RE-LY試験

堀 正二

〔日内会誌 101：1432～1439, 2012〕

Key words RE-LY試験, トロンビン阻害薬, ダビガトラン, 心房細動, 心原性脳塞栓症

はじめに

心房細動患者における心原性脳塞栓症の予防には抗凝固薬の投与が有効であり、ビタミンK拮抗薬としてのワルファリンが用いられてきたが、ワルファリンには幾つかの問題があり、これらの欠点を克服する新しい抗凝固薬の登場が期待されてきた。この目的のためにトロンビン阻害薬としてキシメラガトラン(Ximelagatran)が開発されたが、肝機能障害が多くみられたため開発が中止された(SPORTIF試験)¹⁾。次いで開発されたトロンビン阻害薬がダビガトラン・エテキシラート(dabigatran etexilate)であり、治験の目的で実施されたのがRE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy)試験である。本試験は国際共同試験として実施され、2009年8月にその結果が公表された²⁾。これをうけて米国、カナダ、ヨーロッパに続いて我が国でも2011年3月に製造承認され、同年7月から上市されている。

1. RE-LY試験デザイン

RE-LY試験は、非弁膜性心房細動患者を対象とした第III相国際共同試験(非劣性試験)であり、ヨーロッパ、アジア(日本を含む)、南北アメリカ、オセアニアを含む44カ国951施設で実施された²⁾。試験対象患者は、脳卒中の危険因子(脳卒中、一過性脳虚血発作または全身性塞栓症の既往、左室駆出率40%未満、症候性心不全(NYHA II度以上)、75歳以上、65歳以上で糖尿病、高血圧、冠動脈疾患のいずれかを有するものの中で1つ以上のリスクを有する非弁膜症性心房細動患者である。最終的に18,113例が組み入れられた。登録患者は無作為に、①ダビガトラン150 mg 1日2回投与群(n=6,076)、②ダビガトラン110 mg 1日2回投与群(n=6,016)、③ワルファリン群(n=6,022)の3群に割付けられた(図1)。試験デザインはPROBE法であったが、ダビガトラン150 mg 1日2回投与群(D-150群)と110 mg 1日2回投与群(D-110群)は2重盲検で実施された。日本人の投与量はPK/PD試験の成績から、グローバル試験と同様、150 mg 1日2回及び110 mg 1日2回とした。ワルファリン

図 1. RE-LY試験のデザイン

の用量調整はPT-INR 2.0～3.0 を目標に設定したが、日本人については、RE-LY試験全体の整合性と日本でのガイドラインを考慮し、70 歳以上ではPT-INR 2.0～2.6 と設定した。

有効性の主要評価項目は、脳卒中または全身性塞栓症の発症率とし、安全性の評価項目は、出血イベント（大出血、生命を脅かす出血、頭蓋内出血、小出血など）の発現率、肝機能障害の発現率、その他の有害事象と設定した。観察期間は 12 カ月～3 年（中央値 2 年）である。本試験は、ダビガトランのワルファリンに対する非劣性を検証するのが目的であり、非劣性マージンは 1.46 とした。非劣性が検証された場合、ITT解析で優越性を検証することとした。

2. RE-LY試験の成績²⁾

解析対象となった患者背景を表 1 に示す。平均年齢は 71 歳であり、男性が 64% を占める。

脳卒中のリスクを示すCHADS₂スコアは平均 2.1 であり、軽リスク（0～1 点）、中等度リスク（2 点）、高リスク（3～6 点）の患者がほぼ均等に含まれていた。ワルファリン服用経験者が約 50% で、当初の計画通りに登録された。

