

2016年3月2日

厚生労働大臣 塩崎恭久 殿

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 代表取締役 青野吉晃 殿

薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木利廣
〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4階
電話 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080
e-mail: yakugai@t3.rim.or.jp URL://www.yakugai.gr.jp

プラザキサ（ダビガトラン）に関する意見書

第1 意見の趣旨

- 1 厚生労働大臣に対し、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が製造販売するプラザキサの販売の一時停止及び回収を内容とする緊急命令を発動することを求める（薬機法69条の3）。
- 2 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に対し、プラザキサに関する以下の各項目の実施を求める。
 - (1) プラザキサの販売を一時停止すること。

なお、販売の一時停止にあたり、現にプラザキサを使用中の患者については、ワルファリンへの切り替え方法の周知を含め、主治医とよく相談した上で対応することを促すなど、配慮が必要である。また、他の新規経口抗凝固剤(NOAC)はプラザキサの代替薬とはならないことにも注意が必要である。
 - (2) 販売を再開するにあたっては、以下の項目を実施すること。
 - 1) 血液抗凝固能のモニタリング法を確立すること。その際添付文書やウェブサイトでも触れている、aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)測定をモニタリング法として利用することについての見解を明確に示すこと。
 - 2) 第三者により血栓イベント、出血イベントと血漿中濃度、各種血液抗凝固能検査結果との関連について再評価が可能となるように、RE-LY試験の結果を全面的に開示

すること。

- 3) 適切な試験設計のもとに、確立された血液抗凝固能モニタリング法に基づいて、両剤ともにモニタリングにより用量調節を行いつつ、ワルファリンとの二重遮蔽による比較臨床試験を実施すること。
- 4) 中和剤の承認を取得すること。

- (3) 添付文書にプラザキサからワルファリンへの切り替え方法を明示すること。

第2 意見の理由

1. プラザキサの概要

(1) プラザキサとは

プラザキサ（一般名：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社（以下「日本 BI 社」という。）、欧米での商品名はプラダキサ）とは新規経口抗凝固剤（NOAC：novel oral anticoagulants）であり、脳卒中や全身性塞栓症などの予防に用いられる。新規経口抗凝固剤としては、直接トロンビン阻害剤であるプラザキサの他に、第Xa凝固因子阻害剤であるイグザレルト（一般名：リバーロキサバン、バイエル薬品株式会社）、エリキュース（一般名：アピキサバン、ブリストル・マイヤーズ株式会社、ファイザー株式会社）、リクシアナ（一般名：エドキサバン、第一三共株式会社）の3剤が、プラザキサの承認後に承認販売されている。

プラザキサの国際誕生年は2008年である。日本では2011年3月から販売され、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を適応として使用されている。

(2) 抗血液凝固療法におけるワルファリンとプラザキサ

脳卒中や全身性塞栓症などを予防する抗血液凝固療法は、投与量が多いと出血を来し、逆に投与量が少ないと脳卒中や塞栓症を予防できず、いずれも死亡や長期の障害をもたらす原因となるため、リスクの高い薬物療法である。そのため、心房細動による塞栓症リスク評価の指標であるCHADS₂スコアが2以上のリスクの高い患者に限定して用いるなど、濫用しないことが重要である。従来は、血液抗凝固能モニタリングによって用量を調整しながらワルファリン（ビタミンK拮抗剤）が用いられてきた。

ワルファリン治療における血液抗凝固能のモニタリングは、PT-INR（国際標準化プロトロンビン比）の目標値を設定し、TTR（time in therapeutic range、経過した時間の中で目標INR値が達成された時間の割合でワルファリン治療の質の評価に用いられ

る指標)の管理や INR 極端値(目標 INR 値の範囲を大きく離れた値)に長く置かれる時間を避けて管理するなど、慎重に行われる。一方、PT-INR 管理などモニタリングの具体的な手順は必ずしも確立されたものとなっていない現実があった。

これに対し、「血液抗凝固能モニタリングを不要とする薬剤」として約 50 年ぶりに発売された新薬がプラザキサである。プラザキサは、「面倒なモニタリングがいない」ことを従来品との差別化のポイントにした大宣伝の中で販売され、他の 3 剤もこれに追随した。これらの新薬はワルファリンと比較して何十倍も高価である。

