

第35回日本社会薬学会 2016年9月11日 札幌

- プラザキサ (DOAC)薬害：その実態、要因、そして安全対策のあり方

医療法人財団 健和会

臨床・社会薬学研究所 片平洌彦・榎 宏朗

医薬情報センター あさひ

寺岡章雄

目的

- 抗凝固剤プラザキサ（以下PX）服用後多発した重篤な出血・死亡報告をレビューし、その実態と要因を明らかにして、PX以外のN(D)OAC（以下DOAC）を含む今後の安全対策を考察・提唱する。

プラザキサ・DOACとは

- 血栓症などの治療・予防には、米国で1954年に「抗凝固薬」としてワルファリンが承認され、日本では1962年から発売・使用された。
- ワルファリンは、PT-INR(プロトロンビン時間国際標準比)の測定により用量調節、食事制限等の「不便さ」が指摘されていた。
- これらの「不便さ」を克服した「新薬」として、2011年から、プラザキサを初めとするNOAC(New,又はNovel Oral Anticoagulant: 新規経口抗凝固薬。又は、Non-Vitamin K dependent Oral Anticoagulant)が開発され、使用されてきた。
- 2015年、国際血栓止血学会は、新たにDOAC(Direct Oral Anti-Coagulant)という名称を提唱した。

プラザキサ(PX)薬害略年表

- 2009年9月 RE-LY試験結果を報告(Connolly SJ et.al:NEJ,361;12,Sept.17,2009)
- 2011年3月 日本でPX販売開始
 - 同年 8月 日本で5人死亡、ブルーレターで警告
日本循環器学会、緊急ステートメント発表
- 2011年7月 DOAC製剤リクシアナ(エドキサバン)販売開始
- 2011年10月 日本での市販直後調査で死亡例が23人と報告
- 2011年1~12月迄 米国で、PX服用後542人死亡と報告
- 2012年4月 DOAC製剤イグザレルト(リバーロキサバン)販売開始
- 2012年8月現在 EMA,世界29カ国でPX服用後280人死亡と報告
- 2013年2月 DOAC製剤エリキュース(アピキサバン)販売開始
- 2013年6月 日本循環器学会、ガイドライン改訂。
- 2014年5月迄に米国でPX服用後千人以上死亡と報告(NYTimes)
- 2014年6月 米国の訴訟で、BI社が6億5千万ドルを支払い和解
- 2014年7月 BMJがPX薬害について論文を特集し掲載。
- 2015年2月 東大臨床センター・山崎センター長が、血中濃度測定不要は「人が死ぬ」と警告

方法

- 文献を収集し考察した。上記の目的に適合する文献は、**薬害オンラインズパースン会議(YOP)**が2016年3月に国(厚労大臣)と企業(日本BI社)宛に提出した「**プラザキサ(ダビガラン)に関する意見書**」(以下「意見書」、次にその概要を紹介。詳細は同会議のHP参照)がある。これらの根拠文献・資料を収集・閲覧した。また、これら以外の関連文献・資料を、Pradaxa/NOAC/DOAC/ Adverse event/等のキーワードで検索・閲覧した。
- PXを含むDOAC4製剤とワルファリンの副作用報告(医師・企業から厚労省に提出)は、PMDAの「医薬品副作用データベース(英名略称JADER)」を利用し、その「副作用が疑われる症例報告に関する情報」画面から、医薬品名を入力し、2016年9月1～7日時点で検索・集計した。
- 以上の作業を経て、今後の安全対策を考察した。

PXに関するYOP意見書の内容

- この意見書は、PXの販売一時停止を求め、販売再開に際しては1)血液抗凝固能のモニタリング法の確立。2)臨床試験(RE-LY試験)結果の全面的開示。3)ワルファリンとの二重遮蔽比較試験を、両剤ともに用量を調節しながら実施すること。4)中和剤の承認取得。5)添付文書にPXからワルファリンへの切り替え方法を明示する、を求めている。

RE-LY試験の概要

*心房細動を有し、脳卒中のリスクを有する患者18,113人を対象に、世界44カ国で2005～2009年にBI社がバックアップして実施された臨床試験。脳卒中と全身性塞栓症の予防効果と安全性について、**PXとWarfarinを比較**した。通常行なわれる二重遮蔽法(DBT)ではなく、**PROBE法(判定だけ遮蔽)**で実施。

*結果は、PX群の方が予防効果が優っていて、脳出血の比率もPX群が低かったとして、これが世界各国での承認の根拠とされた。

(Connolly SJ et al. N Engl J Med,361;12,1139-51,2009)

