



健康成人を対象とした ダビガトランエテキシラートの新規開発錠剤と 市販カプセル剤の生物学的同等性及び ラベプラゾールにより誘発する胃内 pH 上昇が 曝露に及ぼす影響 [二次出版]

原田昭子^{1)*} / 生島一平²⁾ / 原中美環³⁾ / 柳原亜紀⁴⁾ / 中山大輔⁵⁾

● 抄録

抗凝固薬ダビガトランエテキシラート (DE) 市販カプセル剤は、酸性環境を維持する工夫した製剤処方では吸収が最大化され、その有効性と安全性はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) 併用の有無に影響されない。今回、シンプルな製法の新規 DE 錠剤とカプセル剤の生物学的同等性 (BE) 試験と、胃内 pH 上昇の曝露への影響を検討する DE 錠剤のバイオアベイラビリティ (BA) 試験を行った。その結果 AUC_{0-tz} と C_{max} は、BE 試験では基準内であったが、相対的 BA 試験の PPI 前投与下では約 70% 低下した。以上より DE 錠剤とカプセル剤の BE は示されたが、胃内 pH 上昇時は BA 低下により DE 錠剤の有効性が下がる可能性が示され、標準的な BE に加え胃内 pH 上昇時の相対的 BA 評価は重要と考えられた。

(本論文は Am J Cardiovasc Drugs (2020) 20 (3) : 249-258 に出版された論文を翻訳した二次出版である。)

キーワード：後発医薬品，剤形追加，生物学的同等性，ダビガトラン，バイオアベイラビリティ，pH

1 緒 言

ダビガトランエテキシラート (Dabigatran etexilate, DE) は、ダビガトランへ速やかに変換される経口のプロドラッグであり、トロンビンを直接阻害することにより効果を発揮する抗凝固薬である。DE は、非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者の脳卒中予防に対して、ワルファリンと同等以上の有

効性と安全性が示されている¹⁾。RE-LY 試験では、主要評価項目である脳卒中又は全身性塞栓症の発症率に関してダビガトラン 150mg 1 日 2 回 (BID) 投与はワルファリンに対する優越性が示され、大出血の発現率は同程度であった。110mg BID 投与は有効性主要評価項目に関してワルファリンに対して非劣性を示し、大出血の発現率は有意に低下した¹⁾。さらに、RE-LY 試験のサブ解析ではアジア人

1) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 医薬開発本部臨床薬物動態部 (〒 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 6-7-5)

2) 医療法人相生会 墨田病院 (〒 130-0004 東京都墨田区本所 1-29-1)

3) 医療法人相生会 博多クリニック (〒 812-0025 福岡市博多区店屋町 6-18)

4) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 医薬開発本部クリニカルオペレーションズジャパン (〒 141-6017 東京都品川区大崎 2-1-1)

5) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 医薬開発本部プライマリーケアメディシン (〒 141-6017 東京都品川区大崎 2-1-1)

*連絡著者：原田昭子 (TEL : 078-306-4523 E-mail : akiko.harada@boehringer-ingenheim.com)

及び日本人患者に対するダビガトラン 110mg BID と 150mg BID の有効性と安全性が示されている²³⁾。また、製造販売後調査 (PMS) より、NVAF を有する日本人患者に対する DE の良好なリスクベネフィットプロファイルが示された⁴⁾。日本循環器学会、米国心臓協会 (American Heart Association)、及び米国心臓病学会 (American College of Cardiology) より公表されているガイドラインでは、DE は NVAF に対するワルファリンの代替薬として推奨されている⁵⁶⁾。

現在、日本では DE 75mg 又は 110mg のカプセル剤が市販されている⁷⁾。しかし、嚥下が困難な高齢患者や脳卒中後の患者にはカプセル剤よりも小さな剤形の DE が有益と考えられ⁸⁹⁾、開発に対する医療上のニーズがある。また、心房細動 (AF) は高齢者で罹患率が高く、高齢人口の増加に伴いその有病率は日本や欧米諸国で増加している¹⁰⁾。PMS では、DE を投与された患者の 60% が 70 歳以上であった⁴⁾。

DE の溶解度は pH 依存的であり、中性付近の pH では溶解度が低下する。DE をプロトンポンプ阻害薬 (PPI) と併用すると DE の溶解度は低下し、バイオアベイラビリティの低下を招く可能性があるが、市販されているカプセル剤は、胃内 pH の上昇時や空腹時にもバイオアベイラビリティを維持するように設計されている¹¹⁾。溶解度が pH 依存性な特性に対処するために、市販の DE カプセル剤では酒石酸のコア (核) に DE をコーティングしたペレット (小粒) を充填しており、DE の溶解に必要な低 pH 環境を維持し、バイオアベイラビリティを最適化している¹²⁾。RE-LY 試験では、PPI 併用の有無にかかわらず一貫して DE カプセル剤の有効性と安全性が示されており¹¹³⁾、現行の添付文書では用量調節は必要とされていない⁷⁾。しかしながら、NVAF 患者の多くは高齢であり、また PPI が併用される可能性が高いため、新規の処方での DE の有効性と安全性を胃内 pH が上昇した条件下で検討することは重要である。

DE 錠剤の候補製剤を複数開発し、バイオアベイラビリティ試験 (ClinicalTrials.gov ID: NCT02710630) を実施して 5 製剤から 1 製剤を選定した。本論文では、この新規 DE 経口剤を評価するために行われた 2 試験の結果を報告する。1 つ目は、規制要件に

従って市販のカプセル剤との生物学的同等性を評価する試験で、現行の生物学的同等性ガイドラインに従って実施した¹⁴⁾。もう 1 つは、PPI であるラベプラゾール前投与時の DE のバイオアベイラビリティを評価する試験で、胃内 pH の上昇が新規 DE 錠剤の曝露に及ぼす影響を検討した。

2 方 法

2.1 試験デザイン

2.1.1 DE 錠剤とカプセル剤との生物学的同等性

本試験は、DE 110mg 錠剤と 110mg 市販カプセル剤との生物学的同等性を評価するための無作為化、2 群 4 期、2 投与順序クロスオーバー試験である (ClinicalTrials.gov ID: NCT03070171)。本試験は、医療法人相生会墨田病院 (東京都) で実施した。

