

再審査報告書

令和2年12月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	プラザキサカプセル 75 mg プラザキサカプセル 110 mg
有効成分名	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
申請者名	日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社
承認の効能・効果	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
承認の用法・用量	通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回 150 mg (75 mg カプセルを2カプセル) を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回 110 mg (110 mg カプセルを1カプセル) を1日2回投与へ減量すること。
承認年月日	平成23年1月21日
再審査期間	8年
承認条件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プラザキサカプセル 75 mg 及び同カプセル 110 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査、表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	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に対する本剤の使用実態下での長期使用に関する安全性・有効性を確認すること。 (1) 本剤使用実態下における脳卒中／全身性塞栓症の発症頻度の把握 (2) 脳卒中／全身性塞栓症の発症に影響を与えると考えられる患者の背景因子 (3) 本剤使用実態下における出血の発現頻度の把握 (4) 出血の発現に影響を与えると考えられる患者の背景因子 (5) 長期使用時の副作用
重点調査項目	安全性：心筋梗塞※1、出血※2、胃腸障害※3 有効性：脳卒中※4 及び全身性塞栓症※5（有害事象）の発症
調査方法	中央登録方式
対象患者	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目的として、本剤を初めて服用する患者
実施期間	平成 23 年 12 月～平成 28 年 11 月
目標症例数	5,000 症例
観察期間	本剤投与開始から 2 年（24 カ月）間
実施施設数	1,042 施設
収集症例数	6,628 例
安全性解析対象症例数	6,443 例
有効性解析対象症例数	6,395 例
備考	<p>※1 MedDRA 標準検索式（SMQ）心筋梗塞（基本語（PT）の不安定狭心症を除く）。</p> <p>※2 MedDRA SMQ 出血関連用語（臨床検査用語を除く）に該当する、又は調査票の出血特有項目欄に出血に関する情報が入力された事象。</p> <p>※3 MedDRA 器官別大分類（SOC）胃腸障害（SMQ Gastrointestinal haemorrhage に該当するものを除く）。</p> <p>※4 MedDRA SMQ 「Cerebrovascular disorders, not specified as haemorrhagic or ischaemic」、又は「Ischaemic cerebrovascular conditions」、又は「Haemorrhagic cerebrovascular conditions」に該当する事象。但し、以下の PT を除外する。 “Extradural haematoma”、“Subdural haematoma”、“Subdural haematoma evacuation”、“Subdural haemorrhage”、“Subdural haemorrhage neonatal”、“Epidural haemorrhage”、“Brain hypoxia”、“Hypoxic-ischaemic encephalopathy”、“Spinal...”で始まる PT</p> <p>※5 以下の MedDRA PT に該当する事象。 “Amaurosis fugax”、“Aortic embolus”、“Arterial occlusive disease”、“Brachiocephalic artery occlusion”、“Carotid arterial embolus”、“Carotid artery occlusion”、“Choroidal infarction”、“Coeliac artery occlusion”、“Coronary artery embolism”、“Coronary artery occlusion”、“Coronary artery reocclusion”、“Coronary vascular graft occlusion”、“Embolism”、“Embolism arterial”、“Femoral artery embolism”、“Femoral artery occlusion”、“Hepatic artery embolism”、“Hepatic artery occlusion”、“Hepatic infarction”、“Iliac artery embolism”、“Iliac artery occlusion”、“Inner ear infarction”、“Intestinal infarction”、“Leriche syndrome”、“Mesenteric arterial occlusion”、“Mesenteric artery embolism”、“Mesenteric vascular occlusion”、“Microembolism”、“Optic nerve infarction”、“Pancreatic infarction”、“Paradoxical embolism”、“Penile artery occlusion”、“Peripheral arterial occlusive disease”、“Peripheral arterial reocclusion”、“Peripheral embolism”、“Placental infarction”、“Precerebral artery occlusion”、“Renal artery occlusion”、“Renal embolism”、“Renal infarct”、“Retinal artery embolism”、“Retinal artery occlusion”、“Retinal infarction”、“Spinal artery embolism”、“Spinal cord infarction”、“Splenic embolism”、“Splenic infarction”、“Subclavian artery embolism”、“Subclavian artery occlusion”、“Superior mesenteric artery syndrome”、“Testicular infarction”、“Thyroid infarction”、“Vertebral artery occlusion”</p>

