

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590181

研究課題名（和文） 関節リウマチの分子標的治療薬の薬効発現過程を考慮した個別化投与法の構築

研究課題名（英文） Establishment of individualized dosage regimen based on pharmacodynamic model considering efficacy expression process of biological agents for rheumatoid arthritis

研究代表者

山田 安彦（YAMADA YASUHIKO）

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40158225

研究成果の概要（和文）：

関節リウマチの薬物治療における薬効解析モデルにより、インフリキシマブは比較的效果発現が早い、効果の変動が大きいことが示された。一方、アダリムマブおよびエタネルセプトは、比較的效果発現は遅いが、安定した効果が得られることが示唆された。さらに、個人差の変動要因として、TNF α 遺伝子多型による TNF α 産生量に差があることが分かった。この差を各薬剤の薬効解析モデルに組み込むことにより、個人差を考慮した投与法を構築できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Based on pharmacodynamic model for pharmacotherapy of rheumatoid arthritis, it was thought that the effect of infliximab appeared comparatively early, although its variation was large. In contrast, the effects of adalimumab and etanercept appeared slowly, whereas these were stably. Regarding the individual variation, the level of TNF α by the influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *TNF α* gene was different. It was considered that dosage regimen of each drug for individual patient can be established with the developed model in view of the individual quantitative factor of TNF α .

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：医薬品情報・安全性学、投与設計、臨床、薬剤反応性、薬学、遺伝子

1. 研究開始当初の背景

特定疾患である関節リウマチ（RA）の病態には免疫異常が深く関係していると考え

られている。RA の炎症には TNF α や IL-1 β 、IL-6 等の炎症誘発性サイトカインが関与しており、これらのうち TNF α はケモカイン、内皮接着分子、その他のサイトカインの発現誘導能を有しており、炎症反応や骨破壊といった RA の病態形成におけるサイトカインカスケードの最上流部に位置している。したがって、TNF α は RA における炎症誘発に重要な因子であり、これを標的として開発された薬剤が、抗ヒト TNF α モノクローナル抗体であるインフリキシマブ (IFX) およびアダリムマブ (ADA) である。また同様に TNF α を標的とした薬剤として、完全ヒト型可溶性 TNF α 受容体デコイであるエタネルセプト (ETN) も上市されている。なお、IFX は、クローン病 (CD) およびベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対しても適応を有している。

これらの生物学的製剤は、それぞれ特徴的な用法・用量にて使用されている。すなわち、IFX は、RA またはベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対して、体重 1 kg 当たり 3 mg または 5 mg を 1 回の投与量とし初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行う点滴静注で、一方 ADA または ETN は、RA に対して 1 回 40~80mg または 10~25mg を週に 2 回皮下注射、といった用法・用量で用いられている。しかし、これらの特殊な投与方法について理論的な解析はなされておらず、RA に対する各薬剤の効果発現への TNF α の関与についても詳細な検討は行われていない。またいずれの薬剤においても、期待された効果が十分に得られない患者が存在することから、薬物標的である TNF α の変動因子を同定し、それを考慮した投与設計を行うことは、治療効果の予測および患者個別の薬物治療の実現のために重要である。

これまで、IFX に着目し、同薬剤による CD 治療における薬効発現過程の理論的解析および IFX の治療効果の予測因子としての TNF α 遺伝子の遺伝的多型の解析を行ってきた。前者においては、CD に対する IFX の薬効発現過程に関するモデルを構築し、既報の臨床試験のデータを基に理論解析を行い、現在の用法・用量の妥当性と効果発現への TNF α の関与の程度を明らかにし、CD 患者に対する適切な IFX 投与計画の構築に有用な方法論を構築できた。さらに TNF α の量的変化が治療効果の個人差の要因となることを示した。また後者においては、TNF α の量的変化をもたらす可能性のある遺伝的因子として、IFX の CD への治療効果と関連性があることが報告されている lymphotoxin α (LTA) ハプロタイプ、LTA NcoI-TNFc-aa13L-aa26 とリンクする TNF α 遺伝子 5'-上流領域における遺伝的多型 -857 C>T の

存在を明らかにした。同多型により、当該領域を認識する転写因子 Oct-1 の結合能および TNF α の発現誘導能が変化することが推測された。

そこで、RA について、IFX、ADA および ETN の薬効発現過程の理論的解析およびその変動要因について詳細に比較検討を行うことにより、RA に対する各薬剤の作用発現様式の特徴を明らかにし、患者個別の薬物療法に適用可能な方法論を構築できると考え、当該研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、RA に対する IFX、ADA および ETN の薬効発現過程モデルを構築し、現状の用法・用量の妥当性を検証する。また、各薬剤において構築したモデルを比較することにより、薬効発現過程の各パラメータにおける薬剤間の特徴を明らかにする。ついで、各薬剤の薬効発現に影響を及ぼす可能性がある TNF 受容体 (TNFR) 遺伝子多型を探索し、TNF α 遺伝子-857 C>T 多型をはじめとする TNFR 遺伝子多型により、各タンパクの機能がどの程度変化するかを *in vitro* モデルにより推定する。得られた結果を構築した薬効発現過程モデルに組み込むことにより、各遺伝子多型を加味した患者個別の薬物投与計画法を立案する。