バリデートされた擬似乱数生成器を用いて、被験者を 4 期から成る 2 種類の投与順序群に 1 : 1 の割合で無作為化した (試験製剤 [T] と標準製剤 [R] の投与順序 : T-R-R-T, R-T-T-R, 図 1)。一晩 10 時間以上の絶食後、各投与期の Day 1 に 110mg 錠剤 1 錠又は 110mg カプセル剤 1 カプセルを 200 mL の水と共に単回経口投与した¹⁴⁾。各投与の間には 4 日以上ウォッシュアウト期間を設けた。

2.1.2 DE 錠剤単剤投与及びラベプラゾール前投与下でのバイオアベイラビリティ

本試験は、DE 110mg 錠剤単剤投与とラベプラゾール 20mg 前投与した後に DE 110mg 錠剤併用投与のバイオアベイラビリティを評価する非盲検、単群試験である (ClinicalTrials.gov ID: NCT03143166)。本試験は、医療法人相生会博多クリニック (福岡県福岡市) で実施した。

すべての被験者に対して Day 1 に DE 錠剤を投与した後、Day 2 ~ Day 6 にラベプラゾール 20mg を 1 日 1 回前投与し、Day 6 のラベプラゾール投与 4 時間後に再度 DE を投与した (図 2)。一晩 10 時間以上の絶食後、200 mL の水と共に DE 錠剤を単回経口投与した。すべての治験薬は治験実施施設で治験責任医師の監督下で投与されており、服薬は遵守されていた。

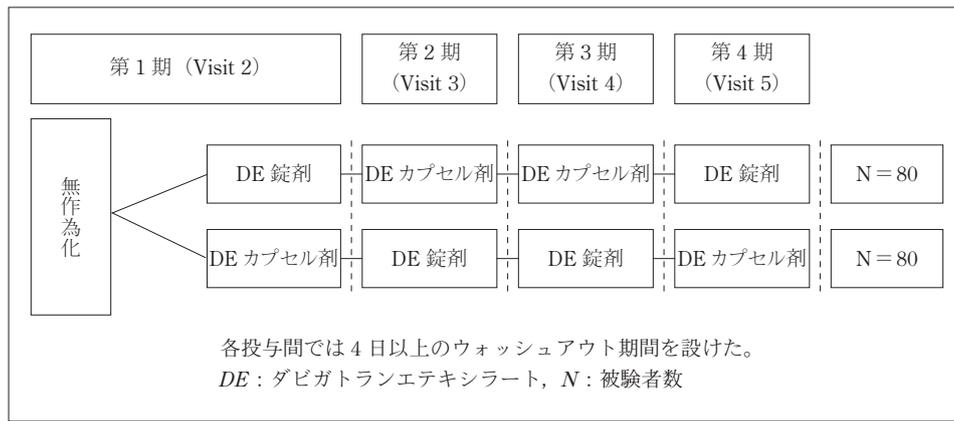


図1 DE錠剤とDEカプセル剤との生物学的同等性: 投与順序と試験デザイン

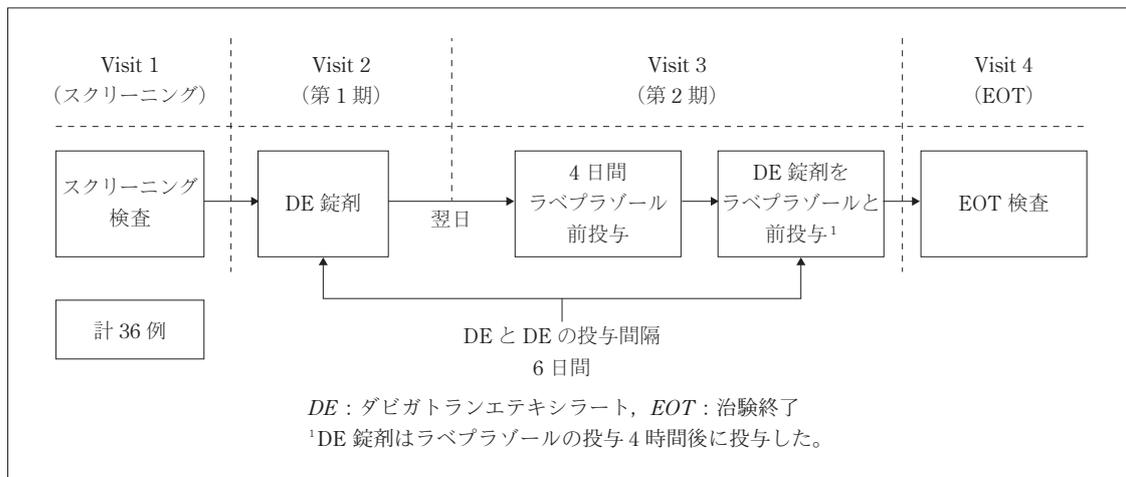


図2 DE錠剤の単剤での投与及びラベプラゾール前投与下での投与のバイオアベイラビリティ: 試験デザイン

2.2 被験者

治験実施施設の被験者候補プールから、同意取得時に20歳以上40歳以下、スクリーニング時のBMI (body mass index) が 18kg/m^2 以上 25kg/m^2 以下の健康男性が組み入れられた。主な除外基準は以下のとおりである: スクリーニング時に、収縮期血圧 $90\sim 140\text{mmHg}$ 、拡張期血圧 $50\sim 90\text{mmHg}$ 、脈拍 $45\sim 90\text{bpm}$ の基準範囲外; 臨床的に問題となる既往歴あり、併存疾患あり、標準範囲外の臨床検査値あり、試験結果に影響を及ぼす可能性のある薬剤の使用; 治験薬の薬物動態評価を妨げる可能性のある消化管の手術 (虫垂切除術や簡単なヘルニア修復術は除く); 喫煙及びアルコール乱用。

両試験で実施された被験者に関わるすべての手順は、施設内研究委員会 (博多クリニック臨床試験審査委員会) の倫理基準、1964年のヘルシンキ宣言と

その改訂版、または同等の倫理基準に従って実施した。すべての被験者から文書による同意を取得した。

2.3 評価及び評価項目

薬物動態の解析のため、ベースライン (投与前3時間以内)、投与後30、60、90分、2、3、4、6、8、12、24、36、48時間の血液検体 (約3 mL) をエチレンジアミン四酢酸三カリウム (K3-EDTA) 入りの採血管に採取した。採血から30分以内に遠心分離 ($4\sim 8^\circ\text{C}$, $2500 \times g$ で10分間) によって血漿を分離した。総ダビガトラン (血漿中非抱合型ダビガトランとダビガトランのグルクロン酸抱合体をアルカリ分解して測定したダビガトランの総和) と非抱合型ダビガトランの血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー質量分析 (HPLC MS/MS) 法により Nuvisan GmbH (Neu-Ulm, ドイツ) で測定した。非抱合型ダビガトラン