表2 特定使用成績調査IIの概要

特定使用成績調査（イダルシズマブ臨床使用下）	
目的	本剤の特異的中和剤であるイダルシズマブ（遺伝子組換え）が臨床使用可能となった以降における、非弁膜症性心房細動患者に対する虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の予防を目的とした本剤の適正使用の状況、及び安全性プロファイルについてのデータを収集すること。
調査方法	連続調査方式
対象患者	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目的として、本剤を初めて服用する患者
実施期間	平成29年7月～実施中※6
目標症例数	5,000例
観察期間	本剤投与開始から1年（52週）間
実施施設数	496施設
収集症例数	2,914例
安全性解析対象症例数	2,860例
備考	※6 データカットオフ時点（平成31年1月20日）で調査は継続中である。

表3 製造販売後臨床試験の概要

心房細動患者における長期経口抗血栓療法を検討する国際レジストリ	
目的	非弁膜症性心房細動患者における脳卒中の予防を目的とした抗血栓療法の選択に影響を与える患者特性を検討すること。 実臨床下における脳卒中の予防を目的とした抗血栓療法の重要なアウトカムイベントに関するデータを収集すること。
試験デザイン	国際多施設共同前向き観察研究
対象患者	新たに非弁膜症性心房細動の診断を受け、脳卒中の発現リスクを有する、20歳以上の患者
実施期間	平成26年6月～令和2年6月（予定）※7
用法・用量	観察（非介入）研究のため、抗血栓薬及びその投与量の選択は各地域の実臨床に従い、試験担当医の判断で行う。
観察期間	フェーズII：2年間（初期治療として本剤が処方された患者のみ） フェーズIII：3年間
予定症例数	フェーズII：約16,000例（うち日本：500例） フェーズIII：約32,000例（うち日本：600例）
評価項目	アウトカム； ベースライン来院時に選択した抗血栓療法等の患者特性を記録する。 フェーズIIでは初期治療に本剤を選択した患者、フェーズIIIではすべての患者を対象とする追跡調査期間に、脳卒中予防のための抗血栓療法について記録する。記録には、抗血栓療法の服薬遵守状況の変化（用量調整、治療中止となつた患者の割合及び中止理由等）を含む。 以下のイベントを重要なアウトカムとみなす。 脳卒中（出血性及び虚血性、分類不明）、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、生命を脅かす出血イベント、大出血イベント（生命を脅かす出血イベントを含む。）、全死亡、血管死 安全性の評価項目； 重篤な有害事象、副作用、大出血及び生命を脅かす出血
登録症例数	フェーズIIの本剤の国内症例：110例 フェーズIIIの本剤の国内症例：66例
安全性解析対象症例数	フェーズIIの本剤の国内症例：110例 フェーズIIIの本剤の国内症例：66例
備考	※7 再審査期間終了時点（平成31年1月20日）でフェーズIIIは実施中であった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査 I

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 6,443 例のうち、1,818 例に 2,604 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 20 件以上）は表 4 のとおりであった。副作用発現割合は 28.2% (1,818/6,443 例) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相国際共同試験）における国内外全ての症例での副作用発現割合（21.4% (2,595/12,146 例)）より高かったが、両臨床試験の国内症例の副作用発現割合（36.3% (116/320 例)）よりは低かった。本調査で高発現した消化不良、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、高血圧等は、いずれも承認時までの臨床試験で認められた副作用であるが、本調査の副作用発現割合の方が高かった。この発現割合の違いについては、臨床試験と本調査の投与期間の違いの影響によるとも考えられた。

