

博士学位論文

薬物動態に基づく高齢者患者の
直接経口抗凝固薬適正使用に関する研究

平成30年度
昭和薬科大学 大学院 薬学研究科
薬物動態学研究室

山崎 美穂

目 次

	頁
第 1 節 序論	1
第 2 節 実験材料および方法	8
2-1 実験材料、試薬および使用機器	8
2-2 研究対象患者	8
2-3 血漿中薬物濃度測定	9
2-4 簡易薬物動態モデルを用いた血漿中薬物濃度の推定	10
2-5 研究対象患者の薬剤適正使用量の判定	16
第 3 節 結果	17
3-1 アピキサバン血中濃度	17
3-2 ダビガトラン血中濃度	17
3-3 エドキサバン血中濃度	18
3-4 リバーロキサバン血中濃度	19
第 4 節 考察	22
第 5 節 総括	25
本研究の誌上発表	29
謝辞	30
引用文献	31

第 1 節 序論

明治時代から医師と薬剤師が、それぞれの専門性を活かし、協力して医療の質を向上するために、医薬分業が進められてきた。2013 年には医科の入院外における院外処方率は、70% を超え、2017 年には 74.8% まで上昇している（平成 29 年 社会医療診療行為別統計の概要）。この推進の背景は主に診療報酬にあり、医薬分業を進めるために、院内処方箋よりも院外処方箋を発行した方が医療機関側に診療報酬が高くつくメリットに関係している。しかしながら、肝心の処方箋の記載事項は、医師法施行規則第 21 条および歯科医師法施行規則第 20 条に定めるとおり、患者の氏名、年齢、薬名、分量、用法、用量、発行の年月日、使用期間および病院若しくは診療所の名称および所在地又は医師の住所を記載し、記名押印又は署名しなければならない、との規定のとおりであり、この処方箋様式や腎機能、体重などの医薬品適正使用に必要な患者情報に関する記載の見直しは未だ成されていない（Fig. 1）。

医薬品適正使用においては、1993 年の抗ウイルス剤ソリブジンと抗がん剤との薬物相互作用の医療事故を契機に、添付文書の改善が日本の医療全体の問題と取られ、歴史的な医薬品添付文書の見直しが成されてきた。1995 年 7 月に施行された製造物責任法（PL 法：Product Liability）において、製品の説明文書の記載不備は、「指示・警告上の欠陥」となることから、医薬品の製造販売業者には医薬品の説明文書である添付文書の適切な記載が求められている。関連して 1996 年には、日本の最高裁判決において、「医師による医薬品の添付文書に記載された使用上の注意事項の注意義務違反による過失」が認定された歴史がある（浅田，2012）。現在日本の医薬品添付文書は、医薬品医療機器等法第 52 条に規

定され、同第 53 条において記載上の留意事項が、同第 54 条において記載禁止事項が定められており、医薬品の適正使用のための最も基本となる製品に添付する情報となっている。

処方せん 1
(この処方せんは、どの保険薬局でも有効です)

公費負担者番号		保険者番号	0	6	1	3	0	0	5	8
公費負担医療の受給者番号		被保険者証・被保険者手帳の記号・番号	21・213							
患者	氏名	たなか たろう 田中 太郎		保険医療機関の所在地及び名称 東京都町田市東玉川学園 3-3165 昭和薬科大学附属病院						
	生年月日	昭和 23 年 2 月 9 日		男	電話番号 042-721-1511					
	区分	被保険者	被扶養者	保険医氏名 内科 昭薬 太郎						
交付年月日	平成 29 年 2 月 22 日			処方せんの使用期限	平成 年 月 日 (科に記号のある場合を除き、交付の日をきめて 4 日以内) 保険薬局に提出すること					
処方	<p>Rp 1</p> <p>アスピリン散 10% 1 回 15mg (1 日 45mg) 【原薬量】</p> <p>ビソルボン細粒 2% 1 回 2mg (1 日 6mg) 【原薬量】</p> <p>1 日 3 回 朝昼夕食後服用 2 日分</p> <p style="text-align: center;">以下余白</p>									
	備考	調剤後、自動分包機にて分包			後発医薬品(ジェネリック医薬品)への 変更が全て不可の場合、以下に 署名又は記名・押印 保険医署名					
調剤済年月日				公費負担者番号						
保険薬局の所在地及び名称 保険薬剤師氏名				公費負担医療の受給者番号						

Fig. 1. ジェネリック医薬品への変更可否制度に対応して改訂された処方箋の例

厚生労働省は、2018年医薬品医療機器制度部会にて薬剤師の担うべき基本的な機能として、調剤時のみならず、医薬品の服用期間を通じて服薬状況の把握や薬学的知見に基づく指導を行うことおよび患者の服薬状況等に関する情報を、必要に応じて処方医等へ提供するよう努めることにより、薬物療法の最適化に寄与することを法令上明確にするべきであると問題を提起している。

さらに、2007年に施行された改正医療法により、医療計画制度のもとで日本において5疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病、精神疾患）・5事業（救急医療等）および在宅医療の医療連携体制の構築が進められている。しかしながら、2012年には、精神疾患領域の重要な医薬品であるラモトリギンの添付文書記載の用法・用量が遵守されなかったことによる、重篤皮膚障害が約3倍高く発現したことを例に、医薬品医療機器総合機構（PMDA）より医薬品用法用量の遵守に関してさらなる注意喚起がなされている（PMDAからの医薬品適正使用のお願い）。

抗凝固療法は、非弁膜症性心房細動患者の静脈血栓塞栓症の予防および治療ならびに脳卒中の予防に一般的に用いられている（Rose and Bar, 2018）。抗凝固剤は、血液凝固を防ぎ治療する薬剤であり、血栓が重要な器官に移動するリスクを低減する。実際に、様々な経口抗凝固剤が臨床的に広く使用されている（Adcock and Gosselin, 2015）。なかでも1960年代より使用されてきた伝統的なワルファリンは、ビタミンK拮抗剤である。ワルファリン用量は、プロトロンビン時間/国際標準化比をモニタリングすることによって、または薬物代謝酵素を遺伝子型同定することによって種々の投与量が個々に設定される（Miyagata et al., 2011）。対照的に、2010年以降に新たに導入されたダビガトランは、トロンビン阻害剤であり、アピキサバン、エドキサバンおよびリバーロキサバンは、

血液凝固因子 Xa の直接経口抗凝固薬 (DOAC) である (Graff and Harder, 2013)。直接経口抗凝固薬は、個別の薬物血中濃度モニタリングおよび薬物量の調整を必要とせずに、標準または減量の 2 つの用量での使用が推奨されている (Nakamura et al., 2017)。