と総ダビガトランの検量線の濃度範囲は、血漿で1～400ng/mLであった。

胃内pHはポータブルpHモニターを用いて測定した。データは、DE投与前と投与後2時間以内に測定した。

試験期間を通して、有害事象(AE)の発現頻度、血液臨床検査、12誘導心電図(ECG)、バイタルサイン(血圧、脈拍数)により安全性と忍容性を評価した。

2.3.1 バイオアナリシス

非抱合型ダビガトラン測定では、血漿50 μ Lを0.2Mギ酸アンモニウム緩衝液(pH 3.5)50 μ Lで希釈し、内部標準溶液(100ng/mL [$^{13}\text{C}_6$]ダビガトラン)40 μ Lを添加して十分に混和した。その後、検体を4 $^{\circ}$ Cで5分間遠心分離した。

総ダビガトランの測定には、血漿50 μ Lに内部標準溶液(100ng/mL [$^{13}\text{C}_6$]ダビガトラン)40 μ Lを添加し、0.2M NaOH 20 μ Lと混和した。アシルグルクロン酸抱合体からダビガトランを加水分解するために37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートした後、検体に0.2M HCl 30 μ Lを加えて酸性化し、十分に混和してから4 $^{\circ}$ Cで5分間遠心分離した。

どちらの分析でも、遠心分離後の上清約90～100 μ Lをオートサンプラー用バイアルに移した。集積カラム(60 \times 1mm Reprosil G-RAMP)に2.5 μ Lを注入した後、カラムスイッチング法により分析用C₁₈逆相HPLCカラム(YMC-Triart C18, 50 \times 2mm, 粒子径3- μ m)に移し、20 $^{\circ}$ C、流量0.3mL/分でグラジエント溶出した。ダビガトラン及び [$^{13}\text{C}_6$]ダビガトランを、それぞれm/z = 472からm/z = 289, m/z = 478からm/z = 295への遷移によりモニタリングした。グルクロン酸抱合体の存在の有無については、m/z = 648からm/z = 289への遷移でモニタリングした。

被験物質に対するQCの真度は \pm 2.8%以内、精度は8.6%以下、incurred samples reanalysis (ISR)の適合率は94.7%以上であり、両試験の分析精度は許容範囲内であった。

2.3.2 DE錠剤とDEカプセル剤との生物学的同等性

本試験の目的は、DE錠剤と市販カプセル剤との生物学的同等性を示すことである。DE錠剤とDEカプセル剤の、非抱合ダビガトランのベースラインから最終定量可能時点までの血中濃度-時間曲線下

面積(AUC_{0-tz})及び最高血漿中濃度(C_{max})を主要評価項目とした。生物学的同等性試験の主要評価項目は、生物学的同等性ガイドライン¹⁴⁾に従って非抱合型ダビガトランを選択した。副次評価項目は、総ダビガトランのAUC_{0-tz}及びC_{max}、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランのベースラインから無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0- ∞})などとした。

2.3.3 DE錠剤の単独投与及びラベプラゾールの前投与下でのバイオアベイラビリティ

本試験の目的は、DE錠剤単独とラベプラゾール20mgの前投与下での投与の相対的バイオアベイラビリティを評価することである。ダビガトランは主代謝物であるが、さらにグルクロン酸抱合を受ける¹⁵⁾。ダビガトランのグルクロン酸抱合体には活性体であるダビガトランと同様の薬理活性があるため、総ダビガトランを「biorelevant(生物学的に関連性のある)」な主要薬物動態情報とみなし、本試験での主要評価項目の分析対象とした。そのため、バイオアベイラビリティ試験における主要評価項目は、DE錠剤の単独及びラベプラゾールの前投与下投与での総ダビガトランのAUC_{0-tz}及びC_{max}とした。副次評価項目は、非抱合型ダビガトランのAUC_{0-tz}とC_{max}、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランのAUC_{0- ∞} とした。

胃内pHは、DE錠剤投与日に微小ガラス電極を経鼻的に挿入して測定した。ベースライン、DE投与後15、30、60、120分にデータを収集した。血液検体を用いてCYP2C19遺伝子多型rs4244285, rs4986893, rs12248560を調べた。遺伝子型の結果を用いて、被験者を対立遺伝子分類(*1, *2, *3, *17)した後にpoor metabolizer(*2/*2, *2/*3, *3/*3), intermediate metabolizer(*1/*2と*1/*3), extensive metabolizer(*1/*1), ultrarapid metabolizer(*1/*17又は*17/*17)に分類した。

2.3.4 統計解析

薬物動態パラメータはPhoenix WinNonlin version 6.3 (Pharsight[®])を用いてノンコンパートメント解析した。試験製剤と標準製剤の投与で1つ以上の薬物動態の評価が得られたすべての被験者を対象に、薬物動態評価項目の比(試験製剤vs.標準製剤)を算出した。点推定値、幾何平均値(gMean)、自然対数変換データのgMean比を、両

表1 健康男性被験者の人口統計学的特性及びその他の特性

| | DE錠剤とカプセル剤との 生物学的同等性 | | DE錠剤の バイオアベイラビリティ (N = 36) |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|
| | T-R-R-T (N = 80) | R-T-T-R (N = 80) | |
| 平均年齢, 歳 (SD) 範囲 | 27.2 (4.2) 20-36 | 27.3 (4.2) 20-36 | 26.3 (4.7) 21-38 |
| 平均身長, cm (SD) 範囲 | 172.1 (5.2) 159.9-190.4 | 172.2 (4.8) 161.3-185.1 | 170.7 (5.5) 160.3-182.6 |
| 平均体重, kg (SD) 範囲 | 62.6 (7.1) 49.7-84.8 | 63.8 (6.3) 52.4-79.5 | 62.5 (6.8) 51.2-76.9 |
| BMI, kg/m ² (SD) 範囲 | 21.1 (1.9) 18.0-25.0 | 21.5 (1.8) 18.0-25.0 | 21.4 (1.8) 18.0-25.0 |
| CYP2C19 予測表現型, n (%) | | | UM 1 (2.8) EM 10 (27.8) IM 20 (55.6) PM 5 (13.9) |

