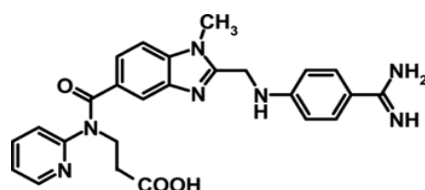


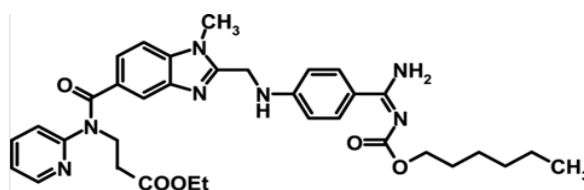
学 生 番 号	G14-401	氏 名	松田 翔平
題 目	クレアチニンクリアランスに基づく ダビガトランエテキシレートの新規投与法設計		
英 文 題 目	Development of new dosage adjustment of dabigatran etexilate based on creatinine clearance		

【序論】

直接トロンビン阻害薬であるダビガトラン(DG)のプロドラッグ・ダビガトランエテキシレート(DE)は、心房細動に適応のある経口抗凝固薬としては約50年ぶりとなる新薬として2011年3月に国内で販売が開始された。それまで唯一の経口抗凝固薬であるワルファリンと比較して、薬効が食事の影響を受けないこと、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)等の定期的な測定が不要なこと、及び細かな投与量設定が不要である等の利点が示された¹。ワルファリンでは効果の指標としてPT-INRが用いられるのに対し、DEは安全性が高いため、薬効のモニターは不要との考え方である。しかしながらDE発売5ヶ月間で重篤な出血性の副作用が81症例報告され、また、そのうちの5例はDE服用との因果関係が否定できないという死亡例であった。このような経緯から、厚生労働省はブルーレーターによって、腎機能(クレアチニンクリアランス、CLcr)に基づいたDEの投与量を厳守するように注意喚起を行った。現在、DEは腎機能に基づき、1回150mg1日2回(50 mL/min < CLcr:通常投与量)、あるいは1回110mg1日2回(CLcr < 50 mL/min:低投与量)の2つの投与量が保険適用となっている。なお、DEの特徴として、DEは水には殆ど溶けず難水溶性であること、ATP依存的な異物排出トランスポーター・P-糖タンパク質(P-gp)の代表的な基質であること、および経口吸収率は平均7%程度であることなどが知られている^{2,3}。



a.Dabigatran



b.Dabigatran etexilate

Fig.1 Chemical structure of Dabigatran (a) and Dabigatran etexilate

学 生 番 号	G14-401	氏 名	松田 翔平
---------	---------	-----	-------

本研究の第一章では、中国労災病院における DE の使用状況と副作用を発現した症例を、第二章では、患者の CLcr に基づく DE の新規投与設計法について報告する。

【第一章】中国労災病院におけるダビガトランエテキシレートの使用状況と症例報告

2011 年の DE 発売以来、中国労災病院における DE の処方割合は例年、約 15% 程度の処方数となっている。なお DE 発売後、トロンビンの活性化に関与する Xa 因子の直接的阻害薬（抗 Xa 薬）3 種が新たに発売され、直接経口抗凝固薬(DOACs)としては 4 種類、これにワルファリンを加えた計 5 種類の経口抗凝固薬が用いられるようになってきている。現在のワルファリン使用者数は 2016 年度の時点で、経口抗凝固薬服用患者のほぼ半分となっている。

DE を内服中に小脳梗塞を発症し、本院に入院、その後、DE 再開後に今度は梗塞部位からの出血を来した出血性梗塞の症例を経験した(Fig. 2)。小脳梗塞発症後、全ての内服薬を中止しエダラボンによる加療を行った後、梗塞部位からの出血が無いことを頭部 CT にて確認後、DE 220mg/day を梗塞発症 5 日後に再開したところ、翌日に意識障害が見られ頭部 CT 検査を実施したところ、小脳梗塞部位から出血を認め出血性梗塞と診断された。この患者は CLcr72mL/min と腎機能は良好であった

