

非弁膜症性心房細動を有する高齢患者への 抗凝固薬投与の安全性について

Low-dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation

東邦大学医療センター大森病院 総合診療・急病センター内科

作成者: 繁田知之

監修: 佐々木陽典



症例：97歳 女性

【現病歴】

虚血性心疾患による慢性心不全の既往があり、訪問診療を導入されている方。

数年前に心電図で心房細動の指摘があり、動悸などの自覚症状は認めないものの永続性心房細動の状態になっている。

【既往歴】

虚血性心疾患、永続性心房細動、脂質異常症、高血圧、慢性心不全

【服薬歴】

バイアスピリン100mg、エナラプリル5mg、スピロノラクトン25mg

アゾセミド30mg、ベニジピン4mg、ビソプロロール5mg

【アレルギー】

特記すべき事項なし

【生活歴】

ADL: 室内歩行可、食事などは自身で行っている

喫煙: なし

飲酒: なし

身体所見

【バイタルサイン】

体温36.5℃ 血圧110/60mmHg 心拍数80回/分 不整、呼吸数16回/分
SpO2 98%(RA)

眼瞼結膜貧血なし、頸静脈怒張なし

呼吸音清、ラ音なし

心音純、過剰心音なし、心雑音聴取せず

両下腿に軽度圧痕性浮腫あり

検査所見

【血液検査】

Na 136 mmol/L, K 4.0 mmol/L, Cl 97 mmol/L

BUN 19.5 mg/dL, Cr 0.76 mg/dL, eGFR 52.1 ml/min/1.73m²

AST 29 U/L, ALT 17 U/L, LDH 184 U/L

【12誘導心電図】

心房細動調律、正常軸、92bpm

Clinical Question

心房細動を有するが出血リスクのある高齢患者
に対し、用量を減らすことで、抗凝固薬は安全に
使用できるのか

EBM 5 Steps

1. 疑問の定式化
2. 情報の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 症例への適応
5. Step1-4の見直し

1. 疑問の定式化

P: 出血リスクのある高齢心房細動患者

I: 少量エドキサバン投与群

C: 投与しない群

O: 脳卒中及び塞栓症や出血イベントの発生率

EBM 5 Steps

1. 疑問の定式化
2. 情報の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 症例への適応
5. Step1-4の見直し

情報の検索-信頼できる二次資料の検索結果-

- 心房細動の有病率は年齢と共に増加し、心房細動と年齢のいずれも脳卒中の独立した危険因子である。

(JAMA 2001;285:2370-2375)

- ガイドラインでは脳卒中の予防として、DOAC(direct oral anticoagulants)の使用を高年齢者でも推奨している。

(不整脈薬物ガイドライン2020年改訂版)

- しかし、高齢者へのDOACの投与は出血リスクや腎機能障害、出血の既往、polypharmacy、フレイルなどの観点から使用が躊躇され、低用量で投与されたり、判断に悩むことが多い。

情報の検索-一次文献の検索結果-

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation

K. Okumura, M. Akao, T. Yoshida, M. Kawata, O. Okazaki, S. Akashi, K. Eshima,
K. Tanizawa, M. Fukuzawa, T. Hayashi, M. Akishita, G.Y.H. Lip, and T. Yamashita,
for the ELDERCARE-AF Committees and Investigators*

(N Engl J Med 2020; 383:1735–1745)

EBM 5 Steps

1. 疑問の定式化
2. 情報の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 症例への適応
5. Step1-4の見直し

Background

- 心房細動に対するエドキサバンを用いた抗凝固療法の臨床試験
⇒脳卒中及び全身性塞栓症の予防に関してはワルファリンに非劣性、
大出血の予防に関してはワルファリンよりも優れていた。
⇒しかし、80歳以上の参加者は17%のみ。(J Am Heart Assoc 2016;5(5):e003432–e003432)
- その他のDOAC(リバーロキサバン、アピキサバン、ダビガトラン)を
用いた臨床試験では年齢の中央値70-73歳 (N Engl J Med 2009;361:1139–1151)
⇒心房細動患者の平均年齢より5-10歳若い (N Engl J Med 2011;365:883–891)
(N Engl J Med 2011;365:981–992)

80歳以上の高齢者に投与することは安全なのか??