ワルファリン群のPT-INRコントロールは、INR 2.0～3.0の目標が達成されたTTR(Time in Therapeutic Range)は 64.4% であり、INR<2.0 が 22.2%、INR>3.0 が 13.5% を占めた。有効性の 1 次エンドポイント（脳卒中/全身性塞栓症）の発症率は、ワルファリン群で 1.71%（202/6,022 例）であったのに対し、D-150 群で 1.11%/年（143/6,076 例）、D-110 群で 1.54%（183/6,015 例）であり、ダビガトラン両群ともにワルファリン群に対する非劣性（ $p<0.001$ ）が検証され、D-150 群では、優越性（ $p<0.001$ ）が認められた（図 2）。虚血性脳卒中中の発症率は、ワルファリン群で 1.21%/年（143/6,022 例）であったのに対し、D-150 群で 0.92%/年（111/6,076 例）、D-110 群で

表 1. RE-LY試験における患者背景

患者背景	グローバル集団 (n=18,113)	日本サブグループ (n=326)
平均年齢 (歳)	71.5	71.2
男性 (%)	63.6	76.7
CHADS ₂ Score		
平均	2.1	2.2
0～1 (%)	31.9	31.3
2 (%)	35.6	34.0
3+ (%)	32.5	34.7
脳卒中/全身性塞栓症/TIA既往 (%)	21.8	33.1
心筋梗塞既往 (%)	16.6	5.5
CHF (%)	32.0	31.0
ベースライン時ASA (%)	39.8	35.9
VKA服用歴なし (%)	50.4	56.1

(Connolly SJ, et al : N Engl J Med 361, 1139-1151, 2009)
(Connolly SJ, et al : N Engl J Med 363, 1875-1876, 2010)

図 2. RE-LY試験における主要評価項目 脳卒中または全身性塞栓症の累積ハザード率（グローバル）

1.34%/年 (159/6,015 例) であり、ワルファリン群に比し、D-150 群で有意に低値であった ($p=0.03$)。

安全性評価項目として、出血イベントの発現

率を表 2 に示す。大出血の発現率はワルファリン群で 3.57%/年であったが、D-150 群で 3.32%、D-110 群で 2.87%/年であり、D-150 群ではワルファリン群と同様であったが、D-110 群では大出血は

表 2. RE-LY試験における大出血の内訳

	ダビガトラン 150 mg×2/日	ダビガトラン 110 mg×2/日	ワルファリン	P値	
				150 mg vs. ワルファリン	110 mg vs. ワルファリン
患者数	6,076	6,015	6,022	—	—
大出血（%/年）	3.32	2.87	3.57	0.31	0.003
●生命を脅かす出血	1.49	1.24	1.85	0.03	<0.001
●生命に影響しない出血	2.06	1.83	1.92	0.39	0.65
●消化管出血	1.56	1.15	1.07	0.001	0.52

(Connolly SJ, et al. : N Engl J Med 361, 1139-1151, 2009, Connolly SJ, et al. : N Engl J Med 363, 1875-1876, 2010)

表 3. RE-LY試験における有害事象

	ダビガトラン 150 mg×2/日 (n=6,076) %	ダビガトラン 110 mg×2/日 (n=6,015) %	ワルファリン (n=6,022) %
ディスペプシア*	11.3	11.8	5.8
めまい	8.3	8.1	9.4
呼吸困難	9.5	9.3	9.7
末梢浮腫	7.9	7.9	7.8
倦怠感	6.6	6.6	6.2
咳	5.7	5.7	6.0
胸痛	6.2	5.2	5.9
背痛	5.2	5.3	5.6
関節痛	5.5	4.5	5.7
鼻咽頭炎	5.4	5.6	5.6
下痢	6.5	6.3	5.7
心房細動	5.9	5.5	5.8
尿路感染	4.8	4.5	5.6
上気道感染	4.7	4.8	5.2

ディスペプシア：上腹部痛，腹部痛，腹部不快感，消化不良 *P<0.001：
ダビガトラン vs. ワルファリン

(Connolly SJ, et al. : N Engl J Med 361, 1139-1151, 2009)

