

平成 30 年 5 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18931

研究課題名(和文)新規抗てんかん薬の妊娠期間を考慮した適切な投与設計のための情報基盤構築

研究課題名(英文) Pharmacokinetics of new antiepileptic drugs and individualized therapy in pregnant women

研究代表者

藤吉 正哉 (FUJIYOSHI, MASACHIKA)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：50751921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：新規抗てんかん薬ラモトリギンは、グルクロン酸転移酵素UGT1A4によってグルクロン酸抱合を受け、ラモトリギン2-Nグルクロニドとして尿中に排泄される。本研究では、ラモトリギンのクリアランスは、ラモトリギンとラモトリギン2-Nグルクロニドの血中濃度比(UGT1A4活性マーカー)によって予測可能であることを明らかにした。妊娠の経過に伴い、UGT1A4の発現量は増加することから、UGT1A4活性マーカーを用いるクリアランス予測は、妊娠期間を考慮した投与設計基盤となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Lamotrigine (LTG) is widely used among newer antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. LTG is metabolized via glucuronidation by UGT1A4, and the main metabolite, LTG-2N-glucuronide is excreted in urine. The present study demonstrated that LTG clearance was well correlated with plasma LTG-2N-glucuronide/LTG ratio. Since UGT1A4 expression was induced during pregnancy, plasma LTG-2N-glucuronide/LTG ratio might be useful in individualized therapy with LTG in pregnant women.

研究分野：医療薬学

キーワード：個別適正化 薬物動態 てんかん

1. 研究開始当初の背景

てんかんは、有病率 1%の反復性の発作を主徴とする慢性の脳疾患である。てんかん患者では、発作消失が認められない限り、運転免許の取得・亢進ができないなどの制限が存在するため、患者の生活の質を維持するためには、けいれん発作を消失させることが重要である。さらに、妊娠している女性では、けいれん発作によって約 1%の頻度で流産することが報告されており、けいれん発作を消失させることは、安全な妊娠・出産に不可欠である。

抗てんかん薬は一般に催奇形性の高い薬剤として知られる。一方、第三世代の抗てんかん薬であるラモトリギンもしくはレベチラセタムを服用している妊婦から生まれた児の奇形発現率は、自然発生する奇形発現率と比べ同程度もしくは低いことが報告されている。従って、妊娠可能性のある女性へのてんかん治療の第一選択薬は、催奇形性の低い新規抗てんかん薬であるラモトリギンおよびレベチラセタムである。しかし、ラモトリギンおよびレベチラセタムは妊娠中にクリアランスが上昇し、妊娠前に比べけいれん発作の頻度が増加することが報告された。本報告は、妊娠経過に伴うラモトリギンおよびレベチラセタムの血中濃度の低下は、けいれん発作のリスクを上げる可能性を示しているが、クリアランス上昇を考慮した投与量の再設計は実臨床では行われていない。

妊婦に対する薬物療法は、一般的に母体保護に比べ胎児への影響を最優先に考慮して行う。従って、妊娠時に休薬することは比較的容易であるが、妊娠時に増量を提案することは容易ではない。ラモトリギンおよびレベチラセタムは妊娠中には増量し、血中濃度を妊娠前と同程度に維持することが、けいれん発作を消失させるためには必要である可能性があるが、実臨床において増量を提案するほど確固たるエビデンスが集積されていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では「妊娠の経過期間を考慮したラモトリギンおよびレベチラセタムの適切な投与量を提案する基盤を確立すること」を目的とした。ラモトリギンおよびレベチラセタムの測定系を開発し、クリアランスに影響を与える要因を特定する。加えて、変動要因を考慮した母集団解析を行い、妊婦てんかん患者のラモトリギンおよびレベチラセタム投与量の個別適正化を行う方法論の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) ラモトリギン、ラモトリギンの代謝物であるラモトリギン 2-N グルクロニドの同時測定系およびレベチラセタムの測定法の開発