概要

- 非弁膜症性心房細動の日本人患者(80歳以上)を対象に、少量エドキサバン(15mg)を1日1回投与した群とプラセボ群を比較する第3相多施設無作為化二重盲検試験
- 有効性のエンドポイント: 脳卒中、全身性塞栓症
- 安全性のエンドポイント: 国際血栓止血学会が定める大出血
- 結果: 脳卒中または全身性塞栓症はエドキサバン群で有意に低く、大出血は有意差なし。胃腸出血はエドキサバン群で多かった。

補足)エドキサバンの保険用量

効能又は効果	用法及び用量
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、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。 <u>体重60kg以下：30mg</u> 体重60kg超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mgに減量する。
静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	
下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	通常、成人には、エドキサバンとして30mgを1日1回経口投与する。

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ）値（mL/min）	投与法
$30 \leq \text{CL}_{\text{CR}} \leq 50$	<u>30mgを1日1回経口投与すること。</u>
$15 \leq \text{CL}_{\text{CR}} < 30$	有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は30mgを1日1回経口投与すること。

①論文のPICO

P: Patient

inclusion criteria、exclusion criteria

I: Intervention

C: Comparison

O: Outcome

【Inclusion criteria】

- 1年以内に心電図で心房細動の指摘をされた非弁膜症性心房細動
- CHADS2スコア2点以上
- 80歳以上
- 重度の腎障害 ($15 \leq \text{Ccr} < 30 \text{ ml/min}$)
低体重 ($\leq 45 \text{ kg}$)、出血 (頭蓋内、消化管、眼内)
NSAIDsの継続内服、抗血小板薬の内服
⇒いずれかでDOACが内服できない患者

Table S1. Trial inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria
1. Patients with nonvalvular atrial fibrillation with history of atrial fibrillation documented by electrocardiogram within the 1 year prior to the day of informed consent
2. Patients with at least 2 of the following thromboembolism risk factors (CHADS ₂ score ≥ 2) <ul style="list-style-type: none">a. Congestive heart failureb. Hypertensionc. Age ≥ 75 yearsd. Diabetes mellituse. History of transient ischemic attack or cerebral infarction (excluding occurrences within the 30 days prior to the day of randomization)
3. Patients aged ≥ 80 years on the day of informed consent
4. Patients who are ineligible ^a for available oral anticoagulants (warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban) at the approved dosage ^b and with at least 1 of the following bleeding risks <ul style="list-style-type: none">a. Severe renal impairment (creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault formula $\geq 15 \text{ mL/min}$ and $< 30 \text{ mL/min}$)b. History of bleeding from critical area or organ (such as intracranial, intraocular, or gastrointestinal bleeding)c. Low body weight ($\leq 45 \text{ kg}$)d. Continuous use of acidic non-steroidal anti-inflammatory drugse. Patients using 1 antiplatelet drug (for a purpose other than prophylaxis of cardioembolic stroke)

【Exclusion criteria】

- 二次性心房細動（甲状腺中毒症や肺炎、手術、重症貧血）
- 8週間以内にDOACまたはワルファリンを処方された患者
- ワルファリン内服中で、INR1.6以上にコントロールされていた患者
- 活動性出血、未治療の消化性潰瘍、 $Hb \leq 9.0$ 、 $PLT \leq 10 \times 10^4$ 、遺伝性血液疾患
- 30日以内に脳梗塞、TIAを発症した患者
- 弁膜症性心房細動
- 感染性心内膜炎、心房粘液腫
- 左室内・左房内血栓が確認された患者
- 遺伝性血栓性素因

Exclusion criteria

1. Transient atrial fibrillation secondary to other reversible disorders (e.g. thyrotoxicosis, cardiac or thoracic surgery, pneumonia, severe anemia)
2. Patients who received warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban within the 8 weeks prior to the day of randomization
3. Patients receiving warfarin with INR controlled at ≥ 1.6 in 2 of the 3 most recent examinations, including the eligibility assessment examination, measured at least 4 weeks apart (patients with INR ≥ 1.6 at the eligibility assessment examination are excluded)
4. Patients with particularly high bleeding risk meeting any of the following criteria:
 - a. Active bleeding on the day of informed consent^c
 - b. Unresolved peptic ulcer on the day of informed consent
 - c. Hemoglobin < 9 g/dL, or platelet count $< 10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ at the eligibility assessment examination
 - d. Hereditary hemorrhagic disease
5. Cerebral infarction or transient ischemic attack within the 30 days prior to the day of randomization
6. Patients with rheumatic valve disease
7. History of prosthetic valve replacement (mechanical or biological valves)^d
8. Patients with infective endocarditis
9. Patients with atrial myxoma
10. Observed presence of left ventricular or atrial thrombus
11. Observed hereditary thrombophilia