RE-LY試験の問題点

- 1) PX150mg投与群に(試験途中での)脱落がWarfarin群より1.62倍も多いこと。(脱落が多いと、試験結果の結論が変わる可能性あり。)
- 2) PROBE (Prospective randomized open blinded endpoint) 法を用いたこと。PROBE法では、追跡中に害反応が出た場合や、脱落が生じた場合は、割付けを知っている担当医が処理するため、結果に偏りが生じうる。恣意的な操作も可能。
- 3) 二重遮蔽法 (DBT) を何故採用しなかったのか？
- 4) サブ解析でPX血中濃度と出血の関係を報告。データ公開で再解析を。(以上、「薬のチェック」2015年5月号「ダビガトラン:危険」論文を参考に記載)

【結果・考察・結論】(1)

- PX服用後の重篤な出血・死亡報告(PX薬害)の実態: 出血による死亡者数報告は、**米国では2011年に542人(2014年5月迄に1000人以上)**、豪州は2014年5月迄に61人、EMA調査は、2012年8月現在、世界29カ国での死亡280人、日本は、2011年8月迄に5人死者が出てブルーレター発出、その後2016年6月迄の報告で、**PMDAへの死亡報告総数(累計)は182人に(次のスライド)**。安全対策が徹底されない限り、今後も死者を含む重篤な出血被害の続発が懸念される。

日本におけるDOAC薬害の実態

- PMDAに報告されたPX服用後の死亡者数

1) PMDAの「報告副作用一覧」によれば、

2011～16年度に、合計35人(死亡14人、突然死5人、心肺停止7人、心停止5人、呼吸停止4人)であった。

2) 同じPMDAの「症例一覧」から集計した結果によると、2011～2016年度6月の間に報告された死亡者数は、合計182人(PMDAの評価では、うちA(因果関係が「否定できない」)32人、B(「認められない」)5人、C(「評価できない」)138人)であった。

表 1 プラザキサ 2011～16年6月死亡副作用報告を集計
(PMDAの「症例一覧」よりまとめ)

年度／評価	A	B	C	記載なし	合計
2011	14	4	34	0	52
2012	12	0	25	0	37
2013	2	1	28	0	31
2014	4	0	29	0	33
2015	0	0	18	2	20
2016	0	0	4	5	9
合計	32	5	138	7	182

註：A＝因果関係が否定できないもの
 B＝因果関係が認められないもの
 C＝情報不足等で評価できないもの

PX以外のDOAC服用後死亡者報告数 (PMDAに報告された死亡者数)

(1) 商品名 **リクシアナ(エドキサバン)**

1) 「**報告副作用一覧**」によれば、2011～16年度に、**合計3人**(突然死2人、心停止1人)であった。

2) 同じPMDAの「**症例一覧**」によると、2011～16年度に、**合計16人**(内:A「因果関係が否定できない」6人、B「認められない」1人、C「評価できない」9人であった。)

PX以外のDOAC服用後死亡者報告数 (PMDAに報告された死亡者数)

(2) 商品名イグザレルト(リバーロキサバン)

1) 「報告副作用一覧」では、2012～2015年度の4年間に、合計22人(死亡14、突然死7、心肺停止1)であった。

2) 「症例一覧」では、同時期に、合計275人(死亡268、突然死6、心肺停止1人)であった。

これらのうち、PMDAの「評価」では、A(因果関係が否定できない)52、B(因果関係が認められない)8、C(情報不足で評価できない)215人であった。

PX以外のDOAC服用後死亡者報告数 (PMDAに報告された死亡者数)

(3) 商品名エリキュース(アピキサバン)

1) 「報告副作用一覧」では、2011～2015年度の5年間に、合計24人(死亡14、突然死6、心肺停止2、心停止2)であった。

2) 「症例一覧」では、同期間に、合計187人(死亡180、突然死5、心停止2)であった。

これらのうち、A(因果関係が否定できない)30人、B(因果関係が認められない) 1人、C(因果関係が評価できない)92人であった。

表2.DOAC4製剤の副作用死亡者数一覧

製剤名	製薬会社	報告期間	「報告副作用一覧」 による死者数	「症例一覧」による死者数			
				A	B	C	合計
1. プラザキサ	日本BI社	2011年4月 ～ 16年6月	35人	32人	5人	138人	182人 (ABC記載無し 7を含む)
2. リクシアナ	第一三共	2011年4月 ～ 16年6月	3人	6人	1人	9人	16人
3. イグザレルト	バイエル	2012年4月 ～ 16年3月	22人	52人	8人	215人	275人
4. エリキュース	BMS, ファイザー	2011年4月 ～ 16年3月	24人	30人	1人	92人	123人
合計			84人	120人	15人	454人	596人 (ABC記載無し 7を含む)

