

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K06796

研究課題名（和文）多剤併用による認知機能低下回避を目指した臨床-基礎融合研究による相互作用解明

研究課題名（英文）Clinical-basic integrated research on drug interactions for preventing dementia caused by polypharmacy

研究代表者

黄倉 崇 (Okura, Takashi)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：80326123

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では高齢者薬物治療における喫緊の課題である多剤併用による認知症の回避をめざして、臨床-基礎融合研究を展開した。

臨床研究では薬剤服用歴情報を用いて、過活動膀胱抗コリン薬服用による認知症発症リスクを解析し、過活動膀胱抗コリン薬服用による認知症発症リスク上昇を明らかにした。

基礎研究ではラット脳移行性と脳内受容体占有率を測定し、ヒトムスカリン受容体占有率の予測法を構築した。過活動膀胱抗コリン薬のムスカリン受容体占有率は、膀胱での薬効発現だけでなく、認知症などの副作用発現を予測する有用な指標となることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤服用歴情報を用いた後ろ向き研究により過活動膀胱治療薬の認知症発症リスクの解析に本邦で初めて成功した。薬剤服用歴情報は、慢性疾患患者を含めた幅広い患者における薬剤服用歴情報、患者主観情報および薬学的管理情報が含まれ、リアルワールドデータとして研究への利活用が期待できる。また基礎研究で確立した受容体占有解析法により、メカニズムに基づいた医薬品安全性評価が可能となり、副作用の新たな予測法の構築が期待できる。副作用を回避した安全な高齢者薬物治療の実現に向けて、本研究成果の貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we integrated clinical and basic research to avoid dementia caused by polypharmacy, which is an urgent issue in drug treatment for the elderly. In the clinical study, we analyzed the risk of dementia caused by taking anticholinergic agents for overactive bladder (OAB) using medication history. We showed an increased risk of dementia caused by taking OAB anticholinergic agents in Japan as well as in large-scale clinical studies in U.S. and Europe. In basic research, we established a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis system by measuring rat brain distribution and receptor occupancy, and a prediction method for human muscarinic receptor occupancy. We showed that muscarinic receptor occupancy of OAB anticholinergic agents is a useful indicator for predicting not only the onset of drug effects in the bladder but also the onset of central adverse effects including dementia.

研究分野：医療薬学

キーワード：薬剤服用歴情報 受容体占有率 ムスカリン受容体 過活動膀胱 抗コリン薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた我が国において認知症対策は喫緊の課題である。高齢者の認知機能障害には多くの原因があげられ、その1つに薬剤がある。薬剤が原因となる認知症は、回復可能な認知症の原因の2割弱を占めることが報告されている。高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015では、高齢の患者に使用すると認知機能低下をきたす可能性があるため、特に慎重な投与を要する薬物リストに抗コリン作用をもつ薬物や向精神薬をあげている。これらの薬剤は中枢における抗コリン作用により認知機能低下を起こすと考えられている。個々の薬剤だけでなく、多剤併用時こそ認知機能低下リスク増加に注意しなければいけないが、3剤以上の薬剤の相互作用メカニズムを探求した研究は基礎研究を含めてほとんどない。服用薬剤数の増加に伴い、薬物動態学と薬力学の様々な過程で相互作用の起こるリスクは増加し、単純な相加作用に加えて相乗的に認知障害リスクが高まる可能性がある。このため、高齢者薬物治療を考えたとき、より多くの薬剤を対象とした研究が切望される。しかし薬剤数を闇雲に増やして網羅的に試験をするのは現実的ではなく、臨床的に問題となる薬剤を探索する必要がある。

そこで臨床における医療ビッグデータを活用した薬剤安全性評価が必要となる。医療ビッグデータのうち、薬剤師が臨床現場で作成した薬剤服用歴情報は、慢性疾患高齢患者を含む幅広い患者層を網羅し、有用な医療ビッグデータとなる可能性がある。しかし、患者の薬学的管理に使用される薬剤服用歴情報は、薬剤安全性評価研究への利活用は進んでいないのが現状である。薬剤服用歴情報を用いた後ろ向き研究により薬剤の安全性を評価できれば、本邦高齢者における服用薬剤の認知症発症リスクを解析できる可能性がある。

臨床研究では薬剤性認知症発症リスクの薬物動態学および薬力学的メカニズムを解明するのは困難で、特に脳への薬物移行をヒトで調べるのはほぼ不可能である。そこで基礎研究により脳移行過程を含めた薬物動態学と薬力学メカニズムの解析系の構築が求められる。さらに、モデリング&シミュレーション手法を用いて臨床研究と基礎研究を統合することにより、メカニズム解析に基づいた医薬品安全性評価が可能となると期待できる。