①論文のPICO

P: Patient

I: Intervention

⇒エドキサバン15mg1日1回内服

C: Comparison

⇒プラセボ投与

O: Outcome

⇒観察期間: 2016.8-2019.9

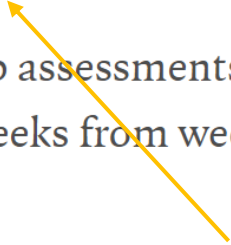
有効性: 脳卒中及び全身性塞栓症

安全性: 大出血(国際血栓止血学会基準)

②ランダム割り付け、隠蔽化されているか

RANDOMIZATION AND TRIAL PROCEDURES

Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive 15 mg of edoxaban once daily or placebo. Randomization (in permuted blocks of four) was performed with the use of an interactive response technology system according to a schedule prepared by an independent biostatistician and was stratified according to CHADS₂ score (2 points or ≥3 points). Patients, investigators, and the sponsor were unaware of the trial-group assignments. The use of tests that could compromise the masking of the trial-group assignments, such as pharmacodynamics and biomarker data, was prohibited at trial sites. Follow-up assessments were conducted during in-person medical office visits; they occurred every 4 weeks from weeks 4 through 48 and every 8 weeks thereafter until trial completion.



- ・エドキサバン投与群：プラセボ群=1：1
- ・二重盲検化と記載がある一方で、patients,investigators,and the sponsorいずれも盲検化されている記載もあり

③群間の差がないか

各項目間で有意差なし

- ・年齢の中央値: 86.6 ± 4.2
- ・体重: $50.6 \pm 11.0\text{kg}$
- ・腎機能障害 (mean creatinine clearance): $36.3 \pm 14.4\text{ml/min}$

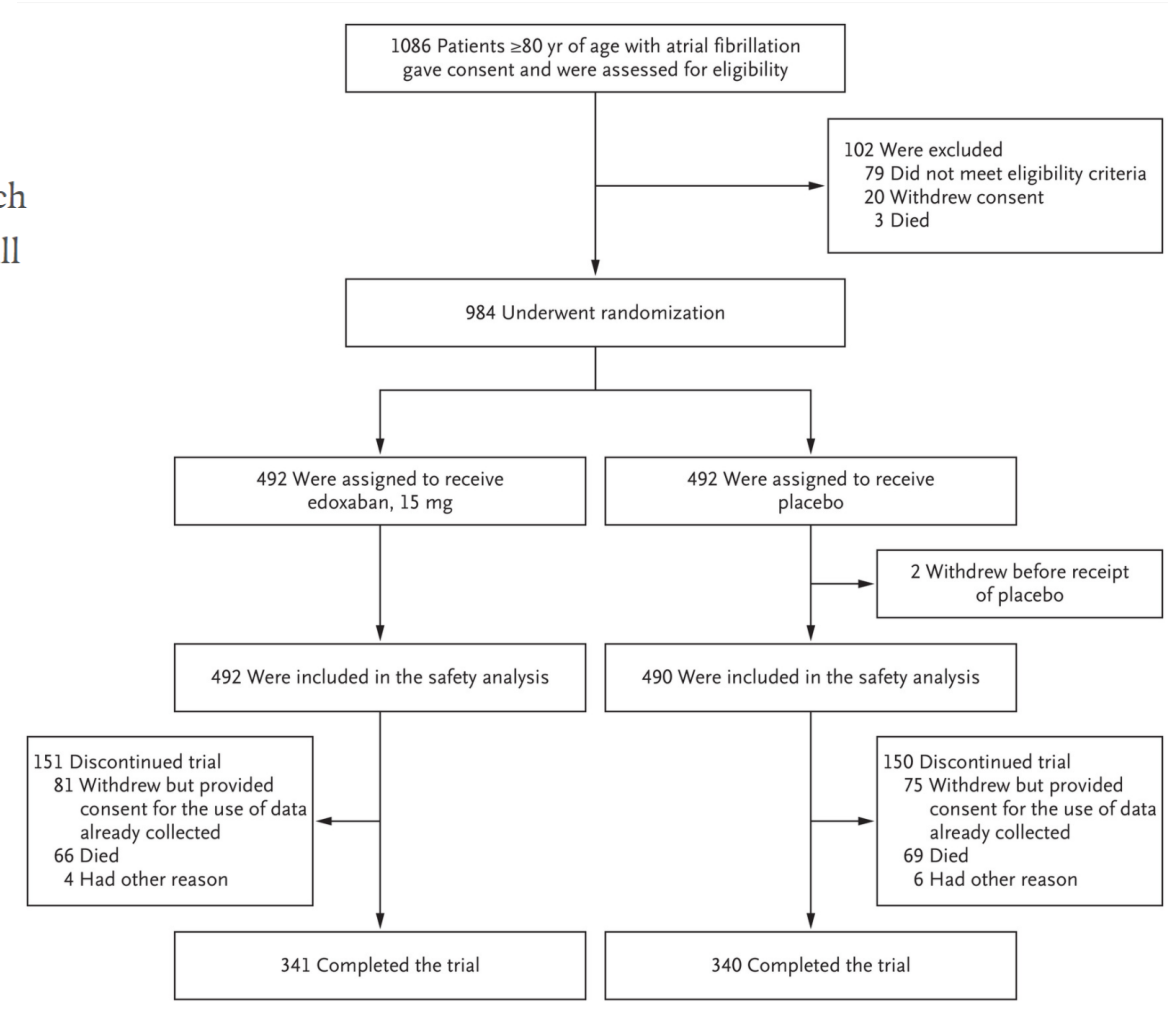
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