参考：ワルファリン投与後の死亡者報告数 (PMDAに報告された死亡者数)

- ・ PMDAのHPから、「ワルファリンカリウム」投与後の副作用による死亡例数を検索した結果、2010～2016年6月迄の死亡報告数は合計123人(副作用名は、脳出血、頭蓋内出血、硬膜下血腫、視床出血等、因果関係評価の内訳はA12人、B1人、C105人)であった。当初の片平の予想よりは報告数は多かったが、死亡全報告中のA評価の割合は 0.09756 で、PXにおける割合 $25/120=0.2083$ と比較し、その割合は有意に少なかった($p=0.026$)。この結果は、「死亡者の中で「因果関係が否定できない」と判断された範囲に限定すれば、ワルファリンよりもPXの方が死亡者の割合が多いことを示している。
- ・ DOACとワルファリンのリスク比較は、用量で区分し、販売量・処方量に対する死亡者数の比率での比較が必要であり、これは今後の課題である。

【結果・考察・結論】(2)

- PX薬害の要因:「意見書」は、「BI社が、出血事故を防ぐ測定法や指標を知らず、安全対策に生かさなかつたこと」「出血の危機を防ぐ中和剤の不存在」を指摘(中和剤はその後、開発が進行中)している。前者については、BMJ2014年7月の特集のうち、特にBI社内で交換された電子メールを根拠にしたD. Cohenの論文が重要と考えられた。

BI社は、リスク防止策を知っていた！

- Cohen D. (Investigations editor, The BMJ)
Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. BMJ, 349, g4670, July, 2014
米国での訴訟過程で、BI社から提出された内部資料では、同社はPXによる出血事故を防ぐ指標や測定法を知っていたことが記載されていて、その指標を用いてPXの用量調節をすれば、大幅に事故を減らすことが可能であった。

Cohenが紹介したBI社関係者の解析

- 「RE-LY試験ではPX服用患者での血液レベルのモニタリングを要求しなかったが、BI関係者は試験中に血漿中の薬物濃度を収集し、社内回覧文書では、データのサブグループ解析を完成させ、結論の幾つかは“Journal of the American College of Cardiology”に掲載された。・・・その薬(プラザキサ)には血漿濃度の最適濃度の範囲があり、患者毎の特徴に従って、用量調節の示唆がされていた。」
- (上記の)研究は、「保健当局に対しモニタリング無しの防御を極めて困難にしている」とメールする社員もいた。
- このように、社内ではモニタリングの必要性を指摘する者もいたが、結局、RE-LY試験の結果が承認された。

何故、「モニタリング無し」で承認？

- Cohen D. (Investigations editor, The BMJ)
Concerns over data in key dabigatran trial.
BMJ, 349, g4747, 23 July 2014

「NOACのキーセールスポイントの一つは、抗凝固活性や薬の血漿レベルのモニタリングのための時間を要しないということである。しかし、これらの主張のエビデンスは、BMJによって公表された調査結果による新論文により疑問視されている。」

「RE-LY試験のデザインと管理は貧弱であった。」

【結果・考察・結論】(3)

- 今後の安全対策：PXに続き、DOACと呼ばれる新規抗凝固薬が次々販売・使用されている。ワルファリンという「代替薬」がある以上、「事前検査」が多少面倒で、多少の食事制限があっても、「生命と健康」保持のためには、**敢えてこれらの新薬を用いる「必須性」は乏しい**と考えられた。今回の検討で初めて明らかになった**PX等DOAC市販後の死亡者の多発（薬害）**を直視し、厚生労働省は**直ちにDOACの使用の一時中止を含む安全対策を講ずるべき**である。

【結果・考察・結論】(4)

- そして、それでもPXを含むDOACが有用というなら、「意見書」の1)～5)の完全実施による安全対策を早急に確立・徹底すべき(4の「中和剤」は、その後、開発が進み、PXの中和剤イダルシズマブは、2016年9月7日に製造を承認)である。また、BI社と国は、死亡被害者遺族及び重篤症状被害者(要入院治療者)に対し、「救済制度」適用による全面的「救済」を過去に遡及して果たすべきである。
- 片平連絡先 : katahirakiyohiko@gmail.com