

薬物動態情報に基づいた **Precision Medicine** の
実践と推進に関する研究

2014 年 3 月

門倉 健

薬物動態情報に基づいた Precision Medicine の
実践と推進に関する研究

筑波大学大学院
生命環境科学研究科
生命産業科学専攻
博士（生物科学）学位論文

門倉 健

目次

序論：薬物治療の現状と Precision Medicine	1
第1章 抗IBS薬ラモセトロン（イリボー錠）における Precision Medicine の実践	3
第1節 ラモセトロンにおける男女間のリスク/ベネフィットの違いの考察～ラモセトロンの性差試験～	8
1-1 背景	8
1-2 方法	10
1-3 結果	12
1-3-1 被験者背景	12
1-3-2 薬物動態	12
1-3-3 安全性	16
1-4 考察	17
第2節 ラモセトロンにおける薬物相互作用のリスクの評価	19
2-1 ラモセトロンの薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響	20
2-1-1 背景	20
2-1-2 方法	20
2-1-3 結果	22
2-1-3-1 被験者背景	22
2-1-3-2 薬物動態	22
2-1-3-3 安全性	28
2-1-4 考察	29
2-2 ラモセトロンの薬物動態に及ぼすパロキセチンの影響	30
2-2-1 背景	30
2-2-2 方法	30
2-2-3 結果	33
2-2-3-1 被験者背景	33
2-2-3-2 薬物動態	33
2-2-3-3 安全性	39
2-2-4 考察	40
第2章 抗凝固薬ダレキサバンにおける Precision Medicine の実践	41
第1節 ダレキサバンの基本的な薬物動態及び薬力学 ～ダレキサバンの民族差試験～	43
1-1 背景	43
1-2 方法	45
1-3 結果	47
1-3-1 被験者背景	47
1-3-2 薬物動態	49
1-3-3 薬力学	62

1-3-4	安全性	66
1-4	考察	67
第2節	ダレキサバンにおける薬物相互作用のリスクの評価	71
2-1	ダレキサバンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響	71
2-1-1	背景	71
2-1-2	方法	71
2-1-3	結果	73
2-1-3-1	被験者背景	73
2-1-3-2	薬物動態	74
2-1-3-3	安全性	79
2-1-4	考察	80
2-2	ジゴキシンの薬物動態に及ぼすダレキサバンの影響	82
2-2-1	背景	82
2-2-2	方法	82
2-2-3	結果	84
2-2-3-1	被験者背景	84
2-2-3-2	薬物動態	85
2-2-3-3	薬力学	90
2-2-3-4	安全性	92
2-2-4	考察	93
第3章	総括	94
引用文献		98
謝辞		104
付記		105

本文中で用いた略号一覧

用語及び略号	内容
Ae _{24h}	投与後 24 時間までの累積尿中未変化体排泄量
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AS2486616	代謝物：ダレキサバングルクロン酸抱合体の <i>N</i> -オキシド
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
¹⁴ C	質量数 14 の炭素放射性同位元素
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CL _r	腎クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{trough}	トラフ濃度
CYP	チトクロム P450
EM	Extensive Metabolizer
fe _{24h}	投与後 24 時間までの累積尿中未変化体排泄率
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GMR	幾何平均比
IBS	Irritable Bowel Syndrome：過敏性腸症候群
Ki	阻害定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー

本文中で用いた略号一覧(続き)

用語及び略号	内容
M-1	ラモセトロン代謝物：脱メチル体
M-2	ラモセトロン代謝物：インドール環 6 位水酸化体
M-3	ラモセトロン代謝物：インドール環 5 位水酸化体
M-4	ラモセトロン代謝物：インドール環 7 位水酸化体
M-8	ラモセトロン代謝物：テトラヒドロベンゼン環水酸化体
MRP2	多剤耐性タンパク質 2
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-糖タンパク質
PM	Poor Metabolizer
PT-INR	International Normalized Ratio
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
$t_{1/2}$	消失半減期
QOL	quality of life：生活の質
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UM	Ultrarapid Metabolizer
UDP	ウリジン二リン酸
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
YM-222714	ダレキサバン代謝物：ダレキサバングルクロン酸抱合体
YM-221951	ダレキサバン代謝物：ダレキサバン硫酸抱合体
YM-228934	ダレキサバン代謝物：ダレキサバン N-脱メチル体

序論：薬物治療の現状と Precision Medicine

現代の医療現場では、疾患ごとに診療ガイドラインが整備され、患者は全国どこでも一定の水準の薬物治療を受けることが可能となった。しかし一方、標準化された薬物療法が多くは、対象集団における平均的な効果が最大となることを意図しているため、推奨されている治療方法が必ずしも全ての集団、全ての患者にとって最善の方法とは限らない。そのため近年、遺伝子診断やバイオマーカー等を活用しながら、患者を層別化、個別化し、適切な薬を適切な用法・用量で提供することを志向する Precision Medicine という概念が提唱されている。しかし反面、診断キット等新規技術の開発・導入は費用対効果、品質管理等に関する課題も数多く残されており、その実用化は決して容易ではない。

薬物動態学は、主に吸収(absorption)、分布(distribution)、代謝(metabolism)、排泄(elimination)の4つの過程からなる薬剤の生体内での挙動を記述する学問であるが、その評価には基本的に採血が必要であり、採血に伴う負担は医療機関側、患者側にも少なくない。このため、特に本邦の医薬品開発においては、安全域が狭く血中濃度のモニタリング(therapeutic drug monitoring, TDM)を必要とするような一部の薬剤を除き、必ずしも薬物動態の評価が十分とは言えない状況が長年にわたって続いた。しかし近年、Precision Medicine の概念に対する注目の高まりと共に、対象患者の層別化、個別化の重要性が改めて認識されてきたことから、薬物動態情報に基づいて、薬剤投与によるリスク/ベネフィットが異なる集団を見極めた実例(薬物動態が薬剤の応答に関する変動要因となった実例)を示すことは、その有用性を議論する上で非常に意義があることと思われた。

一方、生活習慣病の増加やさまざまな新規治療薬の開発に伴い、複数の薬物を併用する患者は数多く存在する。使用薬物数の増加は、有害事象の出現頻度の増加に繋がると懸念されることから、薬物相互作用のリスクを事前に把握することは臨床で極めて重要である。したがって Precision Medicine の推進だけでなく、薬物相互作用のリスクについても併せて考察することが薬物治療の高質化には必須と考えられた。

本研究は、薬物治療の高質化に貢献することを念頭に、薬物動態情報に基づいた

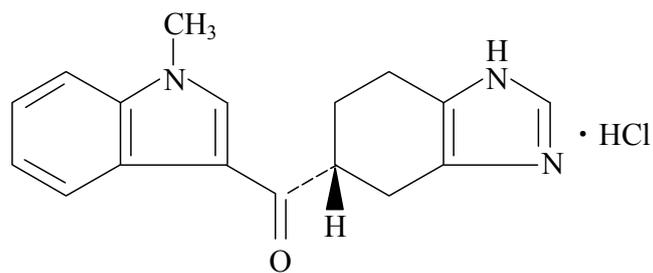
薬剤投与時のリスク/ベネフィットが異なる集団の見極めや薬物相互作用等医薬品の適正使用に向けたリスク評価の実例を具体的に示すことで、Precision Medicineの実現やその推進に向けた薬物動態情報の有用性について検討を行った。

第1章 抗IBS薬ラモセトロン（イリボー錠）における Precision Medicine の実践

疾患背景と開発経緯

過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome, IBS）は器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感と便通異常が持続する機能的疾患である。致死的ではないが、症状により行動制限を受け社会的活動に支障をきたし、Quality of life（QOL）が著しく低下していると報告されている[1]。IBSの発症及び症状発現には、心因性ストレスが大きく関与していることが指摘されている。ストレスは中枢神経におけるcorticotropin-releasing hormone（CRH）等の遊離を介して下行神経の興奮を引き起こし、末梢神経より遊離されるセロトニン（5-hydroxytryptamine, 5-HT）等の伝達物質を介して、消化管運動異常や消化管知覚閾値の低下を引き起こしていると考えられている。実際、IBS患者ではストレス負荷により小腸及び大腸運動の亢進等の消化管運動異常が発現すると共に、消化管知覚閾値低下が認められることが報告されている[2, 3]。さらに、5-HT₃受容体拮抗薬は動物実験や臨床薬理試験において、CRH及びストレスによって引き起こされる消化管運動異常（便通異常）及び消化管知覚閾値低下を抑制することが報告されており[4-6]、IBSの症状発現における5-HT₃受容体の関与が示唆されている。

ラモセトロンは1989年に山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）において新規に合成された強力かつ選択的な5-HT₃受容体拮抗薬である[7]。既に、1996年にナゼア®注射液0.3 mg及び1998年にナゼア®OD錠0.1 mgが「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」を効能・効果として承認されていたが、非臨床試験において、ストレスによって誘発される便排出亢進あるいは下痢の抑制作用が見られたことから、下痢型IBS患者における下痢症状の改善を適応症とした臨床開発が開始された。



化学名 : (-)-(R)-5-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]-
4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol monohydrochloride

分子式 : $C_{17}H_{17}N_3O \cdot HCl$

分子量 : 315.80

図 1-1 ラモセトロン (塩酸塩) の構造式

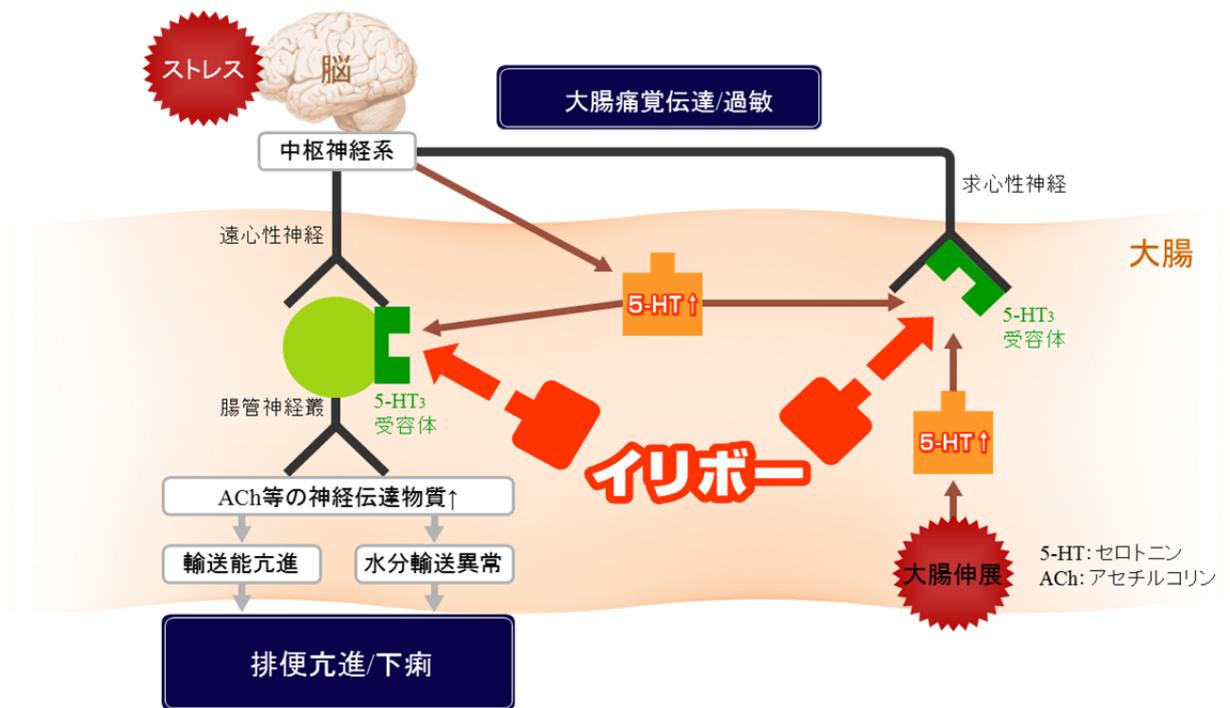


図 1-2 ラモセトロン（イリボー錠）の作用機序

ラモセトロンの基本的な薬物動態

健康成人にラモセトロン（フィルムコーティング錠）を 0.4, 0.8 及び 1.6 mg 経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後 2.2～2.7 時間に最高血漿中濃度（ C_{max} ）を示した後、4.9～5.5 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量に比例して増加し、静脈内投与時の AUC を用いて算出したバイオアベイラビリティは 53.0～59.0%と投与量にかかわらずほぼ一定であった。また、第 I 相反復投与試験においては健康成人にラモセトロン（フィルムコーティング錠）を 0.6 mg, 1 日 2 回, 7 日間反復経口投与したとき、投与 1, 4 及び 7 日目における初回投与後の血漿中未変化体濃度はほぼ同様の推移を示し、薬動動態パラメータに関しても差が認められなかったことから、反復投与による薬物動態の変化はないと考えられた[8]。さらに、健康成人（外国人）に ^{14}C -ラモセトロン（水溶液）を 1 mg 経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率はそれぞれ 65.79%及び 27.58%であり、総排泄率は 93.37%であった。尿中には未変化体が最も多く存在し（6.90%）、代謝物としては M-4（ラモセトロンのインドール環 7 位水酸化体）の硫酸抱合体（6.55%）、M-1（同脱メチル体）（5.44%）、M-8（同テトラヒドロベンゼン環水酸化体）（3.73%）、M-3（同インドール環 5 位水酸化体）（2.83%）の順に認められている。このうち、*in vitro* での検討により、M-1 の生成には CYP1A1/2、M-3 には CYP1A1/2、M-4 には CYP1A1/2 と CYP2D6、M-8 には CYP1A1/2 が主として関与していること、また、M-2 の生成には CYP2D6 の関与が示唆されている（図 1-3） [9, 10]。

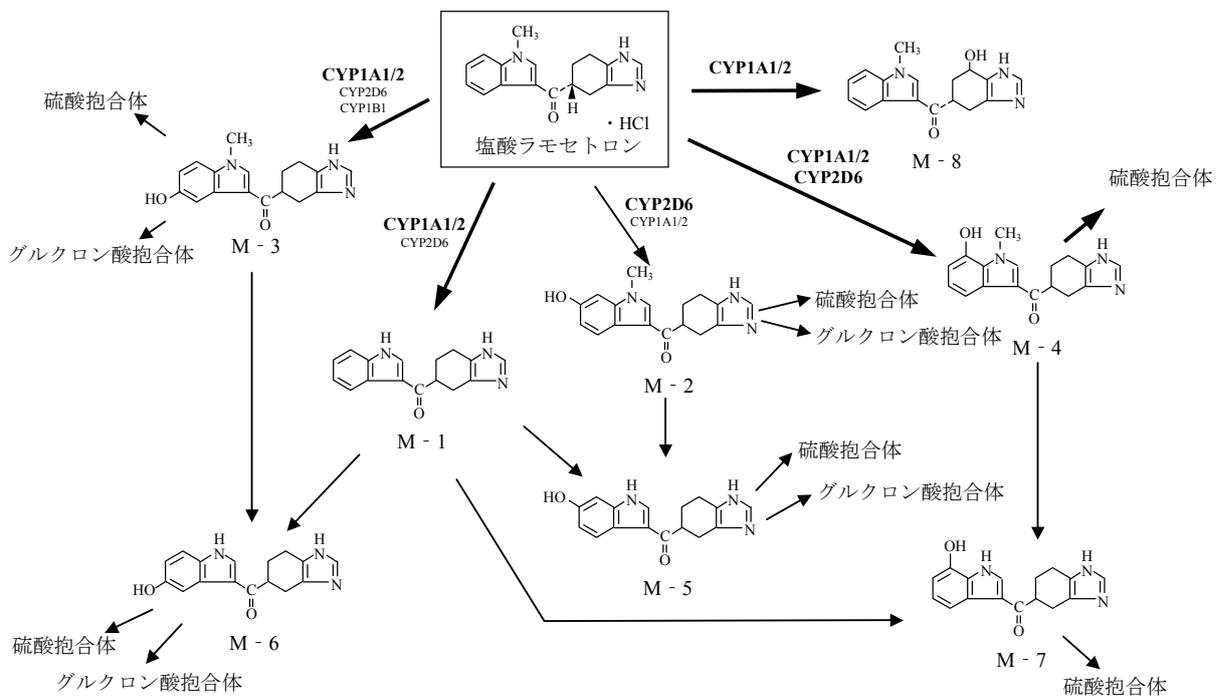


図 1-3 ラモセトロンの代謝経路

第1節 ラモセトロンにおける男女間のリスク/ベネフィットの違いの考察～ラモセトロンの性差試験～

1-1 背景

IBS を適応症とするラモセトロンの臨床後期第 II 相試験においては、IBS 症状の全般改善効果が 1 か月（4 週間）のうち 2 週間以上で「症状がなくなった」もしくは「かなり改善した」被験者の比率（月間レスポンド率）が、5 μg 及び 10 μg 群では男女ともにプラセボ群を上回ったものの、女性では 10 μg 群の有効性が 5 μg 群をわずかに下回った（表 1-1）。また、安全性については、便秘及び固形便の発現率が用量の増加に伴って上昇する傾向がみられ、特に女性において顕著であった（表 1-1）[11]。このように、用量-反応関係に性差が認められたこと、また、当該試験における女性患者の占める割合は全体の 23%に留まっていたものの、IBS の疫学調査の報告によると、本邦及び海外とも IBS 患者に占める割合は女性の方が高いとの報告もあったことから[12-14]、薬物動態の観点から性差に関して検討することは有用であると考え、ラモセトロンを単回経口投与したときの薬物動態の性差を検討した。

表 1-1 後期第 II 相試験における主な有効性，安全性の結果

	症状		プラセボ (N=108)	1 µg (N=105)	5 µg (N=103)	10 µg (N=101)	合計
	有効性	全般改善 効果 (レスポンス率)	男性	24.10% (20/83)	25.30% (21/83)	38.03% (27/71)	41.10% (30/73)
女性			38.10% (8/21)	30.00% (6/20)	53.33% (16/30)	50.00% (10/20)	-
安全性	胃腸障害	男性	7.06% (6/85)	5.95% (5/84)	12.50% (9/72)	20.25% (16/79)	11.25% (36/320)
		女性	8.70% (2/23)	9.52% (2/21)	29.03% (9/31)	54.55% (12/22)	25.77% (25/97)
	腹部膨満	男性	0.00% (0/85)	1.19% (1/84)	1.39% (1/72)	6.33% (5/79)	2.19% (7/320)
		女性	0.00% (0/23)	0.00% (0/21)	9.68% (3/31)	0.00% (0/22)	3.09% (3/97)
	腹痛 NOS	男性	0.00% (0/85)	0.00% (0/84)	0.00% (0/72)	5.06% (4/79)	1.25% (4/320)
		女性	0.00% (0/23)	4.76% (1/21)	0.00% (0/31)	0.00% (0/22)	1.03% (1/97)
	便秘	男性	2.35% (2/85)	1.19% (1/84)	4.17% (3/72)	7.59% (6/79)	3.75% (12/320)
		女性	4.35% (1/23)	4.76% (1/21)	9.68% (3/31)	40.91% (9/22)	14.43% (14/97)
	固形便 (硬便)	男性	0.00% (0/85)	1.19% (1/84)	6.94% (5/72)	5.06% (4/79)	3.13% (10/320)
		女性	0.00% (0/23)	0.00% (0/21)	6.45% (2/31)	22.73% (5/22)	7.22% (7/97)

(%)(例数)

1-2 方法

ラモセトロン 5 μg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす性差の影響を検討することを目的として、健康成人男女 40 例（男性 20 例，女性 20 例）を対象に非盲検並行群間比較試験を実施した。

ラモセトロンの投与は、投与前日の夕食以降絶食下の被験者に、1 日目の朝、非盲検下、水 150 mL とともにラモセトロン 5 μg （1 錠）を単回経口投与した。治験薬投与 24 時間後まで経時的に薬物動態評価及び安全性評価に関する検査・観察を実施した。また、治験薬投与後 8 日目には安全性評価に関する検査・観察（事後検査）を実施した（表 1-2）。

表 1-2 試験デザインの概略

投与 30 日前～前日	1 日目	2 日目	8 日目
スクリーニング 被験者選定	投与	退院	事後検査
	薬物動態評価		-
	安全性評価		

薬物動態の評価として、個々の被験者の血漿中又は尿中未変化体濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータを算出した。血漿中未変化体濃度については、治験薬投与前、投与 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 及び 24 時間後に採血を行い、測定を実施した。尿中未変化体濃度については、治験薬投与 12 時間前から治験薬投与前まで、治験薬投与開始から 12 時間後まで及び治験薬投与 12 時間後から 24 時間後までの 3 期間に分けて蓄尿し、測定を行った。ラモセトロン血漿中及び尿中未変化体濃度測定は液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー (LC-MS/MS) による高感度定量法で行い、定量下限値はそれぞれ 1 pg/mL 及び 10 pg/mL であった。

血漿中未変化体濃度からは、薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度 (C_{\max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{\max})、無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf})、消失半減期 ($t_{1/2}$)、経ロクリアランス (CL/F : 投与量/ AUC_{inf} により算出) を、累積尿中未変化体濃度からは投与後 24 時間までの累積尿中排泄量 (Ae_{24h})、投与後 24 時間までの尿中排泄率 (fe_{24h})、腎クリアランス (CL_r) をそれぞれ算出した。

薬物動態パラメータの算出は WinNonlin Professional 4.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA)を用いたノンコンパートメントモデル解析により行った。なお、主要な薬物動態パラメータの概念図を図 1-4 に示した。