Characteristic	All Patients (N = 984)	Edoxaban, 15 mg (N = 492)	Placebo (N = 492)
Age			
Mean — yr	86.6 ± 4.2	86.7 ± 4.2	86.4 ± 4.3
Distribution — no. (%)			
≤85 yr	447 (45.4)	218 (44.3)	229 (46.5)
>85 yr	537 (54.6)	274 (55.7)	263 (53.5)
Male sex — no. (%)	419 (42.6)	212 (43.1)	207 (42.1)
Type of atrial fibrillation — no. (%)			
Nonparoxysmal	521 (52.9)	255 (51.8)	266 (54.1)
Paroxysmal	463 (47.1)	237 (48.2)	226 (45.9)
Weight — kg	50.6 ± 11.0	50.6 ± 10.9	50.6 ± 11.1
Body-mass index†	22.1 ± 3.7	22.1 ± 3.6	22.2 ± 3.8
Creatinine clearance			
Mean — ml/min	36.3 ± 14.4	36.3 ± 14.3	36.2 ± 14.5
Distribution — no. (%)			
≤50 ml/min	823 (83.6)	415 (84.3)	408 (82.9)
>50 ml/min	161 (16.4)	77 (15.7)	84 (17.1)
CHADS ₂ score‡			
Mean score	3.1 ± 1.1	3.0 ± 1.1	3.1 ± 1.1
Distribution — no. (%)			
2	363 (36.9)	181 (36.8)	182 (37.0)
≥3	621 (63.1)	311 (63.2)	310 (63.0)
Components — no. (%)			
Age ≥75 yr	984 (100.0)	492 (100.0)	492 (100.0)
Previous stroke or transient ischemic attack	236 (24.0)	110 (22.4)	126 (25.6)
Congestive heart failure	533 (54.2)	259 (52.6)	274 (55.7)
Diabetes mellitus	225 (22.9)	115 (23.4)	110 (22.4)
Hypertension	810 (82.3)	412 (83.7)	398 (80.9)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score§	4.9 ± 1.3	4.9 ± 1.2	5.0 ± 1.3
HAS-BLED score¶	2.3 ± 0.9	2.3 ± 0.9	2.4 ± 0.9
Coronary artery disease	257 (26.1)	130 (26.4)	127 (25.8)
Dementia	160 (16.3)	70 (14.2)	90 (18.3)
History of falling within past yr	340 (34.6)	154 (31.3)	186 (37.8)
Frailty category			
Robust or prefrail	542 (55.1)	289 (58.7)	253 (51.4)
Frail	402 (40.9)	185 (37.6)	217 (44.1)
Could not be evaluated	17 (1.7)	7 (1.4)	10 (2.0)
Missing data	23 (2.3)	11 (2.2)	12 (2.4)
History of oral anticoagulant therapy			
Yes	423 (43.0)	207 (42.1)	216 (43.9)
Warfarin	243 (24.7)	115 (23.4)	128 (26.0)
Direct oral anticoagulants**	251 (25.5)	124 (25.2)	127 (25.8)
Unknown	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
No	561 (57.0)	285 (57.9)	276 (56.1)

④すべての患者の転帰がoutcomeに反映されてるか

The primary efficacy analysis was conducted in the intention-to-treat population, which included all patients who underwent randomization. The safety population included all patients who received at least one dose of edoxaban or placebo.