3. 研究の方法

(1) RA 治療における IFX、ADA および ETN の薬効発現過程の理論的解析

RA 患者に IFX、ADA および ETN を適用した臨床試験などから、理論解析に用いる実測値 (各薬剤血中濃度推移データおよび治療効果の経時変化) を抽出する。ついで、RA に対する各薬剤の薬効発現過程モデルを考案する。抽出したデータを用いて、構築したモデルに多変量同時あてはめを行い、各速度論的パラメータを算出する。

(2) RA 治療における各薬剤の薬効発現過程の比較検討

IFX を対象に、RA および CD における薬効発現過程における特徴を明らかにするために、両疾患における薬効発現過程モデルに基づいた解析を行い、解析結果を比較することにより、各パラメータ間の相違について明確にする。

(3) 各 RA 治療薬の薬効発現に影響を及ぼす TNF 受容体遺伝子多型の探索

ファルマスニップコンソーシアム (PSC) により樹立された日本人検体由来細胞株由来ゲノム DNA 検体を用い、TNFR 遺伝子に

において多型を探索する。

(4) TNF α および TNFR 遺伝子多型情報を組み入れた IFX、ADA および ETN の薬効発現過程に関するモデルの構築

PSC 細胞株のうち、TNF α 遺伝子-857 C>T 多型のそれぞれを有する検体において、定常状態もしくは TNF α 誘導剤曝露時の TNF α mRNA および TNF α タンパク発現量の変動を、定量的 RT-PCR 法および ELISA 法により検討する。また、上記 (3) において見いだした新規多型についても同様の検討を行う。得られた変化を、効果発現過程モデルに外挿し、多型により各薬剤の効果発現がどの程度変化するかをシミュレートする。得られた結果より、TNF α および TNFR 遺伝子多型情報を加味した患者個別の薬物投与計画法を立案する。

4. 研究成果

(1) RA 治療における IFX、ADA および ETN の薬効発現過程の理論解析

RA 患者に IFX、ADA および ETN を適用した臨床試験結果に対して、モデルに多変量同時あてはめを行った結果を Fig. 1 に示した。いずれの薬物も本モデルで解析することができた。IFX は比較的効果の発現は早い、効果の変動が大きいことが示唆された。一方、ETN および ADA は比較的効果の発現は遅いが、安定した効果が得られることが示唆された。また、ADA は ETN に比べて効果が定常となるまでの時間が早いことが示唆された。

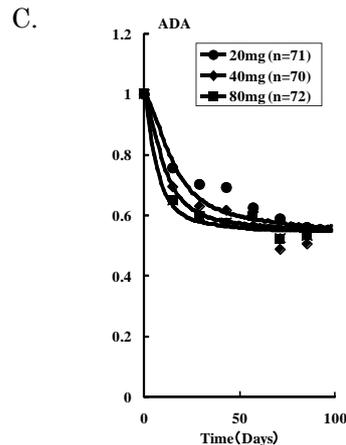
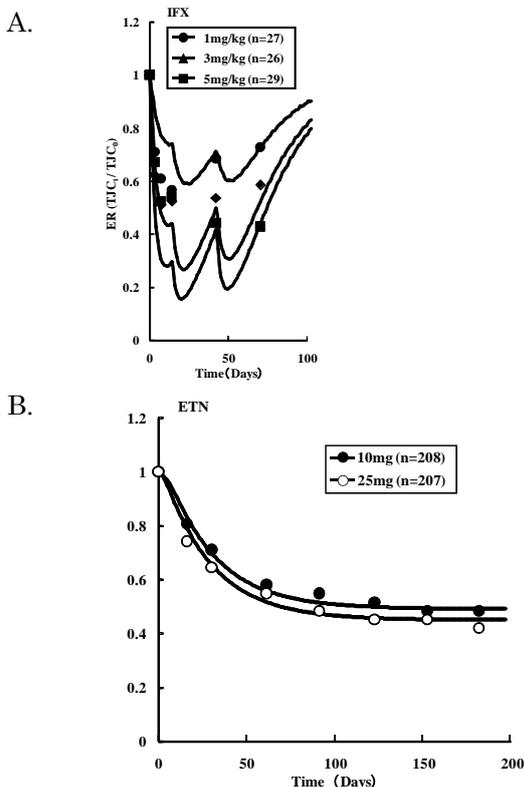


Fig. 1 Sequential changes of tender joint counts ratio after repeated infusions. Symbols were derived from data reported in literature form of infliximab (A), etanercept (B) or adalimumab (C). The lines are fitted curves.