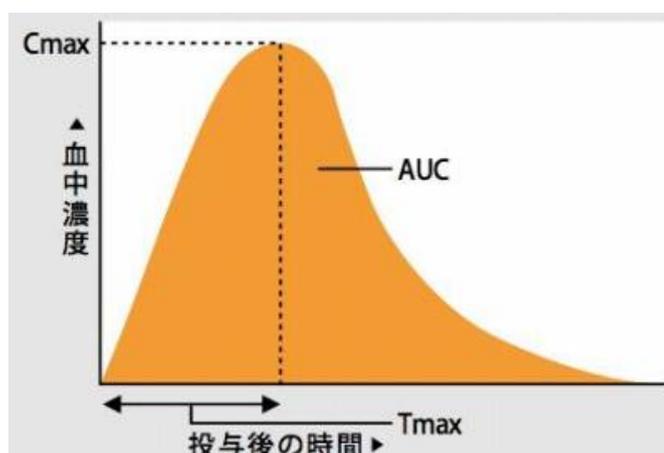


図 1-4 薬物動態パラメータの概念図

算出した薬物動態パラメータのうち、 C_{max} 及び AUC_{inf} を主要評価項目、 $t_{1/2}$ 及び CL_r を副次評価項目とし、性別を固定効果とする一般線形モデルを用いて、男性に対する女性の幾何平均比 (GMR) 並びにその 95%信頼区間 (CI) を推定した。また、有意な差が認められた場合は共変量調整を行うこととした。安全性の評価としては、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を評価した。

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、Good Clinical Practice (GCP)、日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) ガイドライン及び適応される法律及び規制に従って実施された。試験実施計画書、症例報告書及び患者への説明文書及び同意書は山之内製薬株式会社 (現アステラス製薬株式会社) 社内治験審査委員会 (2005 年 1 月 13 日) 及び治験実施施設である医療法人相生会九州臨床薬理クリニックの治験審査委員会にて審議され、承認を受けた (2005 年 2 月 18 日)。

1-3 結果

1-3-1 被験者背景

20 例の非高齢健康男女が治験に組み込まれ、全例が試験を完了した。被験者の年齢の平均±標準偏差は男性が 21.5±1.1 歳、女性が 22.1±1.6 歳、体重は男性が 61.9±4.6 kg、女性が 52.2±4.4 kg、身長は男性が 172.3±6.3 cm、女性が 157.0±5.5 cm、BMI は男性が 20.9±1.7、女性が 21.2±1.8 であった。

1-3-2 薬物動態

ラモセトロン投与後、血漿中濃度は速やかに上昇し、全ての時点において女性の血漿中未変化体濃度の平均値は男性よりも高かった(図 1-5)。C_{max} は、男性 18.5±5.92 pg/mL、女性 27.4±6.25 pg/mL であり、女性で高値を示した。t_{max} は、男性 1.7±0.8 h、女性 1.8±1.0 h であり、男女間でほぼ同じであった。また、AUC_{inf} は男性 125.3±45.10 pg·h/mL、女性 215.9±63.75 pg·h/mL であり、女性で高値を示した。t_{1/2} は男性 5.7±1.6 h、女性 7.2±1.6 h であり、女性の方が長かった。CL/F は男性 43.9±13.0 L/h、女性 25.0±6.84 L/h であり、女性で低値を示した。CL_r は男性 3.9±1.2 L/h、女性 3.4±0.9 L/h であり、男女間でほぼ同程度であった。また、Ae_{24h} は男性 468±168 ng、女性 648±162 ng であり、fe_{24h} は男性 9.36±3.37%、女性 12.97±3.23%であり、いずれの項目も女性で高値を示した(表 1-3)。

C_{max} 及び AUC_{inf} の男性に対する女性の GMR (95% CI) はそれぞれ、1.51 (1.27～1.80) 及び 1.74 (1.44～2.11) であり、男女間で有意な差が認められた。t_{1/2} の GMR (95% CI) は、1.27 (1.08～1.49) であり、t_{1/2} が女性で有意に長いことが示された。CL_r の GMR (95% CI) は、0.88 (0.74～1.04) であり男女間で大きな差はなかった。また、体重補正した CL/F の GMR (95% CI) は、0.69 (0.53～0.91) であり、CL/F についても男女間で有意な差が認められた(表 1-4)。

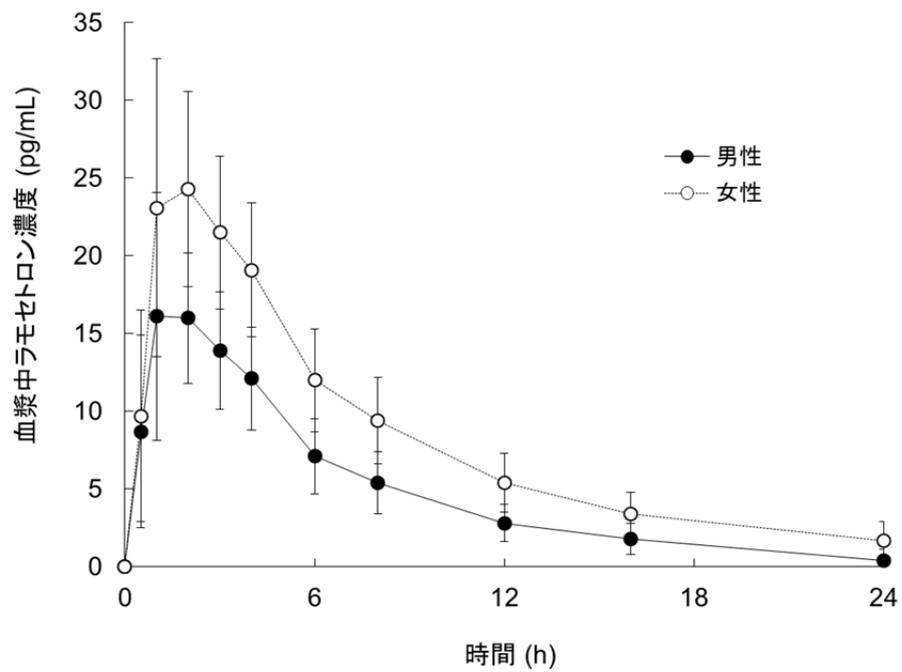


図 1-5 ラモセトロン 5 μg を非高齢健康成人男女に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度 (平均値 \pm 標準偏差, ●: 男性, ○女性)

表 1-3 ラモセトロン 5 μg を非高齢健康成人男女に単回経口投与したときのラモセトロンの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	男性 (N=20)	女性 (N=20)
C_{\max} [pg/mL]	18.5 \pm 5.92	27.4 \pm 6.25
t_{\max} [h]	1.7 \pm 0.8	1.8 \pm 1.0
AUC_{inf} [pg \cdot h/mL]	125.3 \pm 45.10	215.9 \pm 63.75
$t_{1/2}$ [h]	5.7 \pm 1.6	7.2 \pm 1.6
CL/F [L/h]	43.9 \pm 13.0	25.0 \pm 6.84
$Ae_{24\text{h}}$ [ng]	468 \pm 168	648 \pm 162
$fe_{24\text{h}}$ [%]	9.36 \pm 3.37	12.97 \pm 3.23
CL_r [L/h]	3.9 \pm 1.2	3.4 \pm 0.9

平均値 \pm 標準偏差

表 1-4 ラモセトロンの薬物動態に及ぼす性差の影響

薬物動態 パラメータ	女性/男性		
	GMR	95% CI 下限	95% CI 上限
C_{\max} [pg/mL]	1.51	1.27	1.80
AUC_{inf} [pg·h/mL]	1.74	1.44	2.11
$t_{1/2}$ [h]	1.27	1.08	1.49
CL/F [L/h/kg] (体重補正)	0.69	0.53	0.91
CL_r [L/h]	0.88	0.74	1.04

1-3-3 安全性

本試験中には、有害事象として、女性被験者 1 例に発熱及び咽喉頭疼痛が認められたが、無処置にて回復した。いずれの事象も、その程度は軽度、治験薬との関連性は関連なしと判断されており、特に問題となるような所見ではないと考えられた。上述の事象のほか、自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、臨床的に異常と判断された所見は認められなかった。以上より、非高齢健康成人男性及び女性にラモセトロンを 5 μ g 単回経口投与した時の安全性に問題は無いと判断された。

1-4 考察

ラモセトロン用量反応の性差について、薬物動態の観点から検討するために、ラモセトロンを単回経口投与したときの薬物動態の性差並びに安全性について検討を行った。

本試験における主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{inf} の男性に対する女性の GMR (95% CI) は、それぞれ 1.51 (1.27~1.80) 及び 1.74 (1.44~2.11) であり、男性と比べて女性の方が有意に高値であった。また、体重あたりの経口クリアランス (CL/F) の GMR (95% CI) は、0.69 (0.53~0.91) であり女性の方が有意に低いことが示された。一方、腎クリアランス (CL_r) の GMR (95% CI) は 0.88 (0.74~1.04) であり、男女間において大きな差は認められなかった。体重補正を行った CL/F にも性差が認められたことから、男女の体格の違いの他にも曝露量の差に影響を及ぼす要因が存在すると推察された。しかしながら、ラモセトロンの吸収率は良好と推定されること [10] 及び尿中排泄能力を示す指標である CL_r に性差がほとんど認められていないことを考慮すると、1.5~1.7 倍程度の曝露量の差は吸収過程及び排泄過程の差よりむしろ男女の代謝能の差に起因していると推察された。

ラモセトロンの代謝には CYP1A1, 1A2 及び 2D6 が関与しているが [9], CYP1A1 は生体内での存在量が少なく [15], 実質的な寄与はほとんど無いと考えられる。また、後述する通り、CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミンとの薬物相互作用試験では顕著な薬物相互作用が認められたものの、CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチンとの薬物相互作用試験では顕著な薬物相互作用が認められなかったことから、ヒトにおけるラモセトロンの代謝には CYP1A2 が重要な役割を果たしていると推察されている。一方、CYP1A2 の基質であるカフェイン、パラセタモールやニコチンには、その曝露量が女性において高値を示すという結果が報告されている [16, 17]。さらに、同じく CYP1A2 が代謝に関与している類薬アロセトロン及びオンダンセトロンにおいても、薬物動態の性差が報告されている (ただし、CYP1A2 の他にアロセトロンの代謝には CYP3A4 及び CYP2C9, オンダンセトロンの代謝には CYP3A4 及び CYP2D6 の寄与も明らかとなっている) [18-20]。以上を考慮すると、本剤で認められている薬物動態の性差は代謝過程、特に薬物代謝酵素 CYP1A2 の性差が大きく関与しているものと推察された。

本試験を通じ、ラモセトロン投与後の曝露量は女性で高値を示し、その差が用量反応の性差に繋がったと考えられた。その結果、2008年7月にラモセトロン（イリボー錠）2.5 µg 及び同 5 µg が「男性における下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）」を効能・効果として製造販売承認された。男女ともに患者層に想定されながら、男性のみが使用可能である QOL 薬は本邦では例が無く、今後の医薬品開発において、特に CYP1A2 によって代謝される薬剤では、性差の評価が重要な要素の一つとなることが示された。

第2節 ラモセトロンにおける薬物相互作用のリスクの評価

ラモセトロンのヒトにおける代謝には主として CYP1A2 及び CYP2D6 が関与することが明らかとなっている[9]。したがって、これらの代謝酵素を強く阻害する作用を有する薬剤とラモセトロンを併用すると、ラモセトロンの血漿中濃度の上昇が懸念される。一方、IBS 患者においては心理的な疾患を患っている場合も多いことから[21-24]、抗うつ薬の一種であるセロトニン取り込み阻害薬（SSRI）との併用が想定される。また、SSRI の中には、ヒトにおけるラモセトロンの代謝に寄与する CYP1A2 と CYP2D6 に対して強い阻害作用が報告されている薬剤もあることから、これらの薬剤との薬物相互作用の評価は極めて重要となる。

そこで本節では、CYP1A2 に対して強い阻害作用を有することが知られているフルボキサミンがラモセトロンの薬物動態に及ぼす影響、CYP2D6 に対して強い阻害作用を有することが知られているパロキセチンがラモセトロンの薬物動態に及ぼす影響について、それぞれ検討を行うこととした。

なお、ラモセトロンは CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性に対する阻害作用を有する。しかしながら、最も低い IC₅₀ 値でも約 15 µmol/L であり、下痢型 IBS 患者に対する臨床推奨用量 5 µg で予想される曝露レベル（血漿中濃度として最大でも約 0.1 nmol/L）との乖離が極めて大きいことから、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の基質となる薬剤を併用しても、これらの薬剤の代謝阻害に基づく相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。さらに、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2E1 の代謝活性に対しては、ほとんど阻害作用を示さなかった。以上から、ラモセトロンが他剤に及ぼす影響については臨床試験での検討は実施しなかった。

2-1 ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響

2-1-1 背景

IBS 患者は心理的な疾患を患っている場合も多く[21-24], 抗うつ薬との併用が想定される。代表的な抗うつ薬であるの 1 つであるフルボキサミンには強い CYP1A2 阻害作用が報告されており, CYP1A2 の基質であるラモセトロンは併用によってその血中濃度が上昇することが懸念された。そこで本試験では健康成人を対象に, フルボキサミンを併用した時のラモセトロン[®]の薬物動態への影響について検討することとした。

なお, フルボキサミンの塩酸ラモセトロン[®]の代謝に及ぼす影響をヒト肝ミクロソームを用いて検討したところ, フルボキサミンは M-1, M-3 及び M-8 の生成に対して阻害を示し, その阻害定数 (K_i) はそれぞれ 0.14 μM, 0.10 μM 及び 0.12 μM と非常に低かったことが分かっている。

2-1-2 方法

ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミン 100 mg 反復投与の影響を検討することを目的として, 健康成人男女 (外国人) 24 例 (男性 12 例, 女性 12 例) を対象に非盲検上乗せ薬物相互作用試験を実施した。被験者に水 250 mL とともにラモセトロン 10 μg を単回経口投与した後 (第 1 日), 第 3~12 日まで 10 日間フルボキサミン 50 mg を 1 日 2 回反復経口投与した (導入用量として第 3 日のみ 50 mg を 1 日 1 回投与)。第 11 日に再びラモセトロン 10 μg を単回経口投与した。被験者は, 被験薬の初回投与の前日 (第 0 日) に入院し, 第 13 日の午前中に退院し, 退院の約 1~2 週間後に再来院して試験後の検査を受けた (表 1-5)。

薬物動態の評価のために, 第 1 日及び第 11 日に, 投与前及び投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 時間に血液試料を採取した。また, フルボキサミンの血漿中濃度測定用として, 第 5, 7, 9~12 日の朝の投与前並びに第 13 日の朝 (ラモセトロン投与後 48 時間) に血液試料を採取した。血漿中濃度の測定対象は, マスバランス試験における尿中の代謝物の存在比を元に, 二次代謝も含めた各代謝経路の寄与を考慮して M-1, M-3, M-4, M-8 を選択した。ラモセトロン及び代

謝物の血漿中濃度の測定は LC-MS/MS 法により行い、定量下限はラモセトロン及び代謝物いずれも 0.88 pg/mL であった。同様にフルボキサミンの血漿中濃度も LC-MS/MS 法により測定し、定量下限は 0.20 ng/mL であった。

個々の被験者のラモセトロンの血漿中濃度測定値を用いて、最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf})、消失半減期 ($t_{1/2}$)、経口クリアランス (CL/F) を被験者ごとにそれぞれ算出した。薬物動態パラメータの算出は WinNonlin Professional 4.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA) を用いたノンコンパートメントモデル解析により行った (主要な薬物動態パラメータの概念図を図 1-4 に示した)。フルボキサミンについては 5, 7, 9~13 日目のトラフ濃度 (C_{trough}) についてのみ評価した。

算出したパラメータのうち、 C_{max} 及び AUC_{inf} について投与方法 (単独投与・併用投与の別) を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデル解析を行い、ラモセトロン単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の GMR 並びにその 90% CI を推定した。 C_{max} 及び AUC_{inf} のいずれについても、ラモセトロン単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の GMR の 90% CI がいずれも 0.80~1.25 の範囲内であるとき、相互作用は認められないとした。安全性の評価としては、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を評価した。

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、Good Clinical Practice (GCP)、日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) ガイドライン及び適応される法律及び規制に従って実施された。試験実施計画書、症例報告書及び患者への説明文書及び同意書は治験実施施設の治験審査委員会にて審議され、承認を受けた (2005 年 4 月 27 日)。なお、本治験情報は欧州臨床試験登録システム EudraCT に登録されている (2005-000111-96)。

表 1-5 フルボキサミンとラモセトロンとの薬物相互作用試験デザイン

	スクリーニング*														事後検査	
Day	-21 to -1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	20-27
	a.m.	R										R				
							F	F	F	F	F	F	F	F	F	
	p.m.						F	F	F	F	F	F	F	F	F	

R= ラモセトロン 10 µg, F= フルボキサミン 50 mg

2-1-3 結果

2-1-3-1 被験者背景

計 24 例の外国人健康成人男女が治験に組み込まれ、全例が試験を完了した。被験者の年齢の平均±標準偏差は男性が 32.8±7.6 歳，女性が 38.2±9.0 歳，体重は男性が 74.7±6.4 kg，女性が 67.9±8.5 kg，身長は男性が 175.1±4.0 cm，女性が 163.8±7.2 cm，BMI は男性が 24.4±2.2，女性が 25.3±2.3 であった。

2-1-3-2 薬物動態

ラモセトロン単独投与時の血漿中未変化体濃度推移を図 1-6 に示す。全ての時点においてフルボキサミン併用投与時の血漿中未変化体濃度の平均値はラモセトロン単独投与時よりも高かった。ラモセトロン単独投与時及びフルボキサミン併用投与時の C_{max} はそれぞれ 41.5±12.6 pg/mL 及び 57.6±12.6 pg/mL, AUC_{inf} はそれぞれ 402.7±154.6 pg·h/mL 及び 1073±251.9 pg·h/mL であり， C_{max} 及び AUC_{inf} ともにフルボキサミン併用投与時に高値を示し， $t_{1/2}$ もフルボキサミン併用投与時の方が長かった(表 1-6)。

C_{max} 及び AUC_{inf} のラモセトロン単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の GMR (90% CI) はそれぞれ 1.42 (1.35~1.49) 及び 2.78 (2.53~3.05) であり，GMR の 90% CI はいずれも 0.80~1.25 の範囲を超えていた (表 1-7)。

ラモセトロンの代謝物である M-1, M-3 及び M-8 の血漿中濃度はフルボキサミン併用により低下した。M-4 については全ての測定値が定量下限未満であった(図 1-6, 表

1-8)。

フルボキサミンの C_{trough} については、個体間のばらつきは大きかったものの平均トラフ濃度は 41.9~43.5 ng/mL の間で推移しており、ラモセトロンとの併用を評価した第 11 日には、フルボキサミンの血漿中濃度は定常状態に到達していたと考えられた。

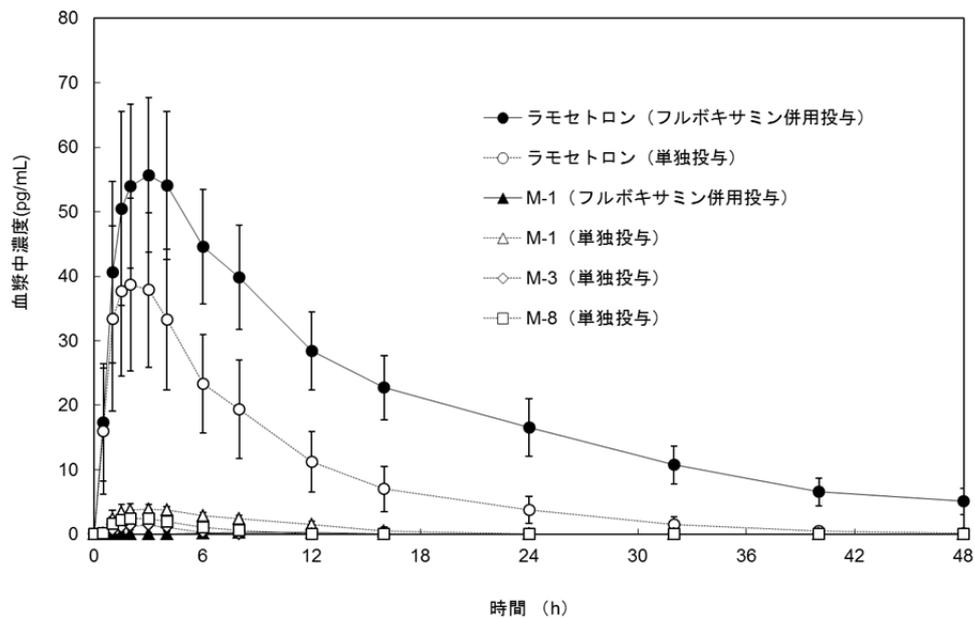


図 1-6 ラモセトロン 10 μg 単独投与時またはラモセトロン 10 μg +フルボキサミン併用投与時のラモセトロン及び代謝物の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差, ●：ラモセトロン（フルボキサミン併用投与時）, ▲：代謝物 M-1 濃度（フルボキサミン併用投与時）, ○：ラモセトロン（ラモセトロン単独投与時）, △：M-1（ラモセトロン単独投与時）, ◇：M-3（ラモセトロン単独投与時）, □：M-8（ラモセトロン単独投与時））

表 1-6 フルボキサミンとの薬物相互作用試験におけるラモセトロン[®]の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	ラモセトロン 単独投与時 (N=24)	フルボキサミン 100 mg 併用投与時 (N=24)
C _{max} [pg/mL]	41.5±12.6	57.6±12.6
t _{max} [h]	2.1±0.8	2.8±0.9
AUC _{inf} [pg·h/mL]	402.7±154.6	1073±251.9
t _{1/2} [h]	7.21±1.22	13.6±2.28
CL/F [L/h]	28.4±10.2	9.84±2.33

平均値±標準偏差

表 1-7 ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼすフルボキサミン併用投与の影響

薬物動態 パラメータ	フルボキサミン併用投与時/ ラモセトロン単独投与時		
	GMR	90% CI 下限	90% CI 上限
C _{max} [pg/mL]	1.42	1.35	1.49
AUC _{inf} [pg·h/mL]	2.78	2.53	3.05

表 1-8 ラモセトロン代謝物の薬物動態パラメータ

代謝物	薬物動態 パラメータ	ラモセトロン 単独投与時		フルボキサミン 100 mg 併用投与時	
		N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差
M-1	C _{max} [pg/mL]	24	4.20±0.76	4	1.46±0.25
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	23	46.9±10.3	–	NA
M-3	C _{max} [pg/mL]	23	1.58±0.36	–	NA
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	–	NA	–	NA
M-4	C _{max} [pg/mL]	–	NA	–	NA
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	–	NA	–	NA
M-8	C _{max} [pg/mL]	24	2.60±0.59	–	NA
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	5	19.8±4.7	–	NA