・ITT解析がされている

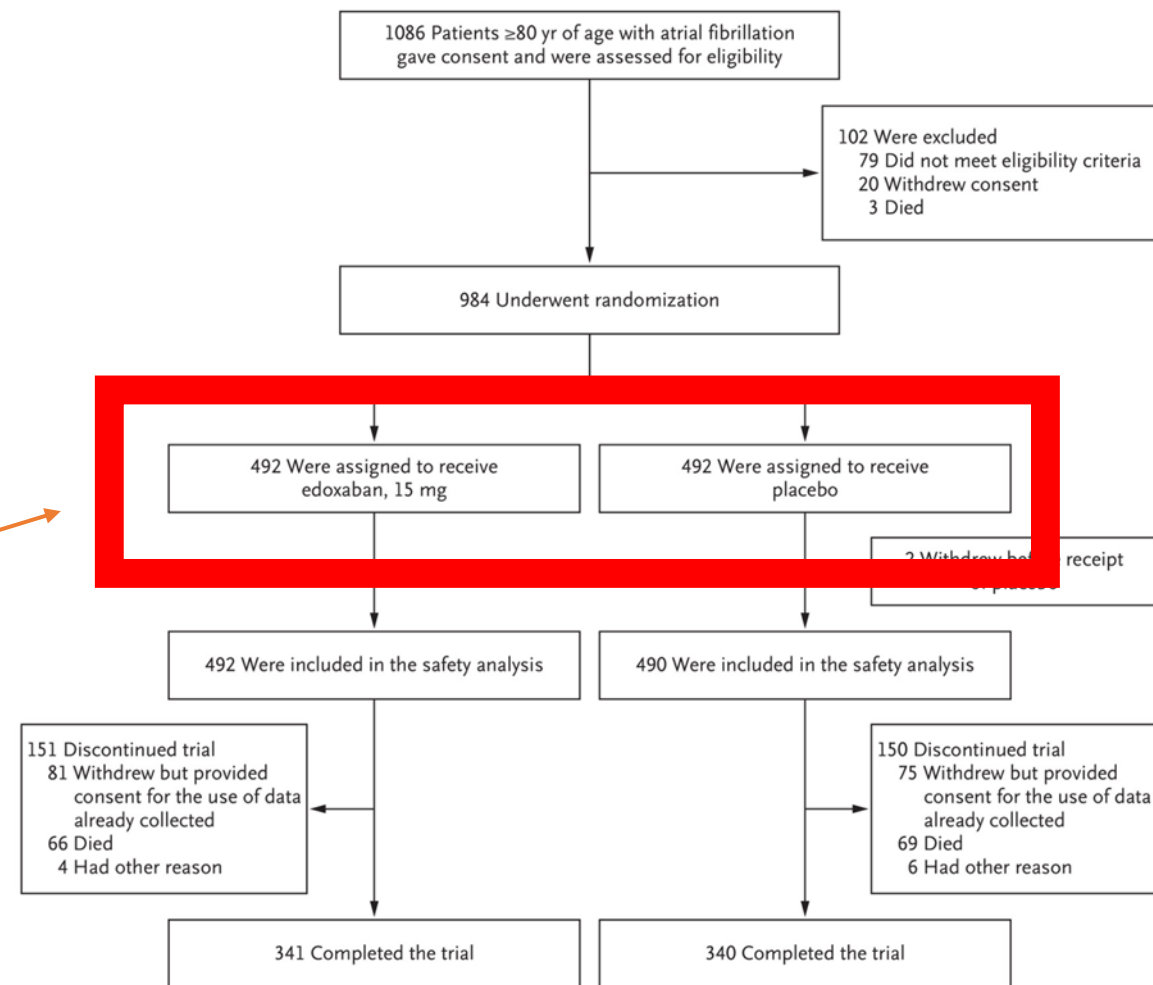


④すべての患者の転帰がoutcomeに反映されてるか

Table 2. Primary and Secondary Efficacy and Safety End Points.

End Point	Edoxaban, 15 mg (N=492)	Placebo (N=492)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
Primary efficacy end point†				
Stroke or systemic embolism	15 (2.3)	44 (6.7)	0.34 (0.19–0.61)	<0.001
Stroke	12 (1.8)	40 (6.0)	0.30	

