

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18938

研究課題名(和文)第Xa因子阻害薬の薬効・副作用に関する変動要因の解明と個別化抗血栓療法への応用

研究課題名(英文) Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of oral direct inhibitors of activated coagulation factor X for application to individualized pharmacotherapy

研究代表者

上島 智 (Ueshima, Satoshi)

立命館大学・薬学部・助教

研究者番号：70734771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、活性型血液凝固第X因子(第Xa因子)阻害薬アピキサバンの体内動態や薬効・副作用に及ぼす患者背景の影響や、薬物輸送タンパク(トランスポーター)や代謝酵素の遺伝子変異の影響を解析した。アピキサバン内服患者から得られた薬物血中濃度や薬理活性の指標である第Xa因子活性を用いて速度論的に解析した結果、アピキサバンの血中濃度は患者の腎機能や体重、排出トランスポーターABCG2や代謝酵素CYP3A5の遺伝子変異によって変動することが明らかになった。また、がんの既往歴のある患者における第Xa因子活性は、がんの既往のない患者と比較して低くなることが示された。

研究成果の概要(英文)：Apixaban, an oral direct inhibitor of activated coagulation factor X (FXa), is used to prevent stroke or systemic embolism in patients. This study aimed to evaluate the influences of characteristics of patients and genetic variants in drug transporters (ABCB1 and ABCG2) and enzyme (CYP3A5) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. The population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis using clinical data from patients showed that genetic variants of ABCG2 and CYP3A5 as well as renal function and body weight and were intrinsic factors of apixaban pharmacokinetics. This analysis also indicated that pharmacological activities of apixaban were stronger in patients with a history of cancer than those without a history of cancer.

研究分野：医療薬学

キーワード：第Xa因子阻害薬 母集団薬物速度論 PK/PD解析 薬理ゲノム解析 個別化投与設計

## 1. 研究開始当初の背景

日本における脳卒中の死亡率は悪性新生物、心疾患、肺炎に次いで高く、脳卒中の中なかでも脳梗塞に起因する死亡率は最も多く占めている。これまで、心原性脳塞栓症の予防にワルファリンが汎用されてきた。しかし、ワルファリンの血中濃度の変動やこれに伴う薬効・副作用の発現に大きな個体差が認められることから、ワルファリンを内服する患者に対しては血液凝固機能を定期的に検査する必要がある。近年上市された直接トロンピン阻害薬ダビガトランや、活性型血液凝固第 X 因子 (第 Xa 因子) 阻害薬アピキサバンなどのビタミン K 非依存性経口抗凝固薬 (DOACs) は、ワルファリンと同等以上の安全性や有効性を示し、定期的な血液凝固機能検査が不要であることから、DOACs の使用頻度は増加傾向にある。しかし、DOACs を規定の用法・用量に基づいて投与しても、重大な副作用である出血症状が高い頻度で認められている。従って、DOACs の薬効や出血症状を反映するバイオマーカーを探索し、これに基づく DOACs の厳密な投与設計法の確立が切望される。

近年、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの発現や機能に影響を与える遺伝子多型が、薬物の体内動態や薬効・副作用に個体差が生じる一因として注目されている。DOACs は主として P-糖タンパク質 (P-gp; ABCB1) や乳癌耐性タンパク質 (BCRP; ABCG2) を介して小腸上皮細胞から消化管腔側へ排出されるだけでなく、腎近位尿細管から尿中へも排泄される。また、第 Xa 因子阻害薬においては、小腸や肝臓でチトクロム P450 (CYP) 3A4 や 3A5 を介して代謝されることから、これらの薬物動態関連遺伝子が DOACs の体内動態や薬効・副作用の規定因子になり得ると考えられる。DOACs に関しては、ダビガトランのプロドラッグ (ダビガトランエテキシラート) からダビガトランへの加水分解を媒介するカルボキシエステラーゼの遺伝子多型が出血のリスクに関連することが報告されている。しかし、このような DOACs と薬物動態関連遺伝子の関係に焦点を当てて解析した研究報告が乏しいのが現状である。

## 2. 研究の目的

上述の背景を踏まえて、研究代表者はアピキサバンに焦点を当て、薬物速度論的手法や薬理遺伝学的手法を用いて、アピキサバンにおける体内動態や薬効・出血症状の個体間変動要因を解明し、アピキサバンの有効かつ安全な個別化抗血栓療法の実践に向けた基盤構築を目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) アピキサバンの母集団薬物動態/薬力学/薬理ゲノム解析 (PPK/PD/PGx 解析)

滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科

を受診したアピキサバン内服患者のうち、文書にて同意を取得した成人患者を研究対象とした。対象患者から経時的に採血し、アピキサバンの血中濃度については高速液体クロマトグラフ高速液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析 (LC/MS/MS) 法により定量した。また、第 Xa 因子阻害活性については、第 Xa 因子特異的な基質から生成する p-ニトロアニリン量を指標とした。さらに、採血した血液検体からゲノム DNA を抽出し、TaqMan™ Genotyping Assays により薬物トランスポーターや代謝酵素の遺伝子多型を解析した。遺伝子解析する薬物トランスポーターや代謝酵素は、これまでに日本人において種々の薬物体内動態に影響を与えることが報告されている ABCB1、ABCG2、CYP3A5 を対象とした。

アピキサバンの血中濃度の時間推移や、血中濃度と第 Xa 因子活性の関係については、非線形混合効果モデル (NONMEM) 法を用いて解析した。アピキサバンの体内動態や薬効を説明する速度論的パラメータの母集団平均値とその分散 (個体間変動)、血中濃度や第 Xa 因子活性の測定誤差を含めた分散 (個体内変動) を推定した。続いて、得られたパラメータに解析対象患者の臨床検査値や併用薬の有無、薬物トランスポーターや代謝酵素の遺伝子多型の影響を考慮したモデルを用いて解析することで、各パラメータの変動要因を明らかにした。

### (2) アピキサバン服用による出血症状の発現頻度と薬物動態関連遺伝子多型の関連解析

滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科を受診し、文書にて同意を取得できたアピキサバン服用患者を対象とし、P-gp、BCRP、CYP3A5 の遺伝子多型と出血症状の関連性について解析した。

### (3) 個人単位の肝ミクロソームを用いたアピキサバンの代謝実験

アピキサバンの肝代謝に及ぼす CYP3A5 の遺伝子多型の影響を評価する目的で、遺伝子多型が明らかになっている個人単位の肝ミクロソーム (HLM) を用いて、各 HLM におけるアピキサバンの消失反応を比較検討した。

## 4. 研究成果

### (1) アピキサバンの PPK/PD/PGx 解析

アピキサバン内服患者 81 名から得られた血中濃度と第 Xa 因子活性を用いて、PPK/PGx 解析を実施した。アピキサバンの血中濃度推移は一次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルに従うと仮定し、PPK パラメータを推定した。その結果、アピキサバンの経口クリアランス (CL/F) は糸球体濾過量の推定値 (eGFR 値) や体重と正比例の関係にあること、ABCG2 421AA や CYP3A5\*3 遺伝子型により低下することが明らかに

った。しかし、アピキサバンの PPK パラメータに影響を及ぼす ABCB1 の遺伝子多型は検出されなかった。次に、第 Xa 因子活性の変動要因を明らかにする目的で、推定したアピキサバンの PPK パラメータを用いて、逐次法により PPK/PD/PGx 解析を実施した。アピキサバンの血中濃度と第 Xa 因子活性の関係は Emax モデルに従うと仮定して PPD パラメータを推定した結果、がんの既往歴のある患者ではアピキサバンの IC<sub>50</sub> 値は低下することが示された。以上の結果より、アピキサバンの体内動態は主要排泄経路である腎臓の機能の他、ABCG2 や CYP3A5 の機能に規定される可能性が示唆された。また、がん患者における血液凝固機能は健康人と比較して変動することが報告されており、このような現象がアピキサバンの IC<sub>50</sub> 値に反映されたと推察された。

#### (2) アピキサバン服用による出血症状の発現頻度と薬物動態関連遺伝子多型の関連解析

アピキサバン内服患者 94 名から得られた薬物動態関連遺伝子解析の結果を用いて、各遺伝子多型と出血症状の関係について解析した。その結果、7 名の患者に出血症状が認められ、ABCG2 421AA や CYP3A5\*3 遺伝子型を保有する患者では、出血症状の頻度が高くなった。上述の PPK/PD/PGx 解析の結果を考え合わせると、ABCG2 421AA や CYP3A5 \*3 遺伝子型を保有する患者では、アピキサバンの血中濃度が高くなる結果、出血しやすい状態にある可能性が示唆された。

