

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業  
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) ポイントオブケア型直接経口抗凝固薬・薬効評価システムの開発  
(英語) Development of a point of care test system for evaluation of coagulation activities of blood samples from patients prescribed with direct oral anticoagulant

研究開発実施期間: 令和2年9月9日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 内田 篤治郎  
(英語) Tokujiro Uchida

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
(英語) Professor, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences

## II 研究開発の概要

### はじめに

近年、直接経口抗凝固薬 (Direct oral anticoagulants: DOAC) の処方機会が増加しているが、薬効の評価という点で、適切な血液凝固検査法が存在しない。特に出血性の合併症を生じた際には、DOAC の血中濃度・薬効を評価する必要があり、ポイントオブケア・テストに関する需要が高い。今回我々は、2019年3月にアークレイ社から臨床機として販売された誘電コアグロメーターで使用するカートリッジとして、新たに第X因子活性化試薬を測定系に加えたカートリッジを開発することにより、DOAC の薬理作用である第X因子阻害作用の定量評価ができ、臨床的な濃度範囲での薬効評価を短時間で行うことが可能になると考えた。本研究は、薬効消失のカットオフとなる血中濃度に相当する25または50ng/mL から内服後の最大血中濃度をカバーする薬効の判定を20分以内に完了させるシステムを開発することを目的として計画された。

### 研究開発の構成

現在アークレイ株式会社から市販されている SPOTCHEMHS HS-7710 に DOAC による抗凝固活性の測定用のカートリッジを新規に開発し、DOAC 濃度を調整した人為検体における性能評価を経て、(1) 周術期における休薬前後の採

血検体と (2) 循環器内科で DOAC を処方されている患者での採血検体を用いて、薬効評価システムとしての性能評価を行った。本研究開発は、1. システム開発、2. ボランティア採血検体から作成した人為検体および臨床検体を用いた研究、3. 製品デザインを視野に入れた市場調査の 3 つで構成された。

## 1. システム開発 (アークレイ株式会社)

現在アークレイ株式会社から発売されている誘電コアグロメーター SPOTCHEM HS HS-7710 は、心臓外科手術や外傷などによる出血時の凝固障害評価に焦点を当てた構成となっている。これに DOAC の薬効評価機能を加えるために、専用のカートリッジを開発・量産し、あわせて測定結果を表示する画面表示の仕様のアップデートを行い、これらの作動チェックを同社にて実施した

完成したシステムにおける測定フローは、市販品と同様に、クエン酸ナトリウム添加の凝固検査用採血管に採血したサンプルを採血管のままふたを外してセットし、DOAC 薬効評価用カートリッジとピペットチップをセットしてタッチパネル上のスタートボタンをタッチするのみで、自動で凝固時間 DBCM CT が表示される形で完成し、東京医科歯科大学における臨床研究につなげた。

## 2. ボランティア採血検体から作成した人為検体および臨床検体を用いた研究 (東京医科歯科大学)

東京医科歯科大学では、ボランティア採血により得られたサンプルに DOAC を加えて作成した人為検体および、DOAC を処方されて内服している患者さんから得られた検体について、開発されたシステムで、DOAC の薬効評価を行い、トロンビン生成量や、抗第 Xa 因子活性測定によって得られたデータとの相関を検討し、開発したシステムの精度を評価した。

### (1) 血液人為検体を用いたアッセイ系の確立

健常ボランティアから採血して得られた全血検体に対して DOAC を終濃度 0, 25, 50, 100, 200, 400ng/mL となるように人為検体を作成し、開発機で測定した凝固時間 DBCM CT を測定した。また、人為検体作成後、乏血小板血漿を分離し、Calibrated automated thrombogram によるトロンビン生成ピークを測定し、DBCM CT との関係性を検討した。アピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバンのいずれにおいても DBCM CT は DOAC の濃度に依存して延長し、DBCM CT とトロンビン生成ピークの関係は双曲線様の分布を示した。曲線の屈曲部以上の延長が、凝固機能の低下を示唆することが明らかとなり、基本的な性能としての有用性が示された。

### (2) DOAC 内服患者における DOAC の薬効評価

#### A. 周術期休薬患者を対象とする臨床研究

DOAC 内服患者において、周術期に休薬を行う場合の血中濃度および薬効の変化を開発機が検出できるかどうかを検討した。アピキサバン処方患者 57 名、エドキサバン処方患者 68 名、リバーロキサバン処方患者 50 名を対象とした研究を行った。DOAC 濃度と DBCM CT の関係においては、強い相関が認められ、50ng/mL 未満または 200ng/mL より大きいことを判定における有用性が示唆された。DBCM CT とトロンビン生成ピークの関係においても、人為検体での結果と矛盾しない結果となり、曲線の屈曲部以上の DBCM CT の延長が見られた場合には十分な抗凝固作用が期待でき、屈曲部以下の DBCM CT では、抗凝固作用の消失を示唆する結果が示された。

