

令和元年6月14日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18930

研究課題名(和文)新規経口抗凝固薬の血中薬物濃度を指標とした個別投与設計法の構築

研究課題名(英文) Individualized dosing of direct oral anticoagulants using blood drug concentration

研究代表者

土岐 浩介 (Doki, Kosuke)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：90620881

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：経口抗凝固薬ダビガトランエテキシラート(DABE)は、抗凝固作用が過剰に現れると出血のリスクが高まる。活性代謝物ダビガトラン(DAB)の血中濃度は中等度腎障害やP-糖タンパク阻害薬の併用で上昇するため、それらの因子のどちらかを有する患者は通常用量から一段階減量すること推奨されている。しかし、それらの二つの因子をどちらも有する患者の適正な用量は明らかでなく、実臨床におけるDABEの使用実態において一段階減量では抗凝固作用が過剰に現れていた。DABEの生理学的薬物速度論解析において予測された血中DAB濃度から二つの因子をどちらも有する患者ではさらなる減量を必要とすると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品開発における臨床試験では、腎障害患者における薬物相互作用のような複雑な使用条件をすべて評価するのは困難である。本研究では、実臨床における使用実態および生理学的薬物速度論モデルを用いた血中薬物濃度予測を用いて複雑な使用条件における薬物の適正な投与量を明らかにした。本研究の手法は他の薬物においても医薬品適正使用に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Dabigatran etexilate (DABE) is an oral anticoagulant, and its excessive anticoagulant effect leads to increase a risk of bleeding. Plasma concentrations of dabigatran, an active moiety of DABE, are increased by renal impairment (RI) or coadministration of a P-glycoprotein (P-gp) inhibitor. Dose reduction from 150 mg b.i.d. to 110 mg b.i.d. is recommended when the patients have either risk factor, moderate RI or co-administration of P-gp inhibitors. The combined effects of drug-drug interactions (DDIs) and RI have not been evaluated by means of clinical studies. Among patients with co-administration of P-gp inhibitors, activated partial thromboplastin time was significantly prolonged in moderate RI patients than that in healthy group. Physiologically based pharmacokinetic modeling for DABE revealed that the moderate RI population required a further dose reduction (75 mg b.i.d.) to decrease the risk of major bleeding when coadministered with multiple verapamil doses.

研究分野：治療薬物モニタリング、生理学的薬物速度論モデリング、薬理遺伝学

キーワード：ダビガトラン 血中濃度 薬物相互作用 腎障害 生理学的薬物速度論モデリング

## 1. 研究開始当初の背景

経口抗凝固薬ダビガトランは、治療域が狭く定期的な血液検査による凝固能の確認を必要とするワルファリンと異なり、定期的な血液検査による用量調節が不要として市販されたが、大出血による死亡例の発生により安全性への懸念が高まった。近年、欧州の医学雑誌は、血中薬物濃度に基づく用量調節の有用性を製薬会社が十分に公表していないと指摘し、血中薬物濃度による経口抗凝固薬の適正使用の推進が模索され始めていた。

また、ダビガトランの製造承認の根拠となった大規模臨床試験では試験参加の適格性の基準が厳しく、実臨床における患者背景が異なることが、市販後の大出血による死亡例の発生の一因となった可能性があった。特に実臨床では併用薬との薬物相互作用による血中濃度上昇リスクの高い患者に多く投与されており、血中薬物濃度に基づく用量調節の有用性が高いと考えられた。ダビガトランは、腎機能や P-糖蛋白 (P-gp) 阻害剤の併用、年齢に応じて一段階減量する基準が設定されている。しかしながら、高齢でかつ腎機能が低下し、P-糖蛋白阻害剤を併用した症例では、過量投与になる可能性があり、薬効増強によって出血をきたす可能性がある。このような患者に対して血中薬物濃度に基づく用量調節ができれば出血リスクを低減できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

経口抗凝固薬ダビガトランについて、実臨床と治験データをリンクさせる情報として(1)実臨床における使用実態について明らかにして、(2)血中濃度に基づいた用量設定が必要な患者を特定し、(3)血中濃度に基づいた個別投与設計法を確立する。