BMI: 体格指数, DE: ダビガトランエテキシラート, EM: extensive metabolizer, IM: intermediate metabolizer, N: 被験者数, PM: poor metabolizer, R: 標準製剤, SD: 標準偏差, T: 試験製剤, UM: ultrarapid metabolizer

側90%信頼区間(CI)と共に,分散分析(ANOVA)により評価した。

生物学的同等性試験では,主要評価項目に対するgMean比の90%CIが事前に規定した許容範囲内(80~125%)であった場合,2つの剤形は生物学的に同等とみなす。そのため,有意水準の調整は必要なかった。個体内幾何変動係数(intra-individual gCV)も算出した。

2.3.5 安全性の解析

試験期間を通して治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象に安全性を評価した。AEはICH国際医薬用語集(MedDRA version 20.0)を用いて分類し,記録した。投与別のAEの発現頻度,重症度及び治験薬との因果関係,及び投与別の器官別大分類及び基本語で分類したAEの発現頻度をそれぞれ集計した。治験薬の投与(Day 1)から試験期間終了までに発現したAEはすべて投与下で発現したAEとみなした。重篤なAE(SAE)及びその他の重要なAEは別途報告対象とした。重要なECG所見もAEとして報告した。臨床検査測定結果は,基準範囲及びベースラインのデータと比較した。バイタルサインはベースラインのデータと比較した。

3 結果

3.1 DE錠剤とDEカプセル剤との生物学的同等性

3.1.1 被験者の人口統計学的特性

本試験期間中(2017年3月22日~2017年6月20日),160名の健康男性被験者を2つの投与順序群にそれぞれ80名ずつ無作為割付した(図1)。R-T-T-R群の2名(1名は第1期後に詳細不明な理由により中止し,もう1名は第3期中に同意を撤回した)を除くすべての被験者が試験を完了した。ベースラインでの人口統計学的特性は2群間で均衡がとれていた。平均年齢±標準偏差(SD)は,T-R-R-T群及びR-T-T-R群でそれぞれ27.2±4.2歳(範囲20~36)及び27.3±4.2歳(範囲20~36)であった。BMI(kg/m²)±SDは,T-R-R-T群及びR-T-T-R群でそれぞれ21.1±1.9(範囲18.0~25.0),21.5±1.8(範囲18.0~25.0)であった(表1)。

3.1.2 薬物動態

非抱合型ダビガトラン血漿中濃度の算術平均値の時間推移は,錠剤とカプセル剤で同様であった(図3)。非抱合型ダビガトランの血漿中濃度(主要評価項目)は,錠剤とカプセル剤の両方で投与後36

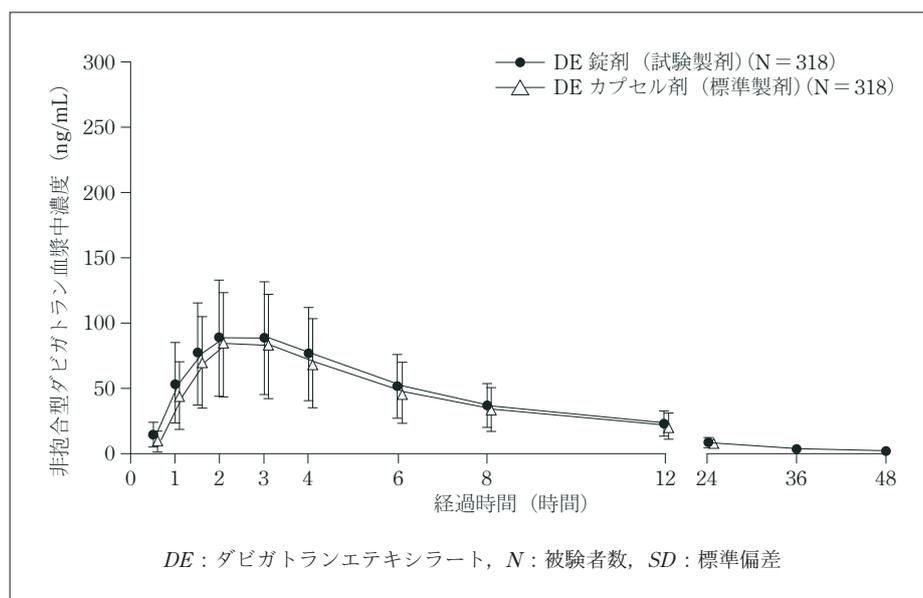


図3 DE 110mg 錠剤又はカプセル剤を単回投与した後の非抱合 KH 型ダビガトランの平均 (±SD) 血漿中濃度 - 時間推移

表2 DE 錠剤とカプセル剤との生物学的同等性: DE 錠剤又は 110 mg カプセル剤単回投与後の非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの薬物動態パラメータ

| | 調整済 gMean | | 調整済 gMean 比 (%、錠剤 / カプセル剤) | 両側 90% CI (%) | 個体内 gCV (%) | |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------------------|---------------|-------------|-------|
| | 錠剤 | カプセル剤 | | | 錠剤 | カプセル剤 |
| 《非抱合型ダビガトラン》 | | | | | | |
| AUC _{0-tz} (ng·h/mL) | 725 (n = 317) | 668 (n = 318) | 108.5 | 101.4-116.0 | 57.0 | 52.3 |
| AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | 752 (n = 317) | 693 (n = 318) | 108.4 | 101.9-115.4 | 51.6 | 49.4 |
| C _{max} (ng/mL) | 86.3 (n = 318) | 79.2 (n = 318) | 109.0 | 101.8-116.6 | 56.4 | 55.2 |
| 《総ダビガトラン》 | | | | | | |
| AUC _{0-tz} (ng·h/mL) | 847 (n = 317) | 787 (n = 318) | 107.6 | 100.6-115.1 | 57.3 | 52.5 |
| AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | 878 (n = 317) | 814 (n = 318) | 107.8 | 101.3-114.8 | 52.0 | 50.0 |
| C _{max} (ng/mL) | 99.8 (n = 318) | 93.5 (n = 318) | 106.7 | 99.5-114.4 | 58.3 | 56.5 |