2. 研究の目的

本研究では抗コリン薬の中でも過活動膀胱の治療に用いられる抗コリン薬に焦点を絞り、(1)薬剤服用歴情報を用いた認知症発症リスクの解明、(2)脳移行性と脳内受容体占有率を指標とした薬物動態・薬力学解析系の構築、(3)薬物動態・薬力学パラメータを用いたヒトムスカリン受容体占有率の予測方法の構築を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 薬剤服用歴情報を用いた認知症発症リスクの解明

株式会社サンドラッグに来院した55歳以上の患者の薬歴情報を基に後方視的に調査を行った。解析対象薬剤は抗コリン作用を持つ過活動膀胱治療薬6剤（オキシブチニン塩酸塩、プロピベリン塩酸塩、酒石酸トルテロジン、フェソテロジンフマル酸塩、コハク酸ソリフェナシン、イミダフェナシン）とし、認知症発症は認知症治療薬（ドネペジル塩酸塩、ガラントミン臭化水素酸塩、リバスチグミン、メマンチン塩酸塩）の初回処方時と定義した。過活動膀胱治療薬と認知症の関連性はオッズ比および95%信頼区間により評価した。

(2) 脳移行性と脳内受容体占有率を指標とした薬物動態・薬力学解析系の構築

ムスカリン受容体、ヒスタミンH₁受容体、ドパミンD₂受容体のリガンドとして、3-quinuclidinyl benzilate (QNB)、ドキセピン、ラクロプリドをそれぞれ用いて脳内受容体占有率の同時測定法を構築した。これら受容体リガンドをラットに静脈内投与後、大脳皮質、線条体および小脳におけるリガンド濃度をLC-MS/MSで測定し、特異的結合量を算出した。被験薬投与による特異的結合減少率から受容体占有率を算出した。

抗コリン薬の脳移行性はラット脳微小透析法により測定した。被験薬として、認知機能低下が無い過活動膀胱抗コリン薬のフェソテロジンの活性本体(5-HMT)、認知症発症リスクのある過活動膀胱抗コリン薬のオキシブチニンおよび中枢性抗コリン薬のトリヘキシフェニジルを用いた。被験薬をラットに静脈内に負荷投与後、持続投与し、定常状態における血漿および透析液中薬物濃度を高感度質量分析計(LC-MS/MS)で測定した。透析液中濃度から内部標準物質外挿法により脳内非結合形濃度を算出し、定常状態における脳/血漿中非結合形濃度比(K_{puu})を算出した。また上記の脳内受容体占有率測定方法を用いて、被験薬の臨床血中濃度における脳内ムスカリン受容体占有率を測定した。

(3) ヒトムスカリン受容体占有率の予測方法の構築

被験薬(5-HMT、オキシブチニンおよびトリヘキシフェニジル)の薬物動態パラメータおよびムスカリン受容体結合親和性(K_i)を文献調査し、臨床用量での定常状態平均血漿中濃度から、上記で測定した脳移行性(K_{puu})を用いて脳内非結合形濃度を算出し、脳内ムスカリン受容体占有率を算出した。さらに過活動膀胱抗コリン薬および活性代謝物の薬物動態パラメータを用い

て臨床用量での定常状態での血中濃度および尿中濃度を算出した。薬効発現組織の膀胱ムスカリン受容体占有率は尿中濃度およびヒト膀胱ムスカリン受容体への結合親和性(K_i)から算出し、口渴発現組織の耳下腺ムスカリン受容体占有率は血中非結合形濃度を用いて算出した。

4. 研究成果

(1) 薬剤服用歴情報を用いた認知症発症リスクの解明

解析対象者は 172,958 名 (症例群 2,634 名、対照群 170,324 名) で症例群と対照群におけるオッズ比 (2.12) および 95%信頼区間 (1.66-2.67) に有意差が認められ、過活動膀胱抗コリン薬服用による認知症発症リスクの上昇がみられた。この結果は、欧米の大規模臨床試験の結果と一致し、薬剤服用歴情報の医薬品安全性評価研究への可能性を示すことに本邦で初めて成功した (①Tanaka et al., 2024)。

(2) 脳移行性と脳内受容体占有率を指標とした薬物動態・薬力学解析系の構築

ムスカリン受容体、ヒスタミン H_1 受容体、ドパミン D_2 受容体の各リガンド (QNB、ドキセピン、ラクロプリド) の脳内特異的結合量を同時測定し、リガンド投与量および特異的結合の測定時点の最適化により、被験薬投与によるこれら受容体の占有率の同時測定法を確立することに成功した (②Akashita et al., 2024)。