### 1. 研究の方法

#### (1) 実臨床におけるダビガトランの使用実態調査

- ・実臨床においてダビガトランを服用している患者の患者背景や有効性、出血等の有害事象の発現を後方視的に調査した。診療録調査においては以下の情報を収集した。  
年齢、性別、身長、体重、病名、既往歴、処方薬剤名、処方薬剤の用法用量、臨床検査値、心電図検査結果、心エコー検査結果、内視鏡検査結果、放射線検査結果、プログレスノートや紹介状、退院サマリ、薬剤管理指導記録に記載されている有害事象
- ・ダビガトランと P-gp 阻害薬 (アミオダロン、ベラパミル) を併用していた患者 185 名 (男性/女性: 151 名/34 名、年齢:  $64 \pm 11$  歳、体重:  $67 \pm 12$  kg) を対象とした。腎機能正常患者 (正常群、161 名) と中等度腎障害患者 (腎障害群、24 名) のダビガトラン投与量や活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) および出血イベントを比較した。
- ・本研究の実施にあたっては筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

#### (2) 血中ダビガトラン濃度に基づいた個別投与設計法の確立

- ・生理学的薬物速度論モデルの構築  
PBPK モデリングおよびシミュレーションは、Simcyp Simulator V17.1 (Certara) を用いて行った。クリアチンクリアランス (Ccr) が異なるバーチャル腎障害患者ポピュレーションは、Simcyp ポピュレーションライブラリーのバーチャルポピュレーションのパラメータを変更して使用した。ダビガトランとそのプロドラッグのダビガトランエテキシラート (DABE/DAB) の生理学的薬物速度論モデルは、*in vitro* 薬物動態データおよび臨床薬物動態試験の血中濃度データを用いる middle-out アプローチで構築した。ダビガトランエテキシラートの膜透過性、カルボキシエステラーゼによる代謝活性化および P-gp による排出速度に関するパラメータは、臨床試験から報告されているバイオアベイラビリティ (7.2%) および P-糖蛋白阻害薬ベラパミル併用時の曝露量増加 (1.54 倍) に基づいて最適化された。構築された DABE/DAB 生理学的薬物速度論モデルによる血中ダビガトラン濃度の予測精度は、過去に報告されている臨床薬物動態試験データを用いて検証された。
- ・バーチャル薬物相互作用試験の実施  
バーチャル薬物相互作用試験は、各バーチャルポピュレーションにおいて 10 名の被験者で 20 試験をシミュレートした。バーチャルポピュレーションは、腎機能正常 (Ccr >80 mL/min) と軽度 (Ccr 50-80 mL/min)、中等度 (Ccr 30-50 mL/min) および重度 (Ccr 15-30 mL/min) 腎障害患者ポピュレーションを対象とした。ダビガトランエテキシラートの投与量は、通常用量 (150mg BID)、一段階減量 (110mg BID) および二段階減量 (75mg BID) を用いた。ベラパミル (120mg BID) と併用する時、ダビガトランはベラパミル投与と同時にまたは 2 時間前に投与された。ダビガトランエテキシラートの投与量は、予測されたトラフ血中ダビガトラン濃度の 10/90 パーセンタイルが報告されている血中ダビガトラン濃度の治療濃度域 (28-210 ng/mL) 内にある時に適切と判断した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 実臨床におけるダビガトランの使用実態調査

ダビガトランが 220 mg/日以下に減量された患者は、正常群と腎障害群でそれぞれ 75%と 96%であった。150 mg/日に減量された患者は、それぞれ 4%と 8%であった。体重換算したダビガトラン投与量には両群間で差はなかった。腎障害群では減量患者の割合が高いにもかかわらず、aPTT は正常群と比較して有意に延長していた(44.3±12.7 vs. 54.2±16.0 秒,  $p < 0.05$ )。また、過剰な aPTT 延長を含む出血イベントは、正常群と比較して腎障害群では多い傾向があった(6% vs. 29%)。

##### (2) 血中ダビガトラン濃度に基づいた個別投与設計法の確立(図)

構築した DABE/DAB 生理学的薬物速度論モデルを用いて予測した血中ダビガトラン濃度は、過去に報告されている臨床薬物動態試験データを良好に再現していた。軽度および中等度腎障害患者において予測された 110mg BID 投与時の血中ダビガトラン濃度は、ベラパミル同時投与でそれぞれ 60–206 ng/mL および 121–307 ng/mL、ベラパミルの 2 時間前投与で 42–190 ng/mL および 83–283 ng/mL であった。中等度腎障害患者において予測された 75mg BID 投与時の血中ダビガトラン濃度は、ベラパミル同時投与で 82–209 ng/mL、ベラパミルの 2 時間前投与で 57–193 ng/mL であった。一方、腎機能正常患者において予測された 110mg BID 投与時の血中ダビガトラン濃度は、ベラパミル同時投与で 31–109 ng/mL、ベラパミルの 2 時間前投与で 21–100 ng/mL であった。