NA : Not Available (パラメータ算出不能。パラメータ算出に十分な血漿中濃度データが得られなかったことによる)。

M-1 : 5-[(1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol

M-3 : 5-[(5-hydroxy-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol

M-4 : 5-[(7-hydroxy-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol

M-8 : (4*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol

2-1-3-3 安全性

本試験における安全性については、治験期間を通じて、治験薬投与を受けた 24 例中 19 例 (79.2%) に有害事象が報告された。ラモセトロン単独投与時、フルボキサミン単独投与時及びフルボキサミン併用投与時における有害事象の発現率はそれぞれ、4.2% (1/24 例)、54.2% (13/24 例) 及び 50.0% (12/24 例) であった。フルボキサミン併用投与時において、中等度の有害事象が 12.5% (3/24 例) に認められたが、その他の有害事象は軽度であった。フルボキサミン併用投与時において、便秘、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び異常な夢の発現率は、ラモセトロン単独投与時あるいはフルボキサミン単独投与時に比べてわずかに上昇する傾向を示した。バイタルサイン、心電図及び臨床検査において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2-1-4 考察

フルボキサミンとの薬物相互作用試験において、ラモセトロン[®]の C_{\max} 及び AUC_{inf} のラモセトロン単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の GMR (90% CI) はそれぞれ 1.42 (1.35~1.49) 及び 2.78 (2.53~3.05) であり、GMR の 90% CI はいずれも 0.80~1.25 の範囲を超えていた。ラモセトロン代謝物である M-1, M-3 及び M-8 の血漿中濃度はフルボキサミン併用により低下した。別途実施された *in vitro* 試験成績から、ヒトにおけるラモセトロン[®]の代謝には主に CYP1A1, CYP1A2 及び CYP2D6 が関与すること、フルボキサミンは、M-1, M-3 及び M-8 の生成を阻害することが明らかになっており、さらにその時の K_i 値がそれぞれ 0.14, 0.10 及び 0.12 $\mu\text{mol/L}$ であったこと、フルボキサミンの臨床推奨用量の一つである 50 mg 1 日 2 回反復投与時の C_{\max} は 93 ng/mL (=0.21 μM) であったことを考慮すると[25], フルボキサミンとの併用により、CYP1A2 によるラモセトロン[®]の代謝が阻害され、ラモセトロン[®]の血漿中濃度が上昇したものと考えられた。また、本試験の結果は、ラモセトロン[®]の代謝には CYP2D6 も関与しているが、CYP1A2 がより重要な役割を果たしていることを間接的に示唆しているものとも考えられた。

一方、フルボキサミンとの薬物相互作用試験において、フルボキサミン併用投与時に有害事象の発現率の著しい上昇はなかった。また、重篤あるいは重度と判定された有害事象は認められず、ほとんどが軽度であった。

以上の結果から、フルボキサミンのような CYP1A2 の阻害作用を有する薬剤の併用には注意が必要であると考えられたため、添付文書においてはフルボキサミンを「併用注意薬」として注意喚起した。また、フルボキサミンを服用している患者に対しては、代替として、同じ作用機序であり、後述するように、薬物相互作用の懸念の無い、パロキセチン等への切り替えも考えられた。

2-2 ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼすパロキセチンの影響

2-2-1 背景

ヒトにおけるラモセトロン[®]の代謝には CYP1A2 とともに CYP2D6 が関与している。また、SSRI の 1 つであるパロキセチンには強い CYP2D6 阻害作用が報告されていたことから、パロキセチンがラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす影響について検討を行った。なお、臨床試験に先だって CYP2D6 の代表的な阻害剤であるキニジンがラモセトロン[®]の代謝に及ぼす影響をヒト肝ミクロソームを用いて検討したところ、キニジンは M-2 の生成に対して阻害を示し、その阻害定数 (Ki) はそれぞれ 0.15 μ M であった。また、CYP2D6 遺伝子には、活性に影響を与える様々な変異が知られており、現在までに 20 種類以上が確認されている。遺伝子型 (表現型) としては、通常の代謝能を有するヒトである EM(extensive metabolizer)、ほとんど代謝能を有しないヒトである PM(poor metabolizer)、さらには活性が亢進した UM(ultrarapid metabolizer)等が知られている。そこで、代謝能の異なる被験者群をそれぞれ試験に組み入れ、CYP2D6 の遺伝多型の及ぼす影響も合わせて検討した。

2-2-2 方法

パロキセチンとの薬物相互作用試験は、ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす CYP2D6 阻害剤パロキセチン 20 mg 反復投与の影響を検討することを目的として、健康成人男女 (外国人) 36 例 (男性 16 例, 女性 20 例) を対象に非盲検上乗せ薬物相互作用試験を実施した。被験者の CYP2D6 に関する遺伝子型は、EM 24 例 (男性 12 例, 女性 12 例), PM 8 例 (男性 4 例, 女性 4 例) 及び UM 4 例 (女性 4 例) であった。ラモセトロン[®] 10 μ g を単回経口投与し (第 1 日), 第 3~12 日まで 10 日間パロキセチン 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。第 11 日に再びラモセトロン[®] 10 μ g を単回経口投与した。ラモセトロン[®]の投与は、前日の夜 10 時以降絶食した状態 (水を除く) で、第 1 日及び第 11 日の朝に行った。投与 2 時間前から投与後 4 時間までは、被験者は一切の食物や飲料を摂取しなかった。それ以外の日でパロキセチンを投与する日は、パロキセチン投与後すぐに標準的な朝食を摂取した。

被験者は、被験薬の初回投与の前日 (0 日目) に入院し、第 13 日の午前中に退院した。被験者は、退院の約 1~2 週間後に再来院して試験後の検査を受けた (表 1-9)。

表 1-9 パロキセチンとラモセトロンとの薬物相互作用試験デザイン

	スクリーニング														事後検査	
Day	-21 to -1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	20-27
	a.m.	R		R												
					P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	

R= ラモセトロン 10 µg, P= パロキセチン 20 mg

被験者は、第 1 日及び第 11 日に、ラモセトロンの血漿中濃度測定用として、投与前及び投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 時間の血液試料を採取した。さらに、パロキセチンの血漿中濃度測定用として、第 5, 7, 9~12 日の投与前並びに 13 日の朝 (ラモセトロン投与後 48 時間) に血液試料を採取した。血漿中代謝物濃度の測定対象には、M-1, M-3, M-4, M-8 を選択した。ラモセトロン及び代謝物の血漿中濃度の測定は LC-MS/MS 法により行い、定量下限はラモセトロン及び代謝物いずれも 0.88 pg/mL であった。同様にパロキセチンの血漿中濃度も LC-MS/MS 法により測定し、定量下限は 0.10 ng/mL であった。

個々の被験者のラモセトロンの血漿中濃度測定値を用いて、最高血漿中濃度 (C_{max}), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}), 消失半減期 ($t_{1/2}$), 経口クリアランス (CL/F) を被験者ごとにそれぞれ算出した。薬物動態パラメータの算出は WinNonlin Professional 4.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA) を用いたノンコンパートメントモデル解析により行った (主要な薬物動態パラメータの概念図を図 1-4 に示した)。パロキセチンについては第 5, 7, 9~13 日のトラフ濃度 (C_{trough}) についてのみ評価した。

主要な解析として、EM 被験者の C_{max} 及び AUC_{inf} について投与方法 (単独投与・併用投与の別) を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデル解析を行い、ラモセトロン単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の GMR 並びにその 90% CI を推定した。 C_{max} 及び AUC_{inf} のいずれについても、ラモセトロン単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の GMR の 90% CI がいずれも 0.80~1.25 の範囲内であるとき、相互作用は認められないとした。安全性の評価としては、有害事象、

臨床検査値，バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

本治験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，Good Clinical Practice (GCP)，日米EU医薬品規制調和会議 (ICH) ガイドライン及び適応される法律及び規制に従って実施された。試験実施計画書，症例報告書及び患者への説明文書及び同意書は治験実施施設の治験審査員会にて審議され，承認を受けた (2005年4月27日)。なお，本治験情報は欧州臨床試験登録システム EudraCT に登録されている (2005-000112-26)。

2-2-3 結果

2-2-3-1 被験者背景

計 40 例の白人健康男女が治験に組み込まれ、全例が試験を完了した。被験者の年齢の平均±標準偏差は男性が 32.3±8.6 歳，女性が 37.3±9.5 歳，体重は男性が 77.6±7.9 kg，女性が 66.0±7.3 kg，身長は男性が 178.6±8.9 cm，女性が 165.6±4.8 cm，BMI は男性が 24.3±2.5，女性が 24.2±2.4 であった。被験者は CYP2D6 の遺伝子型によって，PM，EM，UM の 3 群に分けられた。EM 及び PM は男女で構成されたが UM は女性のみであった。パロキセチン単独投与時に女性 1 例が個人的な理由により試験を中止した。

2-2-3-2 薬物動態

ラモセトロン単独投与後及びパロキセチン併用投与後の血漿中未変化体濃度推移を図 1-7 に示す。ラモセトロン単独投与時及びパロキセチン併用投与時で血漿中濃度推移に顕著な差は無く， C_{max} はそれぞれ 43.2±15.1 pg/mL 及び 44.3±13.9 pg/mL， AUC_{inf} はそれぞれ 406±166 pg·h/mL 及び 443±180 pg·h/mL であった（表 1-10）。 C_{max} 及び AUC_{inf} のラモセトロン単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の GMR（90% CI）はそれぞれ 1.06（1.00～1.11）及び 1.14（1.07～1.22）であり，GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり，パロキセチンはラモセトロンの薬物動態に影響しないことが示された（表 1-11）。また，パロキセチン併用投与時において，代謝物 M-1，M-3 及び M-8 の血漿中濃度にはほとんど変化は認められなかった。M-4 については全ての測定値が定量下限未満であった（表 1-12）。また，ラモセトロンの薬物動態に及ぼす CYP2D6 に関する遺伝子型の影響を検討した結果， C_{max} 及び AUC_{inf} とともに遺伝子型間で統計的に有意な差は認められなかった（表 1-13）。なお，パロキセチンのトラフ濃度の平均値は 41.9～43.5 ng/mL の間で推移しており，ラモセトロンとの併用を評価した第 11 日（Day11）には，パロキセチンの血漿中濃度は定常状態に到達していたと考えられた。

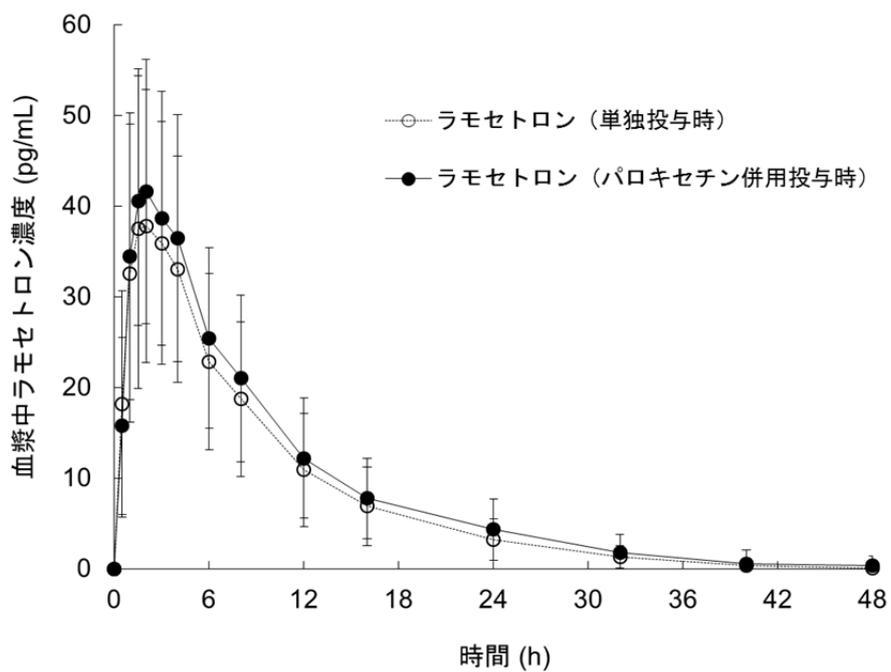


図 1-7 ラモセトロン単独投与時及びパロキセチン併用投与時の血漿中未変化体濃度推移 (EM 群) (平均値±標準偏差, ○: ラモセトロン単独投与時, ●: ラモセトロン及びパロキセチン併用投与時)

表 1-10 パロキセチンとの薬物相互作用試験におけるラモセトロン[®]の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	ラモセトロン 単独投与時	パロキセチン 20 mg 併用投与時
	N=35	N=35
C _{max} [pg/mL]	43.2±15.1	44.3±13.9
t _{max} [h]	1.9±0.7	2.1±0.8
AUC _{inf} [pg・h/mL]	406±166	443±180
t _{1/2} [h]	7.0±1.5	7.9±1.7
CL/F [L/h]	28.4±11.0	25.6±8.8

平均値±標準偏差

表 1-11 ラモセトロンの薬物動態に及ぼすパロキセチン併用投与の影響

薬物動態 パラメータ	パロキセチン併用投与時/ ラモセトロン単独投与時		
	GMR	90% CI 下限	90% CI 上限
C_{\max} [pg/mL]	1.06	1.00	1.11
AUC_{inf} [pg·h/mL]	1.14	1.07	1.22

表 1-12 ラモセトロン単独投与時及びパロキセチン併用投与時のラモセトロン代謝物の薬物動態パラメータ

代謝物	薬物動態パラメータ	ラモセトロン 単独投与時		パロキセチン 20 mg 併用投与時	
		N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差
M-1	C _{max} [pg/mL]	35	4.54±1.23	34	4.39±1.03
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	28	48.8±10.9	26	49.2±6.75
M-3	C _{max} [pg/mL]	33	1.83±0.53	33	1.83±0.49
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	7	17.0±3.84	2	16.3±2.06
M-4	C _{max} [pg/mL]	–	NA	–	NA
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	–	NA	–	NA
M-8	C _{max} [pg/mL]	35	2.83±0.81	34	2.76±0.71
	AUC _{inf} [pg·h/mL]	16	22.1±5.10	14	20.5±3.06

NA : Not Available (パラメータ算出不能。パラメータ算出に十分な血漿中濃度データが得られなかったことによる)。

M-1 : 5-[(1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol

M-3 : 5-[(5-hydroxy-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol

M-4 : 5-[(7-hydroxy-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol

M-8 : (4*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol

表 1-13 塩酸ラモセトロン[®]の薬物動態に及ぼす遺伝多型の影響

薬物動態 パラメータ	GMR		95% CI 下限	95% CI 上限
	C _{max} [pg/mL]	PM/EM	1.03	0.85
UM/EM		1.11	0.85	1.44
AUC _{inf} [pg·h/mL]	PM/EM	1.05	0.80	1.36
	UM/EM	1.02	0.71	1.48

PM : poor metabolizer, EM : extensive metabolizer, UM : ultra rapid metabolizer

2-2-3-3 安全性

本治験期間を通じて、治験薬投与を受けた 36 例中 28 例 (77.8%) に有害事象が報告された。ラモセトロン単独投与時、パロキセチン単独投与時及びパロキセチン併用投与時における有害事象の発現率は、それぞれ 11.1% (4/36 例)、63.9% (23/36 例) 及び 48.6% (17/35 例) であった。パロキセチン単独投与時において、重度な失神が 2.8% (1/36 例) に認められた。中等度の有害事象はラモセトロン単独投与時、パロキセチン単独投与時及びパロキセチン併用投与時において、それぞれ 2.8% (1/36 例)、13.9% (5/36 例) 及び 22.9% (8/35 例) であった。また、パロキセチン併用投与時において、異常な夢及び射精障害の発現率が上昇する傾向が認められた。バイタルサイン、心電図及び臨床検査において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2-2-4 考察

パロキセチンとの薬物相互作用試験において、 C_{\max} 及び AUC_{inf} のラモセトロン単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の GMR (90% CI) はそれぞれ 1.06 (1.00～1.11) 及び 1.14 (1.07～1.22) であり、GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった (表 1-11)。また、パロキセチン併用投与時において、代謝物 M-1, M-3 及び M-8 の血漿中濃度にはほとんど変化が認められなかった。CYP2D6 阻害剤のキニジンは M-2 の生成を阻害し、その K_i 値は $0.15 \mu\text{mol/L}$ と低かったものの、前述の通りラモセトロンのヒトにおける本剤の代謝には CYP2D6 に比べ CYP1A2 が重要な役割を果たしていることが示唆されており、CYP1A2 に対する阻害効果がより明確に観察されたと思われた。

第2章 抗凝固薬ダレキサバンにおける Precision Medicine の実践

虚血性心疾患，脳塞栓，静脈血栓，末梢動脈閉塞等，血栓を成因とする疾患は種類が多い上患者数も多く，長寿社会の到来に伴い増加傾向にある。抗血栓薬はその作用機序により，抗血小板薬，抗凝固薬，血栓溶解薬に大別される。抗凝固薬が投与されるのは，主として血流うっ帯が原因の疾患であり，肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症，心房細動時の左房内血栓及び心原性脳塞栓症の予防・治療等多岐にわたっている。

現在最も一般的な抗凝固薬ワルファリンは治療域が狭く（有効かつ安全な範囲が狭く），international normalized ratio (PT-INR)による TDM (therapeutic drug monitoring) によって個別の用量調整が行われている。このことから抗凝固治療の領域は，薬物治療の個別化の概念が比較的浸透している領域であると言える。一方，ワルファリンは薬物相互作用に関する報告が非常に多く，新規に開発される抗凝固薬においてはそのリスクの軽減が期待されている。

凝固第 X 因子は，肝で合成される血漿ビタミンK依存性のセリンプロテアーゼ前駆体で，血液凝固カスケードにおいて内因系及び外因系凝固経路の合流点に位置し，血液凝固の中心的役割を果たしている。活性化された凝固第 X 因子 (FXa) を阻害することは，トロンビン阻害剤と比べて効率的に血液凝固を阻害できると考えられ，新たな抗血栓薬として注目されている。

ダレキサバンは，アステラス製薬株式会社で創製された経口投与可能な低分子の直接的 FXa 阻害剤である。ダレキサバン及びその主たる代謝物の YM-222714（ダレキサバンのグルクロン酸抱合体，*in vivo* における主活性物質）は，遊離 FXa 及び血栓に結合した FXa に対して選択的に結合することで効力を発揮すると考えられる。

第2章では，抗凝固薬ダレキサバンを題材に，その薬物動態特性を活用した抗凝固治療における Precision Medicine の更なる推進について考察した。第1節では日本人におけるダレキサバンの基本的な薬物動態及び薬力学情報の評価と白人の比較，性差の評価，第2節ではダレキサバンの薬物相互作用のリスクについて他剤との比較も交え考察を行う。

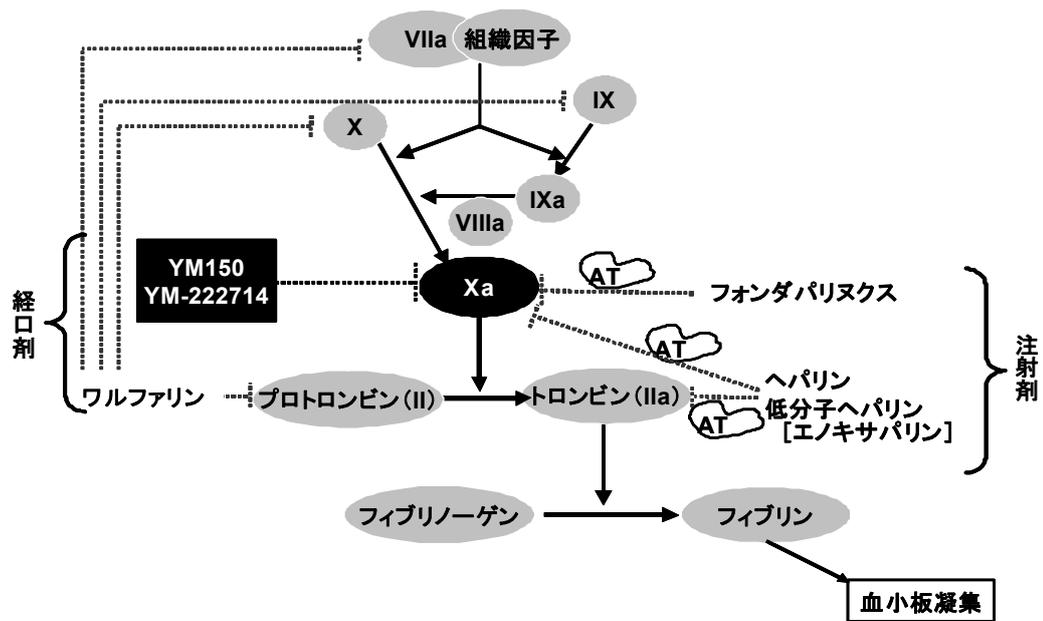


図 2-1 血液凝固カスケードとダレキサバン (YM150) 及びダレキサバングルクロン酸抱合体 (YM-222714) の作用点

VII, VIII, IX, X : 血液凝固因子 a : 凝固因子の活性型を示す AT : アンチトロンビン

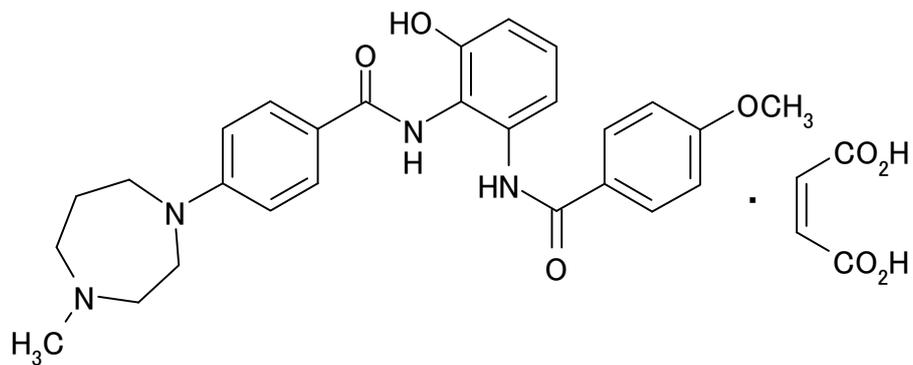
第1節 ダレキサバンの基本的な薬物動態及び薬力学 ～ダレキサバンの民族差試験～

1-1 背景

世界で最も良く用いられている抗凝固薬であるワルファリンは、African American では Asian よりも高い用量が推奨される等、その用法、用量が民族間で異なることが知られている[26]。その原因としては、標的分子であるビタミン K 依存性凝固因子の生成に関与するビタミン K エポキシド還元酵素(VKORC1)や薬理作用を示す S 体ワルファリンの主な代謝酵素である CYP2C9 の遺伝多型の頻度の違い等が言われている[27]。