(2) RA 治療における各薬剤の薬効発現過程の比較検討

IFX を対象に、RA および CD における薬効発現過程における特徴を明らかにするために、両疾患における薬効発現過程モデルに基づいた解析を行い、解析結果を比較した。その結果、両疾患とも、TNF α が病態の悪化に大きく影響を与えていることが示唆された。また、RA の方が CD よりも回復過程の速度が速く、この違いが治療効果に関与していることが示唆された。

(3) 各 RA 治療薬の薬効発現に影響を及ぼす TNF 受容体遺伝子多型の探索

ファルマスニップコンソーシアム (PSC) により樹立された日本人検体由来細胞株由来ゲノム DNA 検体を用い、TNFR 遺伝子において多型を探索したが、-857 C>T 多型以外に、TNF α の変化に影響を与えると考えられる多型は見つからなかった。

(4) TNF α および TNFR 遺伝子多型情報を組み入れた IFX、ADA および ETN の薬効発現過程に関するモデルの構築

TNF α 遺伝子 5'-上流領域-857C/T 多型において、TNF α mRNA 発現量、TNF α 蛋白発現量および TNF α 遺伝子の転写活性は、-857T を有する個体の方が-857C を有する個体よりも 4.34 倍高い傾向が見られた (Fig. 2)。従って、同多型により TNF α 産生量が増加し、TNF 阻害薬の効果に影響を与えることが考えられた。個体差として、当該多型間における TNF α 産生量の差を各 TNF 阻害薬の解析モデルに外挿したところ、同多型が各 TNF 阻害薬の治療効果に影響を与えることが示唆された (Fig. 3)。

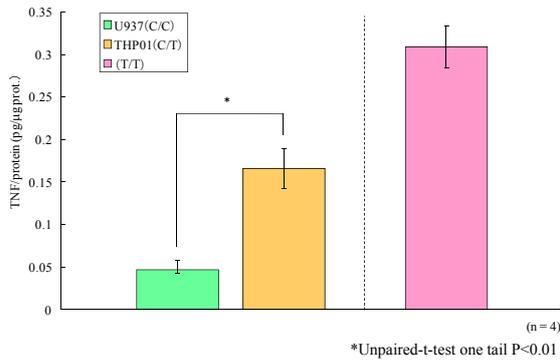


Fig. 2 TNF α concentrations divided by each protein concentrations of U937 cell (C/C) and THP1 cell (C/T) which were stimulated with LPS, and T/T calculated by expression.

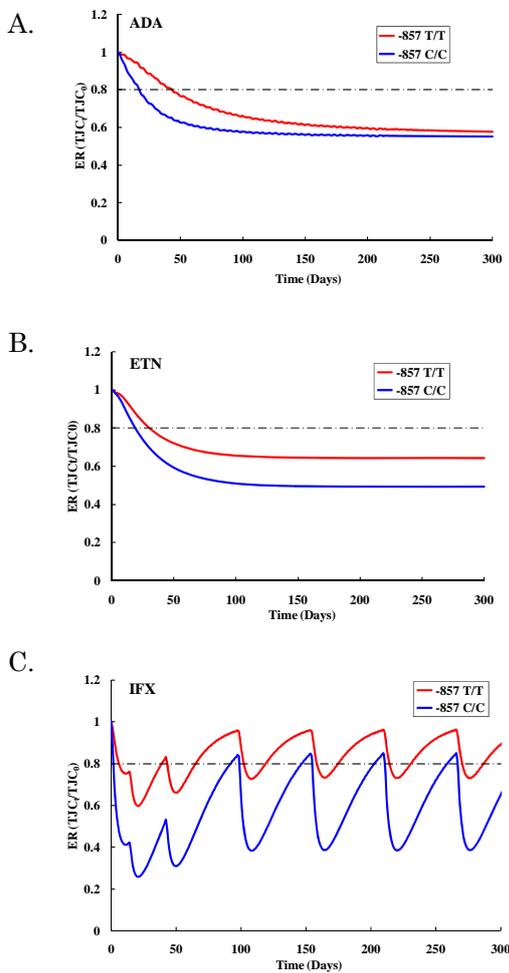


Fig. 3 Simulation of the curative effect of Rheumatoid arthritis (RA) of each tumor necrosis factor (TNF) inhibitors by -857C/T polymorphism. The TNF α expression of -857T/T is 4.34 times greater than that of -857C/C. A: infliximab (IFX). B: etanercept

(ETN). C: adalimumab (ADA). Chain line; remission of TJC at 20%.

以上、RAにおけるTNF阻害薬の効果発現に関する理論的解析を行い、それらとTNF α 遺伝子多型情報を加味することにより、個体差を考慮した最適な投与方法を構築できる可能性が示された。

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1件)

K. Kimura, R. Takayanagi, H. Yokoyama, Y. Yamada, Theory-based analysis of anti-inflammatory effect of infliximab on Crohn's disease and rheumatoid arthritis, *Rheumatology International*, 査読有, 32, 2012, 145-150

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 安彦 (YAMADA YASUHIKO)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40158225