

6. 第 Xa 因子阻害薬の薬物動態・薬効の変動要因の解明

桂 敏也

立命館大学 薬学部 医療薬剤学研究室

Key words : アピキサバン, 遺伝子多型, 腎機能, PK/PD 解析

緒言

日本における脳血管疾患に起因する年間死亡数は悪性新生物、心疾患、肺炎に次いで高く、脳血管疾患の中でも脳梗塞に起因する死亡率は約 60% を占めることが報告されている¹⁾。心原性脳塞栓症は最も予後が不良な脳梗塞として知られており^{2,3)}、心房細動 (atrial fibrillation: AF) は心原性脳塞栓症の危険因子として特に注意すべき病態である。これまでに、AF 患者に対する心原性脳塞栓症の予防目的でビタミン K 拮抗型抗凝固薬ワルファリンが汎用されてきた。しかし、ワルファリンの体内動態や薬効・副作用の発現に個体差が認められることや、多くの薬物やビタミン K を豊富に含む食物と治療上問題となる相互作用を示すことが報告されている⁴⁾。従って、ワルファリンを内服する患者に対しては、治療効果に影響を及ぼし得る薬物の併用や食物の摂取を制限しつつ、血液凝固機能を定期的に検査することが必須である。

近年、AF 患者に対してトロンビンや活性型血液凝固第 X 因子 (第 Xa 因子) を直接阻害するビタミン K 非依存性経口抗凝固薬 (DOACs) がワルファリンと同程度以上の有効性や安全性を示すことが報告されている。また、DOACs は薬物や食品との治療上問題となる相互作用がワルファリンより少なく、血液凝固機能項目の定期的な検査を必要としないことから、ワルファリンに代わる標準的な抗凝固薬として注目されている⁵⁾。しかし、DOACs を規定の用法・用量に準じて投与しても、重大な副作用である出血症状を高い頻度で呈することが報告されていることや、薬効や出血症状を反映する指標が未だ確立されていないことが問題になっている。

そこで本研究では、第 Xa 因子阻害薬アピキサバンに焦点を当て、その血中濃度に及ぼす臨床検査値や薬物動態関連遺伝子多型の影響について解析した。さらに、アピキサバンの血中濃度と第 Xa 因子活性の関係についても速度論的に解析した。

方法

1. 解析対象患者と倫理的配慮

滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科を受診し、アピキサバンを内服した成人の AF 患者を対象とした。本研究は同院倫理委員会と立命館大学びわこ・くさつキャンパス生命倫理審査委員会による承認を得た後に実施した。解析対象患者に対しては、文書を用いて十分な説明を行い、同意書を取得した。

2. 血中アピキサバン濃度および第 Xa 因子活性の定量

アピキサバン内服後 10–14 時間 (トラフ濃度) に採血を行った。血中アピキサバン濃度は液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析 (LC/MS/MS) 法で定量した。血液検体中の第 Xa 因子活性は、第 Xa 因子特異的な基質から生成する *p*-ニトロアニリン量を測定することで評価した。

3. 薬物動態関連遺伝子多型の SNP 解析

血液検体からゲノム DNA を抽出した後、リアルタイム PCR 法により薬物動態関連遺伝子を解析した。アピキサバンは薬物排出トランスポーターである P-糖タンパク質 (ABCB1) や乳癌耐性タンパク質 (ABCG2)、薬物代謝酵素

である CYP3A4/5 の基質になることから⁵⁾、本研究では *ABCB1* 1236T>C、*ABCB1* 2677G>T/A、*ABCB1* 3435C>T、*ABCG2* 421C>A、*CYP3A5* 6986A>G (*3) の 5 種類の遺伝子配列を解析した。

4. データ解析

アピキサバンの体重あたりの投与量に対する血中トラフ濃度の比 (C/D 比) を算出し、これを体内への蓄積性の指標とした。C/D 比と臨床検査値や薬物動態関連遺伝子多型の関係を重回帰分析により解析し、アピキサバンの C/D 比の変動要因を同定した。また、血中アピキサバン濃度と第 Xa 因子活性値の関係は Emax モデルに従うと仮定し、非線形最小二乗法により当てはめ計算した。