表 4 特定使用成績調査 I における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
血液およびリンパ系障害	71	(1.1)
貧血	54	(0.8)
代謝および栄養障害	139	(2.2)
糖尿病	29	(0.5)
高尿酸血症	47	(0.7)
神経系障害	94	(1.5)
脳梗塞	24	(0.4)
心臓障害	95	(1.5)
心房細動	27	(0.4)
心不全	20	(0.3)
血管障害	120	(1.9)
高血圧	94	(1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	84	(1.3)
鼻出血	36	(0.6)
胃腸障害	873	(13.5)
腹部不快感	32	(0.5)
腹痛	22	(0.3)
上腹部痛	21	(0.3)
便秘	25	(0.4)
下痢	27	(0.4)
消化不良	408	(6.3)
胃炎	63	(1.0)
胃食道逆流性疾患	80	(1.2)
胃腸障害	22	(0.3)
恶心	20	(0.3)
下部消化管出血	36	(0.6)
肝胆道系障害	72	(1.1)
肝機能異常	54	(0.8)

皮膚および皮下組織障害	98	(1.5)
皮下出血	29	(0.5)
腎および尿路障害	156	(2.4)
血尿	55	(0.9)
腎機能障害	78	(1.2)
臨床検査	311	(4.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	113	(1.8)
血圧上昇	24	(0.4)
血中尿酸増加	21	(0.3)
尿中血陽性	40	(0.6)

MedDRA/J version 21.1

安全性解析対象症例のうち、本剤投与後「12週未満」、「12週以上26週未満」、「26週以上52週未満」、「52週以上104週未満」及び「104週以上」における副作用発現割合はそれぞれ15.6%（1,004/6,443例）、5.7%（303/5,322例）、7.1%（324/4,536例）、10.3%（403/3,913例）及び3.2%（73/2,262例）であった。投与期間が長くなるのに伴って副作用発現割合が高くなる傾向は認められず、長期投与時に発現する特徴的な副作用もなかった。

4.1.2 重点調査項目

心筋梗塞、出血及び胃腸障害に該当する有害事象の発現割合はそれぞれ0.2%（12/6,443例）、5.8%（373/6,443例）及び12.5%（807/6,443例）であった。いずれも承認時までの状況と比べて発現が大きく増加する傾向はなく、新たな安全対策は不要と考えた。

4.2. 特定使用成績調査II

再審査期間終了日（平成31年1月20日）までに収集した症例の安全性解析対象2,860例のうち、253例に299件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で5件以上）は表5のとおりであった。副作用発現割合は8.8%（253/2,860例）であった。

表5 特定使用成績調査IIにおける主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合(%))	
胃腸障害	145	(5.1)
腹部不快感	24	(0.8)
上腹部痛	10	(0.3)
便秘	6	(0.2)
下痢	6	(0.2)
消化不良	33	(1.2)
胃炎	6	(0.2)
メレナ	5	(0.2)
悪心	19	(0.7)
食道炎	5	(0.2)
肝胆道系障害	7	(0.2)
肝機能異常	5	(0.2)
腎および尿路障害	26	(0.9)
血尿	11	(0.4)

腎機能障害	8	(0.3)
臨床検査	18	(0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6	(0.2)
尿中血陽性	7	(0.2)

MedDRA/J version 21.1

安全性解析対象 2,860 例のうち、イダルシズマブ（遺伝子組換え）を使用した 6 例に認められた有害事象は表 6 のとおりであった。いずれも出血事象の発現又は悪化により、本剤の抗凝固作用を中和するためにイダルシズマブ（遺伝子組換え）が静注投与された。

表 6 イダルシズマブ（遺伝子組換え）使用例

症例	有害事象名	発現時の本剤投与量 (mg)	本剤投与開始日から 発現までの日数 (日)	転帰
1	心嚢内出血	220	73	回復
	悪心	220	12	回復
	出血性梗塞	220	13	死亡
	高血圧	220	13	回復
	頸動脈解離	220	13	未回復
	脳梗塞	220	13	未回復
3	心嚢内出血	300	26	回復
4	下部消化管出血	220	79	回復
5	血管処置合併症	220	8	回復
6	脳出血	220	239	後遺症あり
	ぐも膜下出血	220	239	回復
	不眠症	220	241	回復
	肺炎	220	243	回復
	うつ血性心不全	220	354	回復

