

調査・研究の 名称	ワルファリン服用患者における C 型肝炎治療薬による血液凝固能への影響に関する調査
調査対象 品目	<p>下記の C 型肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する直接型抗ウイルス薬(以下、「DAA」)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ダクラタスビル塩酸塩 ・ アスナプレビル ・ オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル ・ ソホスブビル ・ レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル ・ エルバスビル ・ グラゾプレビル水和物 ・ ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 ・ グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル ・ テラプレビル ・ バニプレビル ・ シメプレビルナトリウム
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2016年9月、欧州医薬品庁(EMA)のファーマコビジランス・リスク評価委員会より、DAAの欧州添付文書に、市販後の症例報告及び肝機能の変動に伴う可能性に基づき、ビタミン K 拮抗薬¹を服用中の患者に対する注意喚起を追記するよう勧告され²、その後、順次改訂された。また、2017年11月から12月にかけて、米国添付文書にも同様の注意喚起が追記された。 ■ DAA 投与後のワルファリン用量反応性の変動に関する米国のデータベース調査の報告^{3,4}(以下、「先行研究」)では、当該調査で認められたワルファリン用量反応性の変動が、①C型肝炎ウイルス消失により肝機能が改善した結果として、血液凝固能が変動した可能性、②DAA 又は DAA と併用するリトナビルとワルファリンとの相互作用の可能性、③DAA と併用するリバビリンが血液凝固能の変動の主要因である可能性が考察されている。しかしながら、考察を裏付ける、肝機能の情報は得られていない。また、リトナビル又はリバビリンの併用の有無を含め、本邦における各 DAA の治療レジメン毎の血液凝固能の変動に関する情報は得られていない。
調査目的	ワルファリン処方患者を対象として、DAA の処方と血液凝固能・肝機能の変動との関連を記述的に検討する。
MID-NET®の 選定理由と データ期間	<p>選定理由：臨床検査結果を指標とした評価を実施するために選択 データ期間に利用可能であった全ての MID-NET®協力医療機関(10 拠点 22 病院)のデータを利用</p> <p>データ期間：2010年1月1日～2017年12月31日</p>

¹日本で製造販売承認されているのはワルファリンのみ

²http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/09/WC500212809.pdf (2020/2/6 accessed)

³Ann Pharmacother. 2016; 50: 909-17.

⁴Ann Pharmacother. 2017; 51: 439-40.

