

【10】

氏 名	後 藤 依 里
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第748号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（腎臓・高血圧）)
学位論文題目	Factor Xa inhibitors in clinical practice : Comparison of pharmacokinetic profiles (実臨床における第Xa因子阻害薬：薬物動態プロファイルの比較)
論文審査委員	(主査) 教授 福 田 宏 嗣 (副査) 教授 藤 田 朋 恵 教授 竹 川 英 宏

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）は、薬理動態が予測可能なことから定期的な抗凝固活性のモニタリングを必要としない。また、DOACは血中濃度半減期（ $t_{1/2}$ ）が短いため、血中最大濃度（ C_{max} ）・血中最小濃度（ C_{min} ）を有し、経口投与から測定時までの時間により血中濃度は大きく左右される。FXa阻害薬（リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）の $t_{1/2}$ に大きな違いはないが、投与回数、用量設定は様ではない。FXa阻害薬の抗FXa活性は血中濃度の観察から推察することが可能と考えられるが、FXa阻害薬における定常状態の薬物動態の違いは本邦において臨床的に比較されておらず、イベントとの関連性についても検証されていない。

【目 的】

リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの抗FXa活性について比較し、互いの測定値の比較が可能かについて検討し、標準用量と減量用量投与時の抗FXa活性から換算した血中濃度の推移について比較した。さらに血中濃度と梗塞（脳卒中および全身性塞栓）ならびに出血イベントとの関連性についても検討した。

【対象と方法】

対象は2016年4月1日から2017年3月31日に受診した未治療の非弁膜症性心房細動患者および静脈血栓塞栓症に担当医の判断でリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンのいずれかを投与した連続症例を登録した。本研究は、3病院ならびに6つの診療所で行なった観察研究である。この研究

は獨協医科大学病院の生命倫理委員会にて承認されたものである。少なくとも4週間内服投与された後、採血は朝最低1回行う事とし、最大3回まで行えることとした。複数回採血した場合は、異なる日で、服薬から採血までの経過時間も異なるタイミングで行うこととした。FXa阻害薬の血中濃度は、STA-liquid Anti-Xaアッセイキットによる抗FXa活性を用いて測定した。また、内服開始後から少なくとも1年後のイベントの発生（脳梗塞、全身性塞栓、出血）について観察を行い、平均追跡期間は3.6年であった。

（各群の比較には一元配置分散分析を用い、多群の比較はBonferroniの検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。）

【結 果】

STA-liquid Anti-Xaアッセイキットを用いたリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン3薬剤の較正曲線が互いにほぼ一致したことから、同キットから求めた血中濃度が等しければ、抗FXa活性がほぼ等しく、当測定キットで測定された血中濃度（抗FXa活性）は3つの薬剤で直接比較が可能であると考えられた。

各薬剤について標準用量群と減量用量群に分け、患者背景を比較した。クレアチニンクリアランスは、3薬剤いずれも減量用量群で有意に低かった。また、エドキサバン、リバーロキサバンの標準用量群より、アピキサバンの標準用量群にてクレアチニンクリアランスは有意に低かった。なお、89.4%で推奨用量が遵守されていた。

C_{max} については、アピキサバンとエドキサバンは減量用量群に比べ、標準用量群で有意に高値を示したが、リバーロキサバンでは用量間で差を認めなかった。 C_{min} はアピキサバンで減量用量群に比べ、標準用量群で有意に高値であったが、リバーロキサバンとエドキサバンでは用量間に有意差は認めなかった。また、アピキサバンのみ1日2回投与のため、他の薬剤に比べ C_{min} が有意に高値を示した。推定血中濃度曲線下面積（AUC）は、アピキサバン、リバーロキサバンにて2つの用量間で有意差を認めた。一方、エドキサバンでは2つの用量間で差を認めなかった。アピキサバン標準用量群がいずれの用量と比較しても最もAUCが高値を示した。