日本循環器学会は、プラザキサが発売された直後の 2011 年 8 月、心房細動患者の抗血栓療法は「今まさに・・・大きな転換期を迎えた」として、ガイドラインの改訂を待たず「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」を発表¹⁾、プラザキサを強く推奨した。

(3) プラザキサによる出血事故とモニタリング

プラザキサは、米国で 2010 年 10 月に販売開始後、出血事故が相次ぎ、年に 542 人もの死亡例が FDA に報告された。米国では訴訟に発展し、2014 年 6 月、ベーリンガーインゲルハイム社が 6 億 5000 万ドル (約 700 億円)を支払うことで和解が成立した²⁾。

2014 年 7 月に発行された BMJ 誌の記事(「ダビガトラン: どうして製薬企業は重要な分析結果を明らかにしなかったのか」)³⁾によれば、この訴訟の過程で裁判所に提出されたベーリンガーインゲルハイム社の内部資料では、同社は出血事故を防ぐ測定法や指標を知っていたことが記載されており、その指標を使ってプラザキサの投与量を調整すれば、大幅に出血事故を減らすことが可能であった。

出血事故については日本においても、2011 年 3 月の販売開始後、肺胞出血、鼻出血、喀血、貧血、血尿などの出血症状を示す副作用が PMDA に報告された。また重篤な出血による死亡例 5 例が相次ぎ、2011 年 8 月にブルーレターが発出された。その後も PMDA の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」を検索すると、プラザキサで重篤な出血や死亡例が持続して発現しているのがわかる。

(4) 血液抗凝固能モニタリングの必要性についての世界の動向

プラザキサは血液抗凝固能モニタリングの手法がないままに承認され、続く NOAC の他の 3 剤も同様である。販売承認がなされた当初から、モニタリングの必要がないとの主張には専門家から強い批判が出されていたが、2015 年においても批判は強まりこそすれ衰えをみせていない(例えば JAMA2015 年 5 月 10 日の Powell JR の論説⁴⁾)。

米国 FDA の動向を伝える The Pink Sheet 誌 2015 年 4 月 20 日号は、過去にプラザキサを承認してきた CDER(医薬品審査調査センター)の Robert Temple 氏が、新たに申請される NOAC には出血の危険を少なく血栓予防効果を最大にするために、何らかの血液抗凝固能モニタリング手段が必要と示唆したことを伝えている⁵⁾。

(5) プラザキサ承認の根拠となった臨床試験

プラザキサは、心房細動を有する患者を対象に 44 か国、951 臨床センター、18,113 例で行われたワルファリンとの比較臨床試験 (RE-LY 試験)⁶⁾に基づき承認された。この試験は、RE-LY (信頼) の名称とは裏腹に、後述するように、二重遮蔽試験でなく PROBE 法というオープン試験で行われ、ワルファリン群の出血データがこれまで報告されているものと異なるなど、その試験設計や管理に問題があり、プラザキサの有効性・安全性が確立しているとはいえない。

2. 薬機法上の緊急命令の必要性

プラザキサは、血液抗凝固能モニタリングなしの使用は危険で死亡につながる危険性が高いこと、後述の通り臨床試験結果の信頼性に疑義があり有効性・安全性が実証されていないこと、中和剤が承認販売されていないこと、現に死亡例が相次ぎブルーレターが発出され、その後も死亡例や重篤な出血の報告が続いていることから、被害の発生・拡大を防止するため、販売を一時停止すべきである。

薬機法 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律) 69 条の 3 は、厚生労働大臣が医薬品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、医薬品の製造販売業者等に対して、医薬品の販売もしくは授与を一時停止することその他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための応急の措置を採るべきことを命ずることができるとしている。

かかる規定は、既に製造販売承認がなされている医薬品について、未知の副作用の発生等によりその安全性に問題があることが明らかとなった場合でも、学問的評価が定まらず直ちに承認取り消し等の判断に至らない場合、判断が確定するまでの間、被害の発生・拡大を防止するために、販売の一時停止等の措置を採ることを認めた規定である。