ダレキサバンは心房細動患者の脳梗塞予防及び術後の血栓症予防を主な標的疾患として臨床開発が進められていたが、心房細動患者の脳梗塞予防を評価するための臨床試験は、有効性の指標である血栓塞栓症の発症、安全性の指標である出血事象の発症率ともに元々低いため、その統計的な評価には非常に多くの症例数が必要となる（同じ FXa 阻害剤のリバーロキサバンでは約 15,000 例、トロンビン阻害剤のダビガトランでは約 18,000 例を対象とした第 III 相試験が実施されている）[28, 29]。このような大規模な臨床試験は一つの国や地域だけでは対応できず、国際共同治験として実施されることが多く、薬物動態及び薬力学の民族差を予め検討し、適切な用量を設定することは試験成功の鍵となっている。ダレキサバンにおいても、その第 II 相試験は国際共同治験として予定されており、その薬物動態及び薬力学の民族差を詳細に検討する必要がある。しかしながら、凝固作用を評価する薬力学マーカーは試薬のロットや測定条件等の影響を受けやすいことが知られており、民族差の比較においては、異なる試験間の比較では無く、同一の施設内で同一のプロトコールにしたがった同一試験内での比較が望ましいと思われた。

そこで、非高齢健康白人及び日本人を対象に、これまで得られていなかった日本人におけるダレキサバン投与後の薬物動態及び薬力学情報を取得し、白人データと比較することを目的としたダレキサバンの民族差試験を実施した。また合わせて薬物動態及び薬力学の性差も検討した。



化学名：N-[2-Hydroxy-6-(4-methoxybenzamido)phenyl]-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)benzamide

mono-(2Z)-but-2-enedioate

分子式：C₂₇H₃₀N₄O₄·C₄H₄O₄

分子量：590.62

図 2-2 ダレキサバン（マレイン酸塩）の構造式

1-2 方法

ダレキサバンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する目的で、健康な白人及び日本人の男女を対象として、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与用量漸増試験を実施した。投与量は、男性で20, 60, 120, 240 mg, 女性で120 mgとした。ダレキサバン又はプラセボを単回投与し (Day1), 1日休薬した後7日間 (Day 3~9) に亘って、各日ほぼ同時刻に治験薬を1日1回朝投与した。このうち、薬物動態の評価を実施した投与初日 (Day 1) 及び投与開始9日目 (Day 9) は、前日の夜10時以降絶食した状態 (水を除く) で薬剤の投与を行った。男性4群 (本剤20, 60, 120, 240 mg), 女性1群 (本剤120 mg) の計5群、各群の内訳は白人8例及び日本人8例 (それぞれ実薬6例, プラセボ2例) とした。投与開始初日 (Day 1) 及び9日目 (Day 9) に、ダレキサバン及び代謝物の血漿中濃度測定用として、投与前及び投与後0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24及び36時間後の血液試料を採取した。投与開始9日目 (Day 9) には投与後48時間の採血も実施した。また、投与期間中は3~8日目の投与前に血液試料を採取した。ダレキサバン及び代謝物の尿中濃度については、投与開始初日 (Day 1) 及び9日目 (Day 9) に投与後6時間, 6時間から12時間, 12時間から24時間及び24時間から48時間までの期間に分けて蓄尿し、測定を行った。

ダレキサバン及びその代謝物の血漿中及び尿中濃度の測定はLC-MS/MS法により行った。0.2 mLの血漿を使ったときのダレキサバン, ダレキサバングルクロン酸抱合体, ダレキサバン硫酸抱合体及びダレキサバン脱メチル体 (YM-228934) の定量下限値はそれぞれ2, 10, 5及び5 ng/mLであった。0.2 mLの尿試料を使ったときのダレキサバン, ダレキサバングルクロン酸抱合体, ダレキサバン硫酸抱合体 (YM-221951) 及びダレキサバン脱メチル体 (YM-228934) の定量下限値はそれぞれ1, 10, 10及び5 ng/mLであった[30]。

また、薬力学マーカー測定用試料として、投与開始初日 (Day 1) 及び9日目 (Day 9) の投与前及び投与後1, 2, 4, 8及び24時間後の血液試料を採取した。

個々の被験者のダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中濃度測定値を用いて、最高血漿中濃度 (C_{max}), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{last}), 無限時間まで外挿した AUC (AUC_{inf}) (ダレキサバングルクロン酸抱合体のみ), 定常状態における投与間隔あ

たりの AUC (AUC_{τ}) , 消失半減期 ($t_{1/2}$) (ダレキサバングルクロン酸抱合体のみ), 経口クリアランス (CL/F) (ダレキサバングルクロン酸抱合体のみ) を被験者ごとにそれぞれ算出した。ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の尿中濃度からは投与後 24 時間までの累積尿中排泄量 (Ae_{24h}) , 定量可能最終時点までの Ae (Ae_{last}) , 定常状態における投与間隔あたりの Ae (Ae_{τ}) , 投与後 24 時間までの累積尿中排泄率 (fe_{24h}) , 定常状態における投与間隔あたりの fe (fe_{τ}) , 腎クリアランス (CL_r) をそれぞれ算出した。薬物動態パラメータの算出は WinNonlin Professional 4.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA)を用いたノンコンパートメントモデル解析により行った。

薬力学としては、International Normalized Ratio (PT-INR) ,活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 及び Factor Xa (FXa) 活性をそれぞれ評価した。

ダレキサバンは、そのほとんどが投与後速やかにダレキサバングルクロン酸抱合体に代謝されるため、ダレキサバンの投与後薬物動態への影響の評価はダレキサバンではなく活性本体であるグルクロン酸抱合体を対象として行った。白人及び日本人における単回投与後のダレキサバングルクロン酸抱合体の AUC_{last} , AUC_{inf} , C_{max} 及び定常状態の AUC_{τ} , C_{max} の用量比例性は一般線形モデルで評価した。薬物動態と用量の関係に対する民族の影響は、上記モデルに固定効果として民族を加えて評価した。AUC 及び C_{max} に対する性別の影響は、男女の各 120 mg 群を対象に、民族及び性別を固定効果とする一般線形モデルを用いて評価した。また、 CL_r の用量依存性の有無を解析した。

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、Good Clinical Practice (GCP) , 日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) ガイドライン及び適応される法律及び規制に従って実施された。試験実施計画書、症例報告書及び患者への説明文書及び同意書は治験実施施設の治験審査委員会にて審議され、承認を受けた (2006 年 5 月 29 日)。なお、本治験情報は臨床試験登録システム clinical trial gov に登録、公開されている (NCT01655056)。

1-3 結果

1-3-1 被験者背景

82 例（白人 40 例，日本人 42 例）が試験に組み入れられた。3 名の日本人男性（120 mg 群 2 例，240 mg 群 1 例）が途中で試験を中止した。このうち，120 mg の日本人男性群における 2 例に対して別の日本人男性 2 例を追加し，試験に組み入れられた被験者は合計 82 例となった。治験に組み入れられた被験者の症例背景を表 2-1 に示す。

表 2-1 被験者背景

	民族	N	年齢 (歳)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	クレアチンクリアランス (mL/min)
プラセボ	白人	10	35.0±9.0	75.9±6.3	25.0±1.9	95.3±11.7
	日本人	10	33.6±6.0	64.7±6.0	22.8±2.5	87.3±12.1
ダレキサバン 男性	白人	24	33.3±8.6	77.9±7.3	24.0±1.9	101.4±13.2
	日本人	26	27.7±5.7	62.9±7.4	21.4±2.1	95.2±13.2
ダレキサバン 女性	白人	6	31.2±9.8	57.2±11.8	20.9±2.7	81.8±12.7
	日本人	6	32.5±6.4	53.2±7.7	21.4±2.9	76.7±16.3

1-3-2 薬物動態

ダレキサバンは生体内に吸収されると大部分が速やかにダレキサバングルクロン酸抱合体に代謝され、日本人の1例でのみ投与後30分でダレキサバンの血漿中濃度が定量可能(2.11 ng/mL)であったものの、その他の日本人被験者及び全ての白人被験者において20 mg群のダレキサバンの血漿中濃度は定量下限値未満であった。60 mg及びそれ以上の投与群においては、個々の被験者の血漿中濃度プロファイルは概ね評価可能であったが(表 2-2, 表 2-3)、各群数例評価不能な症例も存在した。ダレキサバンの脱メチル体は数例でのみ検出可能であったが、その最高値は13.2 ng/mLであった。ダレキサバンの硫酸抱合体は全症例全時点において定量下限未満であった。投与量のおおよそ0.25%が未変化体として尿中に排泄された(表 2-2, 表 2-3)。

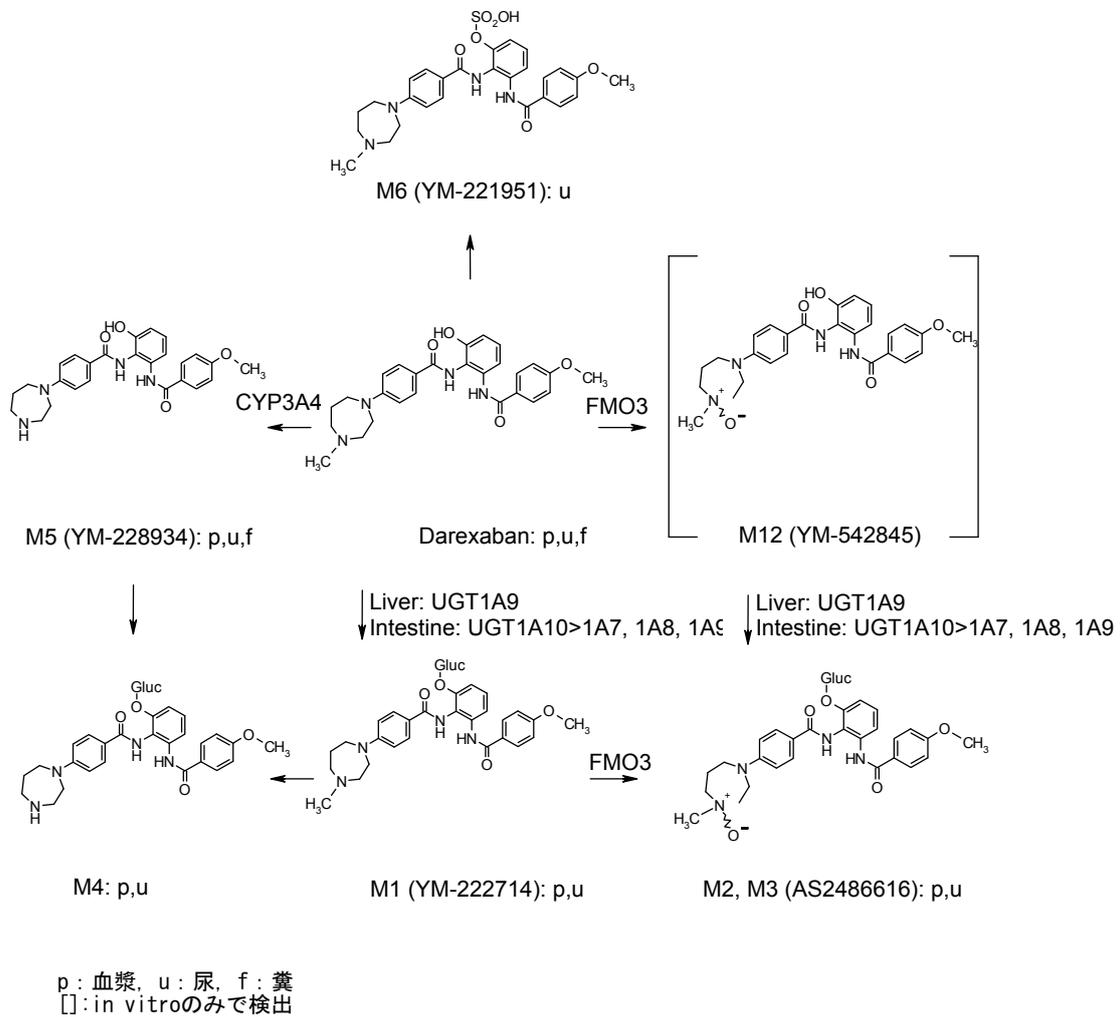


図 2-3 ダレキサバンのヒトにおける推定代謝経路

表 2-2 ダレキサバンを非高齢健康成人男女に単回経口投与した後の未変化体の薬物
動態パラメータ

投与群	民族	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	Ae _{last} (%)	CL _r (L/h)
60 mg	白人	6	2.25±1.81	3.85±7.77	0.5 (0.5-4.0) ^{a)}	0.27±0.12	3.02 ^{c)}
男性	日本人	6	4.90±1.95	11.3±12.7	0.5 (0.5-1.5)	0.26±0.13	5.28±1.44 ^{d)}
120 mg	白人	6	6.22±1.99	29.7±16.6	1.0 (0.5-6.0)	0.21±0.09	3.41±1.01 ^{a)}
男性	日本人	8	7.41±6.67	34.1±33.0	0.5 (0.5-2.5) ^{b)}	0.25±0.11	6.14±3.19
120 mg	白人	6	10.4±3.58	42.0±21.2	1.0 (1.0-2.0)	0.28±0.11	6.43±5.63
女性	日本人	8	9.64±3.56	34.6±19.5	0.5 (0.5-2.0)	0.22±0.07	4.34±1.61 ^{e)}
240 mg	白人	6	17.3±11.4	104±58.7	1.3 (0.5-1.5)	0.21±0.08 ^{a)}	4.06±2.56
男性	日本人	6	13.8±5.07	94.5±33.2	1.0 (0.5-1.5)	0.28±0.05	5.84±1.76

^{a)}N=4, ^{b)}N=7, ^{c)}N=1, ^{d)}N=2, ^{e)}N=5

平均値（標準偏差）。t_{max}のみ中央値（最小値-最大値）。

20 mg 群は全ての被験者において血漿中濃度が定量できなかったためパラメータの算出ができなかった。

表 2-3 ダレキサバンを非高齢健康成人男女に反復経口投与した後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	民族	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	fe _{tau} (%)	CL _r (L/h)
60 mg	白人	6	3.46±1.07	14.0±9.27	1.8 (0.5-6.0)	0.22±0.07	4.39±1.81 ^{a)}
男性	日本人	6	5.08±0.76	32.9±28.2	1.0 (0.3-6.0)	0.20±0.08	3.11±1.53 ^{b)}
120 mg	白人	6	7.95±1.89	67.9±31.9	1.0 (0.5-6.0)	0.21±0.07	3.39±0.73
男性	日本人	6	8.04±1.38	55.1±23.6	1.5 (0.5-6.0)	0.24±0.08	4.86±1.91
120 mg	白人	6	13.8±5.13	78.3±30.6	0.8 (0.5-2.0)	0.22±0.07	3.07±0.91
女性	日本人	6	10.3±2.70	72.5±32.1	1.0 (0.5-2.0)	0.24±0.08	3.59±1.08
240 mg	白人	6	26.5±24.4	203±88.5	0.5 (0.5-2.0)	0.29±0.15	3.51±1.72
男性	日本人	5	23.7±6.76	153±36.8	1.0 (0.5-1.0)	0.24±0.05	3.83±0.94

^{a)}N=3, ^{b)}N=5

平均値（標準偏差）。t_{max}のみ中央値（最小値-最大値）。

20 mg 群は全ての被験者において血漿中濃度が定量できなかったためパラメータの算出ができなかった。

ダレキサバン経口投与後の血漿中ダレキサバン抱合体濃度推移を図2-4～図2-7に、ダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータを表2-4及び表2-5に示す。白人及び日本人において、 C_{max} 及び AUC の平均値は 投与量の増加に依存して増加した。投与量あたりの薬物動態パラメータによる用量比例性の評価の結果、 C_{max} 及び AUC_{inf} は $\beta=0$ の仮説が棄却されず、用量に比例した変化と考えられたが、 AUC_{last} 及び AUC_{tau} は用量比例性が統計的には確認できなかった。しかしながらその逸脱の程度は極めて小さかった。初回投与から5日目（反復投与開始3日目）のグルクロン酸抱合体の C_{trough} は投与開始から9日目（反復投与開始7日目）のそれに近く、ダレキサバンは投与開始から3日程度で定常状態に到達していると考えられた。蓄積係数（Accumulation Index, AI）は全用量群を通じて1.25から1.75の範囲にあった（表2-5）。 t_{max} の中央値は日本人と白人で近く0.8から1.5 hの範囲であった。日本人における $t_{1/2}$ の平均値は白人のそれよりも短い傾向が認められたが（9.17-18.6 h vs. 11.6-20.2 h）、 t_{max} は大差なかった（表2-4及び表2-5）。投与量のおおよそ20%-30%がダレキサバングルクロン酸抱合体の形で尿中に排泄された。腎クリアランス(CL_r)の平均値は2 L/h程度で民族間で大差なかった（表2-6）。ダレキサバンの脱メチル体やダレキサバン硫酸抱合体は尿中から検出されないもしくは検出されても定量下限未満の存在量であった。

民族差の影響については、AUCは白人と日本人で大差なかったものの、白人における C_{max} が日本人に比べ17%-19%低かった。性別の効果については、単回投与後の C_{max} をのぞいて男性/女性の比が1を下回っていた（表2-7）。

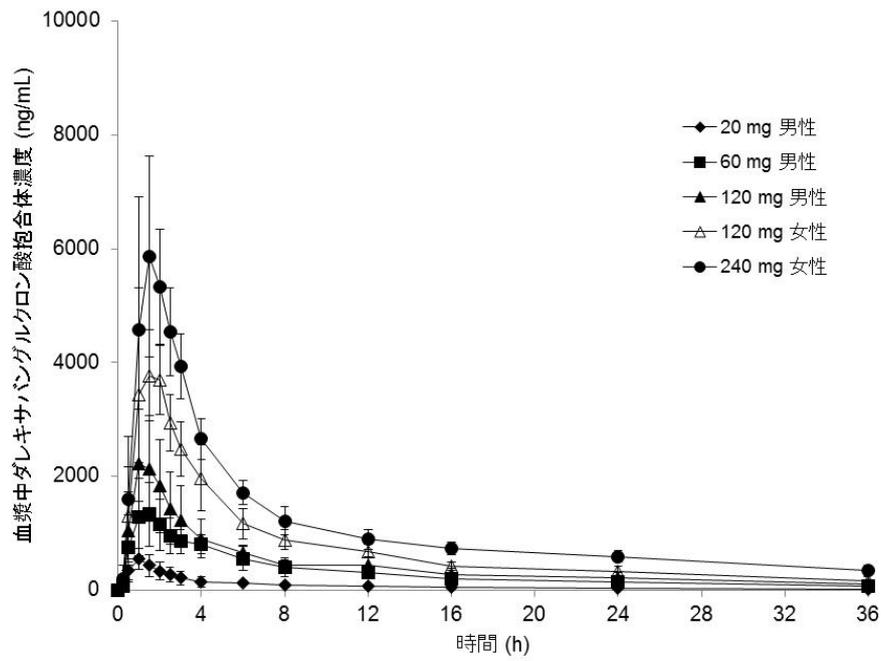


図 2-4 白人健康被験者にダレキサバン 20, 60, 120 及び 240 mg を単回経口投与後の血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度推移 (平均値±標準偏差, ◆:20 mg 男性群, ■ : 60 mg 男性群, ▲ : 120 mg 男性群, △ : 120 mg 女性群, ● : 240 mg 男性群)

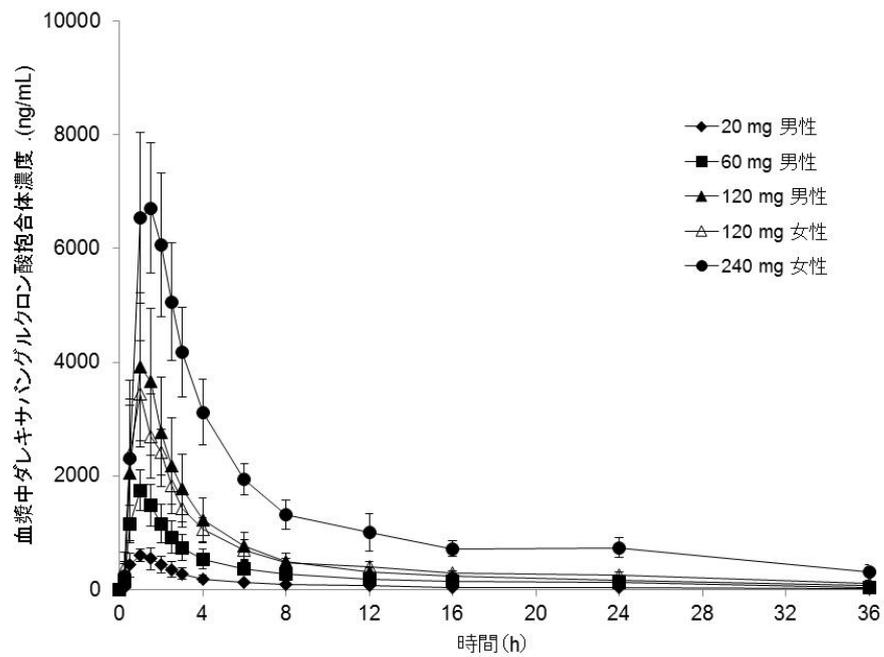


図 2-5 日本人健康被験者にダレキサバン 20, 60, 120 及び 240 mg 単回経口投与後の血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度推移 (平均値±標準偏差, ◆: 20 mg 男性群, ■: 60 mg 男性群, ▲: 120 mg 男性群, △: 120 mg 女性群, ●: 240 mg 男性群)