- ・割り付け時と結果のn数は一致している



⑤症例数は十分か

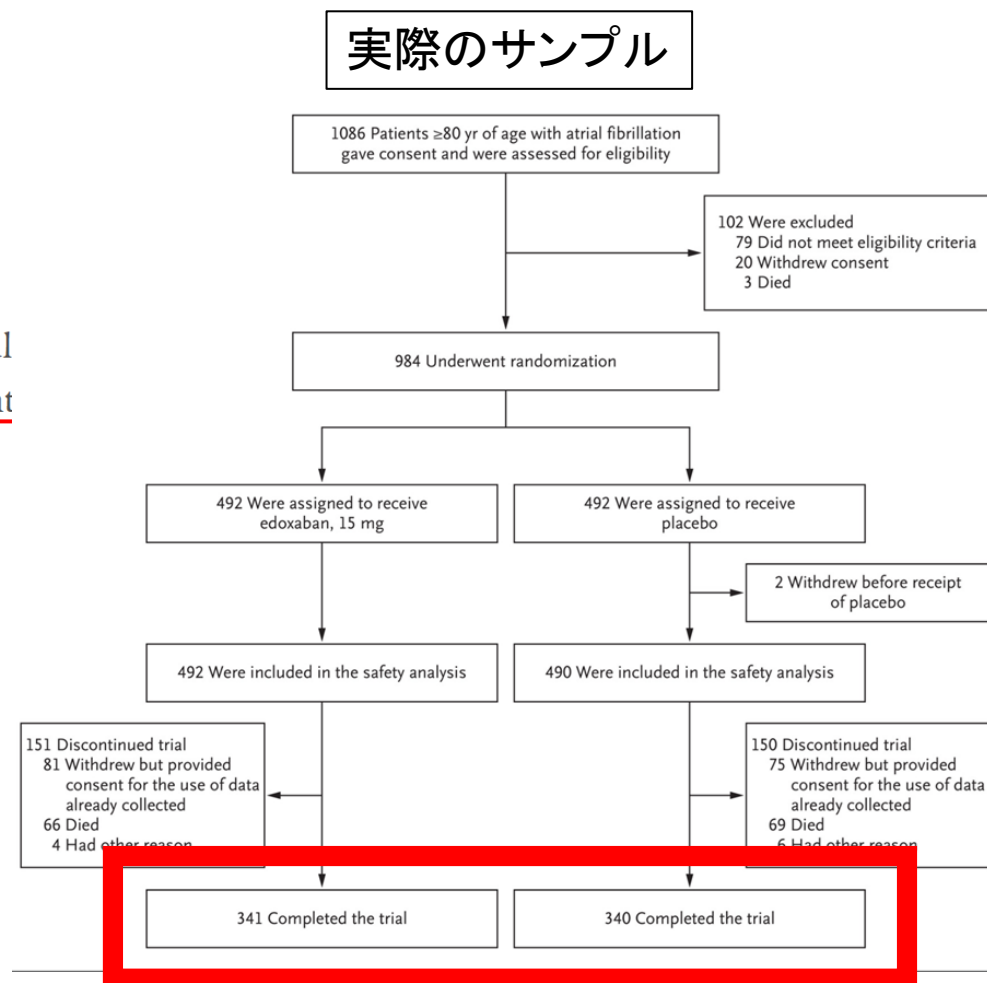
想定サンプルサイズ

STATISTICAL ANALYSIS

This trial was event-driven, with a target of 65 events of stroke or systemic embolism. On the basis of previous studies, we estimated that the annual incidence of stroke or systemic embolism would be 5% per year in the placebo group and that a 15-mg dose of edoxaban would result in a 50% lower risk than placebo.^{8,11} Therefore, 65 events (in approximately 400 patient per group) would be required to give the trial 80% power to show superiority of edoxaban to placebo with respect to the prevention of stroke or systemic embolism, at a two-sided significance level of 5%.