この「医薬品販売の一時停止」の規定は、1979 年薬害スモン訴訟の和解にともなって薬事法 (当時) が改正された際に「製造輸入の承認の取り消し」とともに新設されたものである。その後、この緊急命令が発動された例や、行政当局がこの規定を踏まえて健康被害の拡大を防ぐため企業に応急の措置をとるよう行政指導をした例も知られていないが、本件はまさにこの規定が妥当する場面である。

厚生労働大臣は日本 BI 社に対し、薬機法のこの規定を基にプラザキサの販売の一時停止及び回収を命ずるべきである。日本 BI 社は血液抗凝固能モニタリングの手法を確立し、モニタリングに基づいて適切な試験設定のもとで二重遮蔽試験を行い安全性・有効性を確認した後に、販売再開の申請をすべきである。

なお、販売の一時停止にあたっては、現にプラザキサを使用中の患者については、ワルファリンへの切り替え方法の周知を含め、主治医とよく相談した上で対応することを促すなど、配慮が必要である。

ワルファリンは血液抗凝固能モニタリングの手順の確立などに問題を残しているとは

言え、50年以上の長きにわたって標準薬として用いられてきた、使用経験が豊かな薬剤である。他方で、他の NOAC3 剤は、血液抗凝固能モニタリング法が確立されていないこと、中和剤がないことなどの問題がある。

そこで、プラザキサの販売の一時停止にあたっては、これらの点について十分な情報提供を行い、ワルファリンへの切り替えをスムーズに行うことが期待される。

3. 血液抗凝固能モニタリングの必要性

プラザキサは、血液抗凝固能モニタリングなしの使用は危険であり、販売を再開するにあたっては、モニタリング法を確立すべきである。

(1) プラザキサの血漿中濃度は個人差が大きい

プラザキサの血漿中濃度は、個人差が極めて大きく、人による効果のばらつきが大きい。申請資料概要によれば、最高血漿中濃度 (Cmax) や血漿中濃度の曲線下面積 (AUC) が最大値の人は、同じ用量を服用した最低値の人の 30 倍 (Cmax) あるいは 40 倍 (AUC) に達する。

このように、プラザキサの効果は人により大きく異なり、血漿中濃度が最大値に近い人は、いつ出血してもおかしくない状況になっている。

この点について、東京大学医学部附属病院・臨床研究支援センターの山崎力センター長が、RE-LY 試験の結果や米国心臓病学会誌 (JACC) の論文をもとに、プラザキサについて「血中濃度がすごくバラつく、どう見ても 10 人に 1 人はまったく効いておらず、10 人に 1 人は効きすぎ」との指摘をしている⁷⁾のは、趣旨を同じくするものである。

このように血漿中濃度の個人差がありプラザキサが効きすぎている人が出血リスクを負っていることは明らかであるから、血液抗凝固能モニタリングが必要である。

(2) 欧州における血液抗凝固能モニタリングをめぐる経緯

2008年3月、欧州では、米国に先んじて、適応は心房細動関連とは異なるがプラザキサが承認されている。欧州医薬品庁(EMA)の審査官はベーリンガーインゲルハイム社から提出された資料をレビューし、審査の当初から血漿中濃度における大きなばらつきと出血リスクを危惧していた⁸⁾。EMAは同社に要求し、プラザキサの治療域が48-200ng/mLの血漿中濃度であることを提出させ、200ng/mL以上となると出血リスクの上昇と関連するとの警告とともに公表した。またプラザキサの正確な血漿中濃度測定が希釈トロンビン時間を測定するヘモクロットテストで可能であることを確認した。これらは当時のEUの添付文書にも反映された。

ベーリンガーインゲルハイム社はその後の国際的な販売戦略でプラザキサをモニタリングのいらない抗凝固剤として売り出すに際し、すでに得られていたこれらの科学

データを無視するに至る。しかし EMA の文書や、2008 年に同社の研究者が血液凝固の国際専門誌にヘモクロットテストが簡単な点でも正確さの点でもプラザキサの血漿中濃度・凝固時間のモニタリングに最適との論文⁹⁾を公表していることから、同社はモニタリングが必要と当時から認識していたことは明らかである。なお、同社の研究者はその後 2015 年にヘモクロットテストが透析患者のプラザキサ血漿中濃度の測定に最適との論文¹⁰⁾を専門誌に公表している。