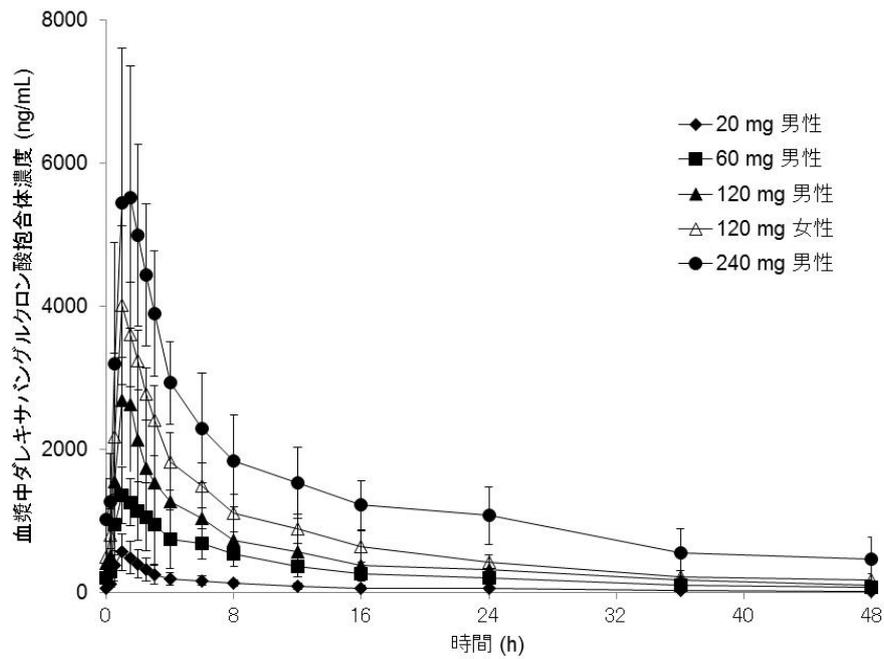


図 2-6 白人健康被験者にダレキサバン 20, 60, 120 及び 240 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した後の血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度推移 (平均値 ± 標準偏差, ◆ : 20 mg 男性群, ■ : 60 mg 男性群, ▲ : 120 mg 男性群, △ : 120 mg 女性群, ● : 240 mg 男性群)

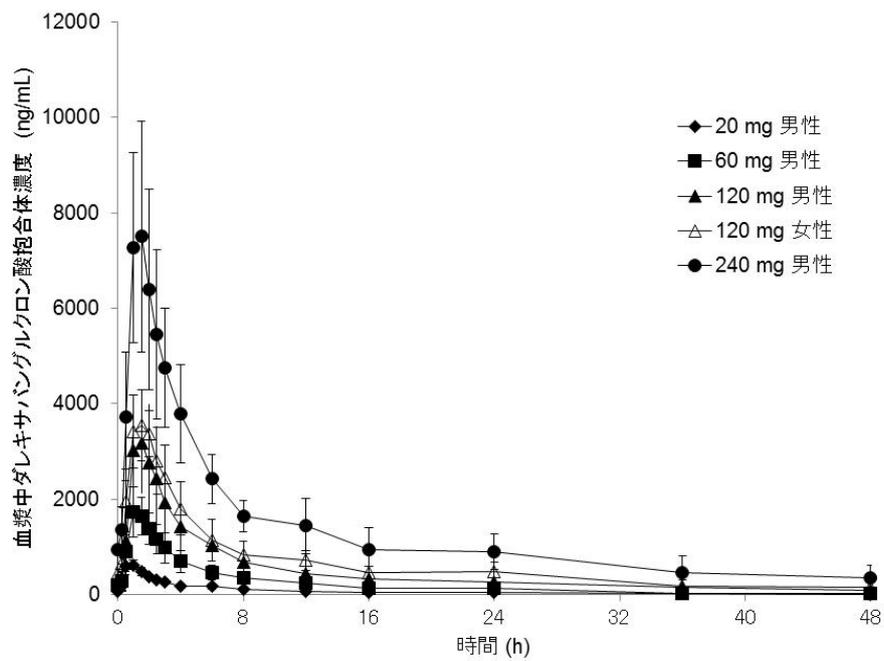


図 2-7 日本人健康被験者にダレキサバン 20, 60, 120 及び 240 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した後の血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度推移 (平均値±標準偏差, ◆ : 20 mg 男性群, ■ : 60 mg 男性群, ▲ : 120 mg 男性群, △ : 120 mg 女性群, ● : 240 mg 男性群)

表 2-4 ダレキサバンを非高齢健康成人男女に単回経口投与した後のグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

用量群	民族	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
20 mg 男性	白人	6	553.6±176.7	2,961.0±1,164.8	3,470.0±1,386.1	1.0 (0.5-1.0)	20.2±9.55	9.44±5.48
	日本人	6	661.2±151.3	3,058.2±546.98	3,495.1±610.84	1.0 (0.5-1.5)	15.0±5.37	7.95±1.57
60 mg 男性	白人	6	1,472±495.4	11,538±2742.2	12,472±2,816.3	1.0 (1.0-4.0)	14.9±2.75	6.90±1.76
	日本人	6	1,745±350.0	9,284.0±1806.4	10,231±2,010.2 ^{a)}	1.0 (0.5-1.0)	12.4±5.09 ^{a)}	8.27±1.61 ^{a)}
120 mg 男性	白人	6	2,266±928.4	16,065±5,249.1	19,141±7,306.6 ^{a)}	1.0 (1.0-1.5)	15.3±7.80 ^{a)}	10.0±4.93 ^{a)}
	日本人	8	3,979±1,282	18,422±3,851.0	18,582±3,767 ^{b)}	1.0 (1.0-2.0)	12.9±2.37 ^{b)}	9.32±2.60 ^{b)}
120 mg 女性	白人	6	4,302±1,195	28,048±4,762.7	30,659±5,745	1.5 (1.0-2.0)	14.2±4.78	5.58±1.29
	日本人	6	3,474±963.7	19,000±2,473.2	21,344±3,314	1.0 (0.5-1.0)	15.9±7.50	7.90±1.29
240 mg 男性	白人	6	6,172±1,501	44,049±6,426.3	52,231±9,837.8	1.5 (1.5-3.0)	20.1±7.05	6.46±1.04
	日本人	6	6,929±1,253	48,551±7,522.1	53,090±9,333.1	1.0 (1.0-1.5)	13.5±5.16	6.38±1.28

^{a)}N=5, ^{b)}N=7

平均値（標準偏差）。t_{max}のみ中央値（最小値-最大値）。

表 2-5 ダレキサバンを非高齢健康成人男女に反復経口投与した後のグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

用量群	民族	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	AI
20 mg	白人	6	567.1±255.8	3,203.9±1297.5	1.0 (0.5-1.0)	14.4±2.21	10.1±5.28	1.46±0.12
男性	日本人	6	660.9±127.9	3,080.0±464.58	0.8 (0.5-1.0)	9.84±5.14 ^{a)}	8.94±1.42	1.25±0.24 ^{a)}
60 mg	白人	6	1,505±433.8	11,473±3,764.7	1.0 (1.0-3.0)	16.1±3.87	7.83±2.58	1.55±0.21
男性	日本人	6	1,804±463.2	9,253.0±2,098.2	1.0 (0.5-2.0)	9.17±5.21	9.30±2.37	1.22±0.25
120 mg	白人	6	2,707±926.1	18,369±7,092.4	1.0 (1.0-1.5)	13.9±3.18	10.2±4.29	1.44±0.17
男性	日本人	6	3,626±756.8	19,204±2,844.8	1.5 (0.5-2.0)	18.6±11.2 ^{a)}	8.78±1.51	1.71±0.62 ^{a)}
120 mg	白人	6	4,107±1,021	27,609±4,007.9	1.0 (1.0-1.5)	11.6±4.73 ^{b)}	6.09±0.91	1.32±0.24 ^{b)}
女性	日本人	6	3,934±468.3	24,227±4,016.5	1.5 (1.0-2.0)	11.5±5.00	6.96±1.09	1.32±0.25
240 mg	白人	6	5,689±1,854	46,803±12,327	1.3 (1.0-3.0)	19.5±7.26	7.51±2.21	1.75±0.41
男性	日本人	5	7,643±2,301	48,808±13,921	1.5 (1.0-1.5)	15.5±8.46 ^{b)}	7.22±2.16	1.54±0.45 ^{b)}

^{a)}N=5, ^{b)}N=4

平均値（標準偏差）。t_{max}のみ中央値（最小値-最大値）。

表 2-6 ダレキサバンを非高齢健康成人男女に単回及び反復経口投与した後のグルクロン酸抱合体の尿中排泄パラメータ

用量群	民族	N	単回		反復	
			Ae _{last} (%)	CL _r (L/h)	fe _{tau} (%)	CL _r (L/h)
20 mg 男性	白人	6	22.6±4.35	2.13±0.37	23.0±7.27	2.02±0.30
	日本人	6	26.3±8.68	2.25±0.51	23.3±10.3	2.01±0.71
60 mg 男性	白人	6	33.4±13.6	2.36±0.64	30.6±11.7	2.21±0.55
	日本人	6	24.3±6.75	2.15±0.37	22.3±6.12	1.98±0.31
120 mg 男性	白人	6	15.7±5.69	1.63±0.55	22.0±6.37	2.08±0.47
	日本人	6	23.8±6.74	2.10±0.34	26.0±6.03	2.23±0.34
120 mg 女性	白人	6	30.3±6.66	1.83±0.47	27.3±4.18	1.65±0.27
	日本人	6	24.3±5.06	2.15±0.58	29.4±7.32	2.02±0.47
240 mg 男性	白人	6	21.7±4.24 ^{a)}	1.70±0.31	28.4±8.64	2.03±0.50
	日本人	5	32.2±4.57	2.19±0.13	28.5±7.97	1.96±0.38

^{a)}N=5

平均値 (標準偏差)

表 2-7 ダレキサバングルクロン酸抱合体の薬物動態の性差及び民族差

単回/反復	パラメータ	性別の影響 (男性/女性) GMR (90%CI)	民族の影響 (日本人/白人) GMR (90%CI)
単回投与	AUC _{inf}	0.73 (0.59-0.88)	1.11 (0.98-1.26)
	AUC _{last}	0.74 (0.60-0.90)	1.05 (0.93-1.19)
	C _{max}	0.77 (0.59-1.01)	0.83 (0.72-0.96)
反復投与	AUC _{tau}	0.71 (0.60-0.84)	1.03 (0.91-1.17)
	C _{max}	0.76 (0.63-0.92)	0.81 (0.70-0.93)

1-3-3 薬力学

ダレキサバン経口投与後、最低用量である 20 mg 群から、凝固作用のマーカである PT-INR 及び aPTT の用量依存的な延長が認められた。PT-INR の最高値の平均は 240 mg 群の白人で 6.03、日本人で 6.65 であった。同様に、aPTT の最高値の平均はそれぞれ 71.5 秒（白人）、75.5 秒（日本人）まで延長し、FXa 活性の最小値の平均は 49.4%（白人）、43.9%（日本人）まで低下した。血漿中グルクロン酸抱合体濃度と薬力学マーカは極めてよく相関していた（図 2-8～図 2-10）。

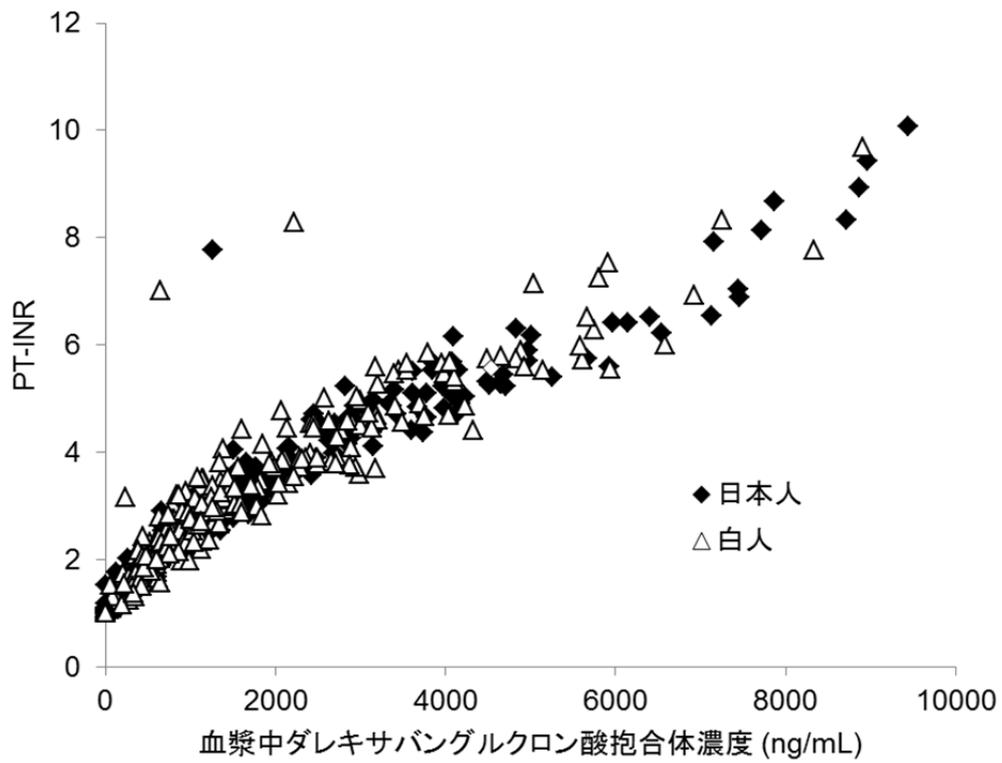


図 2-8 血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度と PT-INR の関係 (◆ : 日本人, △ : 白人)

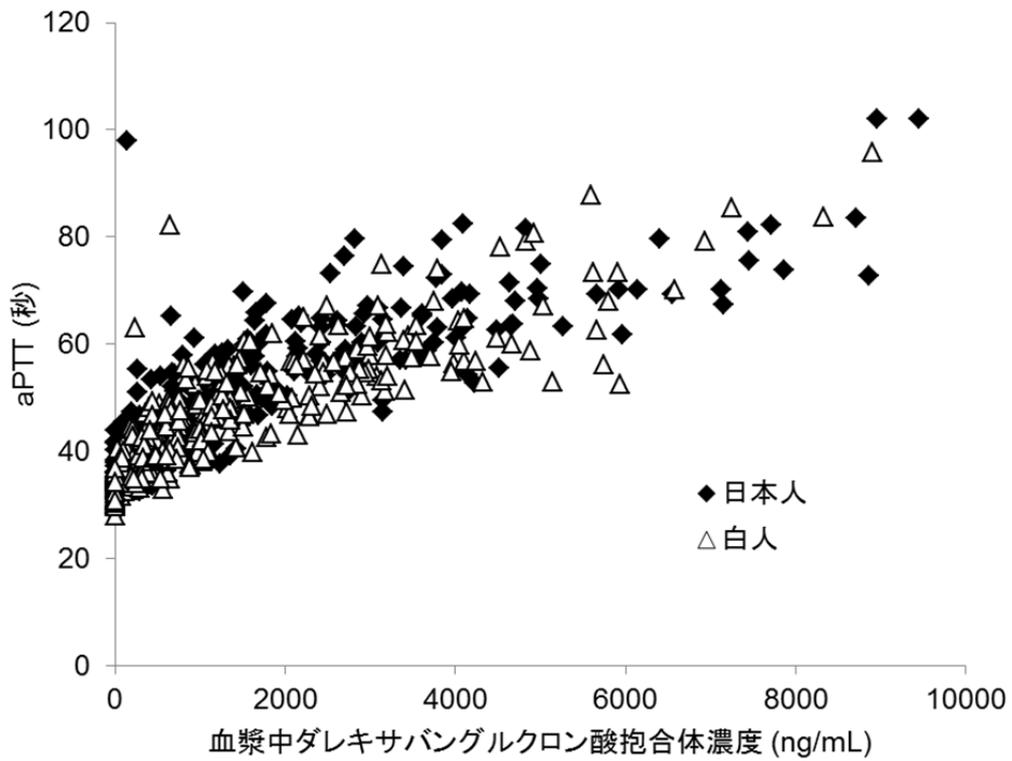


図 2-9 血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度と aPTT の関係 (◆ : 日本人, △ : 白人)

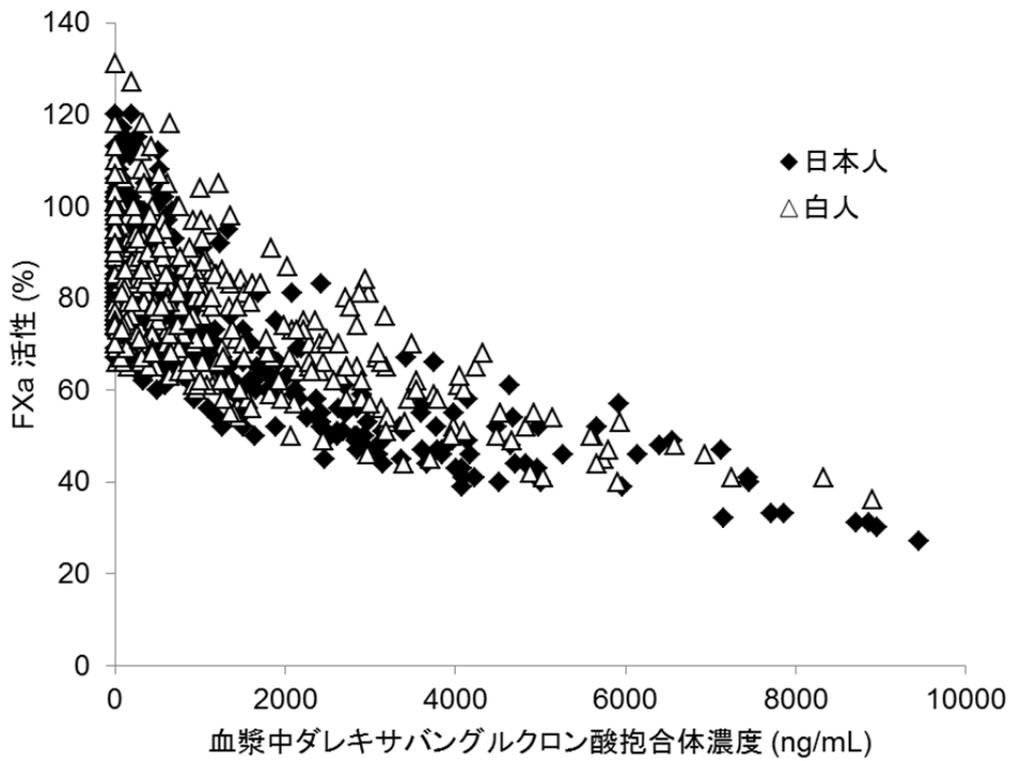


図 2-10 血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度と FXa 活性の関係 (◆ : 日本人, △ : 白人)

1-3-4 安全性

ダレキサバンを男性で 240 mg まで、女性で 120 mg まで 1 日 1 回 7 日間投与したときの忍容性は、良好であった。82 例のうち 38 例で 57 件の有害事象の報告があった。このうち 55 件の有害事象は軽度であり、中等度の有害事象は 2 例のみであった。2 例の白人被験者において中等度の有害事象が観察されたが、一例は背部痛 (20 mg 群)、もう 1 例は 120 mg 群の女性における嘔吐であった。いずれも薬剤投与との因果関係は否定された。白人群、日本人群ともに副作用の発現頻度に用量依存性は認められなかった。ダレキサバン 120 mg 群においては、女性における副作用の発現頻度が白人(67% 女性 vs. 38% 男性)、日本人(67% 女性 vs. 17% 男性)ともに男性に比べ高かった。白人においては、120 mg 群の女性における副作用の発現頻度と 240 mg 群の男性における副作用の発現頻度(67%)はプラセボ群(40%)に比べて高かった。残りのダレキサバン投与群においては、副作用の発現頻度はプラセボ群よりも低かった。日本人群においては、全ての実薬群 (33-67%)において、プラセボ群(20%)に比べ高い副作用の報告があった。観察された出血イベント (歯肉出血、月経過多、不正子宮出血、変色便、注射部位出血、潜血、血尿、鼻出血、血種) はいずれも薬剤との因果関係があると判定されたが、程度はいずれもマイナーなものであった。臨床検査や心電図、バイタルサイン、便潜血そして自他覚所見において特記すべき安全性上の問題は認められなかった。

1-4 考察

これまでに実施された非臨床試験から、ダレキサバンは生体内で速やかにグルクロン酸抱合体に変換され、薬理活性を示すことが示唆されていた[31]。実際、白人を対象として実施した臨床第 I 相試験においても、生体内からダレキサバン未変化体はほとんど検出されず、グルクロン酸抱合体が活性本体として薬理作用を発揮すると考えられた[32]。日本人における検討結果はそれまで得られていなかったものの、本試験の結果から、日本人においても、ダレキサバンが経口投与後速やかにそのほとんどが活性本体であるダレキサバングルクロン酸抱合体に代謝されることが確認された。なお、別途実施された ^{14}C -ダレキサバンを用いたマスバランス試験成績から、ダレキサバングルクロン酸抱合体は、生成後その多くが尿中に排泄されるが、一部はフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)によりさらに酸化的代謝を受け、N-オキシド(AS2486616)となることが分かっている[30, 33]。また、*in vitro* の肝細胞等を用いた試験結果から、ダレキサバンは薬物トランスポーターである P-糖タンパク質 (P-gp) の基質となること、またダレキサバングルクロン酸抱合体は肝臓への取り込みに関与する薬物トランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) の一種である OATP1B3 や胆汁への排泄に関与する多剤耐性タンパク質 2 (MRP2) の基質ともなることが明らかとなっている[34] (図 2-11)。