日本人の非弁膜症性心房細動患者における、脳卒中および全身性塞栓症予防において、アピキサバン、ダビガトランおよびリバーロキサバンはワルファリンと比較して、有効であったと報告されている (Senoo et al., 2015)。海外においても、エドキサバンは、平均年齢 72 歳を対象とした同疾患患者における、脳卒中または全身性塞栓症予防について、エドキサバン 60 mg/日、30 mg/日投与は、いずれもワルファリンに対し非劣性を示し、大出血および心血管死を抑制したと報告されている (Giugliano et al., 2013)。さらに、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中/全身性塞栓症予防について、ダビガトランは、アピキサバン、エドキサバンおよびリバーロキサバン 4 剤の試験を対象に含めたメタ解析で、4 剤はワルファリンにくらべ、脳卒中、頭蓋内出血、死亡を抑制し、大出血は同程度であったが、消化管出血は増加したと報告されている (Ruff et al., 2014)。上記のような報告をもとに、近年実臨床では、非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防を目的とした抗凝固療法はワルファリンから、利便性、有効性および安全性の観点から DOAC へと切り替えることが多くなっている。

しかしながら、筆者が薬剤師として勤務する脳神経外科病棟では、直接経口抗凝固薬を使用中の高齢患者における、脳出血または脳梗塞症例を日常的に経験している。DOAC による高齢者の非弁膜症性心房細動における、静脈血栓塞栓症または脳卒中予防についての報告は少なく、DOAC はワルファリンと比較して、少なくとも同等の有効性を示したが、ダビガトランはワルファリンにくらべて消化

管出血リスクを上昇させ、アピキサバン、エドキサバンおよびリバーロキサバンについてはデータが十分でなく、さらなる検討が必要であると報告されている (Sharma et al., 2015)。このように、高齢患者における、直接経口抗凝固薬の薬物血中濃度と効果および副作用の関係性に関する情報は、不十分であると指摘せざるを得ない。

DOAC の用量設定条件は、Table 1 に示すように、アピキサバンの標準用量 (5 mg 1 日 2 回) は、下記 3 つの条件 : 高齢 (80 歳以上)、低体重 (60 kg 以下)、血清クレアチニン値の上昇 (≥ 1.5 mg/dL) のうち 2 つ以上を満たすとき、減量すべきであるとされている (Raghavan et al., 2009)。ダビガトラン 150 mg 1 日 2 回の標準用量は、下記の条件 : 高齢 (70 歳以上)、腎障害 (クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min)、P-糖蛋白阻害剤の併用のうち 1 つでも満たすとき、110 mg 1 日 2 回に減量すべきであるとされている (Liesenfeld et al., 2011)。エドキサバンの標準用量 (60 mg 1 日 1 回) は、下記の条件 : 低体重 (60 kg 以下)、腎障害 (クレアチニンクリアランス 15-50 mL/min)、P-糖蛋白阻害剤の併用のうち 1 つでも満たすとき、半分の用量に減量すべきであるとされている (Parasrampur and Truitt, 2016)。リバーロキサバンの標準用量 (15 mg 1 日 1 回) は、腎障害 (クレアチニンクリアランス 15-49 mL/min) において 10 mg 1 日 1 回へ減量すべきであるとされている (Harder, 2014; Kubitza et al., 2010)。

このような用量設定があるにもかかわらず、ダビガトランは 2011 年に重篤な出血についての安全性速報 (ブルーレター) が発表されている。発表された、因果関係が否定できないとされる、重篤な出血性の副作用を発現した死亡症例 5 例のうち 4 例は、添付文書に記載されている、年齢および腎機能による減量が遵守されていなかった (プラザキサ安全性速報, 2011)。さらに、アメリカ合衆国で

のデータベースを用いた解析では、アピキサバン、ダビガトランおよびリバーロキサバン内服中患者において、腎機能によって減量すべき患者のうち 43.0% が過剰投与されており、それによる大出血のリスクが高くなり、腎機能障害がなく減量基準を満たさない患者においても、13.3% が不十分な用量で投与されており、脳卒中リスクが高くなったと報告されている (Yao et al., 2017)。しかしながら、アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンおよびリバーロキサバン 4 剤による適正使用に関する国内でのこのような調査は調べた範囲においては認められない。

以上の背景から、本研究では、高齢者における直接経口抗凝固薬の安全な用量を最適化することを目的とした。直接経口抗凝固薬の薬物動態を評価するために、一般病院でアピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンまたはリバーロキサバン内服中の心房細動患者 111 名の採血を行い、対象薬物血中濃度を液体クロマトグラフ-質量分析法にて測定し、生理学的薬物動態モデルを用いた予測血中濃度曲線と比較した。研究対象者の多くは外来受診中の患者であったが、一部入院加療中の患者も対象とした。本研究では実臨床において、上記 4 剤が添付文書上、「適切」、「過量」もしくは「不十分な用量」で投与されている患者に分類し、投与量の遵守と薬物血中濃度との関係性を調査した。各患者の診療記録検索を行い、4 剤の薬物体内動態に影響を及ぼす因子解析を、Table 1 に示すように 4 剤すべての減量基準に腎機能が含まれているため、腎機能に着目して統計学的に検討した。さらに、アピキサバン内服中の患者における脳梗塞患者と、ダビガトラン、エドキサバンおよびリバーロキサバン内服中の患者における脳出血患者の発症時の薬物血中濃度を測定し、発症患者の DOAC の用量についても評価することが可能となった。臨床薬理学を学ぶ大学院博士課程学生および病棟薬剤師として、高齢

者の直接経口抗凝固薬使用における安全性向上に関する新知見を得たので、以下に詳述する。

Table 1. Proposed reduced doses of apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban for typical patients.

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Standard dose	5.0 mg, twice daily	150 mg, twice daily	60 mg, once daily	15 mg, once daily
Reduced dose	2.5 mg, twice daily	110 mg, twice daily	30 mg, once daily	10 mg, once daily
Criteria for reduced dose	<u>Two</u> factors among (1) advanced age (≥ 80 years), (2) low body weight (≤ 60 kg), or (3) serum creatinine concentration ≥ 1.5 mg/dL	<u>One</u> factor among (1) advanced age (≥ 70 years) (2) renal impairment (creatinine clearance 30–50 mL/min), or (3) combination with P-glycoprotein inhibitor drugs	<u>One</u> factor among (1) low body weight (≤ 60 kg), (2) renal impairment (creatinine clearance 15–50 mL/min), or (3) combination with P-glycoprotein inhibitor drugs	Renal impairment (creatinine clearance 15–49 mL/min)

第 2 節 実験材料および方法

2-1 実験材料、試薬および使用機器

アピキサバン、エドキサバンとリバーロキサバンは Chemscene LLC (Monmouth Junction, NJ, USA) より購入した。ダビガトランは Toronto Research Chemicals (North York, ON, Canada) より購入した。採血管ベノジェクトⅡはテルモ (東京) より購入した。その他の試薬類は市販の最高純度品を使用した。