(3) ベーリンガーインゲルハイム社が出血事故を防ぐ測定法や指標を把握していた

前述の通り、米国の訴訟の過程で裁判所に提出された同社の内部資料では、同社が出血事故を防ぐ測定法や指標を知っていたことが示されており、その指標を使って投与量を調整した場合、大幅に出血事故を減らすことが可能なことを同社は把握していた³⁾。

同社資料によれば、プラザキサ 150mg を 1 日 2 回 1 週間投与後、投与量を血液抗凝固能測定結果に応じて 150mg、110mg、75mg 各 1 日 2 回のいずれかに調整すると、投与量調整したプラザキサは、投与量調整したワルファリンと比較して大出血が 40% 減少することが示されている¹¹⁾。

(4) RE-LY 試験と血液抗凝固能モニタリング

プラザキサの承認に際し最も重視された RE-LY 試験⁶⁾では、あらかじめ発表されていた試験計画（プロトコール）¹²⁾に基づき、血漿中濃度との関係も検討されていた。しかし、その結果が J Am Coll Cardiol 誌に掲載¹³⁾されたのは、RE-LY 試験成績の主論文が New Eng J Med 誌に掲載されて 5 年後の 2014 年であった。この論文の結論には、安全性と有効性のアウトカムはプラザキサの血漿中濃度と関連しており、個々の患者のベネフィット・リスクは患者の特性を考慮した後で、血液抗凝固能測定によりプラザキサの投与量を調整することで改善し得ると書かれている。

(5) PMDA プラザキサ審査報告書におけるモニタリング欠如についての見解

PMDA の審査報告書（87 ページ）は、「申請者が主張する aPTT に基づいた用量調節法には頑健な根拠が無く、・・・本薬の・・・安全性の指標として有用であるとは判断できない」とし、「したがって、半減期が短いとはいえ、正確に血液凝固機能をモニターできないことはワルファリンに対するデメリットと言わざるを得ない」と記している。しかし、PMDA はそのままモニタリングなしでプラザキサを承認しているのである。

(6) 日本 BI 社 WEB サイトの aPTT 測定を求める記載

日本 BI 社は、プラザキサについて血液抗凝固能モニタリングが不要であると宣伝し

つつ、下記の通り aPTT の測定が有用であるかのような記載もしており、明確な情報提供がなされていない。

すなわち、添付文書（第 8 版）において、「aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時（引用注記、投与直前の測定時）aPTT が 80 秒を超える場合は大出血が多かった」との記載がある。

また、日本 BI 社のウェブサイト（2016 年 3 月 1 日現在）では、プラザキサを「適正にお使いいただくためのツール」に「プラザキサ適正使用のポイント」（第 2 版 2014 年 7 月作成）が掲載されているが、プラザキサ投与開始前の補足的検査として、「プラザキサ投与開始前に aPTT を測定することで、投与開始後、投与量や投与継続の適否の判断に役立ちます」との記載があり、これに続き投与開始後についても、「投与後早期（2 週間以内）に aPTT を測定してください」との記載がある。

このように、日本 BI 社は血液抗凝固能モニタリングの指標として aPTT を用いることが有用であると捉えつつ、モニタリング不要との結論との整合性を取るために、曖昧な記載をしているものと思われるため、この点についての見解を明らかにすべきである。

(7) 小括

以上から、プラザキサの出血リスク回避のためには、血液抗凝固能モニタリングが必要であることは明らかであり、日本 BI 社は日本において使用可能なモニタリング法を確立すべきである。なお、日本においても希釈トロンビン時間を測定するヘモクロットテスト用にキットが市販されている。

