

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関するレジストリ研究

研究分担者 阿部 弘太郎  
九州大学大学病院 講師

### 研究要旨

- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH）に対する抗凝固療法は CTEPH において最も基本的かつ重要な治療であるが、食事制限や頻回な採血を必要とするワルファリンのみが診療ガイドラインで推奨されており、これらのワルファリンのデメリットを克服した直接経口抗凝固薬（Direct Oral Anticoagulants, DOAC）の安全性と有効性に関するエビデンスは確立されていない。
- 本研究では、世界で初めて CTEPH 患者の肺高血圧症の進展抑制に対する直接経口抗凝固薬エドキサバンの有効性と安全性を、全国 11 施設による第 III 相医師主導治験によって示した。

### A. 研究目的

本邦発の直接経口抗凝固薬であるエドキサバンを CTEPH 患者の肺高血圧症の進展抑制に対して適応拡大することを目的とする。

### B. 研究方法

AMED 臨床研究・治験推進研究事業として、2021 年 1 月より「慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象としたエドキサバンの有効性及び安全性を検証するワルファリン対照、多施設共同ランダム化比較第Ⅲ相医師主導治験 KABUKI trial」（治験調整医師・AMED 研究代表者 九州大学病院循環器内科 阿部弘太郎講師、九州大学病院治験責任医師 細川和也助教）を開始した（図 1）。全国 11 の治験実施医療機関（九州大学病院、杏林大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大橋病院、東北大学病院、神戸大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、国際医療福祉大学三田病院、東京医科大学病院、北海道大学病院）で実施し、2022 年 4 月に目標症例数である 74 症例の登録を完了し、2023 年 3 月末に症例観察を終了した。

本治験では、ワルファリンを内服中の CTEPH 患者を、エドキサバンまたはワルファリン群に分け、1 年後の肺血管抵抗の変化や、経過中の出血や血栓症の発症などを観察評価した。

### C. 研究結果

エドキサバンを内服群の 48 週後の肺血管抵抗は、ワルファリン群の肺血管抵抗と比べて悪化はなく（図 2）、大出血や血栓症の発生も、2 群間で差を認めなかった。以上より、CTEPH 患者の肺高血圧症の進展抑制において、エドキサバンのワルファリンに対する非劣性が証明され、安全性についても臨床上問題がないことが確認された。

### D. 考察

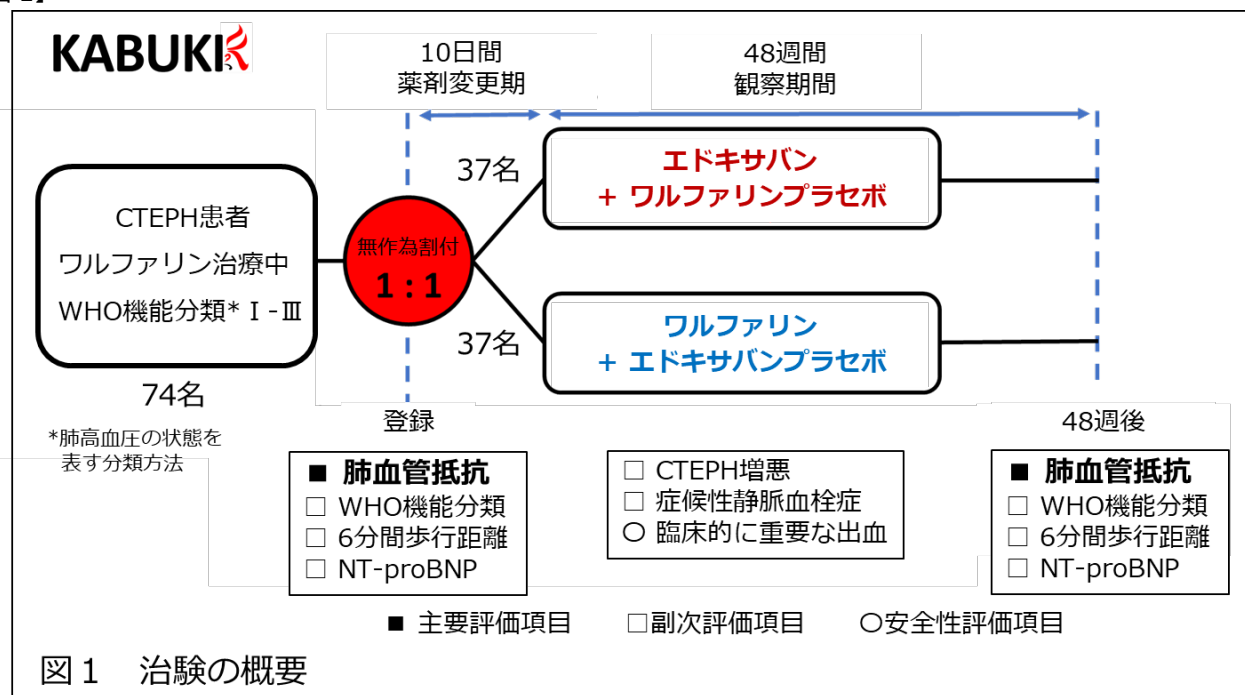
今後の課題としては、本研究では PEA や BPA などの有効な治療前の患者も登録可能であったが、48 週間の観察期間中は非介入ということもあり、登録された患者すべてが血行動態の改善していた。したがって、重症な CTEPH に対するエドキサバンとワルファリンの有効性と安全性については、CTEPH AC registry などの