AUC_{0-tz}: ベースラインから最終定量可能時点までの濃度 - 時間曲線下面積, AUC_{0-∞}: ベースラインから無限大時間まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積, CI: 信頼区間, C_{max}: ダビガトランの最高血漿中濃度, DE: ダビガトランエテキシラート, gCV: 幾何平均変動係数, gMean: 幾何平均, n: 被験者数

時間又は 48 時間まで検出可能であった。非抱合型ダビガトランの血漿中濃度は、錠剤とカプセル剤の両方で投与 2 時間後にピークに達した。非抱合型ダビガトランの AUC_{0-tz} 及び C_{max} は 2 つの剤形間で同程度であり (表 2)、総ダビガトランについても結果は類似していた (表 2)。

非抱合型ダビガトランの AUC_{0-tz} (101.4 ~ 116.0) と C_{max} (101.8 ~ 116.6) の gMean 比の 90% CI は、生物学的同等性の許容範囲 (80 ~ 125

%) 内であった (表 2)。いずれのパラメータも個体内変動は DE 錠剤とカプセル剤で同程度であった (錠剤: AUC_{0-tz} が 57.0%, C_{max} が 56.4%, カプセル剤: AUC_{0-tz} が 52.3%, C_{max} が 55.2%) (表 2)。非抱合型ダビガトランの AUC_{0-∞} の調整済 gMean 比の 90% CI (副次評価項目) も生物学的同等性の基準範囲内であった (表 2)。

3.1.3 安全性

DE 錠剤とカプセル剤の単回投与に対する忍容性

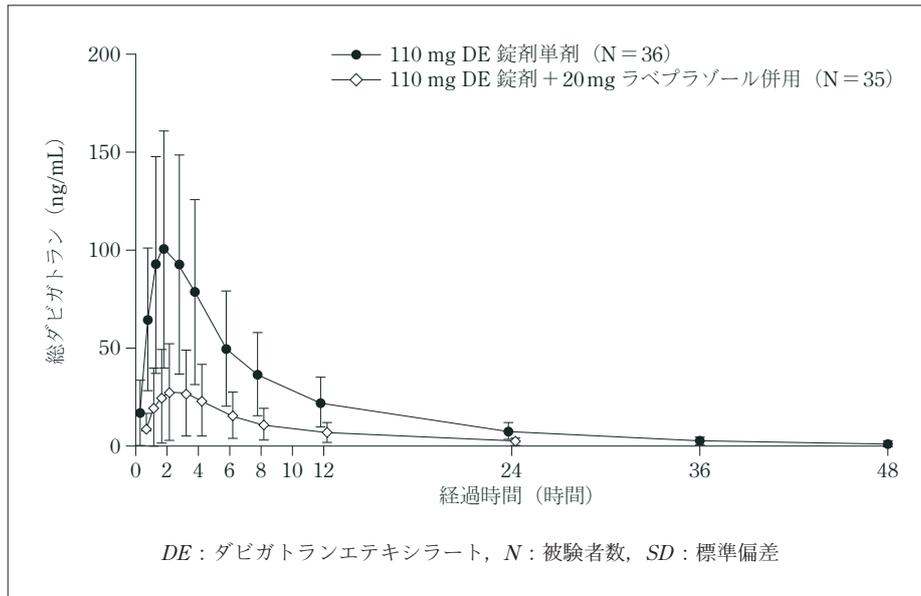


図4 DE 110 mg 錠剤単回投与を単独又はラベプラゾール 20mg 前投与下で投与した後の総ダビガトランの平均(±SD)血漿中濃度-時間推移

は概ね良好であり、有害事象(AE)は管理可能であった。160名の被験者のうち、2名(1.3%) (各剤形で1名ずつ)で投与期間中に非重篤なAEが発現した。投与期間中に、この2名の被験者両方に発現したAEは悪心及び嘔吐であった。錠剤を投与した患者は悪心及び嘔吐に加えて頭痛、腹痛、下痢も発現し、カプセル剤を投与した患者は異常感(MedDRA基本語)も発現した。投与下で発現したすべてのAEは治療を要することなく消失し、中止には至らなかった。死亡、その他のSAE又は重要なAEは報告されなかった。臨床検査値又はバイタルサインに、臨床的に重要な変化は認められなかった。

3.2 DE 錠剤単剤及びラベプラゾール前投与下のバイオアベイラビリティ

3.2.1 被験者の人口統計学的特性

本試験期間(2017年5月23日～2017年8月2日に実施)に、36名の健康男性被験者を組み入れ、すべての被験者が標準製剤の投与(DE錠剤単剤での投与)を完了した(図2)。被験者の1名が試験製剤の投与(ラベプラゾール前投与下でのDE錠剤投与)を完了する前に同意を撤回したが、同意撤回前に得られたデータは解析に含めた。ベースラインの人口統計学的特性は以下のとおりであった。平均年齢±SD: 26.3 ± 4.7歳(範囲21～38)、平均BMI ± SD: 21.4 ± 1.8kg/m²(範囲18.0～25.0)

(表1)。

3.2.2 薬物動態

ラベプラゾールを前投与した場合の総ダビガトランの血漿中濃度の算術平均値は、DE錠剤単剤での投与時よりも低かった(図4)。DE錠剤の単回投与とラベプラゾールを前投与したいずれの場合も、総ダビガトランの血漿中濃度は投与約2時間後にピークに達した(図4)。

DE錠剤をラベプラゾール前投与下で投与した場合、総ダビガトランの曝露(主要評価項目: AUC_{0-tz}とC_{max}, 副次評価項目: AUC_{0-∞})は低下した。AUC_{0-tz}のgMeanは667ng・h/mLから192ng・h/mLに、C_{max}のgMeanは83.1ng/mLから21.8ng/mLに低下した。しかし、総ダビガトランの血漿中濃度が最高値に達するまでの時間(t_{max})は変化しなかった(表3)。

ラベプラゾール前投与下でDE錠剤を投与するとバイオアベイラビリティは約70%低下し、総ダビガトランの調整済gMeanは、AUC_{0-tz}が28.9%(90%CI: 21.3～39.0)、C_{max}が26.4%(90%CI: 20.1～34.7)であった(表4)。