2-2 研究対象患者

2017 から 2018 年に横浜新緑総合病院において、非弁膜症性心房細動または非弁膜症性心房細動の疑いのある、脳梗塞予防目的でアピキサバン (エリキュース、2.5 mg または 5 mg)、ダビガトランエテキシラート (プラザキサ、110 mg または 150 mg)、エドキサバン (リクシアナ、30 mg または 60 mg) およびリバーロキサバン (イグザレルト、10 mg または 15 mg) の 4 剤を内服中の 111 人の患者を対象とした。すべての被験者は、本研究に参加するにあたり書面を用いたインフォームドコンセントを行い、同意を得た。本研究の実施は、横浜新緑総合病院の倫理委員会の承諾を得て行った。

アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンおよびリバーロキサバンを服用した患者に関して、個別年齢をプロットで、それらの平均年齢をバーで図示した散布図を示す (Fig. 2)。アピキサバン内服患者の性別は男性 28 名、女性 10 名であった。年齢は 50 から 87 歳、平均年齢は 76 歳であった。ダビガトラン内服患者の性別は男性 16 名、女性 3 名であった。年齢は 45 から 86 歳であり、平均年齢は 74 歳であった。エドキサバン内服患者の性別は男性 12 名、女性 12 名であっ

た。年齢は 60 から 91 歳であり、平均年齢は 77 歳であった。リバーロキサバン内服患者の性別は男性 19 名、女性 11 名であった。年齢は 56 から 89 歳であり、平均年齢は 76 歳であった。

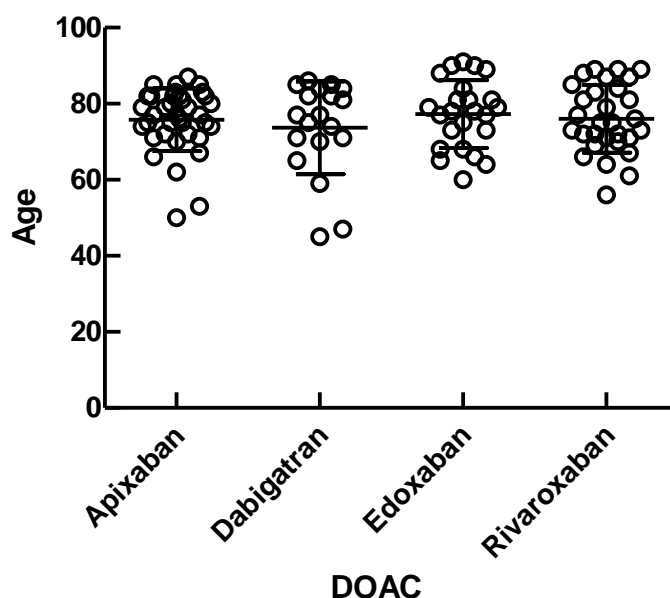


Fig. 2. Distribution of patient ages in this study.

全患者の血液を採取し、直接経口抗凝固薬の定常状態の血漿中薬物濃度を測定した。最終内服時間は、採血日に薬剤師によって全患者へ聞き取りをおこなった。その後、看護師が採血を行い、採血時間を記録することで最終投与後時間を算出した。被験者のほとんどは外来患者であり、院外処方にて個々の医師によって 4 種の抗凝固剤のうち 1 つが投与された。

2-3 血漿中薬物濃度測定

定常状態の血漿サンプルは、等量のアセトニトリルを添加し(脱抱合なし)、よく攪拌後、20,000 g、10 分間、4 °Cにて遠心分離した。上清 1-10 μ L は液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて測定した。アピキサ

バン、エドキサバンおよびリバーロキサバン (Zhang et al., 2016) ならびにダビガトラン (Harder, 2014) は既報の方法を一部改変して測定した。具体的には、エレクトロスプレーポジティブイオン化モードで API4000 タンデム質量分析計 (AB Sciex, Framingham, MA, USA) に、オクタデシルシラン (C18) カラム (XBridge, 3.5 μ m, 2.1mm \times 150mm, waters, Tokyo, Japan) を装着した液体クロマトグラフ 20A System (Shimazu, Kyoto, Japan) を連結させて測定した。分離分析条件は、溶媒 A:0.1% ギ酸、溶媒 B:0.1% ギ酸アセトニトリルを使用し、以下のグラジエントプログラムを流速 0.25 mL/分と設定した:0-2 分、10%B 液 (V/V) で保持し;2-8 分、10%B 液-90%B 液;8-10 分、90%B 液 を保持;10.1-15 分、10%B 液を保持した。カラム温度は、40 $^{\circ}$ C を保持した。ダビガトラン、エドキサバン、アピキサバンおよびリバーロキサバンの保持時間は、それぞれ 5.4, 6.1, 6.9 および 7.1 分であった。4 種類の抗凝固薬の選択反応モニタリングトランジションは、アピキサバンを m/z 460 \rightarrow 199、ダビガトランを m/z 472 \rightarrow 289、エドキサバンを m/z 548 \rightarrow 366、およびリバーロキサバンを m/z 436 \rightarrow 145 とした。それぞれの検出限界は 1.0 ng/mL であり、5.0-1000 ng/mL の範囲で定量した。

2-4 簡易薬物動態モデルを用いた血漿中薬物濃度の推定

本研究で用いた簡略化された生理学的薬物動態モデルは、薬物吸収コンパートメント、代謝コンパートメント、中央コンパートメントからなり、既報のとおり設定した (Murayama et al., 2018; Shimizu et al., 2017; Yamazaki-Nishioka et al., 2018)。本モデルは、生理学的肝血流量 (Q_h , 96.6 L/h)、肝体積 (V_h , 1.5 L)、尿量 (V_u , 1.5 L/day) および固定体重 (70 kg)、ならびに Table 2 に記載したように、4 つの抗凝固薬の *in silico* で推定した化学的物性値を用いた

(Murayama et al., 2018; Shimizu et al., 2017; Yamazaki-Nishioka et al., 2018)。ヒトモデルの吸収速度定数 (k_a)、体循環コンパートメントの分布容積 (V_1)、肝固有クリアランス ($CL_{h, int}$) などのパラメータの最終値と標準偏差は WinNonlin ver 5 (Certara, Princeton, NJ, USA) のユーザモデルを用いて算出した。パラメータ値はシンプレックスと改変 Marquardt 法を用いて、ダビガトラン、エドキサバン、およびリバーロキサバンの日本の添付文書やインタビューフォーム (Harder, 2014; Liesenfeld et al., 2011; Parasrampur and Truitt, 2016; Yamahira et al., 2014) で報告された各医薬品の服用後の各時点毎の血中濃度より求めた AUC (薬物濃度時間曲線下面積) と、本研究にて決定した動態パラメータ値を用いた際の仮想投与曲線の予測 AUC の差が、最も小さくなるように設定した (Miura et al., 2018)。標準偏差値を含めて採択した最終パラメータ値を Table 3 に示す。

Table 2. Chemical properties of the four anticoagulant drugs used for physiologically based pharmacokinetic modelling.