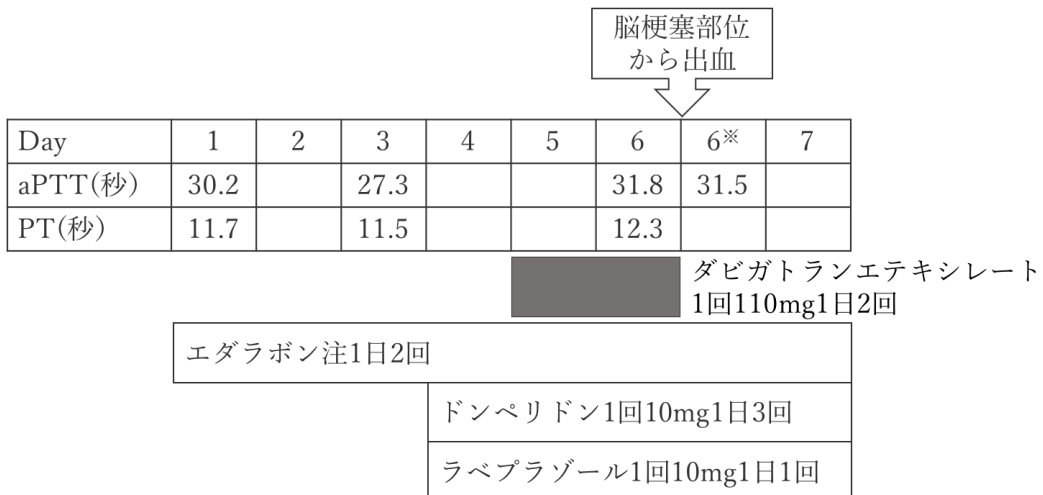


Fig. 2. 症例の経過

Day0 が脳梗塞発症日、Day1 は入院日。
 入院後は全ての内服を中止し、Day 4 から徐々に開始となった。
 Day6 はダビガトランエテキシレート内服直前の値 Day6*は内服 4 時間後の値。

学 生 番 号	G14-401	氏 名	松田 翔平
---------	---------	-----	-------

が75歳と年齢によるDE減量考慮基準に該当していたことから、DEは低用量投与(220mg/day)であった。現在DEは、CLcr30ml/min以下の患者には投与しないこと、および腎機能、年齢などで減量を「考慮する」こととなっている。既に述べたように現在CLcr 50mL/minを境にDEの投与量は300 mg/dayと220mg/dayの2段階(1.4倍の差)に分かれている。しかし、DEは腎機能CLcr 30 ml/minから120mL/min以上と4倍以上の差を持つ患者が対象である。全身血に吸収されたDGの80%は腎から排泄される^{2,4,5}。即ちDGの全身クリアランス、あるいは全身血中濃度は、ほぼ腎機能に依存する。DGによる出血などの副作用発現を低減し、血栓梗塞を防御するに有効な血中濃度(トラフ値70 ng/mL以上の維持)⁶を確保するためにも、腎機能に基づいたより細分化された投与設計が必要と考えられる。なお、最近(2016年11月)、DGによる出血などの副作用を軽減できるDGの中和剤、プリズバインド静注液2.5g、が発売された。今後、DEによる副作用発現時の対応に大いに寄与するものと期待される。

【第二章】クレアチニンクリアランスに基づくダビガトランエテキシレートの新規投与法設計⁷

DEのより有効で安全な投与法を新規に設計するにあたり、まず、DBの血漿中濃度と患者の腎機能(CLcr)との関係について調査するため、2013年7月から2014年7月の期間において中国労災病院に通院または入院している患者の中からDEを内服している患者を抽出し、同意を得た上で、DE内服直前の血液を採取しDGのトラフ血中濃度を測定した。本研究の対象となった患者は計38名であり、今回の調査期間中に脳梗塞、全身性塞栓、脳出血やその他の大出血を来した症例は認められなかった。また、DGの投与量/血中濃度を便宜的に見かけのDGクリアランス(CL_{DG})と仮定して、患者の生理的/生化学的パラメータとの関係を検討した。その結果、各患者のCL_{DG}は、患者の年齢、体重、および血清クレアチニン濃度からCockcroft-Gault式を用いて算出したCLcrとの間に有意な相関関係が認められた。特に、CL_{DG}とCLcrとの間には良好な関係式 $[CL_{DG} (mL/min) = 1.53 \times CLcr(mL/min) + 37.4]$ ($r=0.4908$)が得られ、患者のCLcrとDEの投与量から、DGの血中濃度を推測できることが示された(Fig. 3)。また、DGのトラフ値が70 ng/mL以下では脳梗塞の発症リスクが急激に上昇するとの報告があることから、DG 70 ng/mL以上を維持できる投与量についてCLcrから次の式を用い算出した。 $[DE投与量(mg/day) = 2.37 \times CLcr(mL/min) + 58.00]$ その結果、Table. 1に示すような投与量設定が得られた。

