

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09541

研究課題名(和文) 質量分析法による薬剤血中濃度測定をもとにしたテララーメイド抗凝固療法の確立

研究課題名(英文) Anticoagulant based on drug concentration by using mass spectrometry

研究代表者

宮本 康二 (Miyamoto, Koji)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：50726429

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心房細動による脳梗塞予防として投与されている直接経口抗凝固薬に関して、その血中濃度を測定し、出血性合併症発生リスクの検討を行った。

1. 直接経口抗凝固薬の血中濃度測定は、カテーテルアブレーション時の合併症予防管理に有用であることが示された。2. 直接経口抗凝固薬と併用されることが多いプロトンポンプ阻害薬は、直接経口抗凝固薬の血中濃度に影響することが判明した。3. 直接経口抗凝固薬の投与量に関して、通常量を投与した場合に比べ、薬剤投与量を減量した場合、直接経口抗凝固薬の血中濃度が低下し、塞栓リスクを上昇させる可能性があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動による脳梗塞予防として直接経口抗凝固薬が投与されるが、直接経口抗凝固薬の投与によって、出血性合併症を生じることがある。直接経口抗凝固薬の薬剤血中濃度と出血性合併症の関連は不明であった。本研究により、直接経口抗凝固薬の薬剤血中濃度(測定)が、1. カテーテルアブレーションの際の出血性合併症の予防管理に有用であること、2. 他剤の影響を受けること、3. 直接経口抗凝固薬の減量により影響を受けること、が示された。

以上のことから、直接経口抗凝固薬の薬剤血中濃度測定を行うことが、直接経口抗凝固薬による出血性合併症を減らすために有効であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have evaluated the impact of the drug concentration of DOACs (direct oral anticoagulants) on the bleeding complications in patients who administered DOACs for atrial fibrillation (AF).

1. The measurement of drug concentration of DOACs is useful for preventing bleeding complications from catheter ablation of AF; Lower drug concentration of DOACs increased the dose of heparin during catheter ablation procedure, which increased the bleeding complications. 2. Proton pump inhibitors (PPI) seem to affect the drug concentration/dose ratio (C/D ratio) of DOACs; PPI decreased the C/D ratio of Dabigatran, on the other hand, the PPI increased the C/D ratio of Apixaban. 3. Regarding the dose of DOACs, reduced dose may decrease the concentration of DOACs, leading to increase the risk of thromboembolism.

研究分野：不整脈

キーワード：atrial fibrillation anticoagulant

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動による心原性脳梗塞を予防するために、ワルファリンに代わる経口抗凝固薬として直接経口抗凝固薬 (DOAC: direct oral anticoagulant) が開発され、4種類のDOAC (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) が実臨床でも広く用いられている。DOACはワルファリンと同等もしくはより高い有効性・安全性が報告されている薬剤であるが、それでも年間の重症出血性合併症の頻度は1年間で約3%と看過できるものではない。DOACは基本的に患者年齢・腎機能・体重の情報のみで、抗凝固薬の適応および用量を決めることができるため、患者管理が容易であるが、一方でその単純化された適応・用量基準により、出血性合併症のリスクが高い患者を見逃している可能性が指摘されている。そこで現在臨床現場では、脳出血を含む重篤な出血性合併症発生リスクを低減する方法が求められている。

近年、抗凝固薬の血中濃度が出血性合併症の発生リスクの指標になる可能性が報告されてはいる。実臨床においてDOACの血中濃度の測定は技術的に困難なこともありほとんど行われていなかったが、近年、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いたDOACの血中濃度測定が、島津製作所が近年開発・改良したシステム(LCMS-8040)により可能となっており、2015年より国立循環器病研究センターでその測定を開始している。

## 2. 研究の目的

今回我々は、**DOAC** が投与されている心房細動患者に対して、上述した液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて**DOAC**の血中濃度(トラフ値およびピーク値)を測定し、その臨床背景との関連性を検討し、また臨床経過(出血性合併症の有無など)を追跡することにより、**DOAC**の血中濃度をもとにした出血性合併症発生リスクの定量化を行い、より安全で有効な抗凝固療法を確立することを目的として本研究を立案した。