平均3.6年間の観察期間で、アピキサバンの減量用量群、リバーロキサバン標準投与群においてのみ C_{max} とAUCが非発生群に比べ、出血イベント発生群で有意に高値を示し、それぞれクレアチニン・クリアランスと体重、女性との関連が認められた。

【考 察】

STA-liquid Anti-Xaアッセイキットから求めた血中濃度が等しければ、抗Xa活性がほぼ等しく、3つのFXa阻害薬の直接比較が可能と考えられた。

年齢やCHADS₂スコアに関わらずアピキサバン標準用量群のAUCはその他の薬剤に比較して最も高かった。Cirincioneらによると、日本人でのみアピキサバンのクリアランスが15%低く、血中濃度が18%高値であることが報告されている。また、Kreutzらによると、アピキサバンの5mg2回内服とリバーロキサバンの20mg1回内服のAUCは同等であり、本邦におけるリバーロキサバンの標準用量は15mg1回であるため、アピキサバン標準用量のAUCが最も高値となったと考えられる。

本研究では脳梗塞や全身性塞栓イベントは7人にみられたが、イベント数が少ないため統計分析をすることは難しく解析していない。一方、アピキサバンの減量用量群と、リバーロキサバンの標準用量群において、出血イベントを起こした例で C_{max} 、AUCが有意に高く、これらの群では、血中濃度が出血イベントに関連する可能性も示唆された。また多変量解析にて出血イベントは、アピキサバンの減量用量群では体重とクレアチニンクリアランスが、リバーロキサバンの標準用量群においては女性に関連していたが、出血イベントのカットオフ値は認められなかった。APROPOS studyでは、アピキサバンではAUC、エドキサバンではトラフ値が高いほど、出血リスクが増大することが示されているが、本研究では後者の結果は得られなかった。理由として今回使用したSTA-liquid Anti-Xaアッセイキットでは、血中濃度20ng/mlが測定限界であり、エドキサバンの C_{min} を正確に測定できなかった可能性がある。

日本における市販後調査（PMS）では、出血イベントはXAPASS試験（リバーロキサバン）、ETNA-AF試験（エドキサバン）に比べ、STANDARD試験（アピキサバン）が高率であり、脳卒中または全身性塞栓症はその逆であることから、本研究の結果に矛盾せず、PMSの結果の解釈にも一考を与えるものと考えられた。

【結 論】

日本の非弁膜症性心房細動、静脈血栓塞栓症の患者において、アピキサバンはリバーロキサバンやエドキサバンと比較して、最も高い総暴露量（AUC）、言い換えると高い抗FXa活性を示すことが示唆された。また、アピキサバンの減量用量群とリバーロキサバンの標準用量群における薬物動態は、出血イベントと関連が示唆されたが、出血イベント発生を判別する値は認められなかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

直接作用型経口抗凝固薬は、薬理動態が予測可能なことから定期的な抗凝固活性のモニタリングを必要とせず、FXa阻害薬の抗FXa活性は血中濃度の観察から推定することが可能と考えられるが、使用可能な3種類のFXa阻害薬（リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）の薬物動態の違いは本邦において臨床的に比較されておらず、イベントとの関連についても検証されていない。申請論文は、STA-Liquid Anti-Xaアッセイキットから求めた血中濃度が同じであれば、抗FXa活性がほぼ等しく、3種類のFXa阻害薬の直接比較が可能であるという仮説を立てて検討し、標準用量と減量用量投与時の抗FXa活性から換算した血中濃度の推移について非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いて比較している。また、血中濃度と梗塞、出血イベントとの関連性についても検討している。NONMEMによる薬物動態の解析の結果、推定AUCは、アピキサバン標準用量群がいずれの薬剤の用量と比較しても最も高値を示し、アピキサバン群のみ1日2回投与のため、他の薬剤に比べ推定 C_{min} も有意に高値を示した。さらに、平均3.6年の追跡調査においてアピキサバンの減量群およびリバーロキサバン標準投与群においてのみ、推定 C_{max} とAUCの平均値が出血イベント発生群において非発生群に比べ有意に高値を示し、前者ではクレアチニン・クリアランス（CCr）の低値と体重低値、