#### (3) 個人単位の肝ミクロソームを用いたアピキサバンの代謝実験

HLM におけるアピキサバンの消失反応は一次速度に従うと仮定し、各 HLM におけるアピキサバンの肝固有クリアランス (CL<sub>int</sub>) と CYP3A5 の遺伝子多型や CYP3A4/5 タンパク発現量の関係を解析した。その結果、CYP3A5\*1/\*1 保有群におけるアピキサバンの CL<sub>int</sub> 値は、CYP3A5\*1/\*3 または\*3/\*3 保有群と比較して有意に高くなった。また、各 HLM におけるアピキサバンの CL<sub>int</sub> 値は、CYP3A5 タンパクの発現量と有意な相関が認められたが、CYP3A4 のタンパク発現量と有意な相関が認められなかった。以上の結果は、肝臓に発現する CYP3A5 を介したアピキサバンの代謝反応がその体内動態を規定する一因になることを示唆しており、CYP3A5 \*3 がアピキサバンの CL/F の変動要因になることを裏付けるものであると考える。

研究代表者はこれら一連の研究結果を関連学会で発表済みであり、現在海外の学術雑誌に投稿中である。今後も研究成果を公表するべく、海外の学術雑誌へ投稿準備中である。

以上、研究代表者は患者背景や薬物動態関連遺伝子多型がアピキサバンの体内動態や薬効・出血症状の変動要因になることを明ら

かにした。これら一連の研究結果は、科学的根拠に基づく第 Xa 因子阻害薬の個別化抗血栓療法を確立するための有用な情報になるものとする。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 0 件)

(学会発表)(計 7 件)

1. 平 大樹、上島 智、伊藤英樹、小澤友哉、堀江 稔、桂 敏也、寺田智祐：経口抗凝固薬の副作用と血中薬物濃度に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響。第 33 回 滋賀医科大学シンポジウム、2017 年 2 月 21 日、滋賀医科大学(滋賀県大津市)。
2. 上島 智、平 大樹、藤井 亮、木村悠馬、冨塚知歩、山根拓也、伊藤英樹、小澤友哉、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也：アピキサバン服用患者における出血症状と血中薬物濃度に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響。第 26 回 日本医療薬学会年会、2016 年 9 月 17 日、国立京都国際会館(京都府京都市)。
3. 木村悠馬、上島 智、平 大樹、藤井 亮、冨塚知歩、山根拓也、伊藤英樹、小澤友哉、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也。アピキサバンの血中トラフ濃度に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響。医療薬学フォーラム 2016/第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2016 年 6 月 25 日、ピアザ淡海(滋賀県大津市)。
4. 冨塚知歩、上島 智、平 大樹、野村実希、木村悠馬、山根拓也、伊藤英樹、小澤友哉、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也。アピキサバンの血中濃度と血液凝固活性に関する速度論的解析。医療薬学フォーラム 2016/第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2016 年 6 月 25 日、ピアザ淡海(滋賀県大津市)。
5. 野中千絵、林 宏紀、小早川さやか、越智由紀子、上島 智、桂 敏也。有機力チオトランスポーターを介した薬物輸送に及ぼす 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の影響。医療薬学フォーラム 2016/第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2016 年 6 月 25 日、ピアザ淡海(滋賀県大津市)。
6. 上島 智、宮川幸典、目片茉柚、桂 敏也。エンタカポンのグルクロン酸抱合反応における個体間変動の定量的評価。第 36 回 日本臨床薬理学会、2015 年 12 月

11日、京王プラザホテル（東京都新宿区）。

7. 上島 智 . 大学病院とのコラボレーション . 第 60 回 医療薬学公開シンポジウム、2015 年 11 月 1 日、ニプロ iMEP（滋賀県草津市）。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

#### 6 . 研究組織

##### (1) 研究代表者

上島 智 (Ueshima Satoshi)

立命館大学・薬学部・助教

研究者番号：70734771

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

桂 敏也 (Katsura Toshiya)

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：10283615

寺田 智祐 (Terada Tomohiro)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：10324641

堀江 稔 (Horie Minoru)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90183938

平 大樹 (Hira Daiki)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：50636959