大規模登録研究データベースなどの解析で明らかにする必要がある。

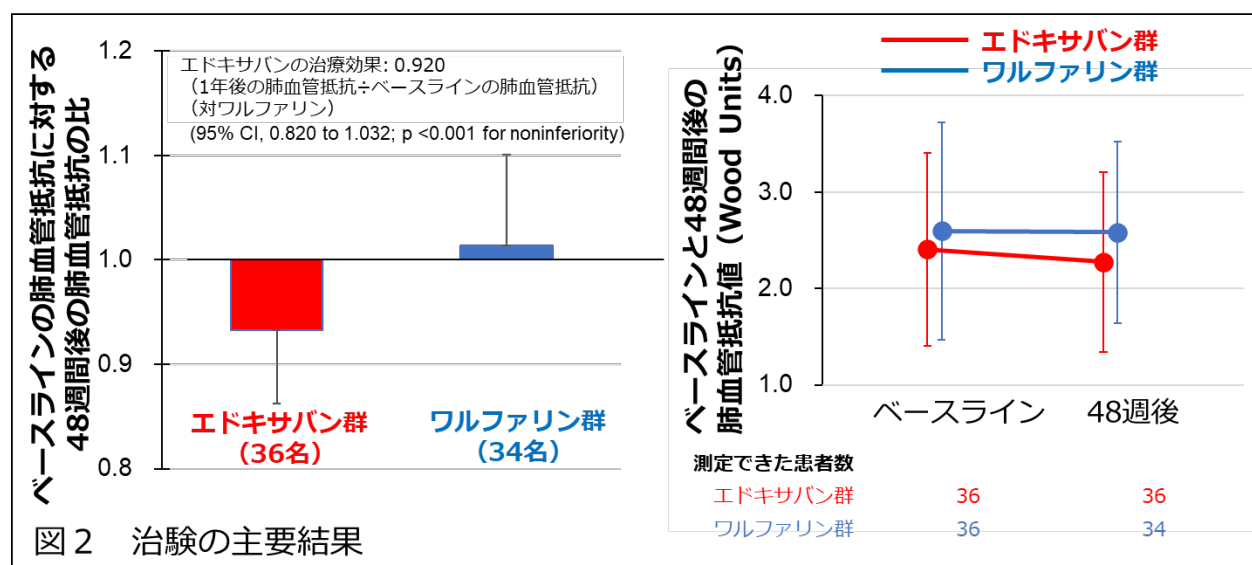
## E. 結論

本試験は、CTEPH に対する DOAC の有効性と安全性を検証した世界初の治験であり、ガイドラインに資する研究結果といえる。

【図 1】



【図 2】



## F. 研究発表

1. 本研究は、2023 年 11 月 13 日の米国心臓病協会（AHA）総会での口頭発表と同日(日本時間 2023 年 11 月 14 日(火)午前 3 時)に循環器領域で最も権威のある Circulation 誌に掲載された。

