

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460237

研究課題名(和文) 整形外科領域で使用される抗凝固薬の治療効果と副作用の個体差発現要因の解明

研究課題名(英文) 1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of anticoagulants in patients with total knee arthroplasty

研究代表者

花田 和彦 (hanada, kazuhiko)

明治薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10281445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：人工の膝関節置換術を受ける患者さんは、手術後に静脈内に血栓ができる危険性があります。その予防に抗凝固薬を使用しますが、人によっては皮下出血などの理由により薬の投与が中止される場合があります。そうすると血栓ができやすくなります。そのため、薬の投与を中止する原因を明らかにして、すべての患者さんに適切な治療ができるよう検討しました。その結果、患者さんの体重や腎臓の機能をよく評価して、患者さんごとに必要な薬の量を調節する必要性を明らかにしました。

研究成果の概要(英文)：This study investigated to clarify the factors affecting the efficacy, adverse events, and pharmacokinetics of anti-coagulants, enoxaparin, fondaparinux and edoxaban in Japanese patients undergoing artificial total knee replacement surgery. We have revealed that the maximum plasma concentration of anti-coagulant may be a risk factor for subcutaneous hemorrhage and withdrawal of anti-coagulant. Population pharmacokinetic analysis showed that total clearance and volume of distribution of fondaparinux are affected by creatinine clearance and body weight, respectively.

研究分野：薬物動態学

キーワード：個別投与 抗凝固薬 血栓予防 体内動態 個人差

1. 研究開始当初の背景

抗凝固療法は血栓塞栓症の予防・治療に欠かすことの出来ない重要な役割を示している。抗凝固薬の適正使用とは、血液凝固系の障害による出血事故を起こすことなく、血栓形成による血栓塞栓症を予防することであるが、そのためには抗凝固薬の体内動態および臨床薬理を踏まえた個々の患者に対する投与設計が必要である。

人工股関節全置換術や膝関節全置換術において、静脈血栓塞栓症は予防されるべき重要な合併症である。現在予防のための薬物療法として、低分子量ヘパリンやフォンダパリヌクスが選択されている。これらは、安全に使用するために抗凝固能を頻繁にモニターしなければならないワルファリンとは異なり、凝固能のモニタリング検査は必要がないとされている。しかしながら、最近の報告では、個々の患者の体重や腎機能で個別化して投与した群では、出血イベントが有意に減少し、低分子量ヘパリンの個別化投与をする重要性が示されている。この様に抗凝固薬の体内動態および抗凝固作用の個体差を生じる要因を明らかにし、結果をフィードバックすることは臨床研究を行う上で重要な課題である。

人工膝関節置換術施行患者では、手術部位による皮下出血などにより、その後の血栓形成予防に対する抗凝固薬の投与が中止される症例が比較的多いこと、さらに投与は開始できたが皮下出血やヘモグロビン値低下のため投与を中止する症例がみられる。この様に、未だ人工膝関節置換術施行患者における血栓形成抑制のための適切な抗凝固療法の確立がなされていない。この要因として、手術後の出血のリスクに個体差があること、ならびに抗凝固薬が固定用量で使用されていることなどがあげられる。さらに本邦において、2012年に経口抗Xa薬であるエドキサバントシル酸塩水和物が承認され、抗凝固薬の選択肢も増えたことから薬物選択の考え方も必要とされている。

またワルファリンや未分画ヘパリンは投与量の個別化が特に必要であり、その抗凝固作用の強さはプロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間に反映され、それらをモニターして適切な投与量を決めることができていた。しかしながら、新規抗凝固薬では、治療の間にモニタリングできる凝固能マーカーがなく、過量投与か過小投与かの判断は出血など最終的なイベントにより判断せざるを得ない。また治療のエンドポイントは血栓症の有無で判断できるが、それ以前に効果を判定できるバイオマーカーも必要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、新規経口抗凝固薬エドキサバン、フォンダパリヌクスならびに低分子量ヘパリンを対象に、個々の患者に適切な投与方

法を確立することを目的とし、抗凝固薬の治療効果・副作用の個人差を説明しうる要因を解明すること、および個体差克服方法を確立させることで、適正な薬物治療を実施することに貢献する。

3. 研究の方法

(1)生体中薬物濃度測定方法の確立:フォンダパリヌクスおよびエノキサパリンの測定にはテストチームヘパリンキットを用いて、より低濃度が検出できる測定方法を検討した。エドキサバンの測定はLC/MS/MSによる高感度測定方法を検討した。

(2)臨床薬理試験の申請と実施:北里研究所病院ならびに明治薬科大学における臨床研究倫理委員会において、本試験計画は承認された。術後24時間に抗凝固薬を投与し、経時的に採血した。血中の薬物濃度および凝固能の指標をモニターした。