学 生 番 号	G14-401	氏 名	松田 翔平
---------	---------	-----	-------

現今の DE の投与量設定(220mg/day or 300 mg/day)は、CL_{Cr} 35 ml/min～100 mL/min 未満の患者に対応するものであり、CL_{Cr} 30～35 mL/min の患者には過剰量で出血がおこる可能性があること、および、CL_{Cr} 100 mL/min 以上の患者には現今の投与量は過小であり、十分な梗塞予防に到らないことが示された。

【結論】DE の投与量、即ち血中濃度が低い場合は、十分な薬効が得られず梗塞が起こり、一方、血中濃度が高すぎる場合は、副作用として出血をきたす可能性がある。本研究において、CL_{DG} と腎機能(CL_{Cr})との間に有意な相関がみられたことから、ダビガトランの投与量と患者の CL_{Cr} から血中濃度が予測できる可能性が示された。現

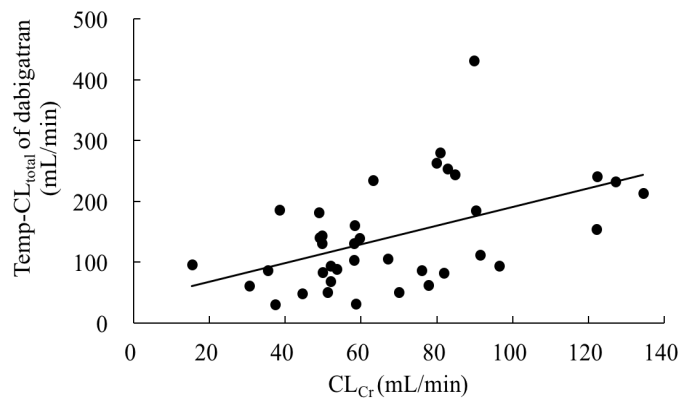


Figure 3. Relationship between creatinine clearance (CL_{Cr}) and temporary-total plasma clearance (Temp-CL_{total}) of dabigatran. Temp-CL_{total} of dabigatran was estimated by using trough concentration instead of averaged concentration of dabigatran in plasma after oral administration of dabigatran etexilate (twice per day). The straight line represents the liner relationship: Temp-CL_{total} (mL/min) of dabigatran = 1.53 × CL_{Cr} (mL/min) + 37.4, n=38 (r=0.4908, r²=0.2409, p=0.0018).

Table 1. Recommended DE dosage based on creatinine clearance

CL _{Cr} (mL/min)	Daily dabigatran etexilate dose (mg/day)
<35	150
35 ≤ CL _{Cr} < 65	220
65 ≤ CL _{Cr} < 100	300
100 ≤	450

CL_{Cr} (mL/min) was calculated by using serum creatinine and Cockcroft and Gault equation

学 生 番 号	G14-401	氏 名	松田 翔平
<p>在保険適応されているダビガトランの用量は、CLcr 30～35 mL/min の患者には過剰量であり、また CLcr 100 mL/min 以上の患者には過小量である可能性が示された。今回得られた知見は患者個々の腎機能と血中濃度モニタリングにより、より有効で安全なダビガトランエテキシレート of 投与量設計が可能であることを示すものである。</p> <p>【文献】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uchiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M, et al. Dabigatran and Factor Xa Inhibitors for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i> 2012;21(3):165–73. 2. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. <i>Drug Metab Dispos</i> 2007;36(2):386–99. 3. Kishimoto W, Ishiguro N, Ludwig-Schwellinger E, Ebner T, Schaefer O. In vitro predictability of drug-drug interaction likelihood of P-glycoprotein-mediated efflux of dabigatran etexilate based on [I] 2/IC50 threshold. <i>Drug Metab Dispos</i> 2014;42:257–63. 4. Mack DR, Kim JJ. Pharmacokinetic and Clinical Implications of Dabigatran Use in Severe Renal Impairment for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. <i>Ann. Pharmacother.</i> 2012;46(7–8):1105–10. 5. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2007;64(3):292–303. 6. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). <i>J Am Coll Cardiol</i> 2014;63(4):321–8. 7. Matsuda S, Imazu T, Kimura R, et al. Dosage Adjustment of Dabigatran Etexilate Based on Creatinine Clearance in Patients With Cardioembolic Stroke or Atrial Fibrillation. <i>Ther Drug Monit</i> 2016;38(6):670–6. 			