#### B. 薬効管理モニタリングに関する臨床研究

DOAC を内服している患者の中で、(1) 外来通院患者等において随時採血を一回行い、内服時間と血中濃度および薬効の関係を開発機で評価できるかを検討することと、(2) 入院患者で内服前 (トラフ採血) と内服 2 時間後 (ピーク採血) における血中濃度と薬効の関係を開発機で検出できるかを検討した。随時採血のプロトコールは、ピーク・トラフ採血の 2 ポイントを含める形で、アピキサバン 96 検体、エドキサバン 92 検体、

リバーロキサバン 80 検体として解析し、ピーク・トラフ採血検体としてアピキサバン処方患者 31 名、エドキサバン処方患者 30 名、リバーロキサバン処方患者 27 名を対象として検討された。随時採血においては、周術期休薬患者における結果と矛盾しない結果が得られ、ピーク・トラフ採血検体の解析では、3 薬それぞれに特徴的な結果が示された。すなわち、アピキサバンでは、1 日 2 回の内服を採用しており、ピーク濃度とトラフ濃度の分布範囲が比較的狭い範囲にとどまり、トラフ濃度が 50ng/mL を超える形で薬効が維持されている症例の割合が高く、エドキサバンでは 1 日 1 回の内服を採用しているが、トラフ採血において、薬効が消失している症例の割合が高く、ピークにおける濃度分布も 400ng/mL を超えるような症例は 2 症例にとどまり、リバーロキサバンでは、1 日 1 回内服で処方されるが、トラフ採血において、薬効が消失する一方で、ピーク採血時の血中濃度では高値を示すものもあり、血中濃度の振幅が比較的大きいという傾向が読み取れた。DBCM CT を測定することにより、薬効がこういった典型的パターンの範囲内に収まっているのか、逸脱しているのかを判定できる可能性が示された。

DOAC における濃度依存性の抗凝固作用は、50~100ng/mL を境に、低濃度ではトロンビン生成能が維持され、高濃度ではトロンビン生成が低く抑えられるような性質があり、内服のたびに起こる血中濃度の変化により、作用の ON/OFF (あるいは強弱) が繰り返されるような性質がある。今回開発したシステムでは、DOAC 濃度 < 50ng/mL を判定する性能が高いことが示され、(1) 内服患者における頭蓋内出血をはじめとする緊急対応における薬効残存の評価および中和剤投与の適応決定において有用であり、(2) 薬効モニタリングとしても定期的にピーク採血とトラフ採血の評価を行うと、抗凝固作用の強弱について判定が可能なることが示された。

### 3. 製品デザインを視野に入れた市場調査 (東京医科歯科大学)

本研究開発課題における開発機の測定機器としてのポテンシャルを整理し、これに基づく開発想定モデルを構築し、市場調査として下記の内容について検討を行った。

#### (1) 救急初療および手術室におけるニーズ調査

現在の DOAC の薬効評価及び拮抗の実態と、DOAC の薬効評価のための検査機器が開発されることを想定した場合の利用意向及びその関連要因を明らかにすることを目的に、Web にてアンケート調査を実施した。対象は日本国内の大学病院または 300 床以上の病院に勤務する麻酔科、救急科、脳神経外科及び外科の医師とした。

203 人から有効な回答を得た。現状として、ワルファリンでは、血液凝固系検査で評価する事例が約 8 割を占める一方、DOAC では、最後に服用した時間で評価する事例が多く、残存薬効を評価しないで治療に進む事例も約 2 割あった。特に救急科及び脳神経外科の緊急手術において、DOAC 内服から 24 時間以内の患者に対し、緊急拮抗が行われる割合が高く、DOAC の薬効評価の必要性が高いと考えられていることが明らかになった。今後、薬効評価の有用性についてエビデンスが確立すれば、更に必要性は増すものと考えられた。

#### (2) DOAC 処方患者におけるモニタリングニーズ調査

現在の DOAC の薬効評価の実態とそのニーズ、そして、本研究開発における研究開発機器とより小型化して日常診療レベルでの実践を想定した場合の利用意向及びその関連要因を明らかにすることを目的に、Web にてアンケート調査を実施した。対象は日本国内のクリニック・診療所及び病院における循環器内科・一般内科の医師とした。