(3)カルテ調査ならびに凝固能の指標、血栓予防の結果、出血の有無などの情報から、対象とした患者母集団における個体差要因を明らかにするため、多変量解析した。

(4)Wajimaらの凝固カスケードのPDモデル(Clin. Pharmacol. Ther., 86, 290-298, 2009)を応用し、凝固マーカーの探索を行った。

(5)バイオマーとして prothrombinase-induced clotting time (PiCT) を測定するための、測定条件を検討し、患者検体に適用した。ヒト血漿に R1 試液(活性化第 X 因子、RVV-V、リン脂質)を加えて、インキュベーションし、その後 R2 試液(Ca)を添加して反応を開始してフィブリンが一定量生成されるまでの時間を測定した(2-step 法)。測定には、血液凝固測定装置 CA-101(sysmex 社)を用いた。さらに R1 試液と R2 試液を同時に混和する方法(1-step 法)も検討した。また、FXa 活性との関係を見るため、抗 Xa 活性も測定した。

4. 研究成果

(1)定量方法の確立:FXa 活性を用いた測定法では、患者のアンチトロンビン III 濃度で補正する方法を確立した。エドキサバンの血漿中薬物濃度の測定方法の検討では、繰り返し測定の変動係数が 10%未満であり、定量限界値が 5ng/mL の高感度定量法を確立することができた(Table 1)。

Table 1 Accuracy and precision of edoxaban determination in human plasma

	Edoxaban concentration (ng/mL)					
	5	25	50	100	200	500
Mean measured conc. (ng/mL)	4.7	25.7	50.9	103	199	507
Precision (n=5)						
Within coefficient of variation (%)	5.93	1.15	6.66	7.54	4.99	3.20
Between coefficient of variation (%)	5.22	5.86	8.57	8.08	3.92	8.34
Recovery (%)	48.6	54.1	47.4	48.7	46.4	47.4

さらに、生体試料中の安定性についても検討を加え、全血は室温で 12 時間、血漿は 80℃で 5 か月間、安定であることを示し、採血が

ら測定までの実験条件を確立することができた。

(2.3)臨床試験 A では、フォンダパリヌクス群は 30 名、エノキサパリン群は 25 名が解析対象となった。臨床試験 B では、研究機関中、エノキサパリン群は 8 名、エドキサバン群は 8 例がエントリーされた。静脈血栓塞栓症の発現率は、抗凝固薬の投与が継続できた群で低い傾向が認められた (Table 2)。また、投与が中止された症例は、フォンダパリヌクス群で 50%、エノキサパリン群で 60%であった (Table 2)。

Table 2 Comparison of the incidence of deep venous thrombosis in patients with or without complete administration of fondaparinux and enoxaparin

	Complete administration group		Withdrawal group	
	fondaparinux	enoxaparin	fondaparinux	enoxaparin
DVT(+)	3/12	1/10	6/15	3/15
Subcutaneous hemorrhage, ecchymoma			12/15	14/15
Rash			2/15	
Infection				1/15
Changed to warfarin due to AF			1/15	

Three patients and 1 patient did not undergo CT scan in the complete administration group and withdrawal group, respectively.

さらに抗凝固薬の投与が中止された要因を解析した。その結果、抗凝固薬の最高血中濃度が高い人ほど投与の継続が困難であることが示唆された。

そのため、次に抗凝固薬の血中濃度測定結果並びに体内動態の解析を行い、個体差を生じる要因を解析した。フォンダパリヌクスおよびエノキサパリンともに速やかに吸収され、ピークを示した後に見かけ上 1 次過程で減少する濃度推移を示した (Fig.1)。

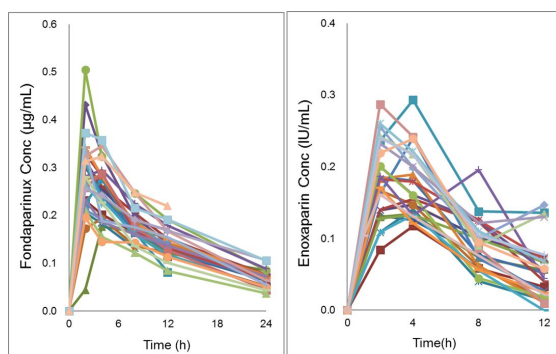


Fig.1 Time courses of plasma fondaparinux and enoxaparin concentration in patients after total knee arthroplasty and oral edoxaban administration