20% 低値であった(p=0.003)。生命を脅かす出血はダビガトラン群に比し両群で有意に少なく、特に頭蓋内出血はダビガトラン群で顕著に少なかった(D-150 群でRR 0.30)。小出血はワルファリン群が16.4%/年に対してD-150 群で13.2%/年、D-110 群で14.8%/年といずれもワルファリン群より少なく、大出血と小出血をあわせた全ての出血も同様の傾向であった。

肝機能異常については、ワルファリン群とダ

ビガトラン群の間に差がなく、ダビガトランの肝機能障害は認められなかった。副作用については、ダビガトラン群で、ワルファリン群に比し消化不良(腹部不快、腹部痛を含む)が多く、ダビガトランの副作用と考えられた(表3)。

以上の成績から、①D-150 は有効性でワルファリン群より優れるが、安全性(出血事象)ではワルファリン群と同等である、②D-110 は有効性ではワルファリン群と同等であるが、安全性(出

表 4. RE-LY試験におけるINRコントロール

	例数	INR<2.0	INR 2.0~3.0	INR>3.0
グローバル集団	5,789	22.2%	64.4%	13.5%
日本サブグループ	108	36.8%	57.6%	5.6%

表 5. RE-LY試験における出血イベント（日本サブグループ）

	ダビガトラン エテキシラート 150 mg 1 日 2 回 n=111	ダビガトラン エテキシラート 110 mg 1 日 2 回 n=107	ワルファリン n=108
	No. Events (%/year)	No. Events (%/year)	No. Events (%/year)
大出血	5 (3.33) * (3.32)	8 (5.53) * (2.87)	5 (3.31) * (3.57)
生命を脅かす大出血	3 (2.00)	1 (0.69)	2 (1.33)
消化管大出血	1 (0.67)	3 (2.11)	1 (0.67)
頭蓋内出血	1 (0.67)	1 (0.69)	1 (0.66)
小出血	50 (33.26) * (14.85)	35 (24.19) * (13.16)	50 (33.14) * (16.37)
全ての出血 (大出血または小出血)	52 (34.59) * (16.56)	40 (27.64) * (14.74)	51 (33.81) * (18.37)

*グローバル集団

血事象)ではワルファリンより優れていることが示された。

3. 日本人集団のサブ解析⁴⁾

わが国から 326 例が登録された。患者背景はグローバル集団とほぼ同等のプロファイルであり、CHADS₂スコアの平均は 2.1 でグローバル集団と差が見られなかった⁴⁾(表 1)。

日本のガイドラインとの整合性を担保すべく、70 歳以上では目標INRを 2.0~2.6 に設定したが、INR 2.0~3.0 のTTRは 57.6% であり、わが国ではINRが目標より低い目に調整されたことが示された(表 4)。

有効性評価項目(脳卒中/全身性塞栓症)はワルファリン群(2.65%/年)に比し、D-110群(1.38%/年)、D-150群(0.67%/年)と用量に応じて発現

率は低くなり、グローバル集団の成績と一貫性を示した。日本人集団の出血の発現率について表 5 に示すが、グローバル集団の成績と矛盾するものではなく一貫性が認められた。ただ、小出血の出現率は日本人集団で著しく高く、その原因については明らかでないが、臨床試験中の患者のビジット回数が我が国はグローバル試験よりも多いことが影響している可能性も考えられる。ダビガトランの副作用としての消化不良は、日本人集団でもワルファリン群の約 2 倍の頻度でみられた。