300 人から有効な回答を得た。開業医:病院勤務医 = 2 : 1 で、一般内科医が 53%、循環器内科医が 47% を占めていた。DOAC を処方している患者で投与量について困った経過があるとの回答は 2 割から 3 割程度の医師から得られ、その内容は、薬ごとの容量の設定が煩雑であったり、高齢・超高齢者における用量設定において、困った経験があるという回答がいずれも 24% 程度認められた。また、心房細動、静脈血栓塞栓症のいずれにおいても、日常診療で、DOAC の抗凝固能の評価が必要と考える場面は、腎機能の低下、出血既往例、75 歳以上の症例であり、特に、病院勤務医では必要性が高いと考える医師が多かった。また、抗凝固能を測定したい

シーンとしては、用量変更後、新規処方開始後、薬剤の切り替え後、および患者さんの状態（体重や腎機能など）が変化した場合などで、必要性が高いと感じる医師が70%以上を占めた。

DOACの抗凝固能測定において、ポイントオブケア（POC）型の測定器の使用意向との回答が得られており、施設別では、開業医よりも病院における採用可能性が高い傾向が認められた。POC型測定機に求められる性能としては、検体セット後5分以内に判定可能とするものだった。20分以内の結果表示を想定した場合には、病院では比較的受け入れられるが、開業医ではエビデンスが周知されないと、なかなか受け入れられない可能性があることが示唆された。

## まとめ

開発したシステムは、一通り測定結果を得るという課題はクリアすることができ、特に薬効消失の判定というところで、予想通りの高いパフォーマンスを発揮することを明らかになった。また、医療機器として成功させるための道筋として、市場ニーズの把握とそれに基づく機器デザインの策定が重要であり、それらのプロセスにおいて、エビデンスの構築が、医療者を大きく動かしていることも示唆された。

今回の研究開発課題においては、事業化まで到達することができなかったが、第Xa因子活性やトロンビン生成といった指標を抗凝固療法や凝固活性の評価につなげるという意味でも本研究の結果は示唆に富むものと考えられる。市場調査においては、特に薬効消失や緊急拮抗の必要性の評価として、本開発機が一定の役割を果たすことが期待され、どのようなエビデンスが構築されるかが、大きな意味を持つと考えられる。

In this project, we developed a new point of care test system to monitor the effect of direct oral anticoagulants (DOACs). This system is based on the dielectric blood coagulometry (DBCM) system, SPOTCHEM HS HS-7710, which is commercially available from Arkray Inc, and we developed a new cartridge purposed for monitoring anti-coagulation caused by DOACs. This project is composed of (1) development of a new test system, (2) evaluation of test system using spiked blood samples and clinical samples from patients, and (3) assessment of needs of point of care test for DOAC monitoring.

### **(1) Development of a new test system**

A new cartridge containing an activator of coagulation factor X was developed to evaluate anticoagulation activity of anti Xa inhibitor, and we modified the system configuration to enable measurement using this new cartridge. In this system, we set a whole blood sample and a newly developed cartridge on the measurement platform, we start a measurement by touching the screen, then we get results within 20 min.

### **(2) Evaluation of test system using spiked blood samples and clinical samples from patients**

First, we tested this new system using whole blood samples spiked with DOACs .

Apixaban, edoxaban and rivaroxaban all resulted in concentration dependent prolongation of coagulation time measured by this new system (DBCM CT), and prolongation of DBCM CT reflected reduction in peak thrombin generation in the calibrated automated thrombogram. Then we tested clinical sample from perioperative patients, and again we showed significant correlation between DBCM CTs and plasma levels of DOACs. Also, we tested clinical samples from patients in cardiology departments, and validated reproducibility of the results from perioperative patients.

### **(3) Assessment of needs of point of care test for DOAC monitoring**

We assessed needs of point of care test for DOAC monitoring, via internet survey. We concluded that

neurosurgeons and physicians in emergency department are strongly interested in DOAC monitoring especially in the management of patients with intracranial haemorrhage taking DOACs, to evaluate indication of neutralization for obtaining of haemostasis.

These results showed clinical usefulness of this new point of care test system for DOAC monitoring, especially for patients with life-threatening hemorrhagic events. Establishing clinical evidence might be helpful and essential for its acceptance in the clinical practice.

### III 事後評価総合所見

システムやカートリッジ開発はほぼ予定通り進められた。内服患者における緊急対応における薬効残存の評価、中和剤投与の適応決定、薬効モニタリングにおける状態判定の可能性をほぼ予定通り確認した点は評価できる。

一方、既存の技術・製品をベースに開発する手法は妥当であるが、新規システムの臨床的意義や、社会実装に向けた道筋が明確になっていない。「臨床研究・治験への取組」「企業の貢献と事業化の状況」「市場競争力向上とイノベーション創出の可能性」のいずれの観点でも課題が多い。

一定の医療ニーズは認められており、今後もこれまでの成果やベースとなる知財を活用し、社会実装の可能性を追究することを期待する。