

Press Release

この資料は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム (Boehringer Ingelheim GmbH) が 4 月 18 日に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したものです。なお、日本の法規制などの観点から一部、削除、改変または追記している部分があります。この資料の内容および解釈についてはオリジナルが優先することをご了承ください。

直接トロンビン阻害剤ダビガトランエテキシラート(日本での製品名: プラザキサ[®])、ワルファリン群と比べて、致命的な頭蓋内出血および外傷性の頭蓋内出血の発現率を有意に低下

2012 年 4 月 18 日 ドイツ/インゲルハイム

直接トロンビン阻害剤ダビガトランエテキシラート(日本での製品名: プラザキサ[®]) 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群では、良好にコントロールされたワルファリン群と比べて、致命的な頭蓋内出血および外傷性の頭蓋内出血の発現率のいずれも有意に低下したことが、18,113 人を対象とした大規模臨床試験 RE-LY[®] の新たな解析結果により示されました¹。

主要安全性評価項目の評価の一環として、試験期間中に 153 人の患者に発現した 154 件の頭蓋内出血が解析されました。この解析には、出血部位、発現率、リスク要因、関連する外傷、アウトカムが含まれました。この安全性解析の結果は先ごろ、*Stroke: The Journal of the American Heart Association* オンライン版に発表されました。

なお、頭蓋内出血は抗凝固療法に共通した深刻な合併症であり、注意が必要となります。

RE-LY[®] 試験で発現した 154 件の頭蓋内出血を新たに詳細に解析した結果、次のことが明らかになりました。

- ダビガトランエテキシラート 110 mg 1 日 2 回投与群とダビガトランエテキシラート 150 mg 1 日 2 回投与群は、良好にコントロールされたワルファリン群と比べて致命的な頭蓋内出血イベントを有意に減少させた (110 mg 1 日 2 回投与群: 11 件 vs. 32 件, $P < 0.001$ 、150 mg 1 日 2 回投与群: 13 件 vs. 32 件, $P < 0.001$)¹
- ダビガトランエテキシラート 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群はいずれも、良好にコントロールされたワルファリン群と比べて外



2012年5月22日

ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社
広報部

東京都品川区大崎2-1-1

ThinkPark Tower

Tel: 03-6417-2145

Fax: 03-5435-2920



当プレスリリースは、弊社HPからも
ご覧になれます。

www.boehringer-ingelheim.co.jp

傷性の頭蓋内出血イベントを有意に減少させた

(110 mg1 日 2 回投与群: 11 件 vs. 24 件 $P < 0.05$, 150 mg1 日 2 回投与群: 11 件 vs. 24 件、 $P < 0.05$)¹

- 頭蓋内出血が発現した際の予後は、全治療群で同様であった¹
- RE-LY 試験で示されたダビガトランエテキシラート 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群の頭蓋内出血イベントの発現率は過去のデータが示す抗血小板療法を受けた心房細動患者の発現率と同程度に低かった^{1,5}

デュイスブルク-エッセン大学(ドイツ)神経内科教授兼学部長のハンス・クリストフ・ディーナー(Hans-Christoph Diener)は次のように述べています。「今回の新たな解析結果により、プラザキサ®110 mg 1 日 2 回投与群ならびに 150 mg 1 日 2 回投与群のいずれもが、ワルファリン群と比べて頭蓋内出血において、より安全性の高いことが示されました。頭蓋内出血は医療専門家が抗凝固療法のリスク・ベネフィットを検討する際に重要なポイントになります」。

この解析から、RE-LY®試験で頭蓋内出血を発現した患者は概して高齢であり(平均年齢 75 歳[頭蓋内出血あり]vs. 71.5 歳[頭蓋内出血なし]、 $P < 0.001$)、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴の頻度が高く($P = 0.001$)、アスピリン併用使用の頻度が高く($P = 0.001$)、推算されるクレアチニンクリアランスが低い($P < 0.001$)ことが示されました¹。頭蓋内出血を発現した患者に見られる前述の差異は、全治療群で一貫していました¹。なお、RE-LY®試験の患者で、転倒の既往は頭蓋内出血の独立したリスク因子ではありませんでした¹。

心房細動および脳卒中について

心房細動は最も一般的な不整脈であり⁷、40 歳以上の約 4 人に 1 人が生涯に罹患します⁸。心房細動患者では血栓リスクが高く、これによって脳卒中リスクは 5 倍に上昇します^{8,9}。世界各国で毎年、最大 300 万人が心房細動に起因する脳卒中を発症しますが¹⁰⁻¹³、心房細動に起因する脳卒中は重篤になる傾向があり、死亡率(20%)および後遺症発生率(60%)も高くなります¹⁴。心房細動に起因する脳卒中の多くは、適切な治療によって予防できます¹⁵。心房細動に起因する脳卒中のコストは、欧州全域の医療システムに大きな負荷となっています。心房細動に起因する脳卒中は、その他の脳卒中と比べて重篤になる傾向から、医療コストも大きくなります(年間直接医療費 11,799 ユーロ vs. 8,817 ユーロ)¹⁶。