4. RE-LY 試験データの全面情報開示の必要性

第三者により血栓イベント、出血イベントと血漿中濃度、各種抗凝固能検査結果との関連について再評価が可能となるように、RE-LY 試験の結果を全面的に開示すべきである。このことは、5 以下で述べる通り、プラザキサ、ワルファリンともにモニタリングに基づいた新たなランダム化比較試験（RCT）の実施に際して、臨床試験の実施自体がリスクをもたらすものでなく実施の意義が確認されるためにも必要である。

5. 有効性・安全性を実証する新たなランダム化比較臨床試験（RCT）の必要性

RE-LY 試験ではプラザキサの有効性・安全性は実証されておらず、確立した血液抗凝固能モニタリング法に基づき、適切な試験設計のもとに、ワルファリンとの二重遮蔽による比較臨床試験を行うべきである。

(1) RE-LY 試験の概要

プラザキサは、心房細動を有する 18,113 例（日本人 326 例を含む）を対象に行われ

たワルファリンとの比較臨床試験（RE-LY 試験）⁶⁾に基づき承認された。この比較臨床試験は、プラザキサとワルファリンの比較は判定が遮蔽されただけのいわゆる PROBE（prospective randomized open blinded end-point）法による非劣性試験である（プラザキサの2用量間は遮蔽下）。プラザキサは血液抗凝固能モニタリングを行わずに固定用量（110mg×2回または150mg×2回）を投与し、ワルファリンはPT-INR（国際標準化プロトロンビン比）による用量調節を行い、脳卒中／全身性塞栓症（有効性の主要評価項目）の発症率、大出血（安全性の主要評価項目）の発現率などを比較するものであった。

脳卒中／全身性塞栓症の発症率は、プラザキサ150mgがワルファリン群に比較して有意に少なく、脳内出血の発症率はワルファリン群と比べて有意な低下が認められたとされ、これがプラザキサ承認の主要な根拠となった。つまり、モニタリングを行わない固定用量のプラザキサが、PT-INRでモニタリングを行って用量調節されたワルファリンよりも有効性・安全性ともに有意に優れているとされた。

(2) RE-LY 試験の問題点

しかしながら、RE-LY 試験には、以下のような問題点があり、その結果は信頼できず、プラザキサの有効性・安全性は実証されていないというべきである。

1) RE-LY 試験は二重遮蔽試験ではない

PROBE 法は、医師も患者もワルファリンとプラザキサのどちらであるかがわかっているオープン試験で、このことが種々のバイアスを生み出す試験法である。割り付けを知らない第三者の委員会がアウトカムの判定を行うことでその判定が遮蔽化されるが、アウトカムを有する症例として上がってこなければ情報の選択バイアスは防ぎようがない。

FDA の審査報告書¹⁴⁾は、この試験デザインについて、プラザキサと同じクラス（直接トロンビン阻害剤）であるキシメラガトランが脳卒中予防のワルファリンとの比較臨床試験で、オープン試験（SPORTIFIII）では好成績であったが、その後行なわれた二重遮蔽試験（SPORTIFV）では逆の結果となったことを挙げ、試験結果となるアウトカムの探知・確認や患者管理・フォローアップなどでのオープン試験特有のバイアスが誤った結果を導く可能性を指摘している。

実際に RE-LY 試験では有効性（脳卒中・全身塞栓症）、安全性（大出血）ともにプラザキサがワルファリンに有意に勝るとされたが、審査官は後述するように両群の差がワルファリンの用い方が適切でないことでもたらされたと推測している。

プラザキサにおける二重遮蔽試験は、ダブルダミー法を用いれば可能であり、実際、急性静脈塞栓症を対象としてプラザキサとワルファリンを比較した RE-COVER 試験では、プラザキサ群においてもワルファリン使用時にありうる範囲の PT-INR 値をランダムに発生させて報告する方法で、二重遮蔽試験を実施している¹⁵⁾。した

がって、RE-LY 試験においても、二重遮蔽試験を行うことは可能であった。

2) 対照群（ワルファリン群）のデータが信頼できない

Therapeutics Letter 誌は、複合有効性評価項目にも安全性評価項目にも影響する頭蓋内出血について、他の多くの報告ではワルファリン群のデータが 0.2~0.4%であるのに対し、RE-LY 試験では 0.76%と異常に高く、ワルファリン群の結果が信用できないと指摘している¹⁷⁾。