Parameter	Symbol	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Molecular weight	MW	460	475	548	436
Octanol–water partition coefficient	logP	1.89	0.0625	0.152	2.39
Plasma unbound fraction	$f_{u,p}$	0.0700	0.738	0.369	0.203
Blood-to-plasma concentration ratio	R_b	0.801	0.833	0.923	0.893
Liver-to-plasma concentration ratio	$K_{p,h}$	1.06	0.678	0.538	1.97

12

The primary metabolite dabigatran of prodrug dabigatran etexilate has considered as the starting material (substrate) in this simulation study.

Table 3. Calculated parameters for physiologically based pharmacokinetic models of the dispositions of the four anticoagulant drugs.

Parameter	Symbol (unit)	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Absorption rate constant	k_a (1/h)	0.688 (\pm 0.039)	0.251 (\pm 0.066)	1.33 (\pm 0.20)	1.42 (\pm 0.09)
Fraction absorbed \times intestinal availability	$F_a \cdot F_g$	0.509	0.0657	0.700	1
Volume of systemic circulation	V_1 (L)	18.0 (\pm 0.5)	47.9 (\pm 0.4)	127 (\pm 0.3)	30.8 (\pm 0.1)
Hepatic intrinsic clearance	$CL_{h,int}$ (L/h)	18.7 (\pm 0.5)	1.07 (\pm 0.44)	30.3 (\pm 0.3)	19.0 (\pm 0.1)
Hepatic clearance	CL_h (L/h)	1.63	0.784	40.2	3.72
Renal clearance	CL_r (L/h)	1.15	11.0	10.0	2.00

Values in parentheses are standard deviations.

抗凝固薬濃度の予測血中濃度曲線を評価するために、次の微分方程式を解いた。

$$\frac{dX_g(t)}{dt} = -k_a \cdot X_g(t), \text{ when } t = 0, X_g(0) = \text{dose}$$

$$V_h \frac{dC_h}{dt} = Q_h \cdot C_b - \frac{Q_h \cdot C_h \cdot R_b}{K_{p,h}} + k_a \cdot X_g - CL_{h,int} \cdot \frac{C_h}{K_{p,h}} \cdot f_{u,p}$$

$$V_1 \frac{dC_b}{dt} = -Q_h \cdot C_b + \frac{Q_h \cdot C_h \cdot R_b}{K_{p,h}} - CL_r \cdot C_b$$

$$V_u \frac{dC_u}{dt} = CL_r \cdot C_b$$

X_g は消化管内の総薬物量、 V_h および V_u はそれぞれ肝臓および尿の体積、 C_h は肝薬物濃度、 C_b は血中薬物濃度を示す。95%信頼区間 (confidence interval, CI) は、乱数を用いて発生させた 100 人の仮想対象を用いた $CL_{h,int}$ によって推定した。生体内運命が腎排泄型であるダビガトランの血漿中濃度のシミュレーションは、腎クリアランス値を 3.8 および 7.1 倍減少させて行った (Hariharan and Madabushi, 2012)。ダビガトランおよびリバーロキサバンの簡略化された生理学的薬物動態モデルを用いた仮想投与後の血漿薬物濃度曲線は、報告された薬物血中濃度時間曲線のものとほぼ一致した (Lehr et al., 2012; Xu et al., 2018)。報告された実際の平均値から得られた主要な薬物動態学的パラメータ C_{max} および $AUC_{0-12 / 24}$ は、ヒト生理学的薬物動態モデルから外挿された予測ヒト仮想 C_{max} および $AUC_{0-12 / 24}$ 値と一致した (Table 4、本モデルの予測のおよそ 2 倍の範囲内)。

Table 4. Summary of pharmacokinetic parameters of taken from literature and calculated after virtual oral administration of the four anticoagulant drugs to humans.

Parameter		Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
		5.0 mg	110 mg	60 mg	5 mg
C_{\max} , ng/mL	literature	126 (\pm 26)	94.4 (\pm 24.8)	256 (\pm 88)	141 (\pm 20)
	calculated	104	65.4	237	114
AUC_{0-12} , ng h/mL	literature	835 (\pm 23)	485 (\pm 95)		
	calculated	866	578	not available	not available
AUC_{0-24} , ng h/mL	literature	not available	not available	1766 (\pm 435)	816 (\pm 108)
	calculated			1920	866

Values in parentheses are standard deviations. Reported blood concentrations of apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban were taken from literature and interview forms (Harder, 2014; Liesenfeld et al., 2011; Parasrampur and Truitt, 2016; Yamahira et al., 2014).

2-5 研究対象患者の薬剤適正使用量の判定

Table 1 に示すように、患者の腎機能障害は、アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンおよびリバーロキサバンの用量を減量するための要因である (Chan et al., 2016)。血漿中薬物濃度と腎機能との間の関係性を調べるために Prism (Graph Software, San Diego, CA, USA) を用いて一元配置分散分析および Dunnett post-test を行った。患者の適正用量および腎機能については、診療情報記録を検索して考察した。この分析では、標準または減量用量で適切に投与された患者、および過剰または不十分な用量で投与された患者をサブグループとして分類した。腎機能は、糸球体濾過率に基づいて >60 および <59 mL/min/1.73 m² を、それぞれ正常または機能障害として分類した。個々の血漿中薬物濃度と単一の要因として腎機能障害との関係性を調査した。

第 3 節 結果

3-1 アピキサバン血中濃度

アピキサバン投与患者の定常状態での血漿中アピキサバン濃度を Fig. 3A に示す。各プロットは、各患者の最終内服時間からサンプルが採取されたときの経過時間時点での血漿中濃度を示している。Table 1 に示す添付文書の用量を基準にして、減量が推奨されるにもかかわらず過剰に投与された例を◇で、通常投与量が推奨されるにもかかわらず減量された例を▲で、適正投与と判断された例を○で示した。5.0 mg のアピキサバンを適切に投与された 23 名のうち 13 名の薬物血中濃度は、予測曲線の 95% CI (肝固有クリアランスに基づく) を超え、1 名は 95% CI 未満であった。過剰投与された 3 名のうち 2 名の薬物血中濃度は、標準投与量の 95% CI を超えた。一方で、2.5 mg のアピキサバンを投与された 4 名のうち 3 名の血中濃度は、標準投与量の予測曲線の 95% CI 内であり、1 名は 95% CI を超えた。さらに、不十分な用量のアピキサバンで投与された 7 名のうち 3 名の血中濃度は、2.5 mg の低用量でのアピキサバンの予測曲線よりも高値を示した。個々の血漿中薬物濃度と腎機能障害との関係を Fig. 4A に示したが、有意差は認められなかった。前述した、不十分な用量で投与されたにもかかわらず、アピキサバン血中濃度が、2.5 mg の低用量でのアピキサバンの予測曲線よりも高値を示した 3 名の年齢は、77 歳が 2 名、82 歳が 1 名であり、Fig. 4A において腎障害患者に分類された。