後者は女性との関連が認められた。アピキサバン標準用量群の推定AUCが他の薬剤に比較して最も高値を示した原因として、日本人は白人に比べアピキサバンのクリアランスが15%低く、血中濃度が18%高値であるという報告、さらには白人でアピキサバンの5mg 2回内服とリバーロキサバンの20mg 1回内服のAUCは同等であり、我が国のみリバーロキサバンの標準用量は15mg 1回であることから説明可能であると考察している。また、アピキサバンの減量群と、リバーロキサバンの標準用量群において、出血イベントを起こした例は C_{max} とAUCが有意に高く、これらの群では、血中濃度が出血イベントに関連する可能性が示唆されたが、出血イベントに対する血中濃度のカットオフ値は認められなかった。しかし、本邦における製造販売後調査（PMS）において、出血イベントはリバーロキサバン、エドキサバンに比べ、アピキサバンが高率であり、逆に脳卒中または全身塞栓症はアピキサバンが低率であることから、本研究の薬物動態の結果に矛盾せず、PMSの結果の解釈にも一考を与えるものと結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、文書同意を得た非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症患者で3種類のFXa阻害薬のいずれかを4週間以上服用した外来通院患者329名（合計482検体）の血液を収集して血中濃度を測定し、非線形混合効果モデル（NONMEM）による薬物動態解析を施行している。患者背景ならびに臨床的背景を比較し、その後、定常状態における薬物動態と平均3.6年間におけるイベント発生（梗塞・出血）との関連について解析を行っている。得られたデータは客観的に統計解析されており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症におけるFXa阻害薬のイベントリスクを予測するバイオマーカーは現在のところない。服用後数時間後の血中濃度とイベントとの関連を報告した論文はあるが、ワルファリンのように薬力学的モニタリングの方法がないFXa阻害薬で、薬物動態モニタリングは臨床的に行われておらず、異なった種類のFXa阻害薬は試薬による反応性が異なり比較する方法がなかった。本研究はそれらの点に着目した点が新奇性・独創性に優れており、臨床的な結果の解釈や今後の応用に期待できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、STA-Liquid Anti-Xaアッセイキットから求めた血中濃度が同じであれば、抗FXa活性がほぼ等しく、3種類のFXa阻害薬の直接比較が可能であり、非線形混合効果モデル（NONMEM）による薬物動態解析の結果、推定AUCは、アピキサバン標準用量群がいずれの薬剤の用量と比較しても最も高値を示したと結論し、本邦におけるPMSの結果に矛盾せず妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症におけるFXa阻害薬の薬物動態と梗塞・出血イベントとの関連についての検討がなされている。血中濃度とイベントとの関連を報告した論文は過去にいくつか報告があるが、その知見をさらに深めるために薬物動態の解析を行ったという点で当該分野において意義のある研究である。さらに本研究は、一般の実臨床における成績であり、そ

の研究成果は実臨床における非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症の予防管理の向上に寄与するものである。

【申請者の研究能力】

申請者は、循環器病学、不整脈学さらには薬物動態学に関して幅広い学識を有しており、新しい抗凝固療法であるFXa阻害薬の血中濃度の臨床応用の研究に着手している。データの取得方法や統計学的解析ならびに評価も適切であり、そこから得られる情報に関して考察を加え臨床的に意義ある結論をだしており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は、非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症における3種類のFXa阻害薬の薬物動態の比較と、梗塞・出血イベントとの関連について新しい知見を示したという点で独創的かつ優れた研究内容であり、今後の循環器診療に有用かつ当該分野における貢献度も高い。よって博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

（主論文公表誌）

Drug Metabolism and Pharmacokinetics

(35 : 151-159, 2020)