非抱合型ダビガトランの薬物動態についても、同様の傾向が認められた(表3, 表4)。

3.2.3 胃内pH

DE錠剤単剤での投与後、2時間以内の胃内平均pHは2.07～2.51であった。ラベプラゾール前投

表3 DE錠剤単剤での投与とラベプラゾール前投与下での投与との相対的バイオアベイラビリティ：
110mg DE錠剤単回投与の総ダビガトランと非抱合型ダビガトランの薬物動態パラメータ

| | 前投与下でのDE投与 | | DE単剤での投与 | |
|-----------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | gMean | gCV (%) | gMean | gCV (%) |
| 《総ダビガトラン》 | | | | |
| AUC _{0-tz} (ng・h/mL) | 192 (n=35) | 109 | 667 (n=36) | 123 |
| AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | 214 (n=35) | 96.6 | 702 (n=36) | 110 |
| C _{max} (ng/mL) | 21.8 (n=35) | 105 | 83.1 (n=36) | 118 |
| t _{max} ¹ (h) | 2.00 (n=35) | 1.00-4.00 | 2.00 (n=36) | 1.00-3.00 |
| t _{1/2} (h) | 8.18 (n=35) | 28.2 | 8.59 (n=36) | 16.0 |
| 《非抱合型ダビガトラン》 | | | | |
| AUC _{0-tz} (ng・h/mL) | 164 (n=35) | 110 | 588 (n=36) | 119 |
| AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | 188 (n=35) | 93.4 | 618 (n=36) | 107 |
| C _{max} (ng/mL) | 20.0 (n=35) | 103 | 72.9 (n=36) | 114 |
| t _{max} ¹ (h) | 2.00 (n=35) | 1.00-4.00 | 2.00 (n=36) | 1.00-4.00 |
| t _{1/2} (h) | 7.92 (n=35) | 27.3 | 8.31 (n=36) | 15.5 |

AUC_{0-tz}：ベースラインから最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-∞}：ベースラインから無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積，C_{max}：ダビガトランの最高血漿中濃度，DE：ダビガトランエテキシラート，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，n：被験者数，t_{max}：被験物質の最高血漿中濃度到達時間，t_{1/2}：血漿中での被験物質の終末相半減期

¹t_{max}については中央値及び範囲（最小値-最大値）を示す。

表4 DE錠剤単剤での投与とラベプラゾール前投与下での投与との相対的バイオアベイラビリティ：
110mg DE錠剤単回投与による総ダビガトラン及び非抱合型ダビガトランの薬物動態パラメータ
の推計解析

| | 調整済 gMean | | 調整済 gMean 比 (%，前投与下 DE/DE 単剤) | 両側 90% CI (%) |
|-------------------------------|-------------|-------------|--|---------------------|
| | 前投与下 | DE 単剤 | | |
| 《総ダビガトラン》 | | | | |
| AUC _{0-tz} (ng・h/mL) | 192 (n=35) | 667 (n=36) | 28.9 | 21.3-39.0 |
| AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | 215 (n=35) | 702 (n=36) | 30.6 | 23.3-40.2 |
| C _{max} (ng/mL) | 21.9 (n=35) | 83.1 (n=36) | 26.4 | 20.1-34.7 |
| 《非抱合型ダビガトラン》 | | | | |
| AUC _{0-tz} (ng・h/mL) | 165 (n=35) | 588 (n=36) | 28.0 | 20.9-37.5 |
| AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | 189 (n=35) | 618 (n=36) | 30.6 | 23.4-40.0 |
| C _{max} (ng/mL) | 20.1 (n=35) | 72.9 (n=36) | 27.6 | 21.0-36.1 |

AUC_{0-tz}：ベースラインから最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-∞}：ベースラインから無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，C_{max}：ダビガトランの最高血漿中濃度，DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均，n：被験者数

与下でDE錠剤を投与した場合，胃内平均pHは5.27～6.23に上昇した。CYP2C19活性が低いと予測される被験者の胃内pHは高い傾向にあった(data not shown)。

3.2.4 安全性

DE錠剤単剤投与及びラベプラゾール前投与下でのDE錠剤投与いずれの場合も，総じて忍容性は良好であった。ラベプラゾール前投与下でDE錠剤を投与された被験者で，投与期間中に軽度のAE（血

管穿刺部位知覚低下)が1件報告されたが、このAEは治験薬との関連なしと判定された。死亡、SAE又はその他の重要なAEは報告されなかった。臨床検査値又はバイタルサインに、臨床的に重要な変化は認められなかった。

4 考 察

DEは現在カプセル剤として市販されている。今回、高齢患者や嚥下が困難な患者が使用できるようにシンプルな製法の小さな錠剤を開発し、新規のDE錠剤は健康な若齢男性において市販のカプセル剤と生物学的に同等であることが示された。しかし、PPIによって誘導した胃内pH上昇が錠剤の曝露に及ぼす影響を調べたバイオアベイラビリティ試験では、ラベプラゾールの前投与により、市販されているカプセル剤では観察されなかったバイオアベイラビリティの大幅な低下を認めた。

ラベプラゾールの前投与は、低胃酸患者及び/又は大半の高齢患者で観察される胃内pHの上昇を反映していると考えられる^{16)~18)}。ラベプラゾールは日本で市販され、広く用いられている。PPI投与後の胃内pH測定は、試験中の酸性度の変化の追跡および酸性度が薬物動態パラメータに及ぼす影響の比較を可能とし、有用であった。低胃酸を反映した胃内pH 5.5程度¹⁹⁾にするために、DEの薬物動態評価する当日に、ラベプラゾールとDEを4時間の間隔を空けて投与した。DEが吸収される際の胃内pHは約5.5以上であり、本研究の目的である胃内pHの上昇が新規DE錠剤の曝露に与える影響を検討する上で、今回のラベプラゾールの前投与の条件は適切であると考えられた。

DEの溶解度はpH依存的であり、製剤中の酸性化剤によってpHがバイオアベイラビリティに及ぼす影響の程度は左右される。そのためどのような剤形でも新規の製剤では、pHが及ぼすDEの曝露への影響を評価する必要がある。前述したように新規DE錠剤はカプセル剤との生物学的同等性が確認されたものの、PPIであるラベプラゾールを前投与するとDE錠剤のバイオアベイラビリティが約70%低下した。DEの後発医薬品開発での生物学的同等性評価の際に、食後又はPPIによる前投与下の条件下での試験の実施は、世界的に規制当局により義