ラモトリギンおよびレベチラセタムには、

汎用自動分析装置用の試薬が存在しない。そこで、ラモトリギンと代謝物であるラモトリギン 2-N グルクロニドおよびレベチラセタムに対し LC-MS を用いた血中濃度の測定系を開発し、真度および精度に関するバリデーションを行った。

(2) ラモトリギンの体内動態と母集団解析

ラモトリギンが投与されたてんかん患者 93 名を対象に、ラモトリギンおよびラモトリギン 2-N グルクロニドの血中濃度を測定した。患者背景、臨床検査値、併用薬情報を調査し、母集団解析によってクリアランスと関連する因子を同定した。さらに、妊娠の経過に伴い連続的に変化する要因とクリアランスの相関分析を行い、妊娠の経過を考慮に加えたクリアランス予測式の構築を行った。なお、本研究は国立大学法人千葉大学医学部倫理審査委員会の承認 (承認番号 2503) を受け実施した。

4. 研究成果

(1) ラモトリギン、ラモトリギンの代謝物であるラモトリギン 2-N グルクロニドの同時測定系およびレベチラセタムの測定法の開発

ラモトリギンは、グルクロン酸転移酵素 UGT1A4 によってグルクロン酸抱合を受け、ラモトリギン 2-N グルクロニドとして尿中に排泄される。そこで、液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC-MS) を用いて、ラモトリギンおよびラモトリギン 2-N グルクロニドの同時測定系を開発した。ヒト血漿にラモトリギンを添加し作成した検量線は、0.05 ~ 5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で直線性を示し ($r=0.999$)、感度は十分であると判断した (治療濃度域: 2.5 ~ 15 $\mu\text{g/mL}$)。また、ラモトリギン 2-N グルクロニドにおいても、0.05 ~ 5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で直線性を示す検量線が得られた ($r=0.999$)。バリデーションの結果、日内および日間の変動係数 (CV) は 15%以内であり、真度および精度の高い測定系であることが示された。

ヒト血漿にレベチラセタムを添加し作成した検量線は、1 ~ 100 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で直線性を示し ($r=0.999$)、感度は十分であると判断した (治療濃度域: 12 ~ 46 $\mu\text{g/mL}$)。バリデーションの結果、日内および日間の CV は 15%以内であり、真度および精度の高い測定系であることが示された。

(2) ラモトリギンの体内動態と母集団解析

ラモトリギンを服用している患者の血中濃度を測定し、体内動態に影響する因子をスクリーニングした。非線形混合効果モデルプログラム Phoenix[®] NLME[™]を用いた母集団解析の結果、ラモトリギンのクリアランスは、UGT1A4 の阻害作用を有するバルプロ酸の併用によって約 0.5 倍に減少し、UGT1A4 の誘導作用を有するカルバマゼピンおよびフェ

ニトインの併用によって約 2.5 倍増加することが示唆された。一方、体格情報(身長、体重、年齢)、肝機能検査値、腎機能検査値には影響を受けなかった。また、ラモトリギンを単剤使用している患者に比べ、他の抗てんかん薬(バルプロ酸、カルバマゼピン、フェニトイン)を併用している患者では、治療濃度域への到達率が低かった。以上の結果より、ラモトリギンの血中濃度は併用薬によって影響を受けることが示され、特に併用薬の追加・中止を行った際は血中濃度モニタリングが有用であることが示唆された。

ラモトリギンは、UGT1A4 によってグルクロン酸抱合を受け、ラモトリギン 2-N グルクロニドとして尿中に排泄される。ラモトリギン 2-N グルクロニド/ラモトリギン血中濃度比は、UGT1A4 阻害作用を有するバルプロ酸の併用によって低下した。一方、UGT1A4 誘導作用を有する薬剤の併用によって上昇し、その程度は併用した誘導作用を有する薬剤の数と相関した(図 1)。母集団解析の結果、ラモトリギンクリアランスは、ラモトリギン 2-N グルクロニド/ラモトリギン血中濃度比と良好に相関した(図 2)。以上の結果から、ラモトリギンクリアランスの律速過程は肝固有クリアランスであり、その分子実体は UGT1A4 であることが示唆された。