ラット微小透析法により測定した脳移行性 (K_{puu}) は、5-HMT で 0.05、オキシブチニンで 8.1、トリヘキシフェニジルで 3.8 であった。これよりオキシブチニンおよびトリヘキシフェニジルが濃縮的に脳内に取り込まれるのに対し、5-HMT の脳移行性は低く制限されていることが示された。フェソテロジン服用時の臨床血中 5-HMT 濃度において、脳内ムスカリン受容体占有率はほとんどみられない一方、オキシブチニンの占有率は 20%、トリヘキシフェニジルの占有率は 67%であった。フェソテロジンの活性本体の 5-HMT は脳移行性が低く、脳内ムスカリン受容体占有率が低いことが示され、この薬物動態・薬力学特性がフェソテロジンの低い認知機能低下のメカニズムとなることが示唆された。

(3) ヒトムスカリン受容体占有率の予測方法の構築

5-HMT、オキシブチニンおよびトリヘキシフェニジルのラット血漿中非結合形濃度から脳移行性 (K_{puu}) およびラット脳ムスカリン受容体への結合親和性 (K_i) を用いて再構築したラット脳内ムスカリン受容体占有率の予測値は、実測値と良好な相関を示した。この予測法をヒトに適用したところ、ヒト脳内ムスカリン受容体占有率は、フェソテロジン服用による予測値 6%に対し、オキシブチニンで 56%、トリヘキシフェニジルで 99%と高値を示した。この予測結果は、フェソテロジンが認知機能低下を示さない臨床試験結果と一致した。さらに薬物動態パラメータから、過活動膀胱抗コリン薬は腎排泄過程で濃縮され、尿中濃度から予測した膀胱ムスカリン受容体占有率は、いずれの薬物も 90%以上であり (図 1)、薬効が期待される占有率が予測された。また定常状態平均血中非結合形濃度から予測した耳下腺ムスカリン受容体占有率と比較し、膀胱のムスカリン受容体への選択性が示された (③Shiho et al., 2024)。

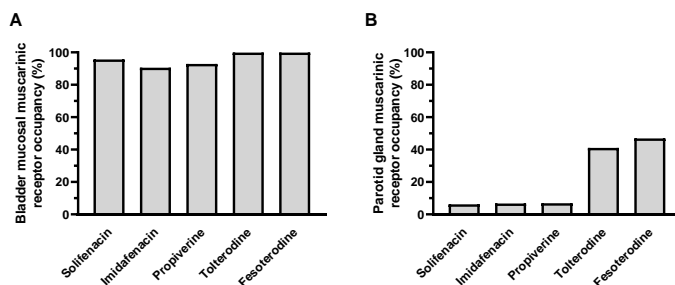


図 1 過活動膀胱治療薬服用によるヒト膀胱粘膜 (A) および耳下腺 (B) におけるムスカリン受容体占有率の予測値 (③Shiho et al., 2024)

本研究では以下 3 点の研究成果が得られた。①薬剤服用歴情報を用いた後ろ向き研究により過活動膀胱抗コリン薬の認知症発症リスクが上昇することを本邦で初めて示した。②ラット脳移行性と脳内受容体占有率を指標とした薬物動態・薬力学解析系の構築により、抗コリン薬間で認知機能低下作用が異なるメカニズムを示した。③過活動膀胱抗コリン薬の薬物動態・薬力学パラメータを用いたヒトムスカリン受容体占有率の予測方法の構築し、ヒトムスカリン受容体占有率は、薬効および副作用発現を予測する有用な指標となることを示した。薬剤服用歴情報は、慢性期疾患患者を含めた幅広い患者における薬剤服用歴情報、患者主観情報および薬学的管理情報が含まれ、過活動膀胱治療薬に限らず様々な医薬品の安全性評価への利活用が期待できる。また基礎研究で確立した受容体占有解析法により、メカニズムに基づいた医薬品安全性評価が可能となることから、副作用予測のための新たな指標の構築が期待できる。本研究成果が、副作用を回避した安全な高齢者薬物治療の実現に向けて、発展、貢献することを期待する。

<引用文献>

- ① Shimako Tanaka, Satoshi Miyata, Jun Yamato, Shun Kumagai, Masaki Kogawa, Takao Yamori, Mari Irie, Eriko Nakatani, Takashi Okura: Evaluation of dementia risk in patients taking medication for overactive bladder using medication history in Japan.