務付けられていない¹²⁾¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。例えば、現在カナダで承認されている2つのダビガトラン後発医薬品の有効性と安全性は、食後やPPIの前投与下では評価されていない¹²⁾。これら後発医薬品での食後やPPIの前投与下での患者への影響はデータがなく不明であるが、抗凝固薬のバイオアベイラビリティ低下が予想され、理論上は有効性(この場合は対象集団における脳卒中の予防)が低下する可能性がある¹²⁾。一方、欧州医薬品庁のDEの製品固有の生物学的同等性ガイダンスでは、ダビガトラン後発医薬品開発の際は、絶食条件下の試験に加え、パントプラゾール(40 mg BID 4日間)などのPPI反復投与での前投与下の生物学的同等性試験を追加で実施する必要がある旨が記述されている²²⁾。我々の本論文での主張は、このような動向と一致する。

DEカプセル剤とパントプラゾールとの併用投与でのダビガトランのバイオアベイラビリティは平均で約20%の低下と報告されている²³⁾。本試験の結果はパントプラゾール存在下のDEカプセル剤で観察された結果と対照的である。母集団薬物動態解析でも、NVAF患者において、DEカプセル剤とPPI併用によるダビガトランのバイオアベイラビリティ/曝露量の低下はわずか(約12.5%)であり²⁴⁾、PPI併用が有効性に関して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された。これらの結果は現行の添付文書に反映されており、ダビガトランとパントプラゾールとの併用投与時に用量調節は必要とされていない。錠剤とカプセル剤の間で観察されたpHの影響の違いはDEカプセル剤の巧妙な製剤設計によるもので、特にDE吸収の最適化に必要な低pHの微小環境の維持を可能にする各ペレットの酸性コアに起因すると考えられる¹²⁾。

本研究の限界としては、本試験には健康な若齢の被験者を組み入れたため、DE錠剤のプロファイルがDEの投与対象となる患者集団(高齢患者)におけるプロファイルと異なる可能性が挙げられる。また、本試験の厳密に管理された条件(絶食など)も実臨床とは異なる可能性がある。

要約すると、健康な若齢の被験者では、DE錠剤の単回投与はDEカプセル剤の単回投与と生物学的に同等であった。一方、胃内pHが上昇した状態では、総ダビガトランの曝露は大幅に低下し、DE錠剤の有効性が疑問視される。そのため、本試験で検

討した DE 錠剤を医薬品・医療機器総合機構に承認申請しない。今回の知見は、溶解度が pH 依存的である薬物の新剤形を開発する上で、標準的な生物学的同等性だけでなく胃内 pH 上昇時の相対的バイオアベイラビリティを評価することの重要性を明らかにした。

謝辞 本試験の被験者の皆様に感謝の意を表す。メディカルライティングは、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社により資金提供を受け、UDG ヘルスケア株式会社グループのアッシュフィールド・ヘルスケア・コミュニケーションズ株式会社の Mai Kurihara 氏にサポートいただいた。publication management 及び編集は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の三谷公子氏にサポートいただいた。バイオアナリシスは、Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG の Dietmar Gansser 氏にサポートいただいた。また、Sebastian Haertter 博士、Fenglei Huang 博士、多々見真司博士、Jutta Heinrich-Nols 博士、Joanne vanRyn 博士、裏野泰央氏に対し試験の計画から結果の解釈、査読に至るまで貴重なご助言をいただいたことに深謝の意を表す。なお、本二次出版にあたっては、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社により資金提供を受け、シュプリングヘルスケア inScience Communications の小山こころ博士に編集支援いただいた。

倫理基準の遵守

資金提供 本試験は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の資金提供により実施された。

利益相反 原田昭子：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社員、生島一平：公開する利益相反なし、原中美環：公開する利益相反なし、柳原亜紀：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社員、中山大輔：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社員

同意取得 すべての被験者から文書による同意を取得した。

データシェアリングポリシー 医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) 基準で著者としての責務及び義務を遂行するために必要とされるとおり、臨床試験成績の独立した解釈を担保するために、ベーリンガーインゲルハイムはすべての外部著者に対して被験者レベルの臨床試験データを含むすべての関連資料へのアクセスを認める。さらに、臨床試験文書（試験報告書、治験実施計画書、統計解析計画書など）及び被験者の臨床試験データは、最初の原稿が査読つきのジャーナルで発表された後、及び regulatory activity が完了してその他の基準がベーリンガーインゲルハイムの「臨床試験データの透明性及び公表に関する指針 (Transparency and Publication of Clinical Study Data)」 (https://trials.boehringer-ingelheim.com/transparency_policy.html) に合致する場合に入手可能となる。アクセスを認めるにあたり、文書を精査し、必要であれば黒塗りにしてデータを匿名化することで被験者とスタッフの個人情報を保護し、被験者

の同意の範囲を尊重する。治験総括報告書及び関連する治験文書は、以下のリンクにより請求可能である：https://trials.boehringer-ingelheim.com/trial_results/clinical_submission_documents.html。こうした請求はすべて、Document Sharing Agreement（文書提供に関する合意書）により管理される。科学及び医学研究者は、データセットの構造と内容が記載された文書と共に、分析可能な匿名化された被験者の臨床試験データへのアクセスを請求する場合がある。承認を受け、文書提供に関する合意書により規定された上で、データは安全なデータアクセスシステムで1年間を期限として共有される（期限は要求に応じて延長される場合がある）。研究者は、<https://vivli.org> を用いて治験データへのアクセスを請求する。

オープンアクセス 本論文の原文は、Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) の条件下で Am J Cardiovasc Drugs (2020) 20 (3): 249-258 に出版されている。原著者と出典を適切に表示し、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスへのリンクを表示し、変更の有無を示す場合は、非営利目的での使用に限り、配布及びあらゆる媒体での利用が認められる。