FDA の審査官も、オープン試験であることがワルファリン群のデータに大きな影響を及ぼしていると推測している。試験の中断がプラザキサ群に有意に多いが、用いられている薬剤についての知識が患者の扱いに重大な差異をもたらしている。例えば、虚血性脳卒中、一過性脳虚血性発作(TIA)、小出血を経験した患者はプラザキサ群では永久的に試験を中断しているが、ワルファリン群ではそうではない。またこれはプロトコールにも書かれていることだが、クレアチニンクリアランスが低下して 30mol/分以下になったより重症の患者はプラザキサ群では永久的に試験を中断するが、ワルファリン群ではそうではない¹⁴⁾。

今一つ FDA の審査官が注目しているのは、RE-LY 試験でワルファリン治療の質の評価に用いられる指標である TTR（目標 INR 値が達成された時間の割合）が実施施設で大きくばらついていることである。FDA の審査官は、ワルファリンによる致死率の増加傾向が、研究者サイドの INR コントロールが十分でないことに起因していると考えている。審査官は施設での INR コントロールが、TTR の中間値の 67%以上（良好）と 67%未満（不良）とで 2 極化しているとし、ワルファリンと比較してのプラザキサの死亡の減少について、そのほとんどすべては TTR が 67%以下の施設にその原因があるとみている。大出血のリスクも同様に INR コントロールのレベルに依存しているとみている¹⁴⁾。

3) プラザキサの用量とワルファリンの用量決定のための PT-INR の目標値がともに大き過ぎ、不適切な可能性が高い

「薬のチェック TIP」英文誌は、主論文から 5 年後に雑誌掲載されたプラザキサの血漿中濃度と患者アウトカムの関係についての論文¹³⁾を分析し、プラザキサの「虚血性脳卒中/全身性塞栓症+大出血イベント」(IS/SEE/MH)の総リスクが最小になる至適濃度は、使用中断症例についての情報が定かでないものの 15~30ng/mL と推定され、低用量の 110mg1 日 2 回投与時の血漿中濃度(約 65ng/mL)も至適濃度より約 3 倍も多いと述べている¹⁶⁾。

「薬のチェック TIP」誌はまたワルファリンの用量に関し、RE-LY 試験のモニタリングで目標とされた PT-INR2.0~3.0 について、日本の至適 INR 値検討の文献¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾とともに、国際的にももっと低い値が適切との文献があり²¹⁾²²⁾、PT-INR 値別での IS/SEE/MH をアウトカムとした RE-LY 試験の再分析が必要と指摘している²³⁾。

4) 小括

以上から、プラザキサは有効性・安全性が臨床試験によって明らかになっているとはいえない。

(3) 新たな RCT 試験の設計

RE-LY 試験には(2)で述べた問題点があることから、プラザキサの有効性・安全性を実証するために、適切な試験設計のもとに、新たなランダム化比較臨床試験 (RCT) を行うべきである。実施の際には、次の点に十分留意して行う必要がある。

- 1) CHADS₂ スコア (塞栓症リスクの評価指標) が 2 以上などをはじめ、抗凝固療法が適切な患者を対象とすること。
- 2) ダブルダミー法を使用した二重遮蔽ランダム化比較臨床試験を実施すること。
- 3) PT-INR (国際標準化プロトロンビン比) 目標値については RE-LY 試験で用いられた 2.0~3.0 よりも緩やかな管理値が適切との指摘¹⁶⁾²³⁾があることに留意し、RE-LY 試験の詳細な分析結果を反映して設定した新たな PT-INR 目標値を用いて、ワルファリン群の血液抗凝固能をコントロールすること。また、その適切な PT-INR 目標値の設定のもとに、ワルファリン治療のコントロールに優れた施設 (TTR が 75%以上) で実施すること。
- 4) プラザキサの用量設定についても、RE-LY 試験で用いられた低用量の 110mg も過量であるとの指摘¹⁶⁾があることに留意し、RE-LY 試験の詳細な分析結果を反映した用量を設定すること。
- 5) 試験実施時には、プラザキサ群についても、適切な血液抗凝固能のモニタリングを実施すること。その際のコントロール目標値については、RE-LY 試験の詳細な分析結果を反映した値とすること。