4. 研究の特徴

本薬のような新規薬剤の開発治験を文字通りグローバル試験として多施設国際共同試験として実施するのは新しい試みである。これまで多

くの国際共同試験が行われているが、本試験の如くアジア諸国（日本も含む）が多数参加するものはこれまでに見られない。グローバル試験の幕開けともいえる特徴をもつ。

新規開発薬が常に国際共同試験により開発可能であるとは限らず、本試験は、国際共同試験に適していたといえる。それは、対照薬となる抗凝固薬がワルファリンであり、世界で最も普及している薬剤であったことが幸いしている。もし、国により標準薬が異なっていれば世界共通の対照薬とならず、RE-LY試験程のグローバル共同試験は困難であったに違いない。世界の標準抗凝固薬であるワルファリンに対する非劣性または優越性を示すことで、開発薬剤の承認が取得できるため、参加国を多数にするメリットもあるといえる。しかし、参加国が40を超える国際共同試験となると、プロトコルの作成及び試験実施体制にグローバルな視点が要求されるのも事実である。試験の質を担保するためにIRBやモニタリング体制の整備状況のチェックが必要であり、また各国における診療体制の差異を最小にする努力も求められる。本試験はその意味で挑戦的であり、治験を主導したMcMaster大学のPHRI（Population Health Research Institute）の苦労も大きかったと考えられる。

一方、プロトコルについても、特徴がある。心房細動患者における塞栓症の予防を目的としているため、サロゲート・マーカの存在しないイベントそのものが評価項目となる。しかも、このイベントは年間発症率が5~6%であるため、第II相の用量設定試験が実施困難で、第III相試験で用量設定試験を兼ねる必要に迫られた。もちろん、整形外科領域の関節置換術後の静脈血栓塞栓症の予防に対するダビガトランの用量設定がなされており、この用量に準じて心房細動患者に対する用量・用法が設定されたが、dose findingの目的で、2用量（150 mg 1日2回投与群と110 mg 1日2回投与群）が並行群間比較のアー

ムとして設定された。また、ワルファリン群は至適用量の調整が必須であるので非盲検（PROBE法）としたが、ダビガトラン2用量（D-150群とD-110群）は盲検下に投与された。

5. 研究の弱点とその対応処置

RE-LY試験は、ワルファリン群が非盲検（PROBE法）のため2重盲検法に比してバイアスが大ききことは否めない。その後の同種の臨床試験（ROCKET AF試験、ARISTOTLE試験、ENGAGE試験）では、被検薬群にはダミーINR（ワルファリン群と盲検を維持するために被検薬群にもダミーのINRが呈示されるプロトコルとなっている）を使って2重盲検がなされており、RE-LY試験でワルファリン群がオープン割付であるのが、プロトコル上の最大の弱点である。それを補うために、ダビガトラン群の2用量群（D-150、D-110群）は二重盲検になっており、盲検性の一部を担保している。もう一点、国際共同試験により参加国を多数組み入れることで全体の被験者数を確保しているが、逆にいえば一国の被験者は少なくなる。日本の場合、登録者数は326例であり、それ単独では少数集団である。したがって、日本サブグループ集団を対象としてサブ解析を公表することに大きな抵抗があったが、当局の承認作業は各国の成績がその審査対象となっているため、サブ解析の限界を前提に本邦のサブ解析を公表することの許可が得られた経緯がある。

RE-LY試験のような国際共同試験の第2の弱点は、各国あるいは領域別の診療体制（医療環境）の差異が全体の成績に及ぼす影響が無視できなくなる可能性があることである。多施設共同試験は多少なりともこの問題を含んでいる。しかし、単一の医療体制が前提になっている場合は、その体制の下に均一の医療が求められているため、地域差やサブグループ差を克服する