参考文献

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; **361**: 1139-51.
- 2) Hori M, Connolly SJ, Zhu J, Liu LS, Lau CP, Pais P, Xavier D, Kim SS, Omar R, Dans AL, Tan RS, Chen JH, Tanomsup S, Watanabe M, Koyanagi M, Ezekowitz MD, Reilly PA, Wallentin L, Yusuf S; RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke*. 2013; **44**: 1891-6.
- 3) Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L; the RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation—sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J*. 2011; **75**: 800-5.
- 4) Inoue H, Uchiyama S, Atarashi H, Okumura K, Koretsune Y, Yasaka M, Yamashita T, Taniguchi A, Fukaya T; J-Dabigation Surveillance Investigators. Effectiveness and safety of long-term dabigatran among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice: J-dabigatran surveillance. *J Cardiol*. 2019; **74**: 156-63.
- 5) JCS Joint Working Group. Guidelines for

- pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013). *Circ J*. 2014; **78**: 1997-2021.
- 6) Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NAM 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Heuzey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011; **123**: 1144-50.
 - 7) Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau. Ministry of Health, Labour and Welfare. Report on the deliberation results for Pradaxa 75 and 100 mg capsules. <http://www.pmda.go.jp/files/000207341.pdf>. 2019年10月17日アクセス.
 - 8) Morris H. Administering drugs to patients with swallowing difficulties. *Nurs Times*. 2005; **101**: 28-30.
 - 9) Notenboom K, Beers E, van Riet-Nales DA, Egberts TC, Leufkens HG, Jansen PA, Bouvy ML. Practical problems with medication use that older people experience: a qualitative study. *J Am Geriatr Soc*. 2014; **62**: 2339-44.
 - 10) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, Kamakura S. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol*. 2009; **137**: 102-7.
 - 11) European Medicines Agency. Pradaxa? Assessment Report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf. 2019年10月17日アクセス.
 - 12) Weitz JI, Earl KM, Leblanc K, Semchuk W, Jamali F. Establishing therapeutic equivalence of complex pharmaceuticals: the case of dabigatran. *Can J Cardiol*. 2018; **34**: 1116-9.
 - 13) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011; **123**: 2363-72.
 - 14) 国立医薬品食品衛生研究所. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. https://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL120229_BE.pdf. 2021年5月14日アクセス.
 - 15) Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008; **36**: 386-99.
 - 16) Musib L, Choo E, Deng Y, Eppler S, Rooney I, Chan IT, Dresser MJ. Absolute bioavailability and effect of formulation change, food, or elevated pH with rabeprazole on cobimetinib absorption in healthy subjects. *Mol Pharm*. 2013; **10**: 4046-54.
 - 17) Malhi V, Colburn D, Williams SJ, Hop CE, Dresser MJ, Chandra P, Graham RA. A clinical drug-drug interaction study to evaluate the effect of a proton-pump inhibitor, a combined P-glycoprotein/ cytochrome 450 enzyme (CYP) 3A4 inhibitor, and a CYP2C9 inhibitor on the pharmacokinetics of vismodegib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; **78**: 41-9.
 - 18) Ware JA, Dalziel G, Jin JY, Pellett JD, Smelick GS, West DA, Salphati L, Ding X, Sutton R, Fridlyand J, Dresser MJ, Morrisson G, Holden SN. Impact of food and the proton pump inhibitor rabeprazole on the pharmacokinetics of GDC-0941 in healthy volunteers: bench to bedside investigation of pH-dependent solubility. *Mol Pharm*. 2013; **10**: 4074-81.
 - 19) 国立医薬品食品衛生研究所. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q & A. https://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/QA120229_BE.pdf. 2021年5月14日アクセス.
 - 20) European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf. 2019年10月17日アクセス.
 - 21) U.S. Food and Drug Administration. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations. 2014. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioavailability-and-bioequivalencestudies-submitted-ndas-or-inds-general-considerations>. 2019年10月17日アクセス.
 - 22) European Medicines Agency. Dabigatran etexilate hard capsule 75 mg, 110 mg and 150 mg product-specific bioequivalence guidance. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/dabigatran-etexilate>

- hard-capsule-75-mg-110-mg-150-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf. 2019年10月17日アクセス.
- 23) Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008; **47**: 47-59.
- 24) Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Wallentin L, Haertter S, Staab A. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*. 2011; **9**: 2168-75.

Bioequivalence of a Newly Developed Dabigatran Etexilate Tablet Versus the Commercial Capsule and Impact of Rabeprazole-Induced Elevated Gastric pH on Exposure in Healthy Subjects (Secondary Publication)

Akiko HARADA^{1)*} / Ippei IKUSHIMA²⁾ / Miwa HARANA³⁾ /
Aki YANAGIHARA⁴⁾ / Daisuke NAKAYAMA⁵⁾

- 1) Clinical PK/PD Department, Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., 6-7-5 Minatojima Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, 650-0047, Japan.
2) SOUSEIKAI Sumida Hospital, 1-29-1 Honjo, Sumida-ku, Tokyo, 130-0004, Japan.
3) SOUSEIKAI Hakata Clinic, 6-18 Tenyamachi, Hakata-ku, Fukuoka, 812-0025, Japan.
4) Clinical Operations Japan, Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., 2-1-1 Osaki, Shinagawa-ku, Tokyo, 141-6017, Japan.
5) Primary Care Medicine, Medicine Division, Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., 2-1-1 Osaki, Shinagawa-ku, Tokyo, 141-6017, Japan.

Abstract

The commercially available anticoagulant dabigatran etexilate (DE) capsule is a pharmaceutical formulation designed to maintain the acidic microenvironment to maximize the absorption of DE, and its efficacy and safety are not affected by the concomitant use of proton-pump inhibitors (PPIs). The bioequivalence (BE) of the novel simplified DE tablet versus the DE capsule was investigated in the BE study (NCT03070171) and the bioavailability (BA) of the DE tablet under PPI pretreatment was assessed in the BA study (NCT03143166) to determine the effect of exposure to elevated gastric pH. The area under the concentration-time curve from baseline to the last quantifiable data point (AUC_{0-12}) and maximum plasma concentration (C_{max}) in the BE study were within the range of BE criteria, but these parameters decreased by approximately 70% when the tablet was administered under PPI pretreatment in the relative BA study. The results demonstrate the BE of the DE tablet and capsule and suggest that the efficacy of the DE tablet might be reduced by decreased BA at high gastric pH. These findings indicate the importance of examining not only BE under standard conditions but also relative BA at elevated gastric pH.

[This article is a secondary publication of the article published in *Am J Cardiovasc Drugs* (2020) 20(3): 249-258, translated into Japanese.]

Key words: generic drug; adding new formulation; bioequivalence; dabigatran; bioavailability; pH