

様 式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

## 科学研究費助成事業

## 研究成果報告書



平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460223

研究課題名(和文) 川崎病に対するCOX-1阻害薬の抗血小板作用に関する適正投与法の検討

研究課題名(英文) Investigation into the optimal dosage of cyclooxygenase-1 inhibitors based on an antiplatelet effect for Kawasaki disease

研究代表者

横山 晴子 (Yokoyama, Haruko)

東京薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：80385509

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)：アスピリンの抗血小板作用を基にした、COX-1阻害作用を有するフルルビプロフェンの川崎病に対する効果的な投与設計の方法論を開発することを目的に検討した。その結果、経口剤においては、ガイドラインの1回常用量を1日2回以上、投与することで十分な抗血小板作用が得られることが示された。さらに、小児を対象としたフルルビプロフェン経口剤および貼付剤の最適な抗血小板作用を発揮させるための投与設計法の方法論を構築することができた。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to establish a dosage regimen for exerting an appropriate antiplatelet effect after administration of flurbiprofen based on the antiplatelet effect of aspirin in Kawasaki disease. When a usual dosage per time which described in the Kawasaki disease guidelines, was administered orally more than twice per day, the sufficient antiplatelet effect was shown. Furthermore, it was able to establish the methodology to exert the antiplatelet effect of flurbiprofen, which was administered orally and/or percutaneously in children.

研究分野：医療薬学

キーワード：抗血小板作用 COX-1 投与設計 川崎病

## 1. 研究開始当初の背景

川崎病は、1967年に川崎富作博士によって発見された疾患である。川崎病は、厚生労働省が定めている小児慢性特定疾患および難病対策の対象疾患であり、4歳以下の乳幼児に好発し、全身性の血管炎を主体とした原因不明の急性熱性疾患で、特に合併症として冠動脈瘤が発症しやすいことが本疾患の最大の問題点として挙げられる。日本では最近、川崎病の新規発症患者数は毎年1万人以上と漸増し、総計で約25万人を超えている。さらに、近年は欧米・アジア諸国でも患者数が増加の傾向にある。

現在の治療は、2003年に発表された「川崎病急性期治療のガイドライン」に基づき、急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させ、結果として合併症である冠動脈瘤の発症を最小限にすることが最大の目標となっている。冠動脈瘤が発症した場合、瘤内に血栓が形成されることにより急性虚血性心疾患を発症し重症化して、死に至るケースもある。現在でも約16%の頻度で冠動脈病変を発症しており、これらの患者が成人期に達した川崎病既往者は10万人を超えている。

そのため、川崎病急性期治療の基本は、炎症の抑制、血栓形成の抑制および冠動脈病変発症の予防にあり、アスピリン療法と免疫グロブリン大量療法の併用療法が標準治療法として、国内外のガイドラインにおいて推奨されている。そして、その後の治療は、冠動脈瘤の出現の程度により、抗血小板療法の継続期間が異なるものの、発症1ヵ月時において、中等瘤以上のものが出現していた場合には、持続的な抗血栓療法が望ましいとされており、アスピリンが推奨されている。

しかし、川崎病が小児に好発するため、アスピリンにより肝機能障害が発現するケースが多々あり、草川ら(日本小児科学会雑誌, 87, 2486-91, 1983)は、その頻度を45%と報告している。さらに、ライ症候群発症との関連性のため、インフルエンザ流行期にはアスピリンを用いることが出来ず、抗血小板薬としてアスピリンが適用できないケースが多々ある。その場合、フルルビプロフェンが、唯一、代替薬として推奨されている。

アスピリンは、非可逆的なシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用により、抗炎症作用と抗血小板作用を発揮するため、川崎病急性期より第一選択薬として用いられている。特に抗血小板作用においては、その作用持続が血小板の寿命に依存することから、効果的な抗血小板薬として、世界中で多用されている。一方で、フルルビプロフェンは、消炎鎮痛作用に対する適応はあるものの、抗血小板作用に対する適応はなく、草川ら(日本小児科学会雑誌, 87, 2486-91, 1983)は、川崎病30病日治療成績がアスピリン群と比較して、フルルビプロフェン群で有意に劣ることを報告している。この原因として、フルルビプロフ

エンもアスピリンと同様に、COX-1阻害作用を有しているものの、その作用様式は可逆的であるため、抗血小板作用は、フルルビプロフェンの血漿中消失半減期である $2.7 \pm 0.2$  hrに連動して低下を示すことにある。