4.3. 製造販売後臨床試験

フェーズIIの国内症例の安全性解析対象 110 例のうち、27 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 24.5% (27/110 例) であった。主な副作用は、消化不良 5.5% (6/110 例)、硬膜下血腫及び皮下出血 各 1.8% (2/110 例) であった。アウトカムの集計は、プロトコール適格例 108 例のうち、本剤が投与されなかった 1 例を除く 107 例で行った。107 例中、脳梗塞が 2 例（発現割合 1.9% (2/107 例)）に認められた。

再審査期間終了（平成 31 年 1 月 20 日）時点におけるフェーズIIIの国内症例の安全性解析対象 66 例のうち、13 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 19.7% (13/66 例) であった。主な副作用は、消化不良 6.1% (4/66 例)、鼻出血及び下痢 各 3.0% (2/66 例) であった。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1,961 例 2,665 件、予測できない重篤な副作用は 1,596 例 2,065 件、予測できない非重篤な副作用は 3,435 例 4,219 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数

40 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長、国際標準比増加及びプロトロンビン時間延長については、本剤の作用機序に関連するものと考えられた。脳梗塞、塞栓性脳卒中等を発現した症例では、心房細動や高血圧等の基礎的リスク因子を有する患者が多く含まれていた。血栓塞栓性事象の発現は、本剤の有効性の欠如とみなされて定期的に国内外の症例報告のレビューを行っているが、特段の問題点は認められていない。その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例が集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	4,834	6,284	1,596	2,065	3,435	4,219
代謝および栄養障害	233	266	32	39	204	227
脱水	42	42	10	10	32	32
高尿酸血症	51	51	0	0	51	51
神経系障害	891	990	648	726	251	264
脳梗塞	328	340	328	340	0	0
味覚異常	60	60	0	0	60	60
塞栓性脳卒中	95	96	95	96	0	0
頭痛	63	64	7	7	56	57
心臓障害	351	402	238	270	118	132
心房細動	46	50	7	7	39	43
心不全	53	57	53	57	0	0
心タンポナーデ	43	44	43	44	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	282	312	97	108	188	204
呼吸困難	46	46	11	11	35	35
胃腸障害	395	435	108	118	288	317
大腸ポリープ	46	46	12	12	34	34
一般・全身障害および投与部位の状態	490	504	109	109	383	395
倦怠感	58	58	2	2	56	56
異物感	71	71	0	0	71	71
臨床検査	1,263	1,477	71	95	1,199	1,382
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	701	710	32	32	669	678
国際標準比増加	230	231	22	23	208	208
プロトロンビン時間延長	47	47	5	5	42	42
傷害、中毒および処置合併症	231	288	84	109	157	179
転倒	111	115	27	29	86	86
外科および内科処置	186	191	57	60	129	131
外科手術	59	59	28	28	31	31