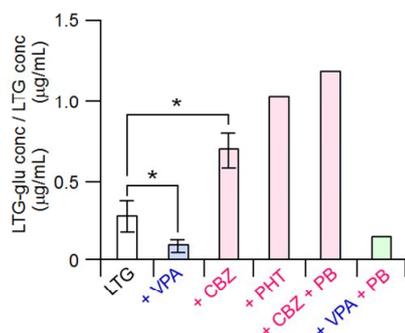


図1 UGT1A4の阻害/誘導作用を有する薬剤が血中濃度比に与える影響

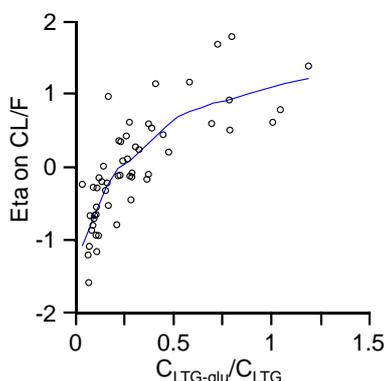


図2 ラモトリギンクリアランスと血中濃度比の相関

ラモトリギン 2-N グルクロニド/ラモトリギン血中濃度比は、UGT1A4 活性を反映すると考えられる。母集団解析の結果、ラモトリ

ギン 2-N グルクロニド/ラモトリギン血中濃度比のみで説明可能なラモトリギンクリアランスの予測式が構築された。構築された予測式の妥当性をブートストラップ法によって検証した結果、再現性の高い予測式であることが示された。本結果より、ラモトリギンクリアランスは、UGT1A4 活性のみで説明可能であることが示唆された。妊娠の経過に伴い UGT1A4 の発現量は増加することが報告されている。従って、ラモトリギンを継続服用しているてんかん患者の妊娠を契機にしたけいれん発作頻度の上昇には、UGT1A4 発現量増加に伴うクリアランス上昇が関与すると考えられる。今後、UGT1A4 の発現量を反映するバイオマーカーを開発・利用することで、妊娠期間を考慮したラモトリギンの適切な投与量を提案する基盤が確立されることが期待される。

(3) まとめ

本研究の研究期間では、レベチラセタムについては症例数が集まらず、解析を進めることができなかった。一方、ラモトリギンについては、UGT1A4 発現量を考慮することで、妊娠経過に伴うクリアランス変化を予測できることが示唆された。本成果は、妊娠中も服用を継続する薬剤のうち、肝固有クリアランス律速の薬剤は、分子実体の発現量の変化を反映するバイオマーカーで予測できる可能性を提唱するものである。今後、継続服用する他の薬剤に関するエビデンスを蓄積することで、画一的に妊娠を契機に薬剤投与を減量・中止するだけでなく、積極的に投与量を調節する妊婦に対する個別化医療の推進につながることを期待される。

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4件)

1. M. Maekawa, M. Mori, M. Fujiyoshi, H. Suzuki, K. Yanai, A. Noda, M. Tanaka, S. Takasaki, M. Kikuchi, K. Akasaka, S. Kisara, M. Matsuura, K. Hisamichi, M. Sato, J. Goto, M. Shimada, H. Yamaguchi, N. Mano: A Direct Injection LC/ESI-MS/MS Analysis of Urinary Cyclophosphamide as an Anticancer Drug for Monitoring Occupational Exposure. *Chromatography*, **39**: 41-47 (2018) 査読有
DOI: 10.15583/jpchrom.2017.023
2. S. Honzumi, M. Takeuchi, M. Kurihara, M. Fujiyoshi, M. Uchida, K. Watanabe, T. Suzuki, I. Ishii: The effect of cholesterol overload on mouse kidney and kidney-derived cells. *Ren Fail.*, **40**: 43-50 (2018) 査読有