## 2. 論文

- (1) Hosokawa K, Watanabe H, Taniguchi Y, Ikeda N, Inami T, Yasuda S, Murohara T, Hatano M, Tamura Y, Yamashita J, Tatsumi K, Tsujino I, Kobayakawa Y, Adachi S, Yaoita N, Minatsuki S, Todaka K, Fukuda K, Tsutsui H, Abe K; KABUKI Investigators. A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial. *Circulation*. 2024;149:406–409.
- (2) Hosokawa K, Abe K, Funakoshi K, Tamura Y, Nakashima N, Todaka K, Taniguchi Y, Inami T, Adachi S, Tsujino I, Yamashita J, Minatsuki S, Ikeda N, Shimokawahara H, Kawakami T, Ogo T, Hatano M, Ogino H, Fukumoto Y, Tanabe N, Matsubara H, Fukuda K, Tatsumi K, Tsutsui H. Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using direct oral anticoagulants and warfarin: a Japanese prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2023;21(8):2151-2162.
- (3) Hosokawa K, Abe K, Kishimoto J, Inami T, Ikeda N, Taniguchi Y, Minatsuki S, Murohara T, Yasuda S, Tamura Y, Tatsumi K, Kobayakawa Y, Todaka K, Tsutsui H. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Study Protocol of A Multicenter, Randomized, Warfarin-Controlled Trial; KABUKI Trial. *BMJ Open*. 2022;12(7):e061225.

RESEARCH LETTER



# A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial

Kazuya Hosokawa, MD; Hiroko Watanabe<sup>1</sup>, MSc; Yu Taniguchi<sup>1</sup>, MD; Nobutaka Ikeda<sup>1</sup>, MD; Takumi Inami, MD; Satoshi Yasuda<sup>1</sup>, MD; Toyoaki Murohara<sup>1</sup>, MD; Masaru Hatano<sup>1</sup>, MD; Yuichi Tamura, MD; Jun Yamashita<sup>1</sup>, MD; Koichiro Tatsumi<sup>1</sup>, MD; Ichizo Tsujino<sup>1</sup>, MD; Yuko Kobayakawa<sup>1</sup>, MD; Shiro Adachi<sup>1</sup>, MD; Nobuhiro Yaoita<sup>1</sup>, MD; Shun Minatsuki<sup>1</sup>, MD; Koji Todaka, MD; Keiichi Fukuda<sup>1</sup>, MD; Hiroyuki Tsutsui, MD\*; Kohtaro Abe, MD\*; on behalf of KABUKI Investigators

In patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), lifelong anticoagulation with vitamin K antagonists is recommended by experts to prevent recurrent pulmonary embolism and worsening of CTEPH.<sup>1</sup> Data from randomized controlled trials on direct oral anticoagulants for CTEPH are lacking.

The KABUKI trial (Clinical Trial to Investigate Safety and Efficacy of Edoxaban in Patients With CTEPH) was a phase 3, investigator-initiated, multicenter, single-blind, randomized, warfarin-controlled, noninferiority trial to evaluate the efficacy and safety of edoxaban, a Factor Xa inhibitor, in subjects with CTEPH. The study design and protocol have been reported.<sup>2</sup> Eleven Japanese institutions participated in this study. Eligible patients had CTEPH with World Health Organization functional class I to III and had been on warfarin for at least 3 months before enrollment. Patients who had undergone reperfusion therapy (including pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty) and were being treated with pulmonary vasodilators were also eligible. The target international normalized

ratio for warfarin dose adjustment adopted in this trial was 1.5 to 2.5, considering Japanese guidelines.<sup>3</sup> The daily dose of edoxaban (60 mg for body weight  $\geq 60$  kg, 30 mg for body weight  $< 60$  kg) was the same as that used for preventing venous thromboembolism. The study was approved by the institutional review board and subjects provided informed consent. The primary outcome was the ratio of pulmonary vascular resistance (PVR, Wood Units) at week 48 to PVR at baseline. Secondary outcomes were clinical worsening of CTEPH (death, CTEPH-related hospitalization, rescue reperfusion treatment, initiation or dose escalation of pulmonary vasodilator, and  $\geq 15\%$  reduction in 6-minute walk distance with worsening World Health Organization functional class), World Health Organization functional class, 6-minute walk distance, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. Incidence of symptomatic venous thromboembolism and D-dimer level were prespecified exploratory outcomes. Safety outcome was clinically relevant bleeding, including major bleeding.<sup>4</sup> Clinical worsening of CTEPH

**Key Words:** anticoagulants ■ factor Xa Inhibitors ■ hypertension, pulmonary ■ randomized controlled trial ■ thromboembolism ■ warfarin

Correspondence to: Kazuya Hosokawa, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-Ku, Fukuoka, 812-8582, Japan. Email hosokawa.kazuya.712@m.kyushu-u.ac.jp

\*H. Tsutsui and K. Abe contributed equally.

This work was presented as an abstract at AHA Scientific Sessions on November 11–13, 2023.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 408.

© 2023 The Authors. *Circulation* is published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited, the use is noncommercial, and no modifications or adaptations are made.

*Circulation* is available at [www.ahajournals.org/journal/circ](http://www.ahajournals.org/journal/circ)