結 果

1. 解析対象患者データ

解析対象とした血中濃度データは 70 点 (患者 44 名) になり、アピキサバンの血中トラフ濃度の中央値 (最小値-最大値) は 137 ng/mL (24.9-362 ng/mL) であった。また、いずれの薬物動態関連遺伝子多型においても Hardy-Weinberg 平衡が成立していることを確認した。

2. アピキサバンの C/D 比に及ぼす臨床検査値および薬物動態関連遺伝子多型の影響

アピキサバンの C/D 比と各臨床検査値の関係について解析した結果、C/D 比は糸球体濾過量の推定値 (eGFR) と最も有意に相関し、eGFR の増加に伴って低くなることが示された ($P < 0.001$, $R = -0.454$)。

アピキサバンの C/D 比と *ABCB1* の遺伝子多型について検討した結果、いずれの遺伝子多型についてもアピキサバンの C/D 比に影響を及ぼさなかった。次に、*CYP3A5* の遺伝子多型について検討したところ、*CYP3A5* *1/*3 または *3/*3 を保有する患者におけるアピキサバンの C/D 比は、*1/*1 を保有する患者と比較してそれぞれ 1.67 倍、1.60 倍有意に高くなった (図 1A)。さらに、*ABCG2* の遺伝子多型についても検討したところ、*ABCG2* 421A/A 遺伝子を保有する患者におけるアピキサバンの C/D 比は、C/C を保有する患者と比較して 1.55 倍有意に高くなった (図 1B)。

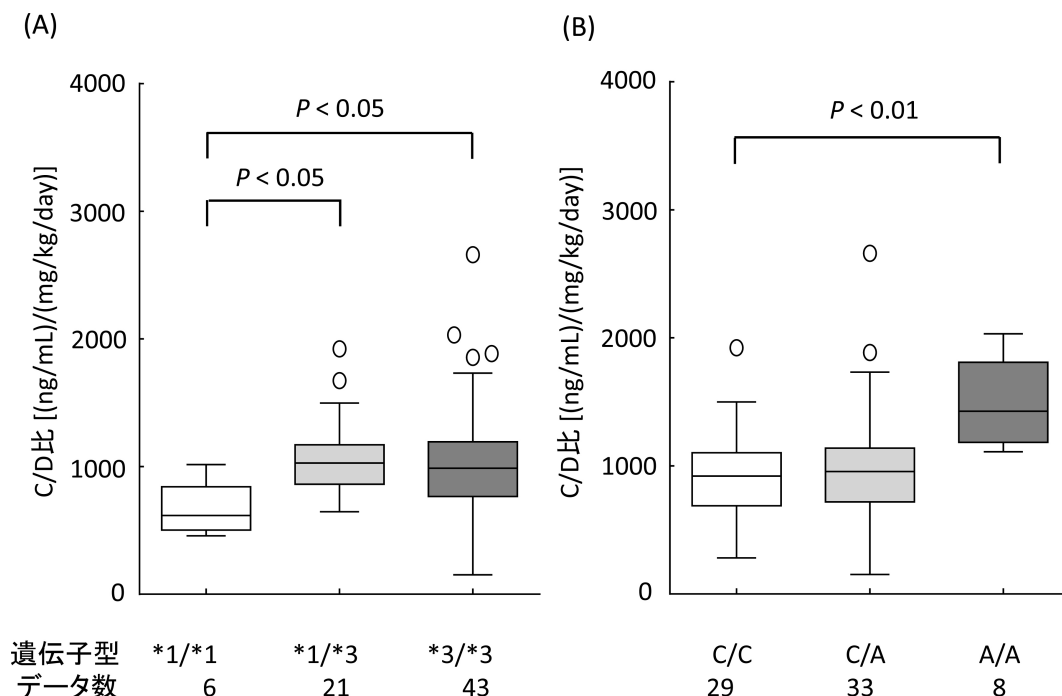


図 1. アピキサバンの C/D 比に及ぼす *CYP3A5**3 と *ABCG2* 421C>A の影響

(A) は *CYP3A5**3、(B) は *ABCG2* 421C>A のアピキサバンの C/D 比に及ぼす影響を示す。グラフ中の箱ひげ図は Tukey スタイルで示し、白丸は外れ値を示す。有意差検定は Kruskal-Wallis のノンパラメトリック検定 (Dunn 法) を用いた。

