクを慎重に評価しなくてはなりません。

Xarelto の適正使用は、バイエル社にとって優先度が大変高いことから、最良の治療をサポートするために、医師向けの適正使用ガイドや患者向けのリバーロキサバン患者カードを作成しました。

血栓症について詳細な情報を必要とされる方は、www.thrombosisadviser.com をご覧ください。

Xarelto について詳細な情報を必要とされる方は、www.xarelto.com (日本での情報は <http://xarelto.jp/>) をご覧ください。

(注記) 現在、日本で承認されている効能・効果におけるイグザレルトの用法・用量は次の通りであり、COMPASS試験で検討された 2.5mg または 5mg 1 日 2 回 の用法・用量については、日本では承認を取得しておりません。

効能・効果	用法・用量
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	通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1 日 1 回に減量する。
深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

バイエルについて

Bayer: Science For A Better Life

バイエルは、ヘルスケアと農業関連のライフサイエンス領域を中核事業とするグローバル企業です。「Science For A Better Life」というミッションのもと、バイエルはその製品とサービスを通じて、人々のクオリティ・オブ・ライフ (QOL) の向上に貢献すると同時に、技術革新、成長、およびより高い収益力を通して企業価値を創造することも目指しています。また、バイエルは、持続可能な発展に対して、そして良き企業市民として社会と倫理の双方で責任を果たすために、これからも努力を続けます。グループ全体の売上高は 468 億ユーロ、従業員数は 115,200 名 (2016 年)。設備投資額は 26 億ユーロ、研究開発費は 47 億ユーロです。この数字は、コベストロ社として株式市場に 2015 年 10 月 6 日に上場した高機能ポリマー材料の事業を含んでいます。詳細は www.bayer.com をご参照ください。

バイエル薬品株式会社

2017 年 8 月 28 日

将来予想に関する記述 (Forward-Looking Statements)

このニュースリリースには、バイエルの経営陣による現在の試算および予測に基づく将来予想に関する記述 (Forward-Looking Statements) が含まれています。さまざまな既知・未知のリスク、不確実性、その他の要因により、将来の実績、財務状況、企業の動向または業績と、当文書における予測との間に大きな相違が生じることがあります。これらの要因には、当社の Web サイト上 (www.bayer.com) に公開されている報告書に説明されているものが含まれます。当社は、これらの将来予想に関する記述を更新し、将来の出来事または情勢に適合させる責任を負いません。