3-2 ダビガトラン血中濃度

ダビガトラン投与患者の定常状態での血漿中ダビガトラン濃度を Fig. 3B に示

す。ダビガトラン 150 mg の標準用量で適切に投与された 2 名の薬物血中濃度は、予測曲線の範囲内を示していた。過剰投与された 6 名のうち、3 名の薬物血中濃度は予測曲線よりも高値を示した。一方で、ダビガトラン 110 mg の減量投与をされた 9 名のうち 8 名の薬物血中濃度は予測曲線の範囲内を示していた。投与量評価後、2 名が不十分な用量で投与されていることが明らかとなった。しかしながら、これらの患者のうち 1 名の薬物血中濃度は予測曲線と比較して高値を示したが、もう 1 名は低値を示した。個々の血漿中薬物濃度と腎機能障害との関係性を Fig. 4B に示した。血漿中薬物濃度と腎機能障害との間に有意差は認められなかった。しかしながら、標準投与群では、腎機能低下による血中濃度上昇傾向が認められた。これらの過量投与群は Fig. 3B で薬物血中濃度が予測よりも高値を示す例が複数認められた。

3-3 エドキサバン血中濃度

エドキサバン投与患者の定常状態での血漿中エドキサバン濃度を Fig. 3C に示す。エドキサバン 60 mg の標準投与量で適切に投与された 3 名のうち 2 名の薬物血中濃度は、予測曲線の 95% CI の範囲内を示し、1 名は 95% CI より高値を示した。過剰投与された 5 名のうち 3 名の薬物血中濃度は、95% CI より高値を示した。エドキサバン 30 mg の減量投与量で投与された 16 名のうち 9 名の薬物血中濃度は予測曲線よりも高値を示し、1 名は低値を示した。投与量評価後に 1 名の投与量は、不十分な投与量であることが明らかとなった。しかしながら、この患者の薬物血中濃度は 30 および 60 mg のエドキサバンの予測曲線よりも高値を示した。個々の血漿中薬物濃度と腎機能障害との関係性を Fig. 4C に示した。血漿中薬物濃度と腎機能障害との間に有意差は、認められなかった。しかしなが

ら、通常および減量投与量でも適正投与量と判断されながらも、薬物血中濃度が予測よりも高値を示す例が複数認められた (Fig. 3C)。

3-4 リバーロキサバン血中濃度

リバーロキサバン投与患者の定常状態での血漿中リバーロキサバン濃度を Fig. 3D に示す。リバーロキサバン 15 mg の標準用量で投与された 19 名 (減量すべき 5 名を含む) のうち 14 名の薬物血中濃度は、標準用量による予測曲線の 95% CI の範囲内を示していた。さらに、リバーロキサバン 10 mg の減量用量で投与された 5 名のうち 1 名の薬物血中濃度は、減量モデル曲線の 95% CI と比較して高値を示し、2 名は低値を示した。投与量評価後、6 名は不十分な用量で投与されていた。しかしながら、6 名すべての薬物血中濃度は標準および減量用量でのモデル曲線の範囲内を示した。個々の血漿中薬物濃度と腎機能障害との関係性を Fig. 4D に示した。血漿中薬物濃度と腎機能障害との間に有意差は認められなかった。

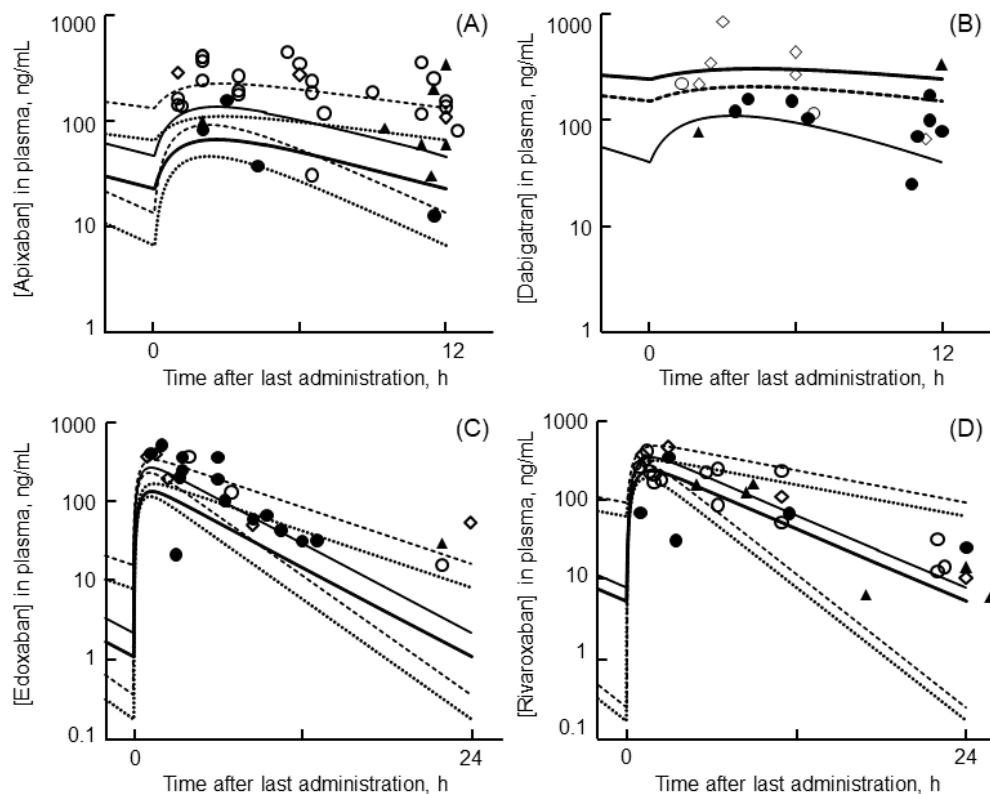


Fig. 3. Steady state plasma concentrations of apixaban (A), dabigatran (B), edoxaban (C), and rivaroxaban (D) administered standard (open symbols) and reduced (solid symbols) doses. Plasma concentrations (one data point per patient) of apixaban in 38 patients, dabigatran in 19 patients, edoxaban in 24 patients, and rivaroxaban in 30 patients were plotted against the time after the previous administration for subjects treated with the correct doses (open and solid circles) according to the package insert (see Table 1), excessive doses of (open diamonds), and insufficient doses of apixaban (solid triangles). Also shown are estimated plasma concentration curves after virtual administrations of 5.0 mg (thin solid line) and 2.5 mg (bold solid line) of apixaban (A), 60 mg (thin solid line) and 30 mg (bold solid line) edoxaban (C), and 15 mg (thin solid line) and 10 mg (bold solid line) rivaroxaban (D), with 95% confidence intervals (dotted and broken lines, respectively) based on hepatic intrinsic clearance values. In panel B, estimated plasma concentration curves are shown after virtual administrations of 150 mg (thin solid line) dabigatran in patients with no renal impairment and 110 mg (broken and bold solid lines) dabigatran in patients with medium and severe levels of renal impairment, respectively, because our simulation system created only random numbers for the $CL_{h,int}$ values.

