

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 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
指導教授氏名	新岡 丈典
論文審査担当者	主 査 大徳和之 副 査 石橋恭之 副 査 村上 学
<p>(論文題目) Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patient with atrial fibrillation</p> <p>(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porter遺伝子多型の影響)</p> <p>(論文審査の要旨)</p> <p>経口第 Xa 因子 (FXa) 阻害薬は抗血栓薬として広く使用されている。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 阻害薬の一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する。また、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porter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 CYP3A5、CYP2J2、ABCB1 及び ABCG2 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。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>) と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。心房細動患者 86 名を対象とした。対象患者の年齢は <math>62.4 \pm 10.6</math> 歳、糸球体濾過率予測値 (eGFR) は <math>72.3 \pm 16.7</math> mL/min であった。1 日投与量 (D) で補正したトラフ濃度 (<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、AST と eGFR に有意な相関関係を示したが、全ての遺伝子多型間で有意差は認められなかった。多変量解析では eGFR のみが <math>C_{0h}/D</math> の独立変数であった。<math>C_{0h}</math> が高値を示す患者ほど PT の延長が認められた。CYP3A5、CYP2J2、ABCB1 及び ABCG2 の遺伝子多型は <math>C_{0h}</math> 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た。一方で eGFR が低下した心房細動患者は、リバーロキサバンの <math>C_{0h}</math> が上昇するリスク、また PT が延長するリスクを有することが明らかとなった。リバーロキサバン服用患者において腎機能障害を認める症例において、<math>C_{0h}</math> モニタリングによる用量調節が、安全な抗血栓薬物治療に寄与する可能性を示したことから学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2021; 128 (2):297-304 受理