## 3. 研究の方法

(1)液体クロマトグラフィー質量分析法を用いたDOACの血中濃度測定(トラフ値およびピーク値)。また従来の各種凝固線溶系パラメータの測定も行う。

カテーテルアブレーション目的の入院中に採血を行い、DOACの血中濃度測定を行う(トラフ値およびピーク値)。また同時に各種凝固線溶系パラメータとして、PT、APTT、F1+2、TAT、Fibrinogen、FPA、SFMC、von Willebrand factor、FDP及びD-dimerを測定する。

(2)内服中の心房細動患者のデータベースを作成する。

本研究対象患者における臨床データ【年齢、身長、体重、CHADS<sub>2</sub> score(うっ血性心不全、高血圧、年齢、糖尿病、脳梗塞・一過性脳虚血発作の有無)、心機能、腎機能など】を収集し、データベースを作成する。データベースの目標症例数は3000例とする。

またそのうち現在当センターに通院中で血液検査が可能な症例をピックアップする。DOAC血中濃度のトラフ値とピーク値の両方を測定するために、カテーテルアブレーション目的の入院患者での測定を行うこととした。DOAC血中濃度を測定する本研究参加患者の目標症例数は計500例とする。

(3)DOACによる出血性合併症発生リスクの定量化を行う。

上記研究結果を踏まえて、DOACによる出血性合併症発生リスクの定量化を行う。

## 4. 研究成果

(1)カテーテルアブレーション時のDOACの血中濃度と臨床経過(ヘパリン使用量、出血性合併症の頻度)との関連についての検討:2017年日本心臓病学会学術集会シンポジウムにおいて発表

心房細動に対してアピキサバン(1日2回投与薬剤)もしくはリバーロキサバン(1日1回投与薬剤)による抗凝固療法を行っており、当院にてカテーテルアブレーションを行った95例を対象にした。平均年齢:62±14歳、男性63例(66%)、アピキサバン58例、リバーロキサバン37例で、アピキサバンはアブレーション前日夕まで、リバーロキサバンは前日朝までの内服として、アブレーション当日朝に、液体クロマトグラフィー質量分析法(HPLC-MS/MS, Shimadzu corp. Kyoto, JPN)を用いてDOACの血中濃度を測定した。その結果、アピキサバンにおいては、薬剤血中濃度が低い場合、術中のヘパリン使用量が多くなり、それが出血性合併症や止血遅延を形成しやすくなることにつながることが判明した(図1, 2)。本知見により、DOACの血中濃度測定は、カテーテルアブレーション時の管理に有用であることが示されたと同時に、外来での日常診療でも、DOACの血中濃度と臨床経過にはやはり何らかの関係性があることが示唆された。なおリバーロキサバン投与群では同様の結果は得られなかった。リバーロキサバンは1日1回投与の薬剤であり、1日2回投与の薬剤であるアピキサバンに比べて、相対的に体内残留量が少ないと考えられることがその原因であると推察した。

図 1

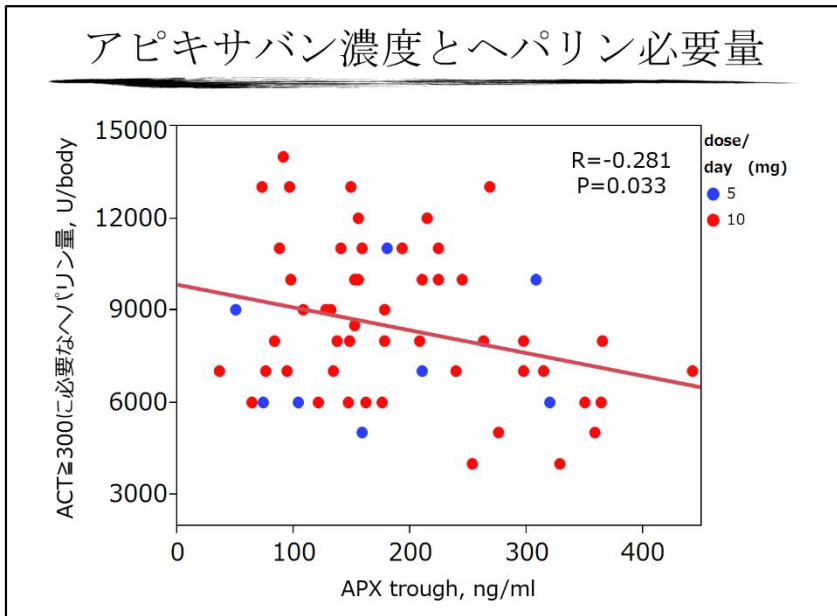
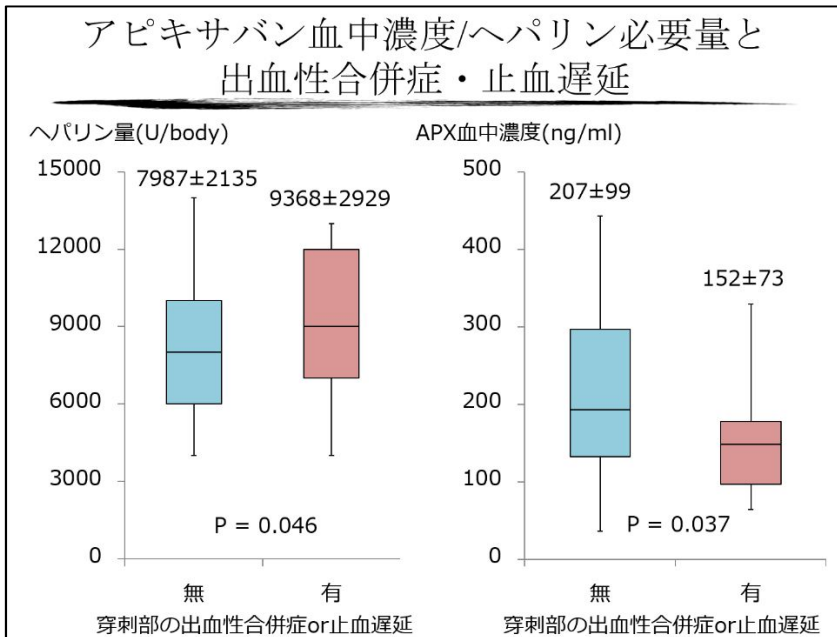


図 2



(2) プロトンポンプ阻害薬服用と DOAC の血中濃度との関連についての検討：2018 年日本心臓病学会学術集会において発表

心房細動に対するカテーテルアブレーションが行われた患者のうち、DOAC 服用患者でかつ血中濃度の測定を行えた 262 名の内、1 日 2 回服用のダビガトラン (DABI 38 例、そのうち PPI 内服例が 10 例、非内服例が 28 例) とアピキサバン (APX 104 例、そのうち PPI 内服例が 38 例、非内服例が 66 例) に焦点を当てて解析を行った。PPI 併用群 (PPI+) vs. 非併用群 (PPI-) での比較であるが、まず患者背景には差を認めなかった。DABI の血中濃度/投与量比 (C/D 比) の比較では、 $0.046 \pm 0.037$  vs.  $0.104 \pm 0.094$  ( $P=0.069$ ) であり、PPI+ で低濃度の傾向があった (図 3)。APX の C/D 比は  $17.5 \pm 9.7$  vs.  $14.4 \pm 6.2$  ( $P=0.045$ ) であり、PPI+ の方が高濃度であった (図 4)。なお、PPI の種類による C/D 比の違いも認められた。

既報の結果からも DABI 血中濃度は、PPI 併用による胃内 pH 上昇によって、その溶解度が低下し吸収が低下することで血中濃度が低下することが報告されている。一方の APX は、これまで PPI 併用による血中濃度の変動についての報告はないが、本研究の結果から PPI 併用により APX 血中濃度が上昇する可能性がある。その作用機序としては APX の代謝・排泄に関わるこれらの因子のうち、特に PPI と関連が深い CYP2C19 や BCRP の関与が考えられた (図 5)。

図 3

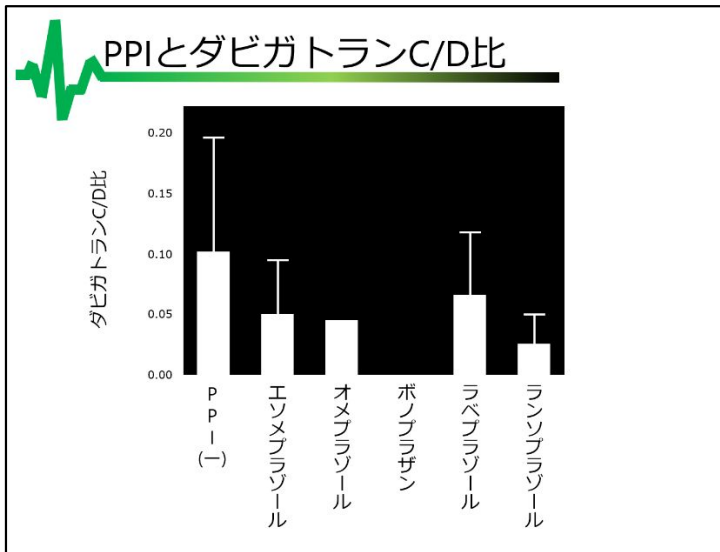


図 4

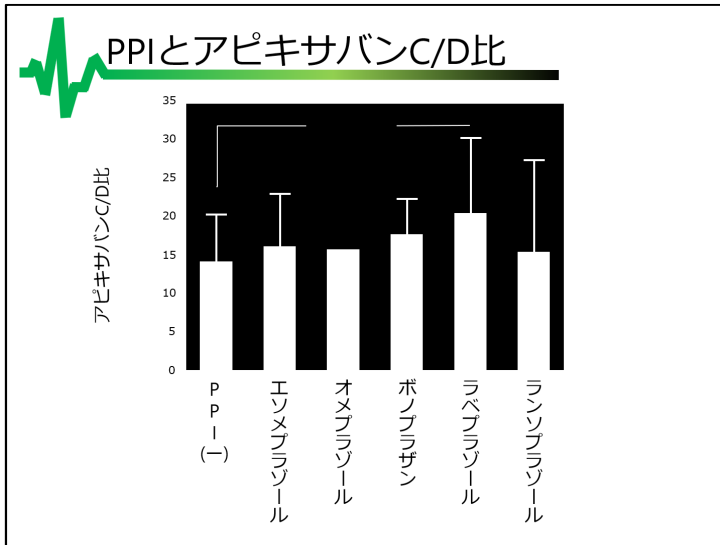



図 5

## 考 察




**ダビガトラン : C/D比 ↓**

PPI服用 = 胃内pH上昇  
 → ダビガトランエテキシラートの溶解度低下  
 → 吸収低下

Kuwayama T et al. J Arrhythm 2017  
 Bolek T et al. Am J Ther. 2017


---



**アピキサバン : C/D比 ↑**

代謝 : 主にCYP3A4/5  
 1A2、2C8、2C9、  
 2C19、2J2

エリキュース錠インタビューフォーム



排泄 : 乳癌耐性タンパク (BCRP)、  
 P糖タンパク (P-gp)

Hodin S. et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018  
 Zhang D et al. Drug Metab Dispos. 2013