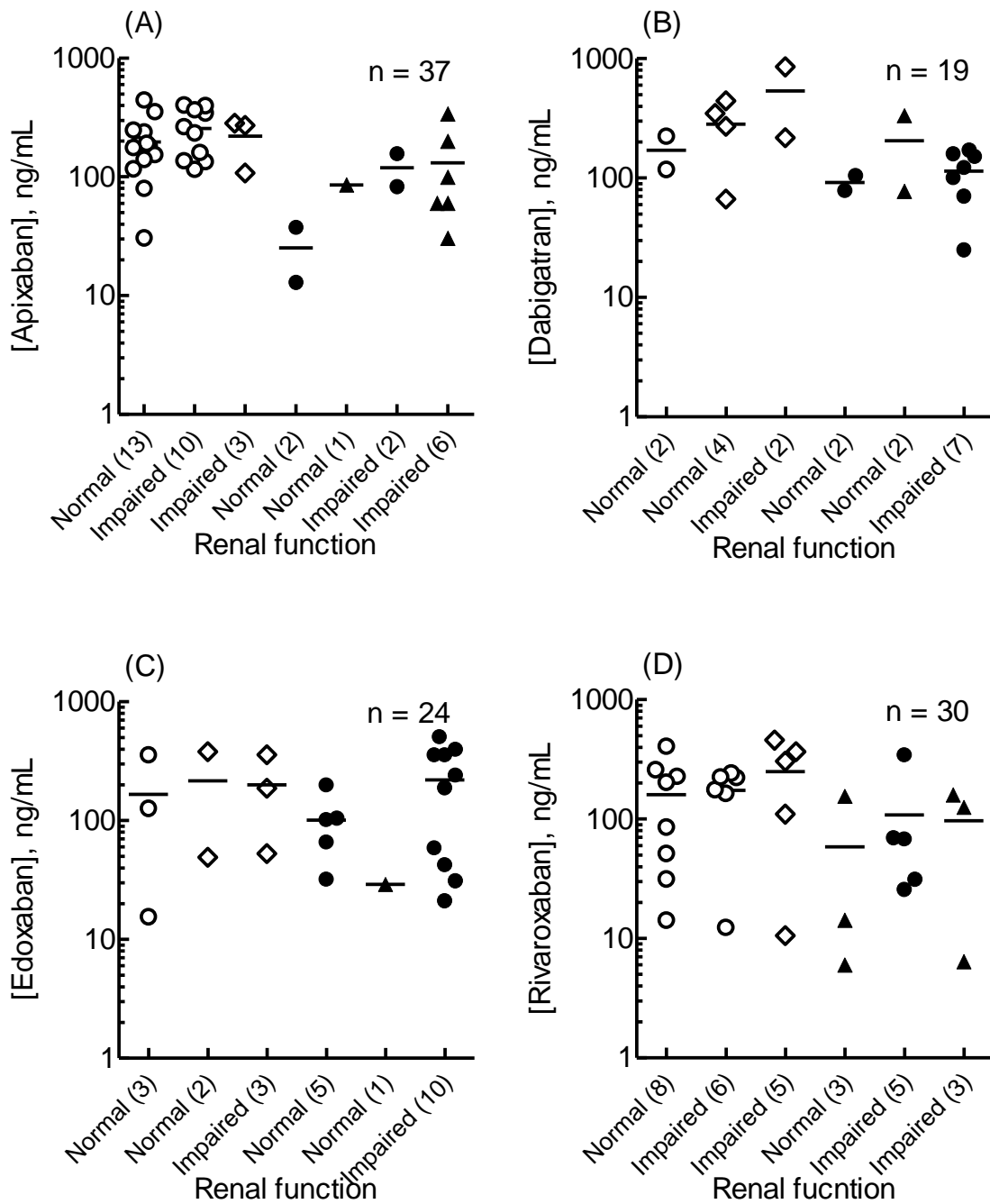


Fig. 4. Relationship between renal function and observed plasma concentrations of apixaban (A), dabigatran (B), edoxaban (C), and rivaroxaban (D) in patients. Details for open and solid symbols for plots are the same as the legends for Fig. 3. Numbers in parentheses indicate subject numbers in the sub-groups. No significant differences between sub-groups were found by one-way analysis of variance with Dunnett post tests. Horizontal bars show mean values.

第 4 節 考察

本研究においてアピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンまたはリバーロキサバン投与患者の血漿中薬物濃度は、調べた範囲において腎機能単独因子との間に統計的に有意差は認められなかった (Fig. 4)。このことから、腎障害はこれら 4 つの抗凝固薬の血中濃度上昇の単一の決定要因とはなりにくいと推察された。Table 1 に示すように、アピキサバンは通常 1 日 2 回患者に投与される。患者に投与するアピキサバンの用量減量には、3 つの基準のうち 2 つの条件を満たす必要があるが、他の 3 種の抗凝固薬の用量減量基準は 1 つである。個々の採血時間は、本研究の 37 名のアピキサバンの血漿中濃度の広いばらつきに関与している可能性がある。よってアピキサバンは、薬物血中濃度の予測が難しく、とくに高齢の腎障害患者においては不十分な投与量であってもアピキサバンの薬物血中濃度の上昇に注意して投与する必要があることが推察された。この考察は、臨床においてアピキサバンを重篤な腎臓病患者における投与する際に、有効性の低下ならびに安全性のベネフィットがなくなる可能性があるという報告を支持するものである (Yao X et al., 2017)。本研究での臨床におけるアウトカムでは、アピキサバンを投与された 2 名が脳梗塞を発症し、うち 1 名は心原性脳梗塞であった (分析期間外)。これらの患者では、アピキサバン最終内服時間からそれぞれ 5.4 時間および 62 時間が経過しており、いずれの投与量はいずれも適切であったが、薬物血中濃度も検出限界以下であった (<1.0 ng/mL)。

同じく 1 日 2 回患者に投与されるダビガトランは (Table 1)、添付文書用量よりも過剰に投与された際に、薬物血中濃度が上昇する可能性があり、とくに腎機

能障害患者における過剰投与は注意しなければならないことが推察された。エドキサバンは、添付文書上適切な用量で投与された場合でも、薬物血中濃度が上昇する可能性があり、投与には十分注意が必要であることが推察された。Table 1 に示すように、リバーロキサバンは1日1回投与され、4つの抗凝固薬のうち2番目に多く患者（n=30）に投与された。一方で、測定されたリバーロキサバンの血漿中濃度は、生理学的薬物動態モデルを用いて算出された範囲から外れ値の患者が最も少なかった。これらの理由から、調べた範囲において、リバーロキサバンは日本人高齢者において最も安全に使用できることが推察された。

本研究の111名の患者のうち、ダビガトラン1名、エドキサバン1名およびリバーロキサバン1名の減量用量で投与された3名は脳出血を発症した。ダビガトランおよびエドキサバン投与例の用量は、適切であったが、それぞれ左被殻出血および頭部外傷による右視床および脳室内出血を発症した。リバーロキサバン投与例の用量は、不十分であったが、くも膜下出血を発症した。脳出血を発症した患者のそれぞれの薬物血中濃度は、予測範囲内を示していた。よって、本研究では、DOACの薬物血中濃度上昇が直接関連した脳出血患者はいなかったものの、適切に投与されていた脳梗塞発症患者、1名の薬物血中濃度は予測よりも著しく低値を示しており、DOACは血中濃度モニタリングが不必要であるとされながらも、適切な用量での投与を確認するのに有用であると推察された。