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I

有効性解析対象 6,395 例のうち、脳卒中及び全身性塞栓症の有害事象が 102 例に認められ、年

間イベント発現率¹⁾は 1.27% (95%信頼区間：1.04～1.54) であった。承認時までの臨床試験（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験）における、本剤 110 mg 群（1 日投与量 220 mg）での脳卒中及び全身性塞栓症の有害事象の年間イベント発現率は 1.53% (発現例数は 182 例、投与例数は 6,015 例)、本剤 150 mg 群（1 日投与量 300 mg）での年間イベント発現率は 1.10% (発現例数は 133 例、投与例数は 6,076 例) であり、本調査での結果は当該臨床試験の結果と大きな違いはなかったことから、本剤の有効性に問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に 1 件の安全性速報（ブルーレター）の配布による措置を行った（平成 23 年 8 月）。承認時より腎障害患者及び高齢者へ本剤を投与することについて注意喚起してきたが、市販直後調査期間中に、死亡例を含む重篤な出血性の副作用が報告されたことから、腎障害患者及び高齢者における出血リスクについて注意喚起するため、平成 23 年 6 月に「適正使用のお願い」を配布した。また、平成 23 年 8 月には、本剤の添付文書に「警告」を新設し、「禁忌」、「重大な副作用」等の項を改訂するとともに、安全性速報（ブルーレター）を配布した。その後、腎障害患者及び高齢者における出血性事象の発現（死亡例を含む）は減少傾向が認められており、新たな安全確保措置は不要と判断した。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 25 件、研究報告は 18 件であった（表 8）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点では対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none">① 出血リスクに関して、国内で安全性速報（ブルーレター）を配布した情報に基づき、欧州や米国等で、企業中核データシート（以下、「CCDS」）、添付文書の改訂やドクターレターの配布等の対応がなされたとの報告（15 件）② カナダにおいて、抗凝固薬（ダビガトランエキシラート製剤）と抗血小板薬の、名称の混同による投薬過誤のリスクに関して警告されたとの報告（平成 23 年 11 月）③ 人工心臓弁置換術後患者を対象とした臨床試験の中止が通知され、人工心臓弁置換術後の抗凝固療法に本剤を使用することについての注意喚起が CCDS や欧州製品概要に追加される等の対応がなされたとの報告（5 件）④ 米国において、本剤の包装容器（ボトル）に損傷があることから、該当ロットを回収したとの報告（平成 24 年 11 月）⑤ 本剤服用による食道潰瘍の発症とそのリスク最小化について CCDS に追記され、ニュージーランドで消費者・介助者向け及び医療関係者向けに注意喚起されたとの報告（2 件）⑥ Health Canada が本剤の肝障害の潜在的リスクについてレビューを行い、評価が公表されたとの報告（平成 30 年 5 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none">① 本剤の出血リスクに関する報告（3 件）② 以前発出された「Acute Coronary Syndrome Overview」の改訂（平成 23 年 11 月）③ 脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験である RE-LY 試験の新たな解析結果の報告（平成 24 年 1 月）④ 7 臨床試験のメタアナリシスにより、本剤使用時の心筋梗塞リスク上昇が示さ

¹⁾ イベントが発生した症例については初発のイベント発現までの期間、イベントが発生しなかった症例については個々の症例の観察期間終了までの期間を用いて患者年（人年）を算出すると、「脳卒中／全身性塞栓症」の患者年は 8,042 人年であり、これに対する「脳卒中／全身性塞栓症」発生患者の例数 102 例の割合（%）を年間イベント発現率とした。

	<p>れたとの報告（平成 24 年 2 月）</p> <p>⑤ 文献検索・学会報告から抽出した、本剤等の薬剤の無作為化比較試験を用いて、心筋梗塞、冠血管イベント等のリスクを検討した報告（2 件）</p> <p>⑥ 機械弁置換術後の血栓塞栓症予防に、本剤がワルファリンの代わりに使用できるかを検証した RE ALIGN 試験の最終結果の報告（平成 24 年 11 月）</p> <p>⑦ 疫学調査、臨床試験、コホート研究を用いた、本剤とワルファリンとを比較した解析に関する報告（6 件）</p> <p>⑧ RE LY 試験に参加した患者で全ゲノム解析を行い、ダビガトラン血中濃度と相關する一塩基多型を探索した報告（平成 25 年 5 月）</p> <p>⑨ 本剤の投与を開始した患者を対象としたコホート研究で、シンバスタチン又はロバスタチンの併用は、他のスタチン併用と比較して、大出血リスクが高かつたとの報告（平成 25 年 5 月）</p> <p>⑩ 補助人工心臓植え込み患者を対象として、長期抗凝固のためアスピリンに加えて本剤又はビタミン K 抗拮抗剤を投与する試験は安全性の理由で早期に中止されたとの報告（平成 29 年 6 月）</p>
--	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上