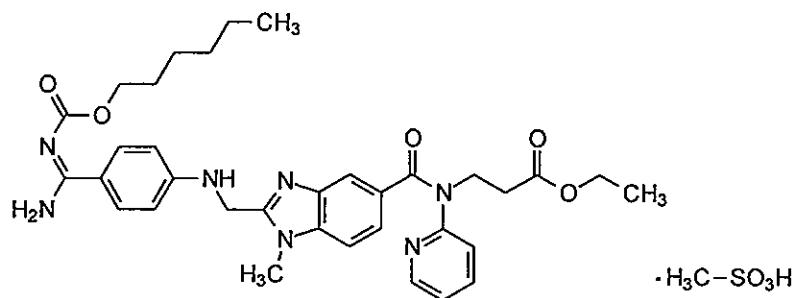


## 新規経口抗凝固薬 プラザキサの研究開発経緯

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 メディカルアフェアーズ部  
メディカルアドバイザー（医師・医学博士）  
渡辺 光法

プラザキサ®カプセルは、ドイツのベーリンガーインゲルハイム社で開発された経口投与可能な非ペプチド性の直接トロンビン阻害剤である。

心房細動による虚血性脳卒中及び全身性塞栓症は、左心房、特に左心耳に形成されるフィブリン血栓が塞栓子となって脳または全身の動脈を閉塞させることにより発症する。トロンビンはフィブリノゲンをフィブリンに変換する血液凝固カスケードの重要な酵素であり、血栓形成の中心的な役割を果たす。従って、直接トロンビン阻害剤は心房細動患者の心房内血栓形成を抑制し、虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制において有用であると考えられている。そのような背景のもと、トロンビンを直接阻害する薬剤の開発が進められた。すなわち、ペプチド様の構造をもつトロンビン阻害剤 NAPAP とウシトロンビンとの結合状態における X 線結晶構造解析から、1, 2, 5-trisubstituted benzimidazole を母核に有する非ペプチド性トロンビン阻害剤が設計された。更にこの基本構造を元に化合物が設計され、BIBR 953 (ダビガトラン) が合成された。ダビガトランは経口投与にて吸収されないため、経口投与可能なプロドラッグである BIBR 1048 (ダビガトランエテキシラート) すなわちプラザキサ® (以下、本剤) が設計された。



ダビガトランエテキシラートの構造式

本剤の  $t_{max}$  は 0.5-2 時間、 $t_{1/2}$  は 12-14 時間であり、服用後速やかに薬理作用を発揮する。本剤は、経口投与の後、消化管から吸収されるとエステラーゼによって活性代謝物であるダビガトランに変換される。ダビガトランはトロンビンに直接かつ選択的に結合し、その活性を阻害することにより抗凝固作用を発揮する。ダビガトランのトロンビンへの結合は可逆的であり、ダビガトランが血中から消失すると、その効果も速やかに減弱する。また、ダビガトランは、アンチトロンビンに依存することなく、血液中に存在するフリーのトロンビン（可溶性トロンビ

ン)だけでなく、フィブリンに結合したトロンピンにも作用することができる。本剤は腎排泄性の薬剤であり、投与量の85%が尿中に排泄される。また、本剤はP-糖蛋白の基質であるが、肝薬物代謝酵素P-450による代謝を受けない。

日本人を対象とした第Ⅰ相試験により、本剤の健康成人における安全性が確認された。その後、非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅱ相試験を実施した結果、第Ⅲ相国際共同試験で用いられる用法・用量は日本人心房細動患者においても安全性に問題がないと判断されたことから、第Ⅲ相国際共同試験に日本からも参加した。すなわち、非弁膜症性心房細動患者18,113例(うち日本人326例)を対象として、ワルファリン(目標INR 2.0-3.0、日本人の70歳以上はINR 2.0-2.6)に対する本剤150mg×2/日投与及び110mg×2/日投与の非劣性の検証を目的とした第Ⅲ相国際共同試験(RE-LY試験: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)が実施された。主要評価項目である脳卒中(出血性を含む)又は全身性塞栓症の発症率は、ワルファリン群1.71%/年(202/6,022例)、本剤150mg×2/日群1.11%/年(134/6,076例)、本剤110mg×2/日群1.54%/年(183/6,015例)で、本剤の両用量群ともにワルファリン群に対する非劣性( $P < 0.001$ )が、本剤150mg×2/日群ではワルファリン群に対する優越性( $P < 0.001$ )が認められた。安全性評価項目である大出血の発現率は、ワルファリン群3.57%/年(421/6,022例)、本剤150mg×2/日群3.32%/年(399/6,076例)、本剤110mg×2/日群2.87%/年(342/6,015例)であり、ワルファリン群に対し、本剤110mg×2/日群では有意に低く( $P = 0.003$ )、本剤150mg×2/日群では同等であった。頭蓋内出血の発現率は、ワルファリン群0.76%/年(90/6,022例)、本剤150mg×2/日群0.32%/年(38/6,076例)、本剤110mg×2/日群0.23%/年(27/6,015例)であり、本剤両用量群ともにワルファリン群よりも有意に低かった。

このように本剤の臨床的有用性が証明され、日本では、2011年1月に非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を適応症として本剤の製造販売承認が取得された。

2011年3月の本剤販売後、添付文書上禁忌に相当する高度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者など出血の危険性の高い患者に本剤が投与された。その結果、市販直後調査にて、死亡例を含む重篤な出血性の副作用が報告され、2011年8月、安全性速報(ブルーレター)が配布され、徹底的な注意喚起を促すこととなった。

本講演では、これらの研究開発の経緯と現状について述べたい。

## 略歴

渡辺 光法 (わたなべ みつのり)

平成元年 群馬大学医学部卒業  
同 年 群馬大学神経内科  
平成5年 群馬大学神経内科助手  
平成6年 沢渡温泉病院神経内科  
平成8年 医学博士  
平成10年 米国ジョーンズホプキンス大学神経内科研究員  
平成16年 桐生厚生病院神経内科部長  
平成17年 老年病研究所附属病院神経内科  
平成20年 弘前大学神経内科助教  
平成23年 現職

### 学会活動

日本神経学会専門医・指導医  
日本内科学会専門医・指導医  
日本人類遺伝学会臨床遺伝専門医・指導医