次に、各医薬品の添付文書に定める投与量の遵守の視点から考察すると、本研究では111名中34名が添付文書上過剰または過少に投与されていた。この事実は、筆者の所属する病院の医薬品適正使用に問題があることを一部示唆している。対象患者のほとんどは外来通院中の患者であり、外来での医薬品適正使用に關す

るチェック機能が作動していない可能性が推察される。この原因としては、DOACは Table 1 に示すように、年齢だけでなく、体重、腎機能、併用薬によって用量を減量する薬剤であるが、院外薬局では、院外処方箋に記載されている情報しか得ることが出来ず、腎機能を評価する術がないことにあると考えられる。対策として 2013 年より京都大学医学部附属病院では、院外処方箋に過去 4 カ月以内の検査値を記載することで、院外薬局における医薬品適正使用に貢献している。医薬品の適正使用を目的とした添付文書の改訂が成されているが、添付文書上適切な用法・用量であるかを院外薬局でも把握できるようにするために院外処方箋の記載事項の見直しが必要であることが、本研究事例を通して示唆された。

2006 年に薬学教育 6 年制が開始されたにもかかわらず、病院および薬局薬剤師の責任はいまだに、処方箋上の医薬品を調剤するにあたり添付文書上の用法・用量を遵守しているかどうかの監査と正しく調剤すること、そして医薬品の適切な管理に限定されている。薬剤師の医療法に基づく人員配置標準は、1998 年に暫定的に、外来—処方せん 75 枚に 1 人、入院一般病床に入院する患者 70 名に 1 人、療養病床・老人病床に入院する患者 150 名に 1 人、精神病院・結核病院に入院する患者 150 名に 1 人とするというものであり、以降改正が成されていない。薬剤師の職能を十分に発揮するためには、医薬品添付文書の改訂にとどまらず、病院および薬局における適切な人員配置の見直し、院外およびかかりつけ薬局の機能について薬物療法の最適化に寄与することを医薬品医療機器等法令上明確にすることが急務であると本研究を通して社会人大学院博士課程学生の立場から考えた。

第 5 節 総括

5 疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病、精神疾患）・5 事業（救急医療等）および在宅医療の医療連携体制の構築が近年進められている。抗凝固療法は、心房細動患者の静脈血栓塞栓症の予防および治療ならびに脳卒中の予防に一般的に用いられている。抗凝固剤は、血液凝固を防ぎ治療する薬剤であり、血栓が重要な器官に移動するリスクを低減する。様々な経口抗凝固剤が臨床的に広く使用されており、伝統的なワルファリンは、ビタミン K 拮抗剤である。新たに導入されたダビガトランは、トロンビン阻害剤であり、アピキサバン、エドキサバンおよびリバーロキサバンは、血液凝固因子 Xa の直接経口抗凝固薬である。ワルファリン用量は、プロトロンビン時間/国際標準化比をモニタリングすることによって、または薬物代謝酵素を遺伝子型同定することによって個々に設定される。対照的に、直接経口抗凝固薬は前述の通り、個別のモニタリングおよび調整を必要とせずに、標準または減量の 2 つの用量での使用が推奨されている。

実臨床では、高齢患者において直接経口抗凝固薬を使用中の患者で脳出血または脳梗塞症例を日常的に筆者は経験している。しかしながら、高齢患者における直接経口抗凝固薬の薬物血中濃度と効果および副作用の関係性に関する情報は不十分である。そこで本研究では、高齢者における直接経口抗凝固薬の安全な用量を最適化することを目的とした。

直接経口抗凝固薬の薬物動態を評価するために、一般病院でアピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンまたはリバーロキサバン内服中の心房細動患者 111 名の採血を行い、対象薬物血中濃度を液体クロマトグラフ-質量分析法にて測定

し、文献値を再現する生理学的薬物動態モデルを用いた予測血中濃度曲線と比較した。さらに、各患者の診療記録検索を行い、4剤の薬物体内動態に影響を及ぼす因子解析を腎機能に着目して検討した。患者の腎機能は、推定糸球体濾過量60 (mL/min/1.73 m²) 以上で正常、59以下で低下群に分類した。

病棟薬剤師として、高齢者の直接経口抗凝固薬使用における安全性向上に関する新知見を得たので以下に総括する。アピキサバンは、添付文書上、腎機能、体重、年齢によって通常または減量投与量の2段階に設定される薬剤である。平均年齢76歳であったアピキサバン投与群は38名であった。アピキサバン通常投与群においてアピキサバン血中濃度が予測よりも高値を示す例が多数認められたが、脳梗塞例ではアピキサバン血中濃度が予測よりも著しく低値を示していた。単独で評価した腎機能とアピキサバン血中濃度との間に有意差は認められなかった。増量が推奨される過少投与群の時間経過を評価したところ、アピキサバン血中濃度が予測範囲よりも高値を示す例が認められた。

平均年齢74歳であったダビガトラン投与中患者19名の薬物血中濃度を測定した。うち男性1名は、脳出血発症時に採血して調べたところ、ダビガトラン血中濃度は予測範囲内を示した。ダビガトラン通常投与群では、腎機能低下による血中濃度上昇傾向がみられた。過量投与と判断された群では、ダビガトラン血中濃度が予測よりも高値を示す例が複数認められた。

平均年齢77歳であったエドキサバン投与中患者24名の薬物血中濃度を測定した。うち女性1名は、脳出血発症時に採血して調べたところ、エドキサバン血中濃度は予測範囲内を示した。調べた範囲において、エドキサバン血中濃度と腎機能との間に有意差は認められなかった。しかしながら、通常および減量投与量で

も適正投与量と判断されながらも、エドキサバン血中濃度が予測よりも高値を示す例が複数認められた。

平均年齢76歳であったリバーロキサバン投与中患者30名の薬物血中濃度を測定した。うち男性1名は、脳出血発症時に採血して調べたところ、薬物血中濃度は予測範囲内を示した。調べた範囲において、薬物血中濃度は2例を除き、予測範囲内を示した。薬物血中濃度と腎機能との間に有意差は認められなかった。

本研究において解析した111名中、経験した脳梗塞1例は、アピキサバン血中濃度の低下が脳梗塞の発症の原因であることが推察された。一方、経験した脳出血の3例は複数の因子が脳出血の発症に関与している可能性が推察された。これら4剤の薬物血中濃度には腎機能および年齢以外に、複数因子の関与が推察された。調べた範囲においてリバーロキサバンは、他3剤と比較して高齢者に安全に使用できる可能性が示唆された。