予測された血中ダビガトラン濃度を治療濃度域(28–210 ng/mL)に基づいてベラパミル併用時の投与量の適切性について検討した。ベラパミル併用時において、軽度腎障害患者は一段階減量(110mg BID)が適切であり、中等度腎障害患者は一段階減量(110mg BID)では不十分で二段階減量(75mg BID)する必要があると考えられた。一方、腎機能正常患者ではベラパミル併用時に一段階減量すると効果が不十分となる可能性があるため注意が必要と考えられた。

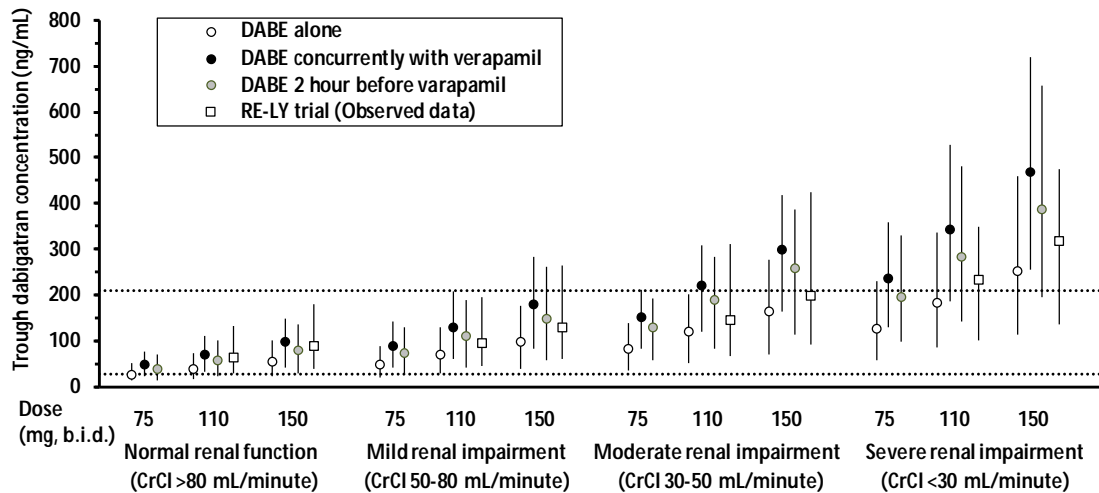


図 ダビガトランエテキシラート(DABE)投与後のトラフ血中ダビガトラン濃度

データは中央値と 10/90 パーセンタイルで示した。点線：脳梗塞/塞栓症のリスクが 50%増加する 28 ng/mL、大出血のリスクが 2 倍に増加する 210 ng/mL を示す。Ccr: クレアチニクリアランス。RE-LY trial: the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014.

Doki K, et al. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 8, 118-126, 2019 から引用

以上の研究成果(1)および(2)に基づき、中等度腎機能障害患者が P-gp 阻害剤を併用した場合、一段階減量(110mg BID)では投与量が過量と考えられ、出血イベントの発現も多いため、二段階減量(75mg BID)する必要があると考えられた。

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 1 件)

Doki K, Neuhoff S, Rostami-Hodjegan A, Homma M : Assessing Potential Drug-Drug Interactions Between Dabigatran Etxilate and a P-Glycoprotein Inhibitor in Renal Impairment Populations Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 8, 118-126, 2019 ( 査読有 )

### 〔学会発表〕(計 3 件)

Kosuke Doki, Sibylle Neuhoff, Amin Rostami-Hodjegan, Masato Homma : Virtual drug-drug interaction study between dabigatran etexilate and a P-glycoprotein inhibitor in renal impairment population using physiologically-based pharmacokinetic modelling. 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX ( 金沢 ) 10 月, 2018

横田裕之, 土岐浩介, 青沼和隆, 本間真人: P-糖蛋白阻害薬とダビガトラン併用患者における血液凝固能と腎機能の関係 ( 第 2 報 ). 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会 ( 横浜 ) 12 月, 2017

Hiroyuki Yokota, Kosuke Doki, Kazutaka Aonuma, Masato Homma: Effects of kidney function on anticoagulant effect of dabigatran in patients with co-administration of P-glycoprotein inhibitors. 第 10 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム ( 群馬 ) 11 月, 2016

## 6 . 研究組織

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 本間 真人

ローマ字氏名 : Masato Homma

所属研究機関名 : 筑波大学

部局名 : 医学医療系

職名 : 教授

研究協力者氏名 : 青沼 和隆

ローマ字氏名 : Kazutaka Aonuma

所属研究機関名 : 筑波大学

部局名 : 医学医療系

職名 : 教授

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。