6. 中和剤の不存在と承認取得の必要性

前述の通り、抗血液凝固療法自体が出血リスクを伴うものであるから、危機的状況に陥った場合のために中和剤は不可欠である。この点、ワルファリンには確立した中和剤が存在するが、日本ではプラザキサには存在しない。

したがって、確立したモニタリング法のもとでの比較臨床試験によって有用性が確認されたとしても、販売の再開にあたっては、中和剤の存在が不可欠である。

米国 FDA は 2015 年 10 月 16 日、プラザキサ中和剤イダルシズマブ (商品名プラクスバインド) を承認した²⁴⁾。引き続き欧州医薬品庁 (EMA) も 2015 年 11 月 20 日に承認した²⁵⁾。イダルシズマブは米国、カナダ、EU で 2015 年 3 月に申請されており²⁶⁾、New Eng J Med 誌 2015 年 8 月 6 日号が、イダルシズマブ静注療法が、ダビガトランによる凝固時間延長を数分以内に完全に中和したとの論文を掲載していた²⁷⁾。

これらの承認の根拠となったのは健常人ボランティアでの第 I 相試験データとグロー

バルに実施されている第Ⅲ相試験 RE-VERSE AD の中間解析結果であり、FDA、EMA ともに最優先で中和剤の審査承認を急いだのがうかがわれる。プラザキサにおける出血リスクが現実化した場合には、直接的に生命を脅かすことから、日本 BI 社は中和剤の承認取得を早急に進めるべきである。

7. プラザキサからワルファリンへの切り替えについての添付文書記載の必要性

プラザキサ添付文書における使用上の注意には、「ビタミン K 拮抗薬（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗薬を投与中止し、PT-INR が 2.0 未満になれば投与可能である」との記載があるが、本剤からワルファリンへの切り替えについては記載がない。

この点、「プラザキサ適正使用のポイント」においては、プラザキサからワルファリンへの切り替えについて、「塞栓リスクの増大を避けるために以下の手順をとってください。」とし、「・ビタミン K 拮抗薬の投与を開始し、抗凝固作用が発現 (PT-INR2.0 以上、70 歳以上の患者については PT-INR1.6 以上) 後、速やかにプラザキサの投与を中止する。」 「・切り替え期間中は、過剰な凝固抑制状態を避けるために、PT-INR の測定を頻回に行う。」との記載がなされているのであるから、同様の記載をすることは可能なはずである。

当会議は、販売の一時停止を求めるものであるが、一時停止に至る前であっても患者がその危険性に鑑み使用薬剤を変更したいと考える可能性があるから、日本 BI 社は、直ちに添付文書にプラザキサからワルファリンへの切り替え方法について明示すべきである。

8. 他の NOAC は代替薬とはならない

プラザキサ以外の NOAC（イグザレルト、エリキュース、リクシアナの 3 剤）も、プラザキサ同様の出血リスクがあり、モニタリング法が確立しておらず中和剤が存在しないので、プラザキサの代替薬と捉えるべきではないことに注意が必要である。

9. 結論

以上から、当会議は、厚生労働大臣に対し、日本 BI 社が製造販売するプラザキサの販売一時停止と回収を内容とする緊急命令を発動するよう求め、日本 BI 社に対しては、プラザキサの販売を一時停止すると共に、意見の趣旨記載の通り、RE-LY 試験の詳細な再分析により、ワルファリンによるコントロールの至適 PT-INR 値や、ダビガトランの至適血漿中濃度と至適血液抗凝固能を検討してから、ワルファリンとの二重遮蔽による比較臨床試験を実施すること等を求める。

なお、日本 BI 社は、これまで述べて来たような致死性のリスクの非常に高い医薬品を血液凝固能モニタリング不要として販売を促進させてきたものであり、かかる安全性を軽視した販売戦略の結果、出血事故を多発させた責任は重い。本意見書は、このような危険を

