

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
-------------------------------------	-------------

直接トロンビン阻害薬や血液凝固第 Xa 因子阻害薬などのビタミン K 非依存性経口抗凝固薬 (DOACs) は、規定の用法・用量に基づいて投与しても、高頻度で出血症状を示すことが問題になっている。また、DOACs の薬効や出血症状を反映する指標が確立されていないことから、DOACs の体内動態や薬効の関係を把握することは抗凝固療法の適正化を実践していく上で重要である。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、血中薬物濃度の変動要因や血中濃度と第 Xa 因子活性の関係について速度論的に解析した。アピキサバン内服患者における体重当たりの投与量に対する血中トラフ濃度の比 (C/D 比) は、糸球体濾過量の推算値 (eGFR) と正比例の関係にあること、薬物排出トランスポーター ABCG2 の遺伝子多型 (*ABCG2* 421A) や薬物代謝酵素 CYP3A5 の遺伝子多型 (*CYP3A5*3) を保有する患者では高くなることが明らかになった。また、第 Xa 因子活性はアピキサバンの血中濃度と良好に相関し、血中濃度の上昇に伴って非線形的に低下した。以上より、アピキサバンの血中濃度や薬効に及ぼす患者の腎機能や薬物動態関連遺伝子多型の影響を考慮することで、アピキサバンの個別化抗凝固療法を実践し得ることが示唆された。

アピキサバンの C/D 比と eGFR の相関

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。