日本人及び白人ともにダレキサバングルクロン酸抱合体の C_{\max} 及び AUC は用量依存的に上昇し、AUC は大差なかったものの、 C_{\max} は 17-19% 日本人に比べ白人で低かった。しかしながら認められた C_{\max} の違いはわずかであったこと、他の FXa 阻害薬であるアピキサバンにおいては C_{\max} に比べ AUC の方が精度よく手術後の血栓症の発症リスク軽減を予測したとの報告があること[35]、さらに、ダレキサバンの臨床試験においても一日の投与量が同じであれば、1日1回投与と2回投与で深部静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) イベントの発現や出血イベントの発現に大差は認められていないことを考慮すると[36, 37]、 C_{\max} 高値が直ちに日本人における出血リスクの急激な上昇に繋がるとは思われなかった。

ダレキサバングルクロン酸抱合体は主に腎から排泄されるために[30]、日本人と白人で AUC が近いことは、本試験において、両群のクレアチニンクリアランスが近かったことである程度は説明できると考えられた。この考察はクレアチニンクリア

ランスには男女差がみられ、女性でクレアチニンクリアランスが低く、曝露量が高かったことと矛盾しない。

C_{max} が白人において低値を示した（日本人において高値を示した）原因としては、ダレキサバングルクロン酸抱合体は極性が高く、組織移行性が低いと推定されることから、薬物の生体内への分布過程における白人と日本人間の体格の違いによる一時的な血漿中濃度の差と考えられた。また、別の可能性として代謝酵素の民族間差も考えられたが、ウリジンニリン酸（UDP）-グルクロン酸転移酵素（UGT）の中でもダレキサバンの小腸及び肝臓における代謝に寄与する UGT1A10 及び UGT1A9 については[38]、別途報告のある UGT1A1 や UGT2B7 とは異なり、これらのサブタイプの遺伝多型に関する報告はほとんどなく、可能性は低いと考えられた[39]。

ダレキサバンの単回及び反復投与後、PT-INR、aPTT 及び FXa 活性は用量依存的に上昇もしくは低下した。薬力学パラメータは血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度推移とほぼ並行に推移した。上述のように、ダレキサバン投与後の活性本体であるダレキサバングルクロン酸抱合体の AUC とその血漿中濃度-薬力学パラメータの関係には顕著な民族差は認められず、これは白人と日本人で同一用量の試験を実施することが可能であると考えられた。一方、本剤投与後の PT-INR の値は、他の FXa 阻害薬であるリバーロキサバンの臨床試験の値と比べると高い値で推移しており[40]、ダレキサバンは PT-INR に対して鋭敏であることが示された。また、*in vitro* においても、リバーロキサバン、アピキサバンと同程度の FXa 阻害を引き起こす薬物濃度において、ダレキサバン、ダレキサバングルクロン酸抱合体ともに凝固時間(PT)を大幅に延長していることと矛盾していなかった[41, 42]。

日本人及び白人におけるダレキサバンの 240 mg までの（女性では 120 mg までの）単回及び 7 日間反復投与の忍容性は良好であった。日本人、白人ともに他の健康成人を対象とした試験と比較し、本試験において安全性上特筆すべき懸念点は見当たらなかった。

ダレキサバンは UGT により代謝を受け、チトクローム P450 (CYP) の寄与は極めて小さい。現在使用されている抗凝固薬には CYP との薬物相互作用が問題となっている薬剤も少なくないことから、ダレキサバンのユニークな代謝プロファイルは臨床的意義が高いと考えられた。また、主としてグルクロン酸抱合により消失する薬

剤の体内動態については未知の部分が多く、本治験で得られたダレキサバンの臨床薬物動態情報は将来的に CYP 以外で代謝される薬剤の開発に貢献し得るものと考えられた。

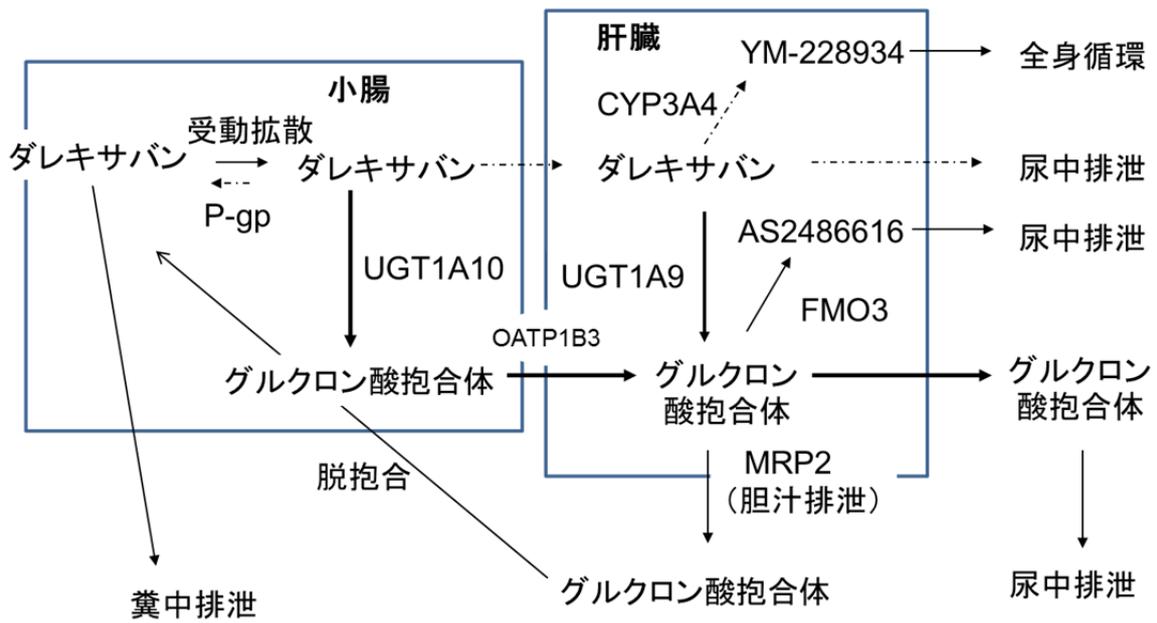


図 2-11 生体内におけるダレキサバンの代謝，排泄経路

第2節 ダレキサバンにおける薬物相互作用のリスクの評価

2-1 ダレキサバンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響

2-1-1 背景

ワルファリンは最も良く知られた抗凝固薬であるが、その治療域は狭く、薬物相互作用の報告も多い[43]。近年、異なる作用機序を有する抗トロンビン薬や FXa 阻害薬のような安全域の広い新規抗凝固薬が登場したものの、CYP3A4 や P-糖タンパク質 (P-gp) に関連した薬物相互作用のリスクが言われており、薬物相互作用のリスクを払拭するには至っていない[44]。

一方、新規 FXa 阻害薬であるダレキサバンは、経口投与後、生体内で速やかにそのほとんどがグルクロン酸抱合体に代謝され、ダレキサバン自体の存在量はグルクロン酸抱合体の1%未満である[32]。さらに、ダレキサバンは P-gp の基質となるものの、活性本体であるダレキサバングルクロン酸抱合体は P-gp の基質とはならない[34]。したがって、リバーロキサバン等、既存の FXa 阻害剤とは異なり、薬物相互作用のリスクが低い抗凝固薬となる可能性がある。そこで本節では、非常に強い CYP3A4 及び P-gp の阻害剤であるケトコナゾールとダレキサバンとの薬物相互作用試験を実施し、ケトコナゾールがダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の薬物動態に及ぼす影響を検討することで、ダレキサバンの有する薬物相互作用のリスクについての検討を行った。

2-1-2 方法

健康被験者を対象としてケトコナゾール 400 mg とダレキサバン 60 mg を併用投与した時の薬物相互作用の評価を目的として、非盲検、無作為化、2群2時期クロスオーバー試験を実施した。被験者は投与前日にダレキサバン単独投与先行群、ダレキサバン及びケトコナゾール併用投与先行群のいずれかに割り付けられた。ダレキサバン単独投与時はダレキサバン 60 mg を投与初日 (Day 1) に単回投与し、ケトコナゾール併用投与時はケトコナゾール 400 mg を1日1回9日間 (Day 1- Day 9) 投与し、投与開始4日目 (Day 4) にダレキサバン 60 mg を単回投与した。各期の間に1週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。第2期又は中止後の退院の7~14日後

に後観察を行った (図 2-12)。

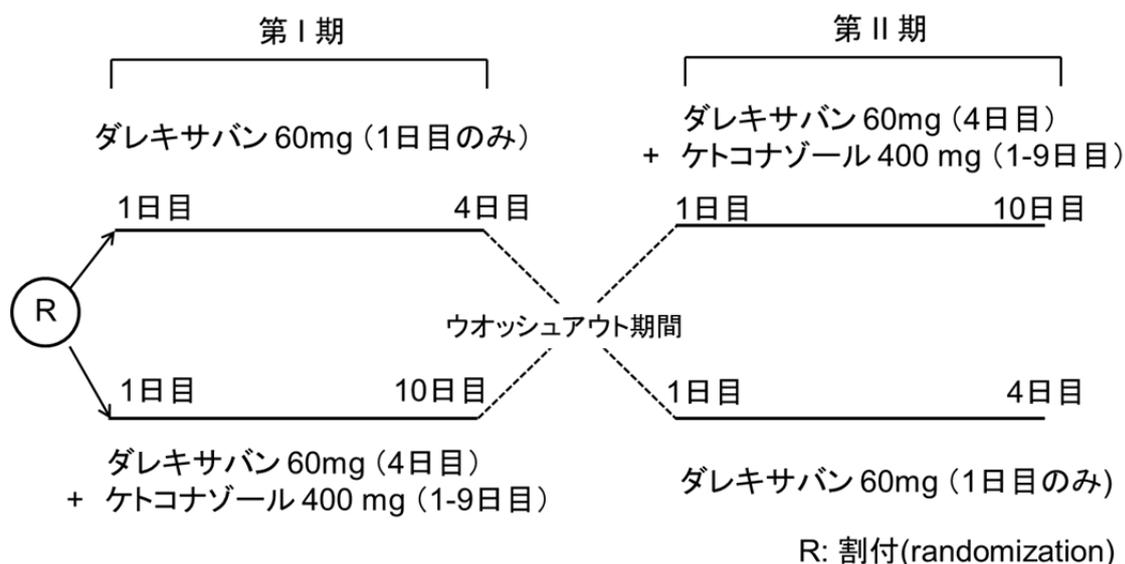


図 2-12 ダレキサバンとケトコナゾールの薬物相互作用試験デザイン

ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中濃度測定用採血は、投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120 及び 144 時間に行った。血漿中ケトコナゾール濃度測定用の採血は、投与開始 4 日目の投与前、投与 1, 2, 4, 8, 12 時間後及び投与期間中 (投与初日から 9 日間) の各投与前に行った。尿中ダレキサバン、ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度の測定用の蓄尿は、投与 0~6 時間後、6~12 時間後、12~24 時間後、24~36 時間後、36~48 時間後、48~60 時間後、60~72 時間後、72~96 時間後、96~120 時間後及び 120~144 時間後の期間で行った。ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中及び尿中濃度の測定は既存の LC-MS/MS 法にて実施し、ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中濃度の定量下限値はそれぞれ 2 ng/mL 及び 10 ng/mL、尿中濃度の定量下限値は 5 ng/mL 及び 100 ng/mL であった[30]。ケトコナゾールの血漿中濃度の測定は LC-MS/MS 法により行い、血漿中濃度の定量下限値は 10 ng/mL であった。

個々の被験者の血漿中ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体濃度測

定値を用い、薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{last})、無限時間まで外挿した AUC (AUC_{inf}) (ダレキサバングルクロン酸抱合体のみ)、消失半減期 ($t_{1/2}$) (ダレキサバングルクロン酸抱合体のみ)、経口クリアランス (CL/F) (ダレキサバングルクロン酸抱合体のみ) 及びトラフ濃度 (C_{trough}) を算出した。薬物動態パラメータの算出は WinNonlin Professional 5.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA)を用いたノンコンパートメントモデル解析により行った。

ダレキサバンは、そのほとんどが投与後速やかにダレキサバングルクロン酸抱合体に代謝されるため、ダレキサバンの薬物動態の評価はダレキサバンではなく活性本体であるグルクロン酸抱合体を対象として行った。主要な解析として、ダレキサバングルクロン酸抱合体の AUC_{inf} 及び C_{max} について、投与群、期、薬剤を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルによる解析を実施した。薬物相互作用の有無の判定は、ダレキサバン単独投与時に対するダレキサバン+ケトコナゾール併用時のダレキサバングルクロン酸抱合体の AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR の 90% CI がともに 0.8~1.25 の範囲内にある場合、薬物相互作用はないと判断することとした。副次的に未変化体及び AS2486616 についても同様の解析を行った。安全性の評価としては、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を評価した。

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、Good Clinical Practice (GCP)、日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) ガイドライン及び適応される法律及び規制に従って実施された。試験実施計画書、症例報告書及び患者への説明文書及び同意書は治験実施施設の治験審査委員会にて審議され、承認を受けた (2010 年 1 月 11 日)。なお、本治験情報は臨床試験登録システム clinical trial gov に登録、公開されている (NCT01405989)。

2-1-3 結果

2-1-3-1 被験者背景

非高齢健康成人男性 26 例が治験に組み込まれた。1 例が有害事象 (嘔吐) のため第 2 期 (ダレキサバン+ケトコナゾール併用) の途中で投与を中止し、25 例が投与を完了した。この他、両時期ともにダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合

体の血漿中濃度が全く検出されない症例が 1 例存在したため、当該症例は薬物動態解析から除外した。

被験者の年齢の平均±標準偏差は32.0±8.0 歳、体重は78.7±11.3 kg、身長は180.7±7.0 cm、BMI は24.1±3.1 であった。

2-1-3-2 薬物動態

ダレキサバン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中濃度の時間推移を図 2-13 に示す。ダレキサバングルクロン酸抱合体の C_{max} は、ダレキサバン単独投与時、ケトコナゾール併用投与時で、それぞれ 1,208±443.9 ng/mL 及び 1,459±571.1 ng/mL、 AUC_{last} はそれぞれ 10,942±4,884.5 ng·h/mL 及び 12,494±5,126.3 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_{last} ともにケトコナゾール併用投与時にわずかに高値を示した (表 2-8)。

一方、ダレキサバン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のダレキサバンの C_{max} はそれぞれ 2.70±2.46 ng/mL 及び 11.8 ±7.50 ng/mL、 AUC_{last} はそれぞれ 2.60±3.22 ng·h/mL 及び 46.62±37.11 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_{last} ともにケトコナゾール併用投与時に高値を示した。 t_{max} の中央値は本剤単独で 1.0 時間、本剤+ケトコナゾール併用で 1.5 時間であった (表 2-8)。

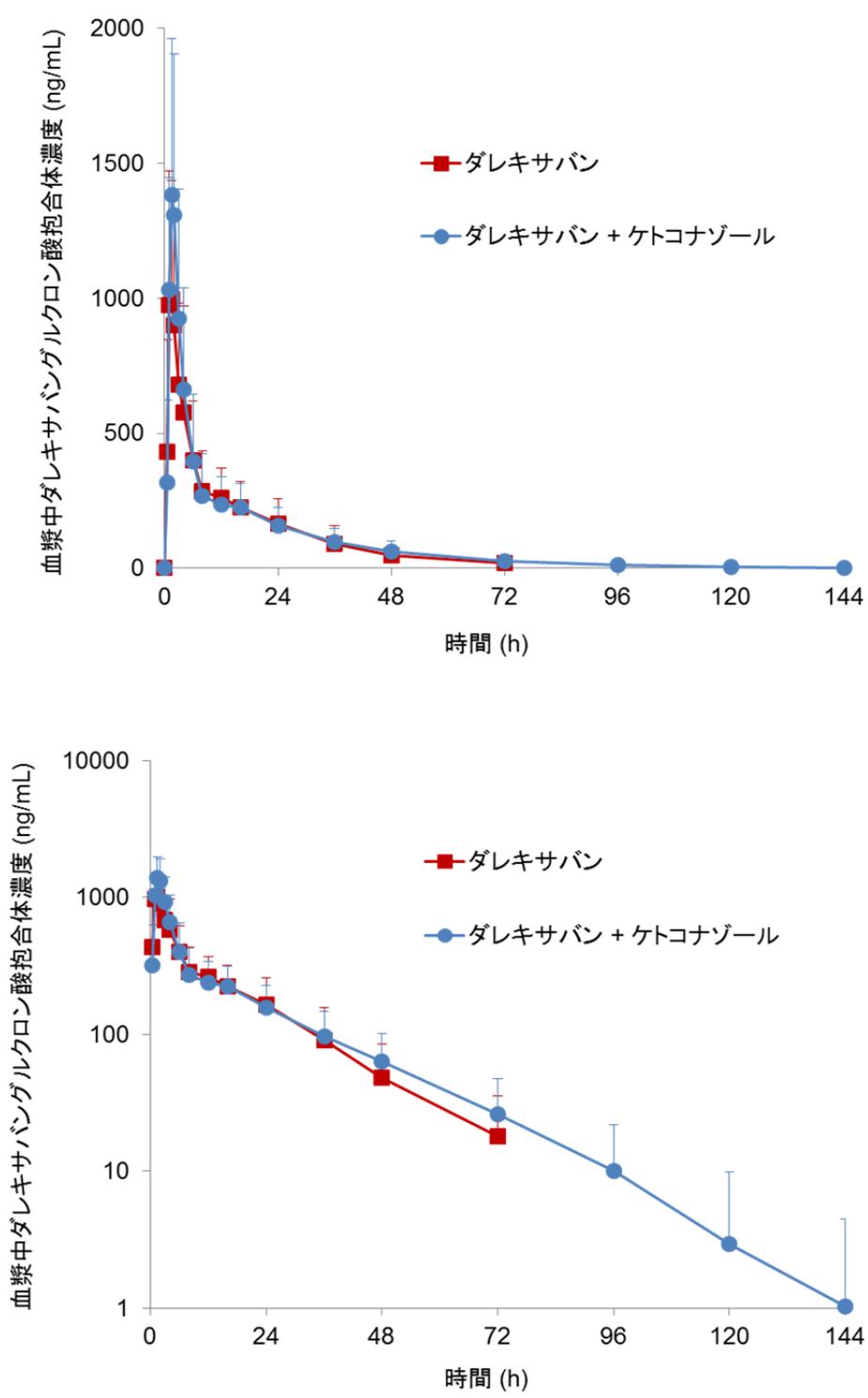


図 2-13 ダレキサバン投与後の血漿中ダレキサバン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移通常表示 (上), 片対数表示 (下)) (平均値±標準偏差, ■ : ダレキサバン単独投与時, ● : ダレキサバン+ケトコナゾール併用投与時)

表 2-8 ダレキサバン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のダレキサバングルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	ダレキサバン グルクロン酸抱合体		ダレキサバン	
	ダレキサバン 単独投与時 (N=25)	ケトコナゾー ル 400 mg 併用投与時 (N=24)	ダレキサバン 単独投与時 (N=25)	ケトコナゾー ル 400 mg 併用投与時 (N=24)
C_{max} [ng/mL]	1,208±443.9	1,459±571.1	2.70±2.46	11.8±7.50
t_{max} [h]	1.0 (0.5-4.0)	1.5 (1.0-8.0)	1.0 (0.5-4.0) ^{a)}	1.5 (0.5-1.5) ^{b)}
AUC_{last} [ng·h/mL]	10,942±4,884.5	12,494±5,126.3	2.60±3.22	46.62±37.11
AUC_{inf} [ng·h/mL]	11,600±5,054.4	12,903±5,165.4	NA	NA
$t_{1/2}$ [h]	14.6±6.40	17.3±5.84	NA	NA
CL/F [L/h]	8.77±4.60	8.72±8.40	NA	NA

^{a)}N=18, ^{b)}N=23

平均値±標準偏差 (t_{max} のみ中央値 (最小値-最大値))

NA: Not Available (パラメータ算出不能。パラメータ算出に十分な血漿中濃度データが得られなかったことによる)。

本剤 60 mg 単回投与時のダレキサバングルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR (本剤+ケトコナゾール併用/本剤単独) は 1.18 (90% CI : 1.03-1.35) 及び 1.11 (90% CI : 1.00-1.23) であり、 C_{max} の GMR の 90%CI 上限はわずかに 1.25 を上回ったが、 AUC_{inf} の GMR の 90% CI は 0.8~1.25 の範囲内にあった (表 2-9)。ダレキサバンの C_{max} 及び AUC_{last} は、本剤単独に比べ本剤+ケトコナゾール併用でそれぞれ 3.66 倍及び 18.9 倍に増加した (表 2-9)。しかしながらダレキサバンの C_{max} の平均値 (分子量補正後) は、グルクロン酸抱合体の 1/327 (ダレキサバン単独投与時) ~1/90 (ケトコナゾールとの併用時) であり、同じく AUC の平均値 (分子量補正後) は、グルクロン酸抱合体の 1/196 (ケトコナゾールの併用時) ~1/3,072 (ダレキサバン単独投与時) であり、未変化体の C_{max} 及び AUC はグルクロン酸抱合体のそれに比べて極めて小さかった。なお、本剤単独投与時の採血時点の多くで血漿中未変化体濃度が定量限界未満となったことから AUC_{last} については外挿部分を多く含んでいたことから、その解釈には注意も必要と思われる。

副次的な評価の一つとして、AS2486616 (ダレキサバングルクロン酸抱合体の N-オキシド) の薬物動態への影響も評価した。AS2486616 の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR (ダレキサバン+ケトコナゾール併用投与/ダレキサバン単独投与) は 1.13 (90%CI : 1.02-1.26) 及び 1.09 (90% CI : 1.00-1.19) であり、 C_{max} の GMR の 90% CI 上限はわずかに 1.25 を上回ったが、 AUC_{inf} の GMR の 90%CI は 0.8~1.25 の範囲内にあった (表 2-9)。

なお、ケトコナゾールの薬物動態プロファイルの評価は投与開始 4 日目 (Day 4) に実施され C_{max} の平均値は、9,842 ng/mL, AUC_{tau} は 85,707 ng.h/mL, t_{max} の中央値は 2 時間であり、文献報告と大差なく、想定通りの曝露が確認された[45]。 C_{trough} は投与開始 4~9 日目で 391.5-509.7 ng/mL の範囲内だった。

