

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 臨床薬理学教育研究分野 氏名 中川潤一
<p>(論文題目)</p> <p><b>Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patient with atrial fibrillation</b> (心房細動患者におけるリバーロキサバンのトラフ濃度に及ぼす薬物代謝酵素および薬物トランスポーター遺伝子多型の影響)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【背景】</b> 経口第 Xa 因子 (FXa) 阻害薬は心房細動患者における血栓症の予防や深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療に用いられる薬物である。FXa 阻害薬の血漿曝露量は、抗血栓効果や出血などの副作用発現と関連することが知られている。FXa 阻害薬の 1 つであるリバーロキサバンには多様なクリアランス経路が存在し、肝臓での代謝及び糸球体濾過や近位尿細管に発現している薬物トランスポーターを介した尿中排泄などが関与する。リバーロキサバンは薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A 及び CYP2J2、薬物トランスポーターの P 糖蛋白質 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白質 (BCRP) の基質である。これらの蛋白質をコードする <i>CYP3A5</i>、<i>CYP2J2</i>、<i>ABCB1</i> 及び <i>ABCG2</i> の遺伝子多型は、基質となる薬物の体内動態に影響を及ぼすことが知られているが、リバーロキサバンの血中濃度に及ぼす影響については明らかにされていない。そこで本研究ではリバーロキサバンの定常状態におけるトラフ血漿中濃度 (<math>C_{0h}</math>) を血漿曝露量の指標とし、<math>C_{0h}</math> に及ぼすこれらの遺伝子多型の影響及び <math>C_{0h}</math> とプロトロンビン時間 (PT) との関連について解析を行った。</p> <p><b>【方法】</b> 本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された (倫理委員会承認番号: 2018-011)。2018 年 6 月から 2020 年 2 月までに弘前大学医学部附属病院に入院し、7 日間以上リバーロキサバンを 1 日 1 回朝食後に内服した心房細動患者を対象とした。<math>C_{0h}</math> 測定のための採血は内服 24 時間後に行なった。アゾール系抗真菌薬やアミオダロンなどの CYP3A 及び P-gp の活性に影響を及ぼす薬物を併用中の患者は解析から除外した。血漿中薬物濃度は薬剤部にて ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MSMS) 法を用いて測定した (分析カラム: BEH Phenyl、測定モード: Positive electrospray ionization mode、mass transition: m/z 436.1&gt;144.9、cone voltage: 40 V、collision energy: 30 eV)。<i>CYP3A5</i>*3、<i>CYP2J2</i>*7、<i>ABCB1</i> c.1236C&gt;T, c.2677G&gt;A/T, c.3435C&gt;T 及び <i>ABCG2</i> c.421C&gt;A の遺伝子多型は TaqMan プローブを用いたリアルタイム PCR 法により解析した。</p> <p><b>【結果】</b> 86 名のリバーロキサバン服用患者が本研究の解析対象となった。対象患者の年齢は <math>62.4 \pm 10.6</math> 歳、体重は <math>69.6 \pm 12.7</math> kg、糸球体濾過率予測値 (eGFR) は <math>72.3 \pm 16.7</math> mL/min であった。本対象患者には重篤な腎機能障害及び Child-Pugh 分類 A 以上に該当する肝機能障害を有する患者は含まれていなかった。<math>C_{0h}</math> 及びリバーロキサバンのクリアランスの指標とした 1 日投与量 (D) で補正したトラフ濃度 (<math>C_{0h}/D</math>) の変動係数は、いずれも 80% 以上と大きかった。<math>C_{0h}/D</math> に影響を及ぼす因子を特定するため単変量解析を実施した結果、aspartate amino transferase (AST) 及び eGFR と有意な相関関係を示したが (<math>\rho =</math></p>	

0.233 及び-0.307、いずれも  $P < 0.05$ )、全ての遺伝子多型間で有意差は認められなかった。さらに、ステップワイズ法による多変量解析を実施したところ、eGFR のみが  $C_{0h}/D$  の独立変数であった ( $R^2 = 0.152$ ,  $P < 0.001$ )。また、 $C_{0h}$  が高値を示す患者程 PT の延長が認められた ( $\rho = 0.357$ ,  $P = 0.001$ )。

**【考察】**

eGFR が低下した心房細動患者は、リバーロキサバンの  $C_{0h}$  が上昇するリスク、ひいては、PT が延長するリスクを有することが明らかとなった。一方、*CYP3A5*、*CYP2J2*、*ABCB1* 及び *ABCG2* の遺伝子多型は、いずれも  $C_{0h}$  に影響を及ぼさなかったことから、これらはリバーロキサバンの個別化投与設計の指標にはなり得ないと考えられる。ただし、本研究の対象に含まれなかった eGFR が 30 mL/min 未満の患者（添付文書上では適応疾患により禁忌または慎重投与）では、*CYP3A5*、*CYP2J2*、P-gp 及び BCRP を介したクリアランス経路が、糸球体濾過の代替経路となり得る可能性も考えられる。リバーロキサバン服用患者において出血傾向が認められた場合、 $C_{0h}$  モニタリングによる用量調節は、安全な抗血栓薬物療法を継続するうえで有用かもしれない。