母集団薬物動態解析した結果、フォンダパリヌクスの薬物動態には、患者の腎機能と体重が個体差発現要因となることが明らかとなった。

これらの結果から、術後の抗凝固薬を個別投与するためには、患者の体重と腎機能を評価する必要があることを示すことができた。

(4) Wajima らの凝固カスケードの PD モデルをプログラム Monolix に移植して、論文の再現が可能か検討し、シミュレーション条件を

検討した。

(5) プロトロンビン時間や部分活性化時間測定と同様に凝固時間を測定する方法である Prothrombinase-induced Clotting Time (PiCT) に注目し、エノキサパリン、フォンダパリヌクス、エドキサバンの 3 剤における PiCT の測定法を検討し、応用することを検討した。エノキサパリンとフォンダパリヌクスは承認最少投与量投与後のピーク濃度に相当する薬物濃度において、両測定条件ともに 2 倍以上の PiCT 延長を示した。一方、エドキサバンでは、2-step 法では大きな変動は検出できなかったが、1-step 法では 2 倍以上の PiCT 延長がみられた。これらの結果から、1-step 法による凝固時間はこれら抗凝固薬投与後のバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。また、抗 Xa 因子活性と PiCT の関係性は、どの条件でも認められたことから、PiCT は Xa 活性の代替指標となることが示唆された。以上の結果から、1-step 法を用いれば、検討した抗凝固薬 3 剤において高感度な PiCT 測定が可能になったことがわかった。今後、臨床検体を用いた検証を行う必要がある。

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)

[学会発表](計 12 件)

高島勇基、花田和彦、岩圭亮、松尾拓馬、高橋晴美、柴田壮一、松原肇、厚田幸一郎、月村泰規、人工膝関節置換術施行患者における抗凝固薬フォンダパリヌクスの母集団薬物動態解析、日本薬学会第 135 年会、2015.3.27、神戸

杉山純平、花田和彦、米山洸一郎、定量的システム薬理学を利用した抗凝固薬投与後のバイオマーカーの検索 1: APTT 値を変動させる因子の検討、第 32 回日本 TDM 学会学術大会、2015.5.24、松本

高島勇基、花田和彦、高橋晴美、柴田壮一、松原肇、月村泰規、人工膝関節置換術施行患者におけるフォンダパリヌクスの体内動態と効果副作用に影響する要因の解析、第 32 回日本 TDM 学会学術大会、2015.5.24、松本

米山洸一郎、岩圭亮、杉山純平、花田和彦、定量的システム薬理学を利用した抗凝固薬投与後のバイオマーカーの検索 2: PT-INR 値を変動させる因子の検討、第 35 回日本臨床薬理学会年会、2015.12.10、東京

高島勇基、花田和彦、高橋晴美、柴田壮一、松原肇、月村泰規、人工膝関節置換術施行患者におけるフォンダパリヌクスの体内動態の個体差発現要因の解析

萩原千晴、早崎裕太、高島勇基、花田和彦、高橋晴美、柴田壮一、松原肇、月村泰規、人工膝関節置換術施行患者におけるエノキサパリンの体内動態と効果・副作用に影響する

要因の解析、第 35 回日本臨床薬理学会年会、
2015.12.10、東京

花田和彦、薬物治療を個別適正化する定量的アプローチ～臨床ファーマコメトリクスの実践～：整形外科領域で使用される抗凝固薬の個別適正化と定量的アプローチ、第 26 回日本医療薬学会年会、2016.9.18、京都

米山洗一郎、杉山純平、岩圭亮、井上裕貴、
花田和彦、定量的システム薬理学モデルを用いた活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間国際標準比に影響を与える因子の探索、第 37 回日本臨床薬理学会学術総会、2016.12.1、鳥取

Koichiro Yoneyama, Junpei Sugiyama, Keisuke Iwa, Kazuhiko Hanada,
Exploration of Factors Affecting the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time-International Normalized Ratio Using a Quantitative Systems Pharmacology Model. The American Conference on Pharmacometrics 2016 (ACoP7), 2016.10.24, Washington (USA)

中村悠人、花田和彦、早崎裕太、萩原千晴、高橋晴美、井口智恵、小林義和、柴田壮一、松原肇、月村泰規、人工膝関節置換術施行患者におけるエノキサパリンの投与中止の要因解析と体内動態の個体差要因探索、日本薬学会第 137 年会、2017.3.28、仙台

松本真一、花田和彦、山口千賢、大野里咲、高橋晴美、井口智恵、小林義和、柴田壮一、松原肇、月村泰規、経口抗凝固薬エドキサパリンの定量法の確立と体内動態の基礎検討、日本薬学会第 137 年会、2017.3.28、仙台

奥山直樹、花田和彦、立澤綾梨、高橋晴美、
抗凝固薬投与後の Prothrombinase-Induced Clotting Time (PiCT)測定条件の検討、日本薬学会第 137 年会、2017.3.28、仙台

6 . 研究組織

(1)研究代表者

花田 和彦 (HANADA Kazuhiko)

明治薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：1 0 2 8 1 4 4 5