DOI: 10.1080/0886022X.2017.1419974

3. T. Natori, **M. Fujiyoshi**, M. Uchida, N. Abe, T. Kanaki, Y. Fukumoto, I. Ishii: Growth Arrest of Vascular Smooth Muscle Cells in Suspension Culture Using Low-Acyl Gellan Gum. *In Vitro Cell Dev-An.*, **53**: 191-198 (2017) 査読有
DOI: 10.1007/s11626-016-0098-x
4. Y. Kanogawa, **M. Fujiyoshi**, Y. Nakazato, K. Watanabe, M. Kurihara, A. Takezawa, M. Uchida, K. Igarashi, T. Suzuki, N. Ariyoshi, I. Ishii: Beta-migrating very low-density lipoprotein conjugates with acrolein in high-cholesterol diet-fed rabbits and localizes to atherosclerotic lesions with macrophages. *Int J Clin Exp Pathol.*, **9**: 11149-11158 (2016) 査読有
<http://www.ijcep.com/files/ijcep0038000.pdf>

〔学会発表〕(計10件)

1. **藤吉正哉**、鈴木貴明、石井伊都子：フェニトインの血中濃度が偽陰性を示す頻度の解析、日本薬学会第138年会、2018年3月25-28日、金沢
2. 須野学、内嶺陽平、伊藤明花、松本潤、**藤吉正哉**、有吉範高、大谷真二、大藤剛宏：肺移植患者における血中ミコフェノール酸トラフ濃度/投与量比に与えるUGT1A8の影響について、日本薬学会第138年会、2018年3月25-28日、金沢
3. **藤吉正哉**、鈴木貴明、石井伊都子：ARCHITECTによるフェニトイン血中濃度測定で偽陰性を示す頻度の解析、第27回日本医療薬学会年会、2017年11月3-5日、千葉
4. 高塚博一、山崎伸吾、鈴木達也、**藤吉正哉**、對田尚、中川倫夫、鈴木貴明、加藤直也、石井伊都子：潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスの血中濃度調節に影響する因子の検討、第34回日本TDM学会・学術大会、2017年9月23-24日、京都
5. **藤吉正哉**、鈴木貴明、石井伊都子：ヒト血漿中ラモトリギンおよび主要代謝物の同時モニタリング、日本薬学会第137年会、2017年3月24-27日、仙台
6. 名取知美、林寿人、金木達朗、**藤吉正哉**、鈴木貴明、石井伊都子：新規三次元培養基材 FP003 を用いた血管平滑筋細胞の浮遊培養、日本薬学会第137年会、2017年3月24-27日、仙台

7. 村岡祐菜、長内理大、**藤吉正哉**、鈴木貴明、石井伊都子：リステリアに対するアンピシリンおよびゲンタマイシンの相加・相乗効果の検証、日本薬学会第137年会、2017年3月24-27日、仙台
8. 山崎伸吾、鈴木達也、建部泉希、服部憲幸、**藤吉正哉**、渡邊栄三、中村貴子、鈴木貴明、織田成人、石井伊都子：持続的血液濾過透析施行患者におけるバンコマイシンのヘモフィルタークリアランスの評価と母集団解析、第44回日本集中治療医学会学術集会、2017年3月9-11日、札幌
9. 鈴木達也、山崎伸吾、高塚博一、建部泉希、**藤吉正哉**、服部憲幸、渡邊栄三、鈴木貴明、織田成人、石井伊都子：PMMA膜ヘモフィルタを用いたCHDFのテイコプラニン・クリアランスおよび投与設計方法の検討、第44回日本集中治療医学会学術集会、2017年3月9-11日、札幌
10. **藤吉正哉**、有吉範高、石井伊都子：ヒト血漿中のラモトリギンとその主要代謝物の同時測定法の確立、第26回日本医療薬学会年会、2016年9月17-19日、京都

〔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

<http://www.pharm.okayama-u.ac.jp/lab/pmaphs/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤吉 正哉 (MASACHIKA FUJIYOSHI)
岡山大学・大学院・医歯薬学総合研究科・
准教授
研究者番号：50751921

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし