

2014年3月24日

各 位

会 社 名 第 一 三 共 株 式 会 社  
代 表 者 代表取締役社長 中山 讓治  
(コード番号 4568 東証第1部)  
問合せ先 執行役員コーポレートコミュニケーション部長 石田 憲昭  
TEL 報道関係者の皆様 03-6225-1126  
株式市場関係者の皆様 03-6225-1125

**抗凝固剤「エドキサバン」の2つの第3相臨床試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験およびHokusai-VTE 試験）における東アジアの患者を対象としたサブグループ解析結果について**

第一三共株式会社（本社：東京都中央区、以下「当社」）は、当社が創製した抗凝固剤（経口 FXa 阻害剤）エドキサバン（一般名：エドキサバントシル酸塩水和物）の、非弁膜症性心房細動に伴う脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制に関する第3相臨床試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験）、および、深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療および再発抑制に関する第3相臨床試験（Hokusai-VTE 試験）に登録された東アジア（日本、中国、韓国、および、台湾）の患者を対象としたサブグループ解析の結果が、3月22日に第78回日本循環器学会学術集会にて報告されましたので、その概要をお知らせします。

本サブグループ解析は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験に登録された1,943名、および、Hokusai-VTE 試験に登録された1,101名の患者において実施されましたが、いずれのサブグループ解析においても1日1回経口投与のエドキサバンの有効性、および、出血の発現における安全性の結果が、ENGAGE AF-TIMI 48 試験およびHokusai-VTE 試験の全体解析と同様の結果であることが示されました。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験のサブグループ解析において、エドキサバン 60 mg 群における脳卒中および全身性塞栓症の年間発現率は1.34%、ワルファリン群で2.62%でした（hazard ratio [HR] 0.53、95.0% confidence interval [CI] 0.31-0.90; p=0.02）。エドキサバン 60 mg 群における重大な出血の年間発現率は2.86%、ワルファリン群で4.80%でした（HR 0.61、95% CI 0.41-0.89; p=0.011）。

エドキサバン 30 mg 群における脳卒中および全身性塞栓症の年間発現率は2.52%、ワルファリン群で2.62%でした（HR 0.98、95.0% CI 0.63-1.54; p=0.93）。エドキサバン 30 mg 群における

重大な出血の年間発現率は1.59%、ワルファリン群では4.80%でした (HR 0.34、95% CI 0.21-0.54;  $p < 0.001$ )。

Hokusai-VTE 試験のサブグループ解析において、VTE の発現率は、エドキサバン群で2.8%、ワルファリン群で4.5%であり、エドキサバン群で低値でした (HR 0.64、95% CI 0.34-1.19;  $p = 0.1601$ )。安全性に関して、臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群で9.9%、ワルファリン群で17.3%でした (HR 0.56、95% CI 0.40-0.78;  $p < 0.001$ )。

当社グローバル研究開発責任者の専務執行役員グレン ゴームリーは、「ENGAGE AF-TIMI 48 試験、および、Hokusai-VTE 試験は、多様な患者集団におけるエドキサバンの効果と安全性を確認するために、世界各国から幅広い患者を登録しました。本サブグループ解析の結果は、全体解析の結果と同様であり、東アジアの患者においてもエドキサバンが有用であることが示されました。」と述べています。

#### ENGAGE AF-TIMI 48試験について

ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation) 試験は、国際共同、無作為化、二重盲検、第3相臨床試験であり、エドキサバンの2つの臨床用量についてワルファリンと比較し非劣性を検証するための試験です。46カ国の1,393の施設で血栓塞栓症のイベント発症リスクが中等度から重度の非弁膜症性心房細動患者21,105名が登録されました。

本試験には、東アジアの患者1,943名が登録されました。本試験の投与期間は2.8年であり、これまで心房細動患者を対象とした新規抗凝固剤の臨床試験としては、最大かつ最長の試験でした。いずれの投与群においても、腎機能障害患者、低体重患者および、一部のP-糖タンパク質阻害剤を併用している患者は、各群のエドキサバンの用量を半分に調整しました。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験の全体解析の結果は、米国・ダラスで開催された米国心臓協会学術集会 2013 において発表され、また、*New England Journal of Medicine* に掲載されました。本試験においてエドキサバンは、1日1回経口投与によりワルファリンに対して有効性で非劣性、重大な出血の発現における安全性において優越性を示し、所期の目的を達成しました。