率先してもたらした日本 BI 社に対し、特に率先して販売の一時停止等を行う社会的責任を果たすことを求めるものであって、プラザキサ以外の NOAC についても同様の問題があることは8で述べた通りである。

以上

(参考資料)

- 1) 日本循環器学会「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」策定班など。「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」2011年8月
<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>
- 2) *The New York Times*. May 28, 2014. “\$ 650 million to settle blood thinner lawsuits”.
- 3) Cohen D. “Dabigatran: how the drug company withheld important analysis”. *BMJ* 2014; 349: g4670-6. <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g4670>
- 4) Powell JR. “Are new oral anticoagulant dosing recommendations optimal for all patients?” *JAMA* 2015; 313: 1013-4.
- 5) Sutter S. “Novel anticoagulants need blood level monitoring measures, FDA’s Temple says”. *The Pink Sheet*, April 20, 2015.
- 6) Connolly SJ. et al. “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation”. *New Eng J Med* 2009; 361: 1139-51.
- 7) Risfax 2015年2月23日報道「プラザキサ『第2のディオバン』と痛烈批判 東大・山崎センター長 血中濃度のバラつき、測定不要は『人が死ぬ』」.
- 8) Moore TJ et al. “Dabigatran, bleeding, and regulators”. *BMJ* 2014; 349: g4517-23.
- 9) Stangier J & Feuring. “Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentration of dabigatran”. *Blood Coag Fibr* 2012; 23: 138-43.
- 10) Schmohl M. et al. “Measurement of dabigatran plasma concentrations by calibrated thrombin clotting time in comparison to LC-MS/MS in human volunteers on dialysis”. *Throm Res* 2015; 135: 532-6.
- 11) Boeringer Ingelheim (confidential – internal use only). “An idea for a mid to long term strategy for Pradaxa”.
http://journals.bmj.com/site/bmj/dabigatran/titration_presentation.pdf
- 12) Ezekowitz MD et al. “Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran”. *Am Heart J* 2009; 157:805-10.
- 13) Reilly PA et al. “The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)”. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 321-8.

- 14) FDA. Drug Approval Package. PRADAXA capsules. Summary review and Medical Review.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000TOC.cfm
- 15) Schlman S. et al. “Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism”. *New Eng J Med* 2009; 361: 2342-52.
- 16) Med Check- TIP editorial staff. “Dabigatran (Pradaxa/Prazaxa). Limited PROBE method undermined the results”. *MED CHECK -TIP* 2015; 1: 17-23..
- 17) Therapeutics Initiative. “Dabigatran for atrial fibrillation: Why we can not rely on RE-LY”. *Therapeutics Letter* 2011; issue80: 1-4. <http://www.ti.ubc.ca/letter80>
- 18) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. “Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation”. *InternMed* 2001; 40: 1183-88.
- 19) Yamaguchi T, for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. “Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A Multicenter, prospective, randomized trial”. *Stroke* 2000; 31: 817-21.
- 20) 小谷英太郎ほか. 「わが国のワルファリン治療中の心房細動例におけるイベント発症率と日本人の至適 INR –J-RHYTHM Registry からの報告–」. *日本臨床生理学会雑誌* 2014; 44: 7-16.
- 21) Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF) Investigators. “The effect of lowdose warfarin on the risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation”.
New Eng J Med 1990; 323: 1505-11.
- 22) Ezekowitz MD et al. “Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation”. *New Eng J Med* 1992; 327: 1406-12.
- 23) 薬のチェック TIP 編集スタッフ. 「非弁膜症性心房細動のワルファリン治療における至適 PT-INR 値」. *薬のチェック TIP* 2015; 15(No.61): 115-120.
- 24) FDA News Release. “FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa”. October 16, 2015.
- 25) EMA.EPAR(European public assessment reports) summary for the public. Praxbind. EMA/776490/ 2015.
- 26) Scrip editorial staff. “Pipeline Watch - Pivotal events for late-stage and marketed drugs (27 February – 5 March 2015)”. *Scrip*, March 09, 2015.
- 27) Pollack CV Jr. “Idarucizumab for dabigatran reversal”. *New Eng J Med* 2015; 373: 511-20.