川崎病に対するフルルビプロフェンの用法用量は、消炎鎮痛作用を基に算出されている。つまり、COX-2阻害による消炎鎮痛作用から用量設定がなされているため、COX-1阻害による抗血小板作用とは用法用量が必ずしも一致しない。消炎鎮痛作用を期待する場合、常に効果の持続性を必要としないが、抗血小板効果を期待する場合、持続的な薬効が疾患の長期管理につながる。さらに、フルルビプロフェンにおいては、小児の用法用量が設定されておらず、成人の用法用量から算出されている。上述のことより、抗血小板効果を期待したフルルビプロフェンの用法用量を理論的根拠に基づいて設定しなければならないと考える。

これまで、健常成人の多血小板血漿にフルルビプロフェンの常用量投与時の平均血漿中薬物濃度を添加した場合に、高い抗血小板作用を有していることを既に報告している(J. Clin. Pharm. Ther., 38, 12-15, 2013)。しかし、フルルビプロフェンとCOX-1との間の作用様式は、アスピリンのそれとは異なるため、持続的な抗血小板作用は期待できないことが考えられる。そのため、臨床では、フルルビプロフェン投与時における効果的な抗血小板療法を構築することが切望されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、フルルビプロフェンの抗血小板作用に対する薬力学および薬物動態学に基づく、薬効解析モデルを構築することにより、川崎病患児に対する効果的なフルルビプロフェンの投与設計の方法論の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) アスピリンを基にした血小板凝集抑制率の評価基準

現状において、抗血小板薬の効果判定方法および基準は定められていない。そこで、川崎病の抗血小板療法の第1選択薬であり、理論的にも薬効が強力かつ持続的であるアスピリンの血小板凝集抑制率を測定し、本研究ではその値を効果基準とすることにした。アスピリンは非可逆的な抗血小板作用を示すため、アスピリン81 mg含有製剤を1日1回繰り返し投与し、5日目の服用直前の血小板凝集抑制率を測定し、この値を基準に用いることにした。血小板凝集抑制率の測定には、惹起物質にコラーゲン1 $\mu$ g/mLを用いてレーザー散乱粒子測定装置を使用した透過光法を用いた。

## (2) フルルビプロフェンの薬物濃度と血小板凝集抑制率の関係

薬物濃度と血小板凝集抑制率の関係において、*in vitro*でのEC<sub>50</sub>値は、既にヒトの多血小板血漿に種々の濃度のフルルビプロフェン溶液を添加したときの血小板凝集抑制率を測定したものをを用いた。

ついで、健常成人にフルルビプロフェン 40 mg を単回投与した場合の服用前、服用後 2、8 および 24 時間の血漿中薬物濃度および血小板凝集抑制率を測定した。そして、血漿中薬物濃度と血小板凝集抑制率との関係を検討した。

血小板凝集抑制率の測定には、方法(1)のアスピリンと同様の透過光法を、血漿中薬物濃度測定には HPLC-UV 法を用いた。さらに、TXA<sub>2</sub>などの血小板凝集能関連因子についても測定して、薬効解析モデル構築の際の因子となるか試みた。

## (3) アスピリンを基準としたフルルビプロフェンの抗血小板作用に基づく最適投与法の検討

アスピリンを基準とした場合のフルルビプロフェンの最適な薬効発現のための投与法を検討した。ここでは成人を対象にフルルビプロフェンについては方法(2)にて得られた結果を用いた。そして、アスピリンと同等の抗血小板作用が得られるフルルビプロフェンの最適な投与設計法を検討した。薬物動態学的パラメータは既報告データがあるため、文献調査より得られたパラメータを用い、血漿中薬物濃度推移については、吸収過程のある 2-コンパートメントモデルを用いて解析した。薬力学パラメータは方法(2)により得られたパラメータを用いた。そして、シグモイド E<sub>max</sub> モデルにより、フルルビプロフェン投与後の血小板凝集抑制率を算出する薬効解析モデルを構築した。

## (4) 投与経路を考慮した小児におけるフルルビプロフェンの適切な投与設計構築のための方法論の開発

フルルビプロフェンは可逆的な抗血小板作用を示すため、川崎病に用いる場合には、効果の持続性が重要となる。フルルビプロフェンは様々な剤形が市販されているが、特に血漿中薬物濃度および抗血小板効果の持続性を考慮した場合において、貼付剤が有用であることが考えられた。そこで、まずは小児に対するフルルビプロフェン貼付剤の最適投与法について、文献調査により得られた薬物動態学的パラメータと、方法(2)の結果より得られた薬力学パラメータを用いて検討した。ついで、経口剤および貼付剤を用いた場合の最適な投与設計法の方法論の構築を試みた。