DOAC 4剤はワルファリンとは異なり、治療薬血中モニタリングの不要な薬剤として市場されているにもかかわらず、一部の薬剤は、実臨床において特に高齢者に使用する場合、薬物血中濃度のモニタリングの必要性が推察された。本研究の治療薬モニタリングに関する臨床薬理学的成果は、アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンおよびリバーロキサバンによる薬物適正使用の一助となることが期待された。さらには、推奨された用法用量で使用されていない患者が多数認められ、十分な薬効発現と副作用予防のために、添付文書の遵守の必要性が示唆された。さらに高齢者の経口抗凝固薬をはじめとする薬物適正使用に向けた病院および薬局における薬剤師の処方介入の必要性が明らかとなった。この背景には、添付文書上適切な用法・用量を評価するために必要な検査値が院外薬局では得ら

れない情報であること、さらに病院薬剤師および院外薬局、かかりつけ薬局の機能について法令上の明確な規定がないこと、ならびに適切な薬剤師人員配置標準が見直されていないことがある。さらなる医薬品適正使用のために、これらの医療薬学的見直しを全国的に実施することが急務であると筆者は考えた。

一連の本研究を通して明らかとなった高齢者の薬物治療上の問題点や現実が、一刻も早く改善するために、臨床薬理的および医療薬学的観点から、実務家薬剤師として医薬品適正使用の向上に貢献していきたいと考えた。

本研究の誌上発表

本論文の内容は以下の原著論文に発表した。

Miho Yamazaki-Nishioka, Minoru Kogiku, Masayuki Noda, Sumio Endo, Mitsuru Takekawa, Hirohisa Kishi, Miki Ota, Yuki Notsu, Makiko Shimizu, and Hiroshi Yamazaki (2018) Pharmacokinetics of anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in elderly Japanese patients with atrial fibrillation treated in one general hospital. *Xenobiotica*, in press (doi.org/10.1080/00498254.2018.1524188).

謝辞

本研究の遂行および本論文を作成するにあたり、終始御丁寧な御指導、御鞭撻を賜りました昭和薬科大学薬物動態学研究室教授 山崎浩史先生に深甚なる謝意を表しますと共に、篤く御礼申し上げます。

本論文の主査としてのご審査を賜りました昭和薬科大学薬物治療学研究室教授 水谷颯洋先生、副査としてご審査を賜りました同薬理学研究室教授 渡邊泰男先生、衛生化学研究室教授 石井 功先生に深く感謝致します。

さらに本研究に多くの御助言および御支援をいただきました横浜新緑総合病院 副院長 遠藤純男先生、脳神経センター長・部長 岸 博久先生、脳神経センター部長 小菊 実先生、脳神経センター部長 野田昌幸先生、回復期リハビリ病棟部長 竹川 充先生、薬剤部科長 関口信香先生、薬剤部参与 藤本康嗣先生ならびに昭和薬科大学薬物動態学研究室准教授 清水万紀子先生および同講師 村山典恵先生に厚く御礼申し上げます。

最後に、本研究の遂行に際し、貴重な血液試料を御提供戴きましたボランティアの患者様、種々御協力、御便宜を図って戴きました横浜新緑総合病院 薬剤部、看護部、救急部および検体検査科の皆様、昭和薬科大学薬物動態学研究室 太田実樹氏、野津祐貴氏ならびに薬物動態学研究室の皆様にご心より感謝いたします。

引用文献

- 浅田 和弘 (2012) 医薬品の添付文書とその情報. 日薬理誌 140:24-27.
- Adcock DM and Gosselin R (2015) Direct oral anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 review. *Thromb Res* 136:7-12.
- Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, Perkovic V, Maddux FW and Piccini JP (2016) Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol* 67:2888-2899.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, and Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators (2013) Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 369:2093-104.
- Graff J and Harder S (2013) Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 52:243-254.
- Harder S (2014) Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J* 12:22.
- Hariharan S and Madabushi R (2012) Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 52:119S-125S.

Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, Lufft V, Wand DD, Philipp T and Bruck H (2010) Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 70:703-712.

Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, Staab A, Clemens A, Reilly PA and Friedman J (2012) Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol* 52:1373-1378.

Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Wallentin L, Haertter S and Staab A (2011) Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 9:2168-2175.

Miura T, Suemizu H, Goto M, Sakai N, Iwata H, Shimizu M and Yamazaki H. Human urinary concentrations of monoisononyl phthalate estimated using physiologically based pharmacokinetic modeling and experimental pharmacokinetics in humanized-liver mice orally administered with diisononyl phthalate. *Xenobiotica*, in press. doi: 10.1080/00498254.2018.1471753

Miyagata Y, Nakai K and Sugiyama Y (2011) Clinical significance of combined CYP2C9 and VKORC1 genotypes in Japanese patients requiring warfarin. *Int Heart J* 52:44-49.

Murayama N, Suemizu H, Uehara S, Kusama T, Mitsui M, Kamiya Y, Shimizu M, Guengerich FP and Yamazaki H (2018) Association of pharmacokinetic profiles of lenalidomide in human plasma simulated using pharmacokinetic data in

- humanized-liver mice with liver toxicity detected by human serum albumin RNA. *J Toxicol Sci* 43:369-375.
- Nakamura M, Yamada N and Ito M (2017) Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in Japan. *J Atheroscler Thromb* 24:560-565.
- Parasrampur DA and Truitt KE (2016) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that Inhibits clotting factor Xa. *Clin Pharmacokinet* 55:641-655.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC and Zhang D (2009) Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 37:74-81.
- Rose DK and Bar B (2018) Direct oral anticoagulant agents: pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:2049-2058.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T and Antman EM (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383: 955-62.
- Senoo K1, Lau YC, Dzeshka M, Lane D, Okumura K, and Lip GY (2015) Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – meta-analysis. *Circ J* 79 (2):339-45.
- Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, and Molokhia (2015) Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial

fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 132:194-204.

Shimizu M, Suemizu H, Mitsui M, Shibata N, Guengerich FP and Yamazaki H (2017) Metabolic profiles of pomalidomide in human plasma simulated with pharmacokinetic data in control and humanized-liver mice. *Xenobiotica* 47:844-848.

Xu R, Ge W and Jiang Q (2018) Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to the prediction of drug-drug and drug-disease interactions for rivaroxaban. *Eur J Clin Pharmacol* 74:755-765.

Yamahira N, Frost C, Fukase H, Yu Z, Wang J, Pursley J, Lacreata F and Hiraoka M (2014) Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple doses of apixaban in healthy Japanese male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 52:564-573.

Yamazaki-Nishioka M, Shimizu M, Suemizu H, Nishiwaki M, Mitsui M and Yamazaki H (2018) Human plasma metabolic profiles of benzydamine, a flavin-containing monooxygenase probe substrate, simulated with pharmacokinetic data from control and humanized-liver mice. *Xenobiotica* 48:117-123.

Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ and Noseworthy PA (2017) Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 69: 2779-90.

Zhang WL, Lou D, Zhang DT, Zhang Y and Huang HJ (2016) Determination of rivaroxaban, apixaban and edoxaban in rat plasma by UPLC-MS/MS method. *J Thromb Thrombolysis* 42:205-211.