有効性や安全性が担保されることが前提となる。RE-LY試験の場合、問題となったのは、ワルファリンの至適用量調節と実際の投与法の地域差である。わが国は、高齢者（70歳以上）に対するPT-INRは1.6～2.6がガイドライン上推奨されているが、本邦のガイドラインに従うと、グローバルのプロトコル違反となり、国際共同試験に参加することは不可能となる。このため、Steering Committeeでの討議の結果、70歳以上では本邦のみINR 2.0～2.6に調整することを前提とした。ワルファリン製剤についても議論になった。日本はワルファリン・カリウム塩が許可され普及しているが、海外は、ワルファリン・ナトリウム塩が一般的であり、同一薬剤と見做してよいかの議論がなされ、薬理学的に差がないことを前提に同一薬と見做すことになった。ワルファリンの使用についても各国が均一な投与を実施しているかどうかは明らかでなく、そのコントロールの良否についてTTR (Time in Therapeutic Range) を評価することが義務付けられた。米国FDAは、グローバルの平均TTR $\geq 60\%$ を求めたが、国によってTTR値に差があり、北欧・北米・欧州・アジアの順にTTR値が高い傾向にある。因みに、グローバル平均TTRは64.4%であり、日本のTTR (2.0～3.0) は、57.6%であったが日本のガイドライン適合TTRは77.0%である。また、プロトコルは、グローバルで統一をはかり、登録基準や除外基準は同一であるが、結果として本試験に組み入れられた日本サブグループの患者背景は、脳卒中及び心筋梗塞の比率(%)においてグローバルと異なる結果となっている。しかし、これは、大規模臨床試験では必ず生じる地域差の問題で、最も危惧されるのは、人種差・民族差によるバイアスである。アジア人は出血しやすいのではないかという推察があるが、エビデンスとして明確な根拠はない。この問題に対してむしろRE-LY試験のサブ解析からアジア民族の差異が明らかになる可能性も

あるが未だ解決はされていない。日本人に小出血 (minor bleeding) が、ワルファリン群もダビガトラン群も多い傾向にあったが、大出血 (major bleeding) は特に多い傾向にはなかった。小出血が日本人に多い理由については明らかでないが、日本は医療施設のビジット回数が多いため小出血の報告頻度が増えた可能性も考えられる。このように医療環境が異なることによるグローバル試験の問題点はよく認識しておく必要がある。

6. 研究遂行時の問題点

本試験は治験であるので、その遂行にあたっては国内治験と同様にスポンサー企業の全面的協力が得られること、目標症例数も300例と小規模であるので、試験の遂行上大きな支障はなかったものと考えている。

7. 今後の展望

RE-LY試験は新規抗凝固薬について国際共同試験の実質的先導役を果たしたと考えられる。RE-LY試験につづいて、リバロキサバンを対象としたROCKET AF試験、アピキサバンを対象としたARISTOTLE試験が行われ、両試験はすでにその成績が公表されたが、いずれもRE-LY試験のデザインを下敷きにしていることは間違いない。ARISTOTLE試験ではINR目標値は70歳以上で2.0～2.6と設定しており、RE-LY試験と同様の扱いをしているが、プロトコルには明記されていない。ROCKET AF試験は、日本人の用量がグローバル試験より少量に設定されたため日本人は独立したJ-ROCKET AF試験を施行し、日本のガイドラインに準拠したINRコントロールを採用した。現在進行中のエドキサバンに対するENGAGE AF-TIMI48試験でもARISTOTLE試験と同様のINR目標設定がなされてい

る。RE-LY試験後のこれらの試験では、ワルファリン群が非盲検でなく、ダミーINRを用いた完全な二重盲検を実施しているが、これはRE-LY試験より一歩進んだデザインになっていることを認識しておく必要がある。臨床試験デザインも学習をしながら常に進歩しているが、臨床試験に参加する医師にも学習効果が出ていると考えてよい。今後の臨床試験の質の向上が期待されよう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：堀 正二：講演料 (第一三共, 日本ベーリンガーインゲルハイム), 原稿料 (ライフ・サイエンス)

文 献

- 1) Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 362 (9397): 1691–1698, 2003.
- 2) Connolly SJ, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361 (12): 1139–1151, 2009. Newly identified Events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 363: 1875–1876, 2010
- 3) Bovio JA, et al; Dabigatran etexilate: a novel oral thrombin inhibitor for thromboembolic disease. *Ann Pharmacother* 45 (5): 603–614, 2011.
- 4) Hori M, et al; RE-LY Investigators: Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation—sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 75 (4): 800–805, 2011.