表 2-9 ダレキサバングルクロン酸抱合体，ダレキサバン及び AS2486616 の薬物動態に及ぼすケトコナゾール 400 mg の影響

	薬物動態 パラメータ	ダレキサバン+ケトコナゾール併用投与時/ ダレキサバン単独投与時		
		GMR	90% CI 下限	90% CI 上限
ダレキサバン グルクロン酸抱合体	C _{max} [ng/mL]	1.18	1.03	1.35
	AUC _{inf} [ng·h/mL]	1.11	1.00	1.23
ダレキサバン	C _{max} [ng/mL]	3.66	3.05	4.39
	AUC _{last} [ng·h/mL]	18.9	13.7	26.2
AS2486616	C _{max} [ng/mL]	1.13	1.02	1.26
	AUC _{last} [ng·h/mL]	1.09	1.00	1.19

2-1-3-3 安全性

有害事象は試験全体で 26 例中 5 例 (19.2%) に 13 件発現した。ダレキサバン投与と関連性ありと判断された副作用は 1 例 (3.8%) に発現し、治験薬投与と関連性ありと判断された副作用は 4 例 (15.4%) に発現した。試験全体で発現率が 5%以上の有害事象は頭痛 (4 例, 15.4%) 及び嘔吐 (2 例, 7.7%) であり、その他の有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。ケトコナゾール単独に比べ、ダレキサバン+ケトコナゾール併用で有害事象発現例数が増加する傾向はなかった。中等度の有害事象は 3 例 (11.5%) に発現し、ダレキサバン単独での頭痛 1 例 (治験薬投与と関連あり)、ケトコナゾール単独での悪心及び嘔吐各 1 例 (同一被験者に発現、いずれも治験薬投与と関連あり)、ダレキサバン+ケトコナゾール併用での頭痛 1 例 (いずれの薬剤とも関連性は否定された) であった。これら以外の有害事象は全て軽度であった。臨床検査、バイタルサイン、心電図に異常は認められなかった。

2-1-4 考察

ケトコナゾールは CYP3A4 及び P-gp の阻害剤として広く知られた抗真菌薬であり, FDA の薬物相互作用のガイダンスにも代表的な CYP3A 及び P-gp 阻害剤として記載されている[46]。本試験の結果, ケトコナゾールとの併用によりダレキサバングルクロン酸抱合体の AUC_{inf} は単独投与時の 1.11 倍 (90% CI: 1.00-1.23), C_{max} は 1.18 倍 (90% CI: 1.03-1.35) とわずかであった (図 2-13, 表 2-9)。しかしながら, いずれもその増加はわずかであり, 臨床的な意義はほとんどないと考えられた。一方, ダレキサバン未変化体の C_{max} の平均値は 4.4 倍に, AUC_{last} の平均値は 17.9 倍に上昇していた。しかしながら, 未変化体の C_{max} の平均値 (分子量補正後) は, グルクロン酸抱合体の 1/327 (ダレキサバン単独投与時) ~1/90 (ダレキサバン単独投与時), AUC の平均値 (分子量補正後) は, 1/196 (ケトコナゾールの併用時) ~1/3,072 (ダレキサバン単独投与時) と, いずれもグルクロン酸抱合体のそれに比べて極めて小さく, 薬理作用への影響はほとんどないと考えられた。

ダレキサバンは, 生体内においてそのほとんどが投与後速やかに活性本体であるグルクロン酸抱合体へ変換される。この代謝過程には小腸では主に UGT1A10 が, 肝臓では主に UGT1A9 が関与していると考えられている[38]。一方, ケトコナゾールにはダレキサバンの代謝に関与する代謝酵素の一つである UGT1A9 への阻害作用を有するとの報告もある[47]。しかしながら本試験においては, ケトコナゾールとの併用により, ダレキサバングルクロン酸抱合体の曝露量の低下は認められなかった。したがって, ケトコナゾールは臨床で許容されている用量範囲では, UGT1A9 阻害活性を示す十分な濃度までは到達しない, もしくは UGT1A9 が阻害されたとしても, 他の UGT サブタイプを介した代謝経路によって代謝が進み, 全体としてはグルクロン酸抱合体の生成量は影響を受けないものと考えられた。

ダレキサバン未変化体はごく微量が CYP3A4 により脱メチル体である YM-228934 に代謝されるが[30], その寄与はごくわずかであり, 本試験で観察されたダレキサバンの濃度上昇を全て説明し得るものではないと考えられる。一方, ダレキサバンは P-gp の基質となることから[34], ダレキサバン未変化体の濃度上昇の主なメカニズムとして, P-gp を介したダレキサバンの消化管への排出がケトコナゾールによって阻害され, その吸収量が増大したことが考えられた。

近年本邦で承認された FXa 阻害薬であるリバーロキサバン(イグザレルト錠)は、CYP3A4 及び P-gp に強い阻害作用を有するケトコナゾールとの併用により C_{max} は 1.7 倍、AUC は 2.6 倍の上昇が認められたことから、ケトコナゾールのようなアゾール系の抗菌剤(フルコナゾールを除く。イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等)との併用は、禁忌とされている[48]。また、トロンビン阻害薬のダビガトランについても、アミオダロンやケトコナゾール、キニジンといった種々の P-gp 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用試験においてその血漿中濃度が上昇することが報告されており、「P 糖蛋白阻害剤(経口剤)(イトラコナゾール(経口剤))」との併用は禁忌とされている[49]。さらに、FXa 阻害薬であるアピキサバン(エリキューズ錠)においても、ケトコナゾールとの併用により C_{max} は 1.6 倍、AUC は 2 倍の上昇が認められ、アゾール系の抗菌剤(フルコナゾールを除く。イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等)について併用注意薬として明記されている[50]。また、同じく FXa 阻害薬であるエドキサバン(イクシアナ錠)についても、ケトコナゾール、キニジン、ベラパミル、アミオダロン、エリスロマイシンとの併用により C_{max} 及び AUC に 1.5~2 倍の上昇が認められたことから、「P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤」との併用について注意喚起されている[51]。一方で、本試験結果から、ダレキサバンは、ケトコナゾールのような強い CYP3A 及び P-gp への阻害作用を有する薬剤と併用した場合においても、活性本体であるダレキサバングルクロン酸抱合体の曝露量が影響されず、他の FXa 阻害薬やトロンビン阻害薬と比較すると薬物相互作用のリスクが低い薬剤であると考えられた。さらに、ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体は CYP3A4 及び P-gp の典型的な誘導剤であるリファンピシンによる誘導の影響も無く[52]、後述するように P-gp の典型的な基質であるジゴキシンの薬物動態にも影響しない[53]。近年、抗凝固療法を受けている心房細動患者の約半数が P-gp の基質となる薬剤、もしくは P-gp の作用に影響を与える薬剤を併用しているとの報告もあることから[54]、抗凝固薬の開発において、P-gp に関連した薬物相互作用のリスクは無視できない事項となっている。本試験で得られた通り、ダレキサバンの薬物動態的な特徴は、患者に新たな薬物治療の選択肢を提供することに繋がると考えられた。

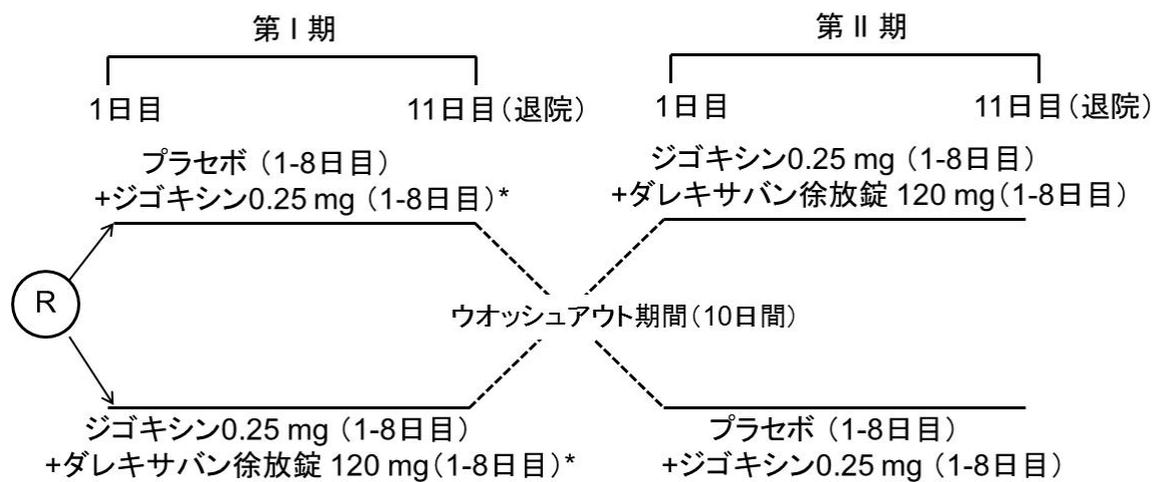
2-2 ジゴキシンの薬物動態に及ぼすダレキサバンの影響

2-2-1 背景

代表的な強心配糖体であるジゴキシンは、心房細動を含む様々な心疾患を対象に広く医療現場において使用されているが、その治療域は狭く、治療に際してはTDMが必要とされている[55-57]。P-gpは、小腸、肝臓、腎臓、脳に広く分布し、薬物の組織からの排泄に関与するトランスポーターであるが、ジゴキシンはP-gpの基質であり、その吸収や胆汁排泄にはP-gpが大きく関与している。したがって、生体内でP-gpによるジゴキシン輸送の阻害がされると、深刻な薬物相互作用が生じる可能性がある[58]。一方、ダレキサバンは、心房細動患者における脳梗塞予防を適応として開発が進められていたことから、ジゴキシンとの併用が想定された。そこで、臨床におけるダレキサバンとP-gpの基質薬剤との薬物相互作用のリスクを評価するため、ダレキサバン徐放剤を投与した時のジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響について検討を行った。

2-2-2 方法

健康被験者を対象としてダレキサバン徐放錠 120 mg の反復投与が、定常状態におけるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的として、無作為化、二重盲検、2群2時期クロスオーバー試験を実施した。2時期のうち、1期に徐放錠 120 mg、他の1期にプラセボを1日1回8日間投与した。両期ともにジゴキシン 0.25 mg を投与開始初日 (Day 1) に1日2回 (初回投与の12時間後に2回目を投与)、各期の投与開始2~8日 (Day 2~8) に1日1回投与した。各期の間は10日間のウォッシュアウト期間を設けた。薬剤の投与は、空腹下で行った。ジゴキシンの薬物動態の評価日 (各期の投与開始8日目, Day 8) は、投与後4時間まで、被験者は一切の食物や飲料を摂取しなかった (図 2-14)。



R: 割付(randomization), *1日目は0.25mgを1日2回

図 2-14 ダレキサバンとジゴキシンの薬物相互作用試験の試験デザイン

血清中ジゴキシシン濃度については、投与開始 6 日目(Day 6)及び 7 日目(Day 7)の治験薬投与前、投与開始 8 日目(Day 8)の治験薬投与前、投与 0.5, 2, 5, 4, 6, 8, 12, 16 及び 24 時間後に採血を行い、測定を実施した。尿中ジゴキシシン濃度については、投与開始 8 日目(Day 8)の治験薬投与開始から投与後 8 時間、8 時間から 16 時間、16 時間から 24 時間までの 3 期間に分けて蓄尿し、測定を行った。血漿中ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体濃度については、投与開始 6 日目(Day 6)及び 7 日目(Day 7)の治験薬投与前、投与開始 8 日目(Day 8)の治験薬投与前、投与 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16 及び 24 時間後に採血を行い、測定を実施した。血清及び尿中ジゴキシシン濃度の測定は DPC 社(Diagnostic Products Corporation, USA)製の Coat-a-Count Digoxin kit を使用し、血清中及び尿中ジゴキシシン濃度の定量下限値はそれぞれ 0.20 ng/mL 及び 5 ng/mL であった。ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中濃度の測定は LC-MS/MS 法により行った。ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の血漿中濃度の定量下限値はそれぞれ 2 及び 10 ng/mL であった。

ダレキサバン投与後の薬力学的効果の評価として、PT-INR 及び aPTT の測定を行った。薬力学マーカー測定用のサンプルは投与前日、投与直前、Day 4 及び Day 8 の投

与 5, 24, 48 時間後及び事後検査時に採取した。

個々の被験者のジゴキシンの血清中濃度測定値を用いて、最高血清中濃度 (C_{max})、最高血清中濃度到達時間 (t_{max})、最終投与後 24 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{24h}) を算出した。ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体については、最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、最終投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{24h}) を被験者ごとにそれぞれ算出した。ジゴキシンの尿中濃度からは投与後 24 時間までの累積尿中排泄量 (Ae_{24h})、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率 (fe_{24h})、腎クリアランス (CL_r) をそれぞれ算出した。薬物動態パラメータの算出は WinNonlin Professional 4.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA)を用いたノンコンパートメントモデル解析により行った。

主要な解析として、ジゴキシンの AUC_{24h} 及び C_{max} について、投与製剤 (ダレキサバン徐放錠、プラセボの別)、性別及び群 (投与順) を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、ダレキサバン徐放錠併用投与時とプラセボ併用投与時の GMR (ダレキサバン徐放錠/プラセボ) 及び 90%CI を算出した。90% CI が 0.8~1.25 に含まれている場合に薬物相互作用は無いと結論付けることとした。安全性の評価としては、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を評価した。

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、Good Clinical Practice (GCP)、日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) ガイドライン及び適応される法律及び規制に従って実施された。試験実施計画書、症例報告書及び患者への説明文書及び同意書は治験実施施設の治験審査委員会にて審議され、承認を受けた (2006 年 1 月 30 日)。なお、本治験情報は臨床試験登録システム clinical trial gov に登録、公開されている (NCT01514812)。

2-2-3 結果

2-2-3-1 被験者背景

24 例の被験者に治験薬が投与され、男性被験者 1 例が途中で試験を中止した。

被験者の年齢の平均±標準偏差は男性が 32.8±8.5 歳、女性が 32.0±10.9 歳、体重は男性が 76.1±11.1 kg、女性が 66.3±8.2 kg、身長は男性が 179.3±6.3 cm、女性が 166.8±5.9

cm, BMIは男性が 23.6 ± 3.0 , 女性が 23.8 ± 2.3 であった。

2-2-3-2 薬物動態

プラセボ又はダレキサバン徐放錠併用投与時（最終投与後）の血清中ジゴキシンの濃度推移を図 2-15 に示す。ジゴキシンの C_{max} の平均値±標準偏差はそれぞれ 1.66 ± 0.39 ng/mL 及び 1.67 ± 0.30 ng/mL, AUC_{24h} はそれぞれ 14.5 ± 3.54 ng·h/mL 及び 15.9 ± 3.23 ng·h/mL であり, C_{max} 及び AUC_{24h} ともにジゴキシンの併用投与時及びダレキサバン徐放錠併用投与時で同程度の値を示した（表 2-10）。プラセボ併用投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシンの AUC_{24h} 及び C_{max} の GMR (90%CI) はそれぞれ 1.03 (0.94~1.12) 及び 1.11 (1.05~1.17) であり, いずれも 0.80~1.25 の範囲内であったことから, ダレキサバン徐放錠の併用投与は定常状態のジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないと結論した（表 2-11）。また, 投与開始 6 日目と 8 日目でトラフにおける血清中ジゴキシンの濃度の変化はほとんど認められず, 8 日後には定常状態に到達していると思われた。

なお, ジゴキシンの fe_{24h} の平均値±標準偏差はプラセボ併用投与時は $45.1\pm 16.0\%$, ダレキサバン徐放錠併用投与時は $53.5\pm 14.0\%$, CL_r はそれぞれ 8.01 ± 2.63 L/h, 8.49 ± 1.73 L/h であった（表 2-12）。

一方, ダレキサバン及びダレキサバングルクロン酸抱合体の C_{max} の平均値±標準偏差はそれぞれ 10.2 ± 5.8 ng/mL 及び $1,877\pm 714$ ng/mL, AUC_{24h} はそれぞれ 144 ± 69 ng·h/mL 及び $29,918\pm 10,127$ ng·h/mL であり, C_{max} 及び AUC_{24h} ともにダレキサバングルクロン酸抱合体の曝露量が圧倒的に高かった。

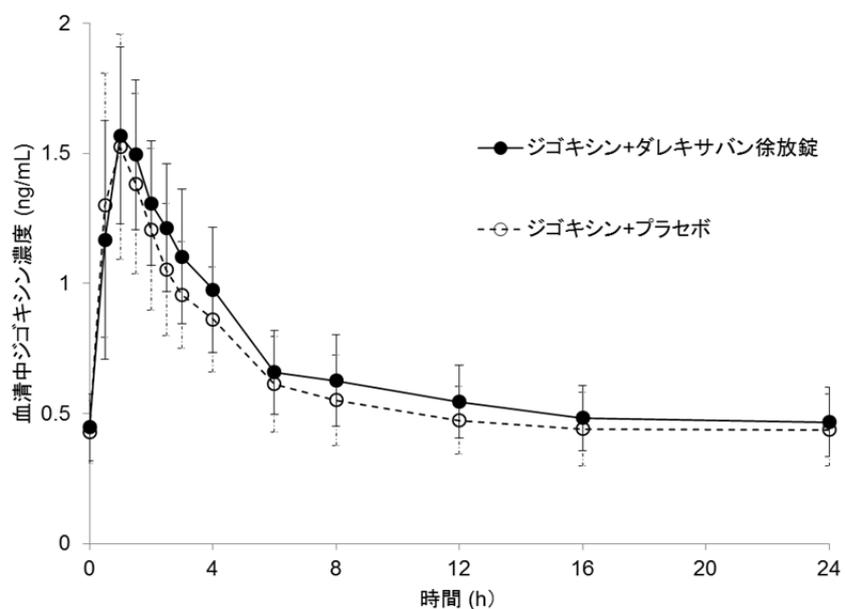


図 2-15 ジゴキシンとプラセボ併用投与時及びジゴキシンとダレキサバン徐放錠併用投与時のジゴキシンの血清中濃度推移（平均値±標準偏差, ●：ジゴキシン+ダレキサバン徐放錠併用投与時, ○：ジゴキシン+プラセボ併用投与時）

表 2-10 プラセボ又はダレキサバン徐放錠併用投与時（最終投与後）の血清中ジゴキシン薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	ジゴキシン + プラセボ併用投与時		ジゴキシン+ ダレキサバン徐放錠 120 mg 併用投与時	
	N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差
C _{max} [ng/mL]	23	1.66±0.39	24	1.67±0.30
AUC _{24h} [ng·h/mL]	23	14.5±3.54	24	15.9±3.23
t _{max} [h]	23	1.0 (0.5-2.0)	24	1.0 (0.5-2.0)

平均値±標準偏差（t_{max}のみ中央値（最小値-最大値））

表 2-11 ジゴキシンの薬物動態に及ぼすダレキサバン徐放錠併用投与の影響

薬物動態 パラメータ	ダレキサバン徐放錠 120 mg 併用投与時/ プラセボ併用投与時		
	GMR	90% CI 下限	90% CI 上限
C_{\max} [ng/mL]	1.03	0.94	1.12
AUC_{inf} [ng·h/mL]	1.11	1.05	1.17

表 2-12 プラセボ又はダレキサバン徐放錠併用投与時（最終投与後）のジゴキシンの尿中薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	ジゴキシシ + プラセボ併用投与時		ジゴキシシ+ ダレキサバン徐放錠 120 mg 併用投与時	
	N	平均値±標準偏差	N	平均値±標準偏差
Ae _{24h} [mg]	23	0.11±0.04	24	0.13±0.04
fe _{24h} [%]	23	45.1±16.0	24	53.5±14.0
CL _r [L/h]	23	8.01±2.64	24	8.49±1.73

平均値±標準偏差

2-2-3-3 薬力学

プラセボとジゴキシンの併用投与時には血液凝固能パラメータに明確な変動は認められなかった。一方、ダレキサバン徐放錠とジゴキシンの併用投与時には、PT-INR 及び aPTT はともに顕著に上昇し、最終投与 48 時間後まではベースラインより高かったが、後観察時にはベースライン付近に戻った（後観察時の最大値はそれぞれ 1.3, 48 秒）（表 2-13）。

表 2-13 ダレキサバン徐放錠とジゴキシリン併用投与後の薬力学パラメータ

	Day 0	Day 4		Day 8		Day 9	Day 10
		投与前	5 h	投与前	5 h	24 h	48 h
PT-INR							
ジゴキシリン + ダレキサバン 徐放錠 120 mg	1.09 (0.07)	3.40 (0.77)	5.31 (1.82)	3.89 (1.17)	5.88 (1.78)	3.70 (0.91)	2.59 (0.76)
ジゴキシリン + プラセボ	1.07 (0.09)	1.10 (0.10)	1.10 (0.08)	1.10 (0.08)	1.10 (0.09)	1.09 (0.10)	1.09 (0.09)
aPTT (秒)							
ジゴキシリン + ダレキサバン 徐放錠 120 mg	36.3 (3.5)	45.6 (4.3)	54.2 (6.9)	44.9 (4.4)	51.0 (5.9)	47.4 (5.1)	41.8 (5.0)
ジゴキシリン + プラセボ	36.3 (4.0)	36.5 (3.6)	36.0 (3.4)	34.4 (4.1)	34.9 (3.8)	36.0 (3.7)	35.5 (3.2)

平均値 (標準偏差)

2-2-3-4 安全性

ジゴキシシンとダレキサバン徐放錠の併用投与時の忍容性は良好で、予期されない副作用は観察されず、特筆すべき安全性上の懸念は示されなかった。報告された有害事象もほとんどが軽度のもので、1例ダレキサバン徐放錠とジゴキシシンの併用投与時に報告された出血事象（歯肉出血）のみが中等度の重篤度と判定された。心電図検査では数例において異常値が散見されたものの、ジゴキシシンとプラセボ併用投与時にも認められており、これらはいずれもジゴキシシン投与に伴うものと推定され、またその程度も軽微で臨床的な意義は無いと考えられた。