ダビガトランエテキシラート(日本での製品名プラザキサ®)について

プラザキサ®は日本で、「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」を効能・効果として2011年1月21日に承認され、同年3月14日に発売が開始されました。同様の適応症で、米国、欧州各国、カナダ、日本を含む世界50カ国以上で承認されています。

プラザキサ®は、直接トロンビン阻害剤として、血栓形成プロセスで中心的な役割を果たす酵素、トロンビン(遊離トロンビンならびにフィブリン結合トロンビン)の活性を直接かつ選択的に阻害することにより、抗凝固作用・抗血栓作用を発揮します。

医師が本剤を使用するにあたっては、必ず添付文書をご確認ください。なお、プラザキサ®に関する最新の情報は、弊社ホームページ(www.boehringer-ingenheim.co.jp)内の医療用医薬品基本情報サイトに掲載しています。

ベーリンガーインゲルハイムについて

ベーリンガーインゲルハイムグループは、世界でトップ20の製薬企業のひとつです。ドイツのインゲルハイムを本拠とし、世界で145の関連会社と44,000人以上の社員が、事業を展開しています。1885年の設立以来、株式公開をしない企業形態の特色を生かしながら、臨床的価値の高いヒト用医薬品および動物薬の研究開発、製造、販売に注力してきました。

ベーリンガーインゲルハイムにとって、社会的責任を果たすことは、企業文化の最も重要な柱の一つです。事業を展開する世界の国々において、社会問題に取り組み、社員とその家族を思いやり、全社員に平等な機会を提供することが、ベーリンガーインゲルハイムの基盤です。そして、尊重と誠実を重んじ、環境保護と持続可能な社会の実現に向けて貢献することが、ベーリンガーインゲルハイムの本質であり使命です。

2011年度は132億ユーロ(約1兆4,624億円)の売上を示しました。革新的な医薬品を世に送り出すべく、医療用医薬品事業の売上の23.5%相当額を研究開発に投資しました。

日本ではベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社が持ち株会社として、その傘下にある完全子会社の日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社(医療用医薬品)、エスエス製薬株式会社(一般用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカ ジャパン株式会社(動物用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社(医薬品製造)の4つの事業会社を統括しています。

日本のグループ全体で約 2,700 人の社員が、革新的な医薬品の研究、開発、製造、販売に従事しています。

日本ベーリンガーインゲルハイムは、呼吸器、循環器、中枢神経などの疾患領域で革新的な医療用医薬品を提供しています。また、グローバルな研究・開発の一翼を担う医薬研究所を神戸に擁しています。

詳細は下記をご参照ください。

<http://www.boehringer-ingelheim.co.jp>

References

1. Hart RG, *et al.* Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with Warfarin or Dabigatran: The RE-LY Trial. *Stroke* 2012; **112**: 1-18.
2. Fang MC, *et al.* Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007; **120**:700–705.
3. Connolly SJ, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**:1139-51.
4. Connolly SJ, *et al.* Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; **363**(19):1875-76.
5. Hart RG, *et al.* Avoiding Central Nervous System Bleeding During Antithrombotic Therapy: Recent Data and Ideas. *Stroke* 2005; **36**:1588-1593.
6. FDA Advisory Committee Briefing Document, September 2010, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.pdf>
7. Stewart S, Murphy N, Walker A, *et al.* Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; **90**:286-92.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; **110**:1042-6.
9. Fuster V, Rydn LE, Cannom DS, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation – executive summary. *Circulation* 2006; **114**:700-52.
10. Kannel WB, *et al.* Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008; **92**(1): 17–40.
11. Atlas of Heart Disease and Stroke, World Health Organization, September 2004. Viewed Dec 2010 at www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf.
12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; **22**(8):983-8.
13. Marini C, De Santis F, Sacco S, *et al.* Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischaemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; **36**:1115-9.
14. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, *et al.* Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study. *Stroke* 1996; **27**:1760-4.
15. Hart RG, *et al.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; **146**:857-67.
16. Bruggenjurgan B *et al.* The Impact of Atrial Fibrillation on the Cost of Stroke: The Berlin Acute Stroke Study. *Value Health* 2007; **10**: 137–43.
17. Di Nisio M, *et al.* Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005; **353**:1028-40.

お問い合わせ先:

ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社
広報部エクスターナルコミュニケーショングループ

Tel. 03-6417-2145
Fax. 03-5435-2920