<p>調査方法の概略</p>	<p>DAA 治療期間中にワルファリンが処方されている患者を対象に、DAA 治療開始前(T1)、DAA 治療終了時(T2)、DAA 治療終了後 12 週目(T3)の 3 時点で、プロトロンビン時間 国際標準比(PT-INR)とワルファリン 1 日投与量に基づき、ワルファリン用量反応性を検討した。また、肝機能関連検査値[アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)、肝の線維化の指標(FIB-4 index)、血小板数]及び C 型肝炎ウイルス量の変動についても併せて検討した。</p>																																								
<p>調査結果の概略</p>	<p>■ 対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ DAA 投与開始から投与終了後 12 週間が追跡可能で、かつ追跡期間中に継続してワルファリンが投与されており、さらに、T1、T2 及び T3 の 3 時点で PT-INR、ワルファリン 1 日投与量及び肝機能関連検査値が記録されている患者 16 例が、本調査の対象とされた。 <p>■ ワルファリン併用時におけるワルファリン用量反応性の変動</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 患者について T1、T2 及び T3 時点における PT-INR、ワルファリン 1 日投与量及び Warfarin Sensitivity Index (WSI)⁵(「PT-INR」÷「ワルファリン 1 日投与量」で算出される値)を特定し、対象集団全体での各時点の平均を算出した。また、各患者について T1 時点の値を 100% とした場合の T2、T3 時点における割合を求め、対象集団全体での各時点の平均を算出した。結果を下表に示す。PT-INR と WSI は、いずれもわずかではあるが T1 時点に比して T2 時点で減少し、T3 時点で増加した。一方、ワルファリン 1 日投与量の変動は、T1 時点に比して T2 時点で増加し、T3 時点で減少した。 <p>表. PT-INR、ワルファリン 1 日投与量、WSI の各時点における平均(±標準偏差) (n=16)</p> <table border="1" data-bbox="304 1093 1453 1480"> <thead> <tr> <th></th> <th>DAA 治療 開始前 (T1)</th> <th>DAA 治療 終了時 (T2)</th> <th>DAA 治療 終了後 12 週目 (T3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PT-INR</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>値の平均</td> <td>1.96 (±0.88)</td> <td>1.72 (±0.64)</td> <td>1.96 (±0.80)</td> </tr> <tr> <td>割合の平均</td> <td>100%</td> <td>96.7% (±38.7%)</td> <td>108.2% (±40.4%)</td> </tr> <tr> <td>ワルファリン 1 日投与量</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>値の平均</td> <td>2.36 (±1.54)</td> <td>2.48 (±1.58)</td> <td>2.39 (±1.72)</td> </tr> <tr> <td>割合の平均</td> <td>100%</td> <td>116.4% (±40.6%)</td> <td>108.9% (±43.6%)</td> </tr> <tr> <td>WSI</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>値の平均</td> <td>1.06 (±0.60)</td> <td>0.84 (±0.41)</td> <td>1.23 (±1.08)</td> </tr> <tr> <td>割合の平均</td> <td>100%</td> <td>93.8% (±54.5%)</td> <td>115.2% (±60.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>■ ワルファリン併用時における肝機能関連検査値及び C 型肝炎ウイルス量の変動</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 肝機能関連検査値においても、T1 時点と比較して、γ-GTP 及び FIB-4 index では T2 時点で 20%程度減少し、T3 時点で T1 時点の値まで増加した。AST 及び ALT では T2 時点で 40%程度の減少が認められたが、T3 時点での変動は 5%程度であり、T1 時点の値まで増加はしなかった。血小板数及び ALP では T1 時点から T3 時点にかけての変動は数%程度であった。 ➤ C 型肝炎ウイルス量については、T1 時点に比して T2 時点で顕著に減少し、T2 時点から T3 時点にかけても値が維持されていた。 		DAA 治療 開始前 (T1)	DAA 治療 終了時 (T2)	DAA 治療 終了後 12 週目 (T3)	PT-INR				値の平均	1.96 (±0.88)	1.72 (±0.64)	1.96 (±0.80)	割合の平均	100%	96.7% (±38.7%)	108.2% (±40.4%)	ワルファリン 1 日投与量				値の平均	2.36 (±1.54)	2.48 (±1.58)	2.39 (±1.72)	割合の平均	100%	116.4% (±40.6%)	108.9% (±43.6%)	WSI				値の平均	1.06 (±0.60)	0.84 (±0.41)	1.23 (±1.08)	割合の平均	100%	93.8% (±54.5%)	115.2% (±60.1%)
	DAA 治療 開始前 (T1)	DAA 治療 終了時 (T2)	DAA 治療 終了後 12 週目 (T3)																																						
PT-INR																																									
値の平均	1.96 (±0.88)	1.72 (±0.64)	1.96 (±0.80)																																						
割合の平均	100%	96.7% (±38.7%)	108.2% (±40.4%)																																						
ワルファリン 1 日投与量																																									
値の平均	2.36 (±1.54)	2.48 (±1.58)	2.39 (±1.72)																																						
割合の平均	100%	116.4% (±40.6%)	108.9% (±43.6%)																																						
WSI																																									
値の平均	1.06 (±0.60)	0.84 (±0.41)	1.23 (±1.08)																																						
割合の平均	100%	93.8% (±54.5%)	115.2% (±60.1%)																																						

⁵ Thrombosis and haemostasis. 1999; 81: 396-9.

■ **結果を踏まえた考察**

16例という限られた集団での検討であることから、結果の解釈には限界があるものの、WSIの平均の推移に関しては、T1時点に比してT2時点で減少し、T2時点に比してT3時点で増加するという、先行研究に矛盾しない傾向が示唆された。また、肝機能関連検査値の変動を踏まえると、ワルファリン用量反応性の変動は肝機能の変動に起因した可能性が否定できず、DAAとの相互作用によるものとは判断できなかった。なお、対象集団が限られており、各DAAの治療レジメン毎の血液凝固能の変動については検討できなかった。