- ・症例数としてやや少なく、
十分数とはいえない可能性あり

実際のサンプル



⑤症例数は十分か

想定サンプルサイズ

STATISTICAL ANALYSIS

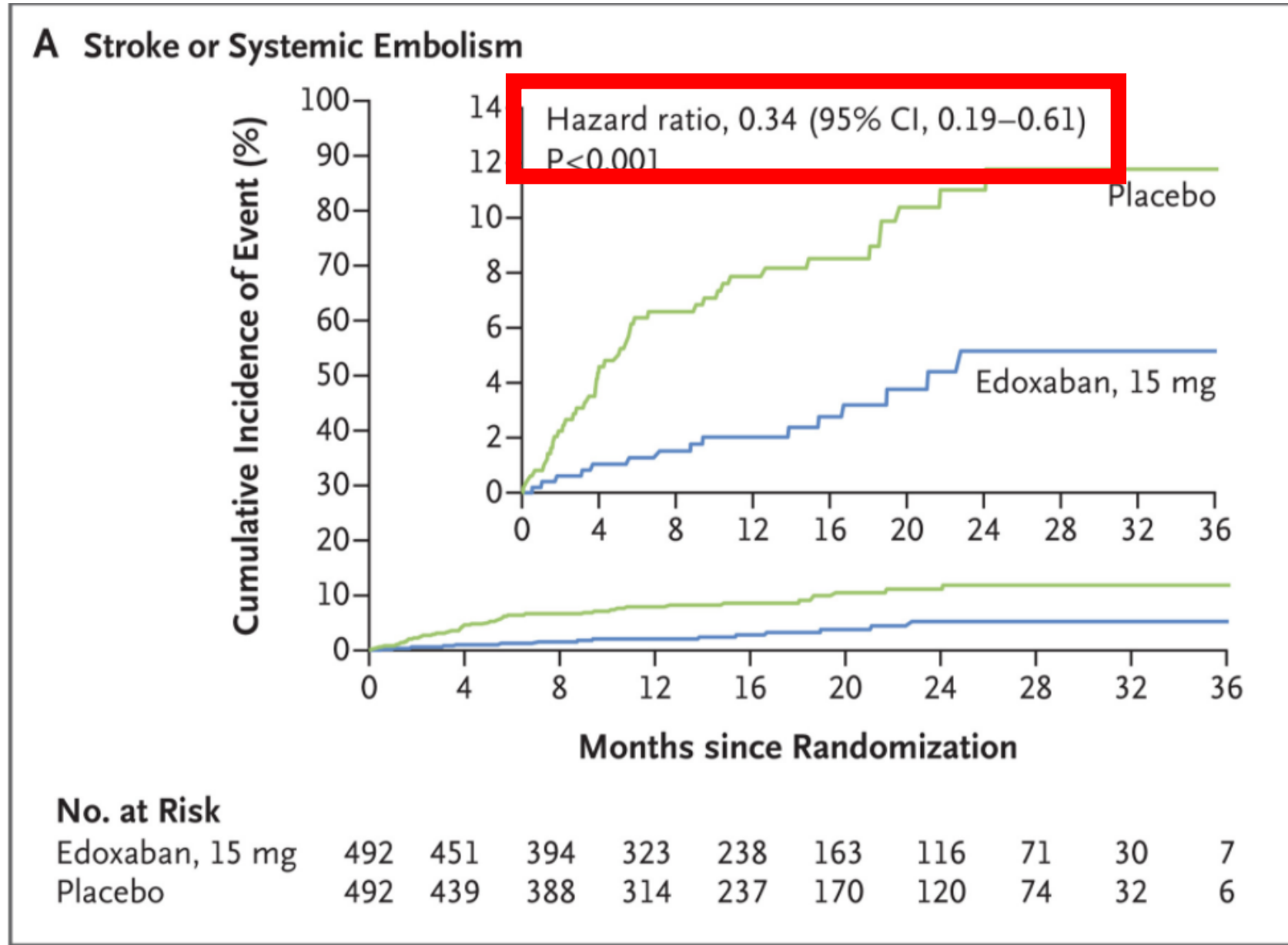
This trial was event-driven, with a target of 65 events of stroke or systemic embolism. On the basis of previous studies, we estimated that the annual incidence of stroke or systemic embolism would be 5% per year in the placebo group and that a 15-mg dose of edoxaban would result in a 50% lower risk than placebo.^{8,11} Therefore, 65 events (in approximately 400 patients per group) would be required to give the trial 80% power to show superiority of edoxaban to placebo with respect to the prevention of stroke or systemic embolism, at a two-sided significance level of 5%.

実際のサンプル

Table 2. Primary and Secondary Efficacy and Safety End Points.				
End Point	Edoxaban, 15 mg (N=492)	Placebo (N=492)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	no. of patients with event (% per patient-yr)			
Primary efficacy end point†				
Stroke or systemic embolism	15 (2.3)	44 (6.7)	0.34 (0.19–0.61)	<0.001
Stroke	12 (1.8)	40 (6.0)	0.30 (0.16–0.57)	

イベント数: 15 + 44 → 59 < 65 で
やや不足している可能性あり

⑥結果の解釈-Primary Efficacy End Point-



⑥結果の解釈-Secondary Efficacy End Point-

Secondary efficacy end points†

Stroke, systemic embolism, or death from cardiovascular causes	52 (7.8)	72 (10.9)	0.72 (0.50–1.03)
Major adverse cardiovascular event‡	51 (7.7)	72 (11.0)	0.70 (0.49–1.01)
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	74 (11.1)	98 (14.8)	0.75 (0.56–1.02)
Net clinical benefit§	87 (13.5)	103 (15.6)	0.86 (0.65–1.15)
Death from any cause	66 (9.9)	69 (10.2)	0.97 (0.69–1.36)