エドキサバン60 mg群における脳卒中および全身性塞栓症の年間発現率は1.18%、ワルファリン群で1.50%であり、ワルファリンに対して非劣性が検証されました (HR 0.79、97.5% CI 0.63-0.99;  $p < 0.001$  [非劣性])。エドキサバン60 mg群における重大な出血の年間発現率は2.75%、ワルファリン群で3.43%であり、ワルファリンと比較して重大な出血のリスクを20%低減させ、優越性が示さ

れました (HR 0.80、95% CI 0.71-0.91;  $p < 0.001$  [優越性])。

エドキサバン30 mg群における脳卒中および全身性塞栓症の年間発現率は1.61%、ワルファリン群で1.50%であり、非劣性が検証されました (HR 1.07、97.5% CI 0.87-1.31;  $p = 0.005$  [非劣性])。エドキサバン30 mg群における重大な出血の年間発現率は1.61%、ワルファリン群では3.43%であり、ワルファリンと比較して重大な出血リスクを53%低減させ、優越性が示されました (HR 0.47、95% CI 0.41-0.55;  $p < 0.001$  [優越性])。

### Hokusai-VTE試験について

Hokusai-VTE試験は、国際共同、無作為化、二重盲検、第3相臨床試験であり、急性症候性の深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis:DVT) 患者、または、肺塞栓症 (pulmonary embolism:PE) 患者における症候性静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism:VTE) の治療および再発抑制に関するエドキサバンを1日1回経口投与したときの有効性と安全性を評価する臨床試験であり、37ヶ国の439の施設から8,292名の患者が登録されました。

本試験では、東アジアの患者1,101名を含む広範囲のVTE患者へ、最低5日間のエノキサパリンまたは未分画ヘパリンの初期治療に続き、エドキサバン、または、ワルファリンが、3~12ヶ月間投与されました。投与期間については、患者の病状や患者背景に基づいて治験責任医師が決定しました。本試験では1日1回60 mgのエドキサバンが投与されましたが、腎機能障害患者、低体重患者、または、一部のp-糖タンパク質阻害剤を併用している患者についてはエドキサバン30 mg、もしくは、そのプラセボが投与されました。

Hokusai-VTE 試験の全体解析の結果は、オランダ・アムステルダムで開催された欧州心臓病学会 2013 において発表され、また、*New England Journal of Medicine* に掲載されました。本試験においてエドキサバンは、1日1回経口投与によりワルファリンに対して有効性で非劣性、重大な出血の発現における安全性において優越性を示し、所期の目的を達成しました。

有効性の主要評価項目である12ヶ月間におけるVTEの発現率は、エドキサバン群で3.2%、ワルファリン群で3.5%であり、エドキサバンのワルファリンに対する非劣性が検証されました (HR 0.89、95% CI 0.70-1.13;  $p < 0.001$  [非劣性])。また、安全性に関して、臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群で8.5%、ワルファリン群で10.3%であり、エドキサバンのワルファリンに対する優越性が示されました (HR 0.81、95% CI 0.71-0.94;  $p = 0.004$  [優越性])。

### 心房細動について

心房細動は、心拍数が早く不規則になり、脳卒中を引き起こすことのある病気であり、先進国では、約1-2%が罹患している疾患です。脳卒中は、世界中で死亡原因の2番目にあげられる疾患であり、毎年、約620万人が死亡します。心房細動に罹患していない患者に比べ、罹患患者では、脳

卒中のリスクが3-5倍高くなります。心房細動に伴う脳卒中患者の死亡率は、心房細動を伴わない患者の約2倍であり、予後が悪くなるリスクが50%増加します。

#### **静脈血栓塞栓症（VTE）について**

静脈血栓塞栓症は、深部静脈血栓症と肺塞栓症の総称です。静脈血栓塞栓症は、足、骨盤、腕などの深部静脈に血栓が形成される疾患です。肺塞栓症は、深部静脈で形成された血栓の一部が遊離して肺に流れ、肺動脈を閉塞し、致死的状态をもたらす疾病です。

以 上