2-2-4 考察

本試験において、プラセボ併用投与時に対するダレキサバン徐放錠併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR はそれぞれ 1.03 (90% CI : 0.94-1.12) 及び 1.11 (90% CI : 1.05-1.17) であり、その 90%CI はいずれも 0.80-1.25 の範囲内であったことから、薬物相互作用は無いと結論された[46, 59]。また、本試験で見られたジゴキシンの尿中排泄パラメータは他試験で報告されている値と大きな違いはなかった[60, 61]。

ダレキサバンは P-gp を介したジゴキシンの輸送に阻害を弱い阻害活性を有するが (IC_{50} : 66 $\mu\text{mol/L}$)、ダレキサバングルクロン酸抱合体は 250 μM の濃度において阻害は認められていない[34]。ダレキサバンは、生体内で急速にかつそのほとんどがダレキサバングルクロン酸抱合体に変換され、未変化体の血漿中濃度は極めて低いことから (C_{max} : 10.2 ng/mL (=0.02 $\mu\text{mol/L}$)), ダレキサバン投与によりジゴキシンの血清中濃度は影響を受けなかったと考えられた。

なお、本試験においては、ダレキサバンは徐放錠を用いて投薬された。このため、他試験に比べてダレキサバングルクロン酸抱合体の C_{max} は低く (1,877 ng/mL), t_{max} も遅い (4.50 h)[50]。しかしながら、 C_{max} は既に報告されていたダレキサバン通常錠 60 mg を 1 日 1 回投与した時の値と大差なく [33], AUC_{24h} (29,918 ng·hr/mL) はダレキサバン通常錠 120 mg を 1 日 1 回投与した時とほぼ等しかった。したがって、本試験の結果から、少なくともダレキサバン通常錠 60 mg を投与した時の薬物相互作用のリスクは低いと考えられた。

ジゴキシンは、心房細動を含む様々な心疾患を対象に広く医療現場において使用されている。ダレキサバンは、その適応症として心房細動患者における脳梗塞予防を想定していることから、ジゴキシンの併用が想定される。したがって、ダレキサバンとジゴキシンの薬物相互作用のリスクが低いことは大きな意義があると考えられた。

第3章 総括

本研究により得られた知見と考察，それらに基づく今後の展望を以下に総括としてまとめる。

第1章 抗IBS薬ラモセトロン（イリボー錠）における Precision Medicine の実践

抗IBS薬ラモセトロンは，その臨床第II相試験において，リスク/ベネフィットに男女差があることが示唆された。本研究では，その原因究明の一環として性差試験を実施し，ラモセトロンの薬物動態に性差があることを明らかにした。その結果，2008年7月にラモセトロン（イリボー錠）2.5 µg 及び同5 µg が「男性における下痢型過敏性腸症候群（下痢型IBS）」を効能・効果として製造販売承認された。現在，本邦において男女共に適応患者層に想定されながら，どちらか一方のみ承認されている薬剤は他に例がなく，本研究を通じ，今後の医薬品開発において薬物動態の性差が重要な評価項目の一つとなることが示された。また，ラモセトロンの薬物動態の性差の原因として主に薬物代謝酵素 CYP1A2 の性差が影響しているものと推察されたことから，特に CYP1A2 によって代謝される薬剤においては，その薬物動態の性差を十分検討する必要があると考えられた。

IBS患者は心理的な疾患を伴う場合も多く，抗うつ薬が使用されるケースも多い。ラモセトロンの代謝には CYP1A2 や CYP2D6 が関与するが，抗うつ薬のフルボキサミンやパロキセチンはそれぞれ CYP1A2 及び CYP2D6 に対して強い阻害作用を有することが知られている。そこで，これらがラモセトロンの薬物動態に及ぼす影響について検討を行った結果，フルボキサミンとの併用によりラモセトロンの AUC が約 2.8 倍に上昇した。これにより，CYP1A2 の阻害作用を有する抗うつ剤等の薬剤の併用には注意が必要であると考え，添付文書においてはフルボキサミンを「併用注意薬」として注意喚起し，医薬品の適正使用を推進した。また，CYP2D6 に対する阻害作用を有するパロキセチンについては，ラモセトロンとの薬物相互作用は認められなかったことから，フルボキサミンを服用している患者に対しては，代替として，同じ作用機序であり，薬物相互作用の懸念の無い，パロキセチン等への切り替えも考えられた。このように，抗IBS薬ラモセトロンの性差試験，薬物相互作用試験を通

じて得られた薬物動態情報を活用し、これまで特に対象患者の絞り込みや薬物相互作用に関する注意喚起がなされていなかったラモセトロンにおいても、Precision Medicine の概念を導入し、より適切で安全な薬物治療を実現した。

第2章 抗凝固薬ダレキサバンにおける Precision Medicine の推進

抗凝固療法の領域では長年に亘ってワルファリンが使用されているが、FXa 阻害薬はワルファリンよりも広い安全域を有する新規作用機序の抗凝固薬として期待されている。本研究では、FXa 阻害薬ダレキサバンの臨床薬理試験を通じ、日本人においてもグルクロン酸抱合体が活性本体となることを明らかにした。近年、医薬品開発のグローバル化の進展に伴い、国際共同治験が推進され、薬物動態や薬力学の民族差に関する情報の重要性が増している。一方で、主としてグルクロン酸抱合により消失する薬剤の体内動態については未知の部分が多く、本治験で得られたダレキサバンの臨床薬物動態情報は将来的に CYP 以外で代謝される薬剤の開発に大きく貢献し得るものと考えられた。

一方、ダレキサバンは、そのユニークな薬物動態プロファイルによって、ケトコナゾールのような強い CYP3A4 及び P-gp への阻害作用を有する薬剤と併用した場合においても、顕著な薬物相互作用は認められないことを明らかにした。現在市販されている FXa 阻害薬やトロンビン阻害薬の全てにおいて、CYP3A4 及び P-gp への阻害作用を有する薬剤との併用に関する注意喚起がなされていることから、ダレキサバンはこの問題点を改善した抗凝固薬であると考えられた。さらに、ダレキサバン徐放錠を P-gp の典型的な基質であるジゴキシシンと併用投与した場合も、ジゴキシシンの薬物動態は影響を受けず、ダレキサバンは P-gp の基質となる薬剤との併用も可能であると考えられた。ダレキサバンの持つこれらの特性は、抗凝固療法を受けている心房細動患者の約半数が P-gp の基質となる薬剤もしくは P-gp の作用に影響を与える薬剤を併用しているとの報告を鑑みると[54]、脳梗塞予防のための抗凝固療法を受けている心房細動患者に新たな薬物治療の選択肢を提供するものと考えられた。さらに、ダレキサバンの臨床薬理試験結果は、グルクロン酸抱合代謝をメインの代謝経路とする構造変換が CYP が関与する薬物相互作用の回避の手段として、有効であることを示しており、ダレキサバンの臨床研究は創薬研究においても非常に有意義

であると考えられた[62]。このように、薬物相互作用に関するリスクを改善した薬剤の創製によって、既に Precision Medicine の概念が比較的浸透していた抗凝固治療の領域においても、Precision Medicine の概念をさらに推進することが可能と考えられた。

今後の展望

医薬品開発において、初めて患者を対象に開発化合物の有効性、安全性を評価する第 II 相試験は最も難易度が高く、特に近年はその成功確率が 20%程度にまで低下しているとの報告もある[63]。世界最大手の製薬会社である Pfizer 社は、自社で実施した第 II 相試験 44 試験の分析結果を基に、化合物の開発成功確率を高める方策として 1) 作用部位近傍における薬剤の曝露と持続時間、2) 標的分子への結合、3) 薬理作用（バイオマーカーの変動）という 3 点について十分な評価を実施することを推奨している[64]。このうち、1 点目は正に医薬品開発における薬物動態研究の重要性を指摘している。本研究においては、非臨床における薬物動態情報については詳述しなかったが、今後の薬物動態研究においては、本研究において議論したような臨床の薬物動態情報と非臨床試験から得られた薬物の分布情報やその濃度-応答関係の情報等を、ヒトと動物の生理学的な違い（代謝酵素や血流量等）を考慮した上で定量的にリンクさせる PBPK(physiologically based pharmacokinetics)と呼ばれる概念が重要な役割を果たすと思われる。既に、米国食品医薬品局（FDA）の薬物相互作用ガイドライン（ドラフト版）には、この PBPK に関して詳細な記述がなされており[46]、今後の薬物相互作用の評価には、非臨床試験成績も含めたより詳細な検討が求められると思われる。さらに PBPK に基づいた薬物動態の評価が発展することで、腎・肝機能障害者や小児等特別な患者層における薬物相互作用の影響等、これまで推定することが難しかった領域においても一定の推定が可能になり、データ不足から併用が認められなかった一部の薬剤との併用が認められ、薬物治療の選択肢が広がることも期待される。

結論

近年の薬物治療においては、Precision Medicine の概念の広まりとともに、最適な対象患者層の見極めやリスク/ベネフィットに応じたより適切な用法、用量設定の重要

性が改めて認識されている。ラモセトロンの性差試験のように薬物動態情報に基づいて薬剤投与によるリスク/ベネフィットが異なる集団を見極めた実例を示すことは、薬物動態情報が有効性や安全性の個体差を考察する上で最も重要な情報の一つであることを示す意味で非常に意義があることと思われた。さらに、実際の医療現場では複数の薬剤を組み合わせで使用されるケースがほとんどであることから、ラモセトロンやダレキサバンの薬物相互作用試験のように、個別の薬剤の最適化だけでなく、医薬品の薬物相互作用リスクを的確に見極め、適正使用のために医療現場に適切に情報提供することやその回避策を検討することも、薬物治療の高質化には欠かすことのできない視点であると思われた。

引用文献

1. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000;119(3):654-660
2. 福土審, 本郷道夫 過敏性腸症候群(IBS)の消化管機能異常. *G I Research*. 1999;7(5):346-355
3. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: Sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1771-1777
4. Miyata K, Ito H, Fukudo S. Involvement of the 5-HT₃ receptor in CRH-induced defecation in rats. *Am J Physiol*. 1998;274(5 pt 1):G827-G831
5. Goldberg PA, Kamm MA, Setti-Carraro P, van der Sijp JR, Roth C. Modification of visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome by 5-HT₃ antagonism(Ondansetron). *Digestion*. 1996;57(6):478-483
6. Delvaux M, Louvel D, Mamet JP, Campos-Oriola R, Frexinos J. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1998;12(9):849-855
7. Miyata K, Kamato T, Nishida A, Ito H, Yuki H, Yamano M, et al. Pharmacological profile of (*R*)-5-[(1-methyl-3-indolyl)-carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazol hydrochloride (YM060), a potent and selective 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonist, and its enantiomer in the isolated tissue. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;259(1):15-21
8. 中島光好, 金丸光隆, 三浦裕也, 竹重哲男, 熱田豊 YM060 経口剤の第I相臨床試験 臨床と研究. 1995;72(11):2912-2926
9. Niwa T, Yamamoto S, Saito M, Kobayashi N, Ikeda K, Noda Y, Takagi A. Effects of serotonin-3 receptor antagonists on cytochrome P450 activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(9):1931-1935
10. イリボー錠 申請概要 アステラス製薬株式会社
Available at: <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200800026/index.html>
11. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D. A phase II trial of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in Japanese male and female

- patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2008;77(3-4):225-235
12. 板坂哲, 高橋恒男 集団検診を利用した過敏性腸症候群の疫学的検討, *Therapeutic Research*. 1996;17(10):4059-4063
 13. 佐々木大輔 過敏性腸症候群の臨床. *Therapeutic Research*. 1993;14(11):4733-4740
 14. 福土 審 過敏性腸症候群の疫学. *臨床消化器内科*. 2000;15(13):1697-1702
 15. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(1): 70-83
 16. Janice B. Schwartz. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet*. 2003; 42(2):107-121
 17. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*. 1995;50(2):222-239
 18. K.M.Koch, J.L.Palmer, N.Noordin, J.J.Tomlinson and C.Baidoo. Sex and age differences in the pharmacokinetics of alosetron. *Br J Clin. Pharmacol*. 2002; 53(3):238-242
 19. J.F.Pritchard, J.C.Bryson, A.E.Kernodle, T.L.Benedetti, and J.R.Powell. Age and gender effects on ondansetron pharmacokinetics: Evaluation of healthy aged volunteers. *Clin.Pharmacol.Ther*. 1992;51(1):51-55
 20. ゼフラン[®]錠 2/ゼフラン[®]錠 4 添付文書. グラクソ・スミスクライン 株式会社
Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2391001F1020_1_09/
 21. Castle MZD, Silk BA, Libby GW. Review article: the rationale for antidepressant therapy in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(9):969-979
 22. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol*. 2002;123(6):2105-2107
 23. Creed F, Fernades L, Guthrie E, et al. The cost effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterol*. 2003;124(2):303-317 (abstract)
 24. Lea R, Whorwell PJ. New Insights into the Psychosocial Aspects of Irritable Bowel Syndrome. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2003;5(4):343-350
 25. Perucca E, Gatti G, Spina E. Clinical pharmacokinetics of Fluvoxamine *Clin Pharmacokinet*. 1994;27(3):175-190

26. Yasuda SU, Zhang L, Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(3):417-423
27. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(4):625-629
28. Connolly SJ, et al for the RE-LY steering committee and investigators : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pang G, Singer DE, Hacke W, et.al : Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891
30. Hashimoto T, Suzuki K, Kihara Y, Iwatsubo T, Miyashita A, Heeringa M, Onkels H, Groenendaal D, Verheggen F, van Marle S, Usui T. Absorption, metabolism and disposition of darexaban (YM150), a new direct factor Xa inhibitor in humans *Xenobiotica.* 2013; 43(6):534-547
31. Iwatsuki Y, Sato T, Moritani Y, Shigenaga T, Suzuki M, Kawasaki T, Funatsu T, Kaku S. Biochemical and pharmacological profile of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Eur J Pharmacol.* 2011;673(1-3):49-55
32. Groenendaal-van de Meent D, Heeringa M, Kadokura T, Verheggen F, Strabach G, Heinzerling H. YM150, an oral direct inhibitor of factor Xa, demonstrated a predictable and dose-proportional pharmacokinetic/pharmacodynamic profile after single and multiple dosing: results from three studies. *Blood.* 2010;116:3323 (abstract)
33. Shiraga T, Yajima K, Teragaki T, Suzuki K, Hashimoto T, Iwatsubo T, et al. Identification of enzymes responsible for the N-oxidation of darexaban glucuronide, the pharmacologically active metabolite of darexaban, and the glucuronidation of darexaban N-oxides in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(3):413-421
34. Hashimoto T, Iwai M, Li Q, Shimaya J, Nemoto H, Ohzone Y, et al. Drug transporters involved in the pharmacokinetics of YM150, a novel factor Xa inhibitor in humans. *Drug Metabolism Reviews.* 2011;43(S1):80 (abstract)
35. Leil TA, Feng Y, Zhang L, Paccaly A, Mohan P, Pfister M. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(3):375-382

36. Lip GYH, Halperin JL, Petersen P, Rodgers GM and Renfurm RW. Safety and tolerability of the oral factor Xa inhibitor, YM150 vs. warfarin in 1297 patients with nonvalvular atrial fibrillation: a dose confirmation study. *Thromb Haemost.* 2011;9(Suppl 2):748
37. Fuji T, Nakamura M, Takeuchi M, Darexaban for the prevention of venous thromboembolism in Asian patients undergoing orthopedic surgery: Results from two randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Clin Appl Thromb Hemost.* ; in press
38. Shiraga T, Yajima K, Suzuki K, Suzuki K, Hashimoto T, Iwatsubo T, et.al. Identification of UDP-glucuronosyltransferases responsible for the glucuronidation of darexaban, an oral factor Xa inhibitor, in human liver and intestine. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(2):276-282
39. Williams JA, Andersson T, Andersson TB, Blanchard R, Behm MO, Cohen N, Edeki T, Franc M, Hillgren KM, Johnson KJ, Katz DA, Milton MN, Murray BP, Polli JW, Ricci D, Shipley LA, Vangala S, Wrighton SA, PhRMA White Paper on ADME pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(7):849-889
40. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 –an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(12):873–880
41. Funatsu T, Iwatsuki Y and Kaku S, Comparison of direct factor XA inhibitor YM150 with other oral FXA inhibitors on prothrombin time clotting tests using commercially available thromboplastin reagents. *J Thromb Haemost.* 2012;10:703-705
42. Funatsu T, Yamashita A, Kaku S, Iwatsuki Y, Asada Y., Plasma factor Xa inhibition can predict antithrombotic effects of oral direct factor Xa inhibitors in rabbit atherothrombosis models. *Thromb Haemost.* 2012;108(5):896-902
43. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussery H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):204S-233S
44. Hashiguchi M, Mochizuki M, Pharmacokinetics and Drug Interaction of New Anticoagulants : Direct Thrombin Inhibitor and Factor Xa Inhibitors. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.* 2011;42(5):305-312
45. Daneshmend TK, Warnock DW, Turner A, et al. Pharmacokinetics of ketoconazole in normal subjects. *J Antimicrob Chemother.* 1981;8(4):299-304

46. Food and Drug Administration. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. DRAFT GUIDANCE February 2012. Available at:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>
47. Yong WP, Ramirez J, Innocenti F, et al. Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Clin Cancer Res.* 2005;11(18):6699-6704
48. イグザレルト錠 10 mg/イグザレルト錠 15 mg 添付文書 バイエル薬品株式会社
Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3339003F1024_1_04/
49. エリキユース錠 2.5 mg/エリキユース錠 5 mg 添付文書 ブリストル・マイヤーズ株式会社
Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3339004F1029_1_03/
50. プラザキサカプセル 75mg/プラザキサカプセル 110 mg 添付文書 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3339001M1024_1_09/
51. リクシアナ錠 15 mg/リクシアナ錠 30 mg 添付文書 第一三共株式会社
Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3339002F1020_1_02/
52. Groenendaal D, Strabach G, Garcia-Hernandez A, Kadokura T, Heering M, Mol R, et al. The pharmacokinetics of darexaban are not affected to a clinically relevant degree by rifampicin, a strong inducer of P-glycoprotein and CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):440-449
53. Kadokura T, Groenendaal D, Heeringa M, Mol R, Verheggen F, Garcia-Hernandez A, Onkels H, Darexaban (YM150), an oral direct factor Xa inhibitor, has no effect on the pharmacokinetics of digoxin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; in press
54. Jungbauer L, Dobias C, Stollberger C, Weidinger F. The frequency of prescription of P-glycoprotein-affecting drugs in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(9): 2069-2070
55. Rathore, SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289(7):871-878
56. Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M, A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):p.2539-2545

57. Mittal, MK, P. Chockalingam, and A. Chockalingam, Contemporary indications and therapeutic implications for digoxin use. *Am J Ther.* 2011;18(4):280-287
58. Fromm, MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM, Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation.* 1999;99(4): 552-557
59. Barclay M, Begg E, The practice of digoxin therapeutic drug monitoring. *N Z Med J.* 2003;116(1187):U704
60. Mendell J, Noveck RJ, Shi M. Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012; 60(4):335-341
61. Digoxin [prescribing information]. US Food and Drug Administration, 2012. Available at:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020405s0051bl.pdf
62. Hirayama F, Koshio H, Ishihara T, Hachiya S, Sugawara K, Koga Y, Discovery of N-[2-hydroxy-6-(4-methoxybenzamido)phenyl]-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl) benzamide (darexaban, YM150) as a potent and orally available factor Xa inhibitor. *J Med Chem* 2011;54(23):8051-8065
63. Arrowsmith J, Phase II failures 2008-2010. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:328-329
64. Morgan P, Van Ger Graaf PH, Arrowsmith J, Feltner DE, Drummond KS, Wegner CD, Street SD, Can the flow of medicines be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival *Drug Discov Today*;2012; 17(9-10):419-424

謝辞

本学位論文の作成にあたり，御懇意なご指導，ご鞭撻を賜りました筑波大学生命環境系 繁森 英幸 教授，王 碧昭 教授，中村 幸治 教授，並びに山田 小須弥 准教授に厚く御礼申し上げます。

本研究において多大なるご指導とご支援を頂きましたアステラス製薬株式会社・臨床薬理部部長 澤本 泰治博士に厚く御礼申し上げます。また，本研究の機会を与えてくださいましたアステラス製薬株式会社・創薬推進研究所所長 寺村俊夫博士，同室長 田端健司博士に厚く御礼申し上げます。

最後に，日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた YM060 プロジェクトの皆様，YM150 プロジェクトの皆様，繁森研究室の皆様に感謝致します。

付記

本論文は下記を参考論文として執筆した。

1. 古家英寿,神田繭子,今津屋聡子,松隈京子,入江伸,熱田豊,及川桂史,門倉健 : YM060 (塩酸ラモセトロン) 薬物動態試験 -性差の検討-, 臨床医薬 23(8):755-763
2. Kadokura T, den Adel M, Krauwinkel WJ, Takeshige T, Nishida A. The effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of ramosetron in healthy subjects. 2008;64(7): 691-695
3. Kadokura T, den Adel M, Krauwinkel WJ, Takeshige T, Nishida A. The effect of paroxetine on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of ramosetron in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(6): 605-609
4. Kadokura T, Kashiwa M, Groenendaal D, Heeringa M, Mol R, Verheggen F, Garcia-Hernandez A, Onkels H. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of darexaban, an oral direct factor Xa Inhibitor, in healthy Caucasian and Japanese subjects. Biopharm Drug Dispos. 2013;34(8): 431-441
5. Groenendaal D, Strabach G, Garcia-Hernandez A, Kadokura T, Heeringa M, Mol R, Eltink C, Onkels H. The Pharmacokinetics of Darexaban (YM150), an Oral Direct Factor Xa Inhibitor are Not Affected by Ketoconazole, a Strong Inhibitor of CYP3A and P-glycoprotein. Clinical Pharmacology in Drug Development, in press.
6. Kadokura T, Groenendaal D, Heeringa M, Mol R, Verheggen F, Garcia-Hernandez A, Onkels H. Darexaban (YM150), an oral direct factor Xa inhibitor, has no effect on the pharmacokinetics of digoxin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. in press