【二次性有効性エンドポイント】

いずれもHazard比<1.0だが95%信頼区間は1.0をまたいでおり、有意ではなかった

⑥結果の解釈-Primary Safety End Point-

Primary safety end point¶				
Major bleeding	20 (3.3)	11 (1.8)	1.87 (0.90–3.89)	0.09
Intracranial hemorrhage	2 (0.3)	4 (0.6)	0.50 (0.09–2.72)	
Gastrointestinal bleeding	14 (2.3)	5 (0.8)	2.85 (1.03–7.88)	
Secondary safety end points¶				
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	97 (17.7)	62 (10.7)	1.65 (1.20–2.27)	
Clinically relevant nonmajor bleeding	81 (14.5)	52 (8.9)	1.62 (1.14–2.30)	
Minor bleeding	190 (45.4)	177 (37.9)	1.18 (0.96–1.45)	
All bleeding	241 (63.0)	202 (45.0)	1.35 (1.12–1.63)	

Major Bleeding (脳＋消化管):

エドキサバン群3.3% vs プラセボ群1.8% Hazard比1.87 p値0.09→有意差なし
ただし、消化管出血に限ってはHazard比2.85とエドキサバン群で多い傾向であった

補足) Major bleedingとは？



International Society on Thrombosis and Haemostasis bleeding scaleの定義に準拠

1. Fatal bleeding.
2. Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome.
3. Bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2 g/dL (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells.

⑦治療効果の大きさ-有効性-

	発症	未発症	合計
エトキサバン群	15	477	492
プラセボ群	44	448	492

- RRR(相対リスク減少率) : 66%
- ARR(絶対リスク減少率) : 5.9%
- **NNT(number needed to treat) : 16.9**

⑦治療効果の大きさ-安全性-

	出血あり	出血なし	合計
エドキサバン群	20	472	492
プラセボ群	11	481	492

- RRR: 82%
- ARR: 1.82%
- **NNH (number needed to harm) : 54.6**

⑦治療効果の大きさ-消化管出血-

	あり	なし	合計
エドキサバン群	14	478	492
プラセボ群	5	487	492

- RRR: 180%

- ARR: 1.82%

- NNH(number needed to harm) : 54.9

Limitation

- リスクが高い集団を対象にしているため、試験を中止した患者が多かった
→ 観察は継続しフォローアップはされており、ITT解析もされている。
- 日本人を対象にした試験であり、他の人種に適用できない可能性がある

総括

永続性心房細動の患者のうち、標準用法・用量での投与が適用されない超高齢患者におけるエドキサバン少量投与を行った。



エドキサバン投与により脳卒中や全身性塞栓症のリスクを有意に減少させた。Major bleedingに有意な増加はなかったが、エドキサバン群で消化管出血が多い傾向にあった。

EBM 5 Steps

1. 疑問の定式化
2. 情報の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 症例への適応
5. Step1-4の見直し

4. 症例への適応

【本症例】

年齢：97歳→80歳以上

人種：日本人→日本人を対象とした試験

疾患：永続性心房細動→1年以内に心電図で指摘

CHADS₂スコア：3点→2点以上

出血の既往：なし

抗血小板薬の内服：あり

腎機能障害：なし

⇒今回のRCTの条件は満たす

4. 症例への適応

【今回の治療を受けることは可能か】

- 本試験ではエドキサバン15mg1日1回投与

⇒経口摂取問題なく、服薬アドヒアランス良好であり可能と考える

- 薬価：エドキサバン15mg 397.4円

⇒経済的な面でも投与可能

EBM 5 Steps

1. 疑問の定式化
2. 情報の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 症例への適応
5. Step1-4の見直し

5. Step1-4の見直し

【Step1】

PICOを用いて問題を適切に定式化した

【Step2】

国内の診療指針やJAMAの総説等の信頼できる二次資料で解決できなかった

→PubMed、循環器トライアルデータベース®を用いて一次文献を検索した

5. Step1-4の見直し

【Step3】

フォーマットを用いることで、論文に対する批判的吟味を行った

【Step4】

論文の対象患者と本症例を比較し、多角的な面から適応可能と判断した。

しかし、消化管出血のリスクはやや高値であり、腹部症状などの変化に注意する必要がある。

結語

- 永続性心房細動を有する超高齢者、もしくは従来DOAC内服継続が困難とされていた患者に対するエドキサバン少量投与の有効性・安全性についての試験が行われた
- ⇒脳卒中や塞栓症のリスクは有意差を持って軽減
大出血のリスクは有意差はないが、消化管出血の発症がやや多い
- 出血症状の出現に注意しながら投与する必要がある