

【緒言】

5 疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病、精神疾患）・5 事業（救急医療等）および在宅医療の医療連携体制の構築が近年進められている。抗凝固療法は、心房細動患者の静脈血栓塞栓症の予防および治療ならびに脳卒中の予防に用いられている。抗凝固剤は、血液凝固を防ぎ治療する薬剤であり、血栓が器官に移動するリスクを低減する。様々な経口抗凝固剤が臨床的に広く使用されており、伝統的なワルファリンは、ビタミンK拮抗剤である。新たに導入されたダビガトランは、トロンビン阻害剤であり、アピキサバン、エドキサバンおよびリバーロキサバンは、血液凝固因子 Xa 阻害薬の直接経口抗凝固薬（DOAC）である。ワルファリン用量は、プロトロンビン時間/国際標準化比をモニタリングすることによって、または薬物代謝酵素を遺伝子型同定することによって個々に設定される。対照的に、DOAC は個別の治療薬モニタリングおよび調整を必要とせず、標準または減量の2つの用量で使用されている。

筆者は実臨床で、DOAC を使用中の高齢患者で脳卒中を日常的に経験している。高齢者における DOAC の薬物血中濃度と効果および副作用の関係性に関する情報は不十分である。そこで本研究では、高齢者における DOAC の安全な用量を最適化することを目的とした。DOAC の薬物動態を評価するために、勤務病院でアピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンまたはリバーロキサバン内服中の心房細動患者 111 名の採血を行い、対象薬物血中濃度を液体クロマトグラフ-質量分析法にて測定し、生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いた文献値を再現する血中濃度曲線と比較した。さらに、各患者の診療記録検索を行い、4 剤の薬物体内動態に影響を及ぼす因子解析を腎機能に着目して検討した。実務家薬剤師として、高齢者の直接経口抗凝固薬使用における安全性向上に関する新知見を得たので以下に詳述する。

【結果および考察】

1. アピキサバン投与患者の薬物血中濃度と腎機能別評価

アピキサバンは、添付文書上、腎機能、体重、年齢によって通常または減量投与量の2段階に設定される薬剤である。アピキサバン投与群は38名であり、それらの年齢は50-87歳（平均76歳）、その性別は男性28名、女性10名であった。女性のうち1名は脳梗塞発症時に採血をした。構築したPBPKモデルを用いた予測血中濃度曲線の95%信頼区間を点線で図示し、実測血中濃度が点線の範囲内を示すとき予測範囲内と評価した（Fig. 1 (A)）。アピキサバン通常投与群において最終服用後のアピキサバン血中濃度が著しく高値を示す例が多数認められた。脳梗塞例では、アピキサバン血中濃度が予測よりも低値を示した。患者の腎機能を、推定糸球体濾過量 60 (mL/min/1.73 m²) 以上で正常、59 以下で低下群に分類した（Fig. 1 (B)）。単独で評価した腎機能とアピキサバン血中濃度との間に有意差は認められなかった。増量が推奨される過少投与群の時間経過を評価したところ（Fig. 1 (A)）、アピキサバン血中濃度が予測範囲よりも高値を示す例が認められた。

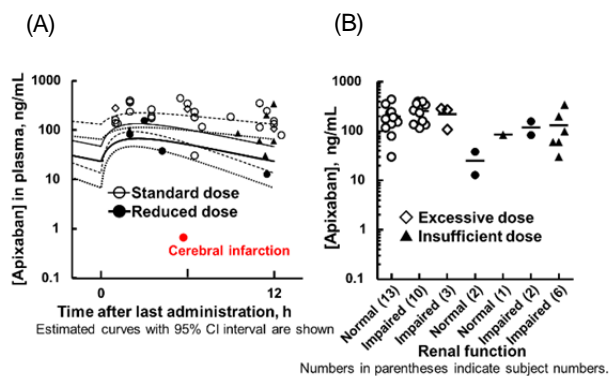


Fig. 1. アピキサバンの血中濃度とPBPKモデルを用いた予測血中濃度曲線の関係 (A) および血中濃度と腎機能の関係 (B)

2. ダビガトラン、エドキサバンまたはリバーロキサバン投与患者の薬物血中濃度と腎機能別評価

平均年齢 74 歳 (45–86 歳; 男性 16 名、女性 3 名) のダビガトラン投与中患者 19 名の薬物血中濃度を測定した。男性のうち 1 名は、脳出血発症時に採血して調べたところ、ダビガトラン血中濃度は予測範囲内を示した。ダビガトラン通常投与群では、腎機能低下による血中濃度上昇傾向が認められた。一方、過量投与と判断された群では、ダビガトラン血中濃度が予測よりも高値を示す例が複数認められた。

平均年齢 77 歳 (60–91 歳; 男性 12 名、女性 12 名) のエドキサバン投与中患者 24 名の薬物血中濃度を測定した。女性のうち 1 名は、脳出血発症時に採血して調べたところ、エドキサバン血中濃度は予測範囲内を示した。調べた範囲において、エドキサバン血中濃度と腎機能との間に有意差は認められなかった。しかしながら、通常および減量投与量でも適正投与量と判断さ

れながらも、エドキサバン血中濃度が予測よりも高値を示す例が複数認められた。

平均年齢 76 歳 (56–89 歳; 男性 19 名、女性 11 名) のリバーロキサバン投与中患者 30 名の薬物血中濃度を測定した。男性のうち 1 名は、脳出血発症時に採血して調べたところ、リバーロキサバン血中濃度は予測範囲内を示した。調べた範囲において、リバーロキサバン血中濃度は 2 例を除き、予測範囲内を示した (Fig. 2 (A))。リバーロキサバン血中濃度と腎機能との間に有意差は認められなかった (Fig. 2 (B))。

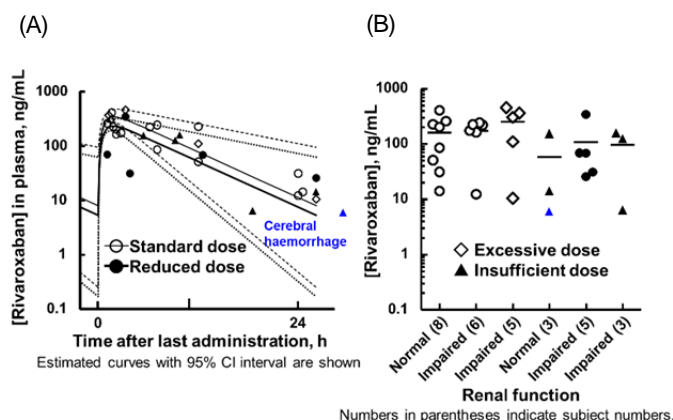


Fig. 2. リバーロキサバンの血中濃度と PBPK モデルを用いた予測血中濃度曲線の関係 (A) および血中濃度と腎機能の関係 (B)

【まとめ】

経験した脳梗塞例は、アピキサバン血中濃度の低下が脳梗塞の発症の原因であることが推察された。一方、脳出血の 3 例は複数の因子が脳出血の発症に関与している可能性が推察された。DOAC 4 剤の薬物血中濃度の個人差には腎機能および年齢以外に、複数因子の関与が推察された。リバーロキサバンは他 3 剤と比較して高齢者に安全に使用できる可能性が示唆された。DOAC 4 剤はワルファリンとは異なり、治療薬モニタリングの不要な薬剤として市場されているにもかかわらず一部は、実臨床において、特に高齢者に使用する場合、薬物血中濃度モニタリングの必要性が推察された。本研究の臨床薬理学的成果は、アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンおよびリバーロキサバンによる薬物適正使用の一助となることが期待された。一方、本研究において適切な用法用量で使用されていない患者が多数認められた。この事実は、薬剤師による処方内容の監査が十分に実施されていないことを示唆する。この背景には、院外薬局において医薬品適正使用に必要な情報が得られないこと、病院および院外薬局での薬剤師の機能について法令上の明確な規定がないことなどが原因として考えられた。本研究を通して明らかとなった高齢者の薬物治療上の問題点や現実が改善されることが、医療薬学的観点から強く望まれた。以上、高齢者の経口抗凝固薬をはじめとする薬物適正使用に向けた病院および薬局における薬剤師の処方介入および治療薬モニタリングの重要性が明らかとなった。

【本研究の誌上発表】

1) Yamazaki-Nishioka M, Kogiku M, Noda M, Endo S, Takekawa M, Kishi H, Ota M, Notsu Y, Shimizu M, Yamazaki H, Pharmacokinetics of anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in elderly Japanese patients with atrial fibrillation treated in one general hospital, *Xenobiotica*, in press (doi.org/10.1080/00498254.2018.1524188).