(3) アピキサバンの投与量別の血中濃度および血中濃度/投与量比 (C/D 比) の検討

心房細動に対してアピキサバンを服用中の症例 187 例を対象として、アピキサバンのトラフ血中濃度を測定し、アピキサバン投与量別の患者背景、アピキサバン血中濃度および血中濃度/投与量比 (C/D 比) に関する検討を行った。

【研究 1】通常用量群：5mg BID 内服例 (173 例) vs. 減量群：2.5mg BID 内服例 (14 例、うち 5 例は適切減量例)

通常用量群と減量群の患者背景は、年齢 ( $64.7 \pm 10.6$  歳 vs.  $74.7 \pm 10.3$  歳、 $P < 0.01$ )、体重 ( $64.0 \pm 12.1$  kg vs.  $55.0 \pm 8.5$  kg、 $P < 0.01$ ) およびクレアチニンクリアランス ( $76.4 \pm 24.7$  mL/min vs.  $54.7 \pm 18.5$  mL/min、 $P < 0.01$ ) で有意差を認めた。アピキサバンの血中濃度は、通常用量群が減量群よりも有意に高値であった ( $158.0 \pm 71.3$  vs.  $97.4 \pm 36.9$  ng/mL、 $P < 0.01$ )、C/D 比は  $15.8 \pm 7.1$  vs.  $19.5 \pm 7.4$  ( $P = 0.066$ ) と減量群で高い傾向が見られた。

【研究 2】通常用量群：5mg BID 内服例 (173 例) vs. 非適切減量群：2.5mg BID 内服例 (9 例、減量基準に当てはまらないが減量投与されていた症例)

患者背景に関して、年齢、体重およびクレアチニンクリアランスに有意差は認めなかった。血中濃度は、 $158.0 \pm 71.3$  vs.  $92.3 \pm 33.0$  ng/mL ( $P < 0.01$ ) と研究 1 の解析よりもその差は大きくなり、C/D 比は  $15.8 \pm 7.1$  vs.  $18.4 \pm 6.6$  ( $P = 0.28$ ) と研究 1 よりその差は小さかった。

【結語】アピキサバン減量投与群では、通常投与群に比し、アピキサバンの血中濃度が低下していた。アピキサバンを非適切に減量した場合、アピキサバンの血中濃度はさらに低下するため、塞栓リスクを上昇させる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 向井優太郎、和田恭一、松井和樹、中北和樹、高田充隆、宮本康二、寺川伸江、川端一功、草野研吾、老田章
2. 発表標題 心房細動カテーテルアブレーション周術期患者におけるプロトンポンプ阻害薬服用による直接経口抗凝固薬の血中濃度への影響
3. 学会等名 第66回心臓病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本康二
2. 発表標題 心房細動カテーテルアブレーション時のヘパリン必要量と直接経口抗凝固薬血中濃度の関連について
3. 学会等名 第65回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向井優太郎、松井和樹、和田恭一、高田充隆、宮本康二、木村麻子、寺川伸江、川端一功、草野研吾、老田章1
2. 発表標題 実臨床におけるアピキサバン血中濃度の検討
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井和樹1、向井優太郎、和田恭一、高田充隆、宮本康二、木村麻子、寺川伸江、川端一功、草野研吾、老田章
2. 発表標題 実臨床におけるダビガトラン血中濃度の検討
3. 学会等名 日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	草野 研吾  (Kusano Kengo)		
研究協力者	相庭 武司  (Aiba Takeshi)		
研究協力者	野田 崇  (Noda Takashi)		
研究協力者	永瀬 聡  (Nagase Satoshi)		
研究協力者	岡村 英夫  (Okamura Hideo)		
研究協力者	井上 優子  (Inoue Yuko)		
研究協力者	石橋 耕平  (Ishibashi Kohei)		

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	和田 暢  (Wada Mitsuru)		
研究協力者	鎌倉 令  (Kamakura Tsukasa)		
研究協力者	老田 章  (Oita Akira)		
研究協力者	和田 恭一  (Wada Kyoichi)		
研究協力者	向井 優太郎  (Mukai Yutaro)		