以上の結果をふまえて、アピキサバンの C/D 比と eGFR、*ABCG2* 421C>A、*CYP3A5**3 の関係を重回帰分析で解析した結果、eGFR、*CYP3A5**3 保有者、*ABCG2* 421A/A 保有者がアピキサバンの C/D 比の変動要因として検出された。得られた重回帰式より、アピキサバンの C/D 比は、eGFR 値が 10 mL/min/1.73 m² 上昇した場合に 8.2% 低下すること、*CYP3A5**3 保有者、*ABCG2* 421A/A 保有者ではそれぞれ 24.2%、27.7% 上昇することが明らかになった (図 2A)。また、重回帰式から得られるアピキサバンの C/D 比の予測値と実測値の決定係数 R² は 0.358 (P < 0.001) であった (図 2B)。

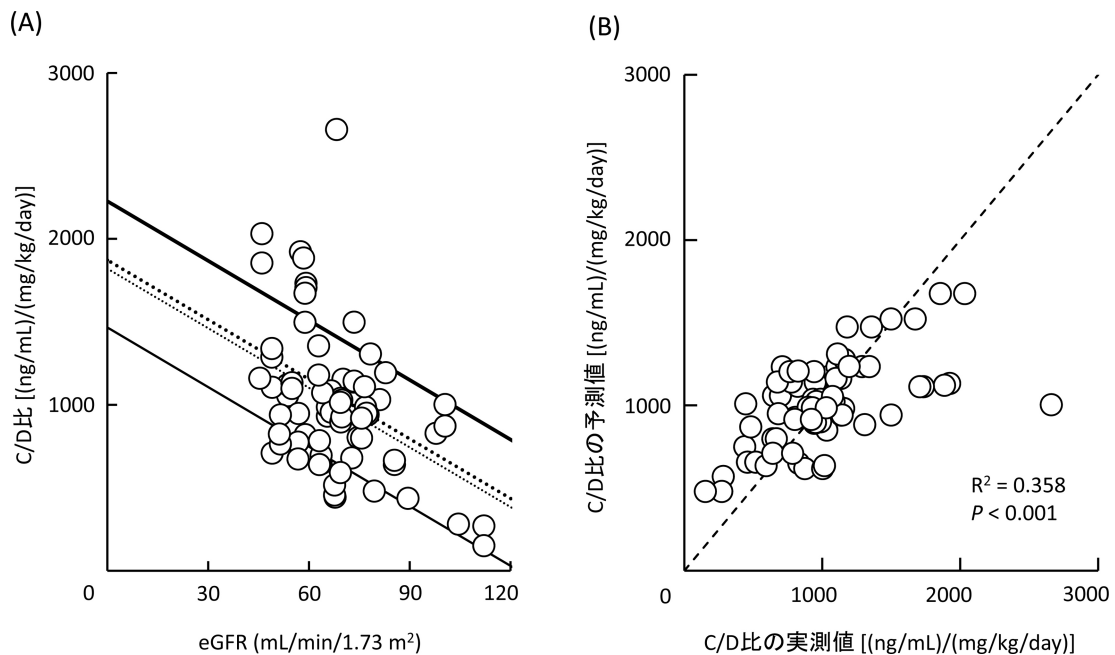


図 2. アピキサバンの C/D 比と eGFR の相関

(A) はアピキサバンの C/D 比に関する回帰直線、(B) は重回帰式から算出される C/D 比の予測値と実測値の相関を示す。(A) の実線は *CYP3A5**3 と *ABCG2* 421C>A 遺伝子型を保有しない群、点線は *CYP3A5**3 遺伝子型を保有する群、太い点線は *ABCG2* 421C>A 遺伝子型を保有する群、太い実線は *CYP3A5**3 と *ABCG2* 421C>A 遺伝子型を保有する群を示す。(B) の点線は C/D 比の予測値と実測値が一致する線を示す。2 群間の決定係数については Pearson の相関係数 R から算出した。

3. アピキサバンの血中濃度と第 Xa 因子活性の速度論的解析

第 Xa 因子活性はアピキサバンの血中トラフ濃度の上昇に伴って非線形的に減少した。Emax モデルを用いて解析した結果、アピキサバンの IC₅₀ 値は 91.6 ± 16.0 ng/mL と算出された (図 3)。