## 4. 研究成果

### (1) アスピリンを基にした血小板凝集抑制

### 率の評価基準

アスピリン 81 mg を 1 日 1 回繰り返し投与した場合の 5 日目の服用直前の血小板凝集抑制率は 81.7 ± 8.9%、血漿中 TXB<sub>2</sub> 生成阻害率は 92.5 ± 6.6% であった。血漿中 TXB<sub>2</sub> 生成阻害率は 90% 以上で十分な抗血小板作用を示すという報告もあり、アスピリン 81 mg 繰り返し投与で十分な抗血小板効果が得られていることが示唆された。以上より、血小板凝集抑制率が 81.7% 以上の場合、抗血小板効果が示されていることが考えられた。

## (2) フルルビプロフェンの薬物濃度と血小板凝集抑制率の関係

フルルビプロフェン 40 mg 単回投与後の血漿中薬物濃度と血小板凝集抑制率との間には、*in vitro* 同様、濃度依存性が認められた。さらに、投与後 2 時間および 8 時間の血小板凝集抑制率は 85% 以上であったが、投与後 24 時間では 25.6% に低下した。以上より、フルルビプロフェン濃度と血小板凝集抑制率の関係は、*in vitro* と *in vivo* でほとんど変わりなく、*in vitro* で血小板と薬物を反応させることで *in vivo* の効果を予測できることが示された。フルルビプロフェンの用法として、1 日 3 回は効果的であるが、1 日 1 回は効果不十分であることが示された。

## (3) アスピリンを基準としたフルルビプロフェンの抗血小板作用に基づく最適投与法の検討

成人を対象にフルルビプロフェンの最適な投与設計法について検討した結果、構築した薬効解析モデルによる算出値と実測値は、ほぼ 1:1 の有意な相関関係を得ることができた。よって、構築した薬効解析モデルにて、フルルビプロフェンの薬物投与設計が可能であることが示された。

## (4) 投与経路を考慮した小児におけるフルルビプロフェンの適切な投与設計構築のための方法論の開発

小児を対象にフルルビプロフェンの最適な投与法について、経口剤および貼付剤を用いた場合について検討した。薬物動態学的パラメータについて文献検索した結果、小児の経口剤のパラメータは得られたが、貼付剤のデータは得られなかった。そこで、小児の分布容積および消失速度については、成人のデータに、注射剤投与時の小児/成人比を用いて求めたところ、小児と成人でほとんど変わらなかった。投与量について、経口剤は川崎病ガイドラインにある 3~5 mg/kg/日の 1 回量の中央値 1.3 mg/kg を、貼付剤は 1 枚 40 mg を用いて解析を行った。その結果、経口剤については、1 回量の中央値 1.3 mg/kg を 1 日 2 回または 3 回投与時において、81.7% 以上の血小板凝集抑制率を維持できることが示されたが、1 日 1 回の服用では維持できなかった。貼付剤については、1 回 4 枚 1 日 2 回

または1回6枚1日1回の投与において、血小板凝集抑制率を81.7%以上に維持することができた。ただし、全身作用を目的に貼付剤を使用する場合には、貼付部位のローテーションが必要であり、貼付部位を胸部、背部または上腕部とした場合、3歳児の体表面積から算出した1日の貼付可能枚数は9枚であった。よって、1回6枚1日1回の貼付は貼付部位の副作用を考慮すると避けた方がよいことが示された。

以上より、小児に対するフルルビプロフェンの投与で十分な血小板凝集抑制率を得るためには、貼付剤1回4枚1日2回、経口剤1回1.3 mg/kg 1日2回、および経口剤1回1.3 mg/kg 1日1回朝と貼付剤1回3枚1日1回夜貼り替えの3種類の投与法が有用であることが示された。

本研究において、フルルビプロフェンの経口剤および貼付剤投与時の投与設計法の方法論を構築することができた。

## 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0件)

〔学会発表〕(計2件)

横山晴子、鈴木理子、鈴木優司、添田真司、尾崎昌大、高柳理早、峯尾和美、川田勉、富田雄一郎、高倉一郎、池田紀之、渡邊昌之、王康雅、北川泰久、山田安彦、フルルビプロフェンの抗血小板作用に関する *in vitro* および *in vivo* 研究、日本薬学会第135年会、神戸、2015年3月

豊島大輔、横山晴子、木村耕二、高柳理早、山田安彦、フルルビプロフェン貼付剤の抗血小板作用に基づいた川崎病への応用に関する検討、第18回日本医薬品情報学会総会・学術大会、岡山、2015年6月

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

横山 晴子 (YOKOYAMA HARUKO)

東京薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：80385509