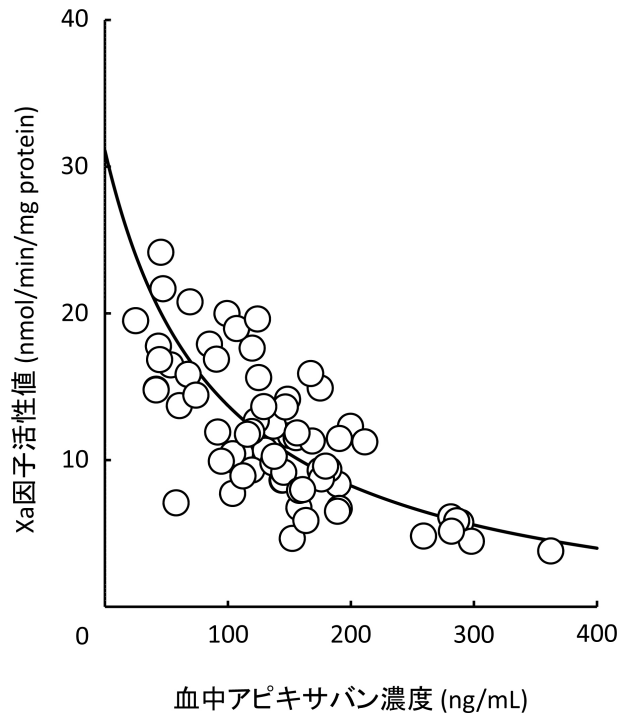


図3. アピキサバンの血中濃度と第 Xa 因子活性の相関

図中の曲線は、Emax モデル式を非線形最小二乗法により当てはめ計算した結果を示す。

考 察

アピキサバンの C/D 比に関する重回帰分析の結果から、eGFR、*CYP3A5*³ または *ABCG2* 421A/A 遺伝子多型が C/D 比の変動要因として検出された (図 3)。この結果は、アピキサバンの経口クリアランスがクレアチニンクリアランスと比例するという既存の報告と一致した⁵⁾。*CYP3A5* や *ABCG2* は小腸や肝臓、腎臓などに発現することが知られている。重回帰分析の過程で、変動要因として検出された eGFR、*CYP3A5*³ または *ABCG2* 421A/A 遺伝子多型に多重共線性が認められなかったことから、本研究において *CYP3A5*³ または *ABCG2* 421A/A 遺伝子多型は、アピキサバンの腎排泄よりも肝代謝や胆汁排泄、消化管吸収に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

第 Xa 因子活性に対するアピキサバンの IC₅₀ 値 (91.6 ng/mL) は血中トラフ濃度の中央値 (137 ng/mL) よりも低いことから、多くの解析対象患者に対しては十分なアピキサバンの阻害作用を示していると考えられた。これまでに、血液凝固機能の指標となる PT-INR 値や PT 値はアピキサバンの血中濃度と有意に相関することが報告されているが、アピキサバンの血中濃度が上昇しても大きく変動しないことが示されている⁶⁾。従って、アピキサバンの薬効や出血症状の評価には、第 Xa 因子活性を測定する方が適していると考えられた。現在、アピキサバンの体内動態ならびに第 Xa 因子活性の変動要因や個体間変動の定量的解析を目的として、母集団薬物動態/薬力学的解析を実施するためにより多くの AF 患者データを集積中である。

以上、本研究成果はアピキサバンの有効かつ安全な個別化抗凝固療法を実践するための有用な情報になるものと考えられる。

共同研究者

本研究の共同研究者は、滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部の寺田智祐、平大樹、滋賀医科大学医学部附属病院呼吸循環器内科の堀江稔、立命館大学薬学部の上島智である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 26 年 (2014) 人口動態統計 (確定数) の概況, 第 7 表 死因简单分類別に見た性別死亡数・死亡率 (人口 10 万対), 厚生労働省, 東京 [internet]. Available from http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/dl/10_h6.pdf.
- 2) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8. PubMed PMID: 1866765.
- 3) Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:452-9. PubMed PMID: 7829800.
- 4) Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:326-31. doi: 10.1038/clpt.2008.10. PubMed PMID: 18305455.
- 5) Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29:S24-33. doi: 10.1016/j.cjca.2013.04.002. PubMed PMID: 23790595.
- 6) Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, Yu Z, Shenker A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, Lacreata F. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:776-86. doi: 10.1111/bcp.12106. PubMed PMID: 23451769.