- Translational and Regulatory Sciences*. 6, 10-14 (2024)
- ② Gaku Akashita, Eriko Nakatani, Shimako Tanaka, Takashi Okura: Development of simultaneous determination of dopamine 2, histamine 1, and muscarinic acetylcholine receptor occupancies by antipsychotics using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J Pharmacol Toxicol Methods* 127:107518. (2024)
 - ③ Mizuki Shiho, Gaku Akashita, Eriko Nakatani, Shimako Tanaka, Shizuo Yamada, Takashi Okura: Predicting muscarinic receptor occupancy in human bladder mucosa from urinary concentrations of antimuscarinic agents for overactive bladder. *Drug Metab Pharmacokinet*. 56:100998. (2024)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Akashita Gaku, Nakatani Eriko, Tanaka Shimako, Okura Takashi	4. 巻 127
2. 論文標題 Development of simultaneous determination of dopamine 2, histamine 1, and muscarinic acetylcholine receptor occupancies by antipsychotics using liquid chromatography with tandem mass spectrometry	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological and Toxicological Methods	6. 最初と最後の頁 107518 ~ 107518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vascn.2024.107518	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiho Mizuki, Akashita Gaku, Nakatani Eriko, Tanaka Shimako, Yamada Shizuo, Okura Takashi	4. 巻 56
2. 論文標題 Predicting muscarinic receptor occupancy in human bladder mucosa from urinary concentrations of antimuscarinic agents for overactive bladder	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100998 ~ 100998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2024.100998	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 TANAKA Shimako, MIYATA Satoshi, YAMATO Jun, KUMAGAI Shun, KOGAWA Masaki, YAMORI Takao, IRIE Mari, NAKATANI Eriko, OKURA Takashi	4. 巻 6
2. 論文標題 Evaluation of dementia risk in patients taking medication for overactive bladder using medication history in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Translational and Regulatory Sciences	6. 最初と最後の頁 10 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33611/trs.2024-001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古川 正樹、赤下 学、山戸 淳、熊谷 瞬、中谷 絵理子、志保 美月、黄倉 崇
2. 発表標題 薬剤服用歴情報を用いた過活動膀胱治療薬の認知症発症リスク評価
3. 学会等名 第55回日本薬剤師会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mizuki Shiho, Anna Ishii, Gaku Akashita, Eriko Nakatani, Shimako Tanaka, Shizuo Yamada, Takashi Okura
2. 発表標題 Prediction of muscarinic receptor occupancy in the human bladder and parotid gland from plasma and urinary concentrations of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder
3. 学会等名 第37回日本薬物動態学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Gaku Akashita, Eriko Nakatani, Takashi Okura
2. 発表標題 Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of levomepromazine with risperidone or quetiapine in rats
3. 学会等名 第37回日本薬物動態学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 志保美月、田中紫茉莉、赤下学、中谷絵理子、黄倉 崇
2. 発表標題 過活動膀胱抗ムスカリン薬の認知症関連有害事象の医薬品副作用データベース解析とラット脳内ムスカリン受容体占有解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizuki Shiho, Anna Ishii, Gaku Akashita, Eriko Nakatani, Shizuo Yamada, Takashi Okura
2. 発表標題 Prediction of muscarinic receptor occupancy and bladder selectivity based on urinary concentrations of antimuscarinic agents to treat overactive bladder.
3. 学会等名 第36回日本薬物動態学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黄倉 崇、志保美月、石井杏奈、赤下 学、中谷絵理子、山田静雄
2. 発表標題 過活動膀胱治療薬の尿中排泄とムスカリン受容体占有率予測に基づく膀胱選択性評価
3. 学会等名 第28回日本排尿機能学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黄倉 崇、志保美月、中谷絵理子、赤下 学、山田静雄
2. 発表標題 ポリファーマシーの相互作用メカニズム解明を目指した臨床と基礎の薬剤学的統合研究
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中谷絵理子、轟 涼介、鳥袋智生、樋口一樹、原 和夫、臼井順信、山田静雄、黄倉 崇
2. 発表標題 多剤併用による副作用発現回避を目指した臨床-基礎融合研究による相互作用解析法の確立
3. 学会等名 第3回日本老年薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥袋智生、中谷絵理子、杉本修康、原 和夫、臼井順信、黄倉 崇
2. 発表標題 服用時点変更による高齢者施設における服薬介助の適正化の可能性
3. 学会等名 第3回日本老年薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黄倉 崇、赤下 学、岩切孝樹、中谷絵理子、山田静雄
2. 発表標題 過活動膀胱治療薬のムスカリン性受容体結合活性および体内薬物濃度に基づくヒト膀胱と耳下腺の受容体占有率の予測
3. 学会等名 第26回日本排尿機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 祐輔、櫻井誉子、赤下 学、中谷絵理子、伊藤拓海、小高 竣、黄倉 崇
2. 発表標題 LC-MS/MSを用いた抗精神病薬の標的となる複数受容体の同時測定法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 拓海、赤下 学、岩切孝樹、中谷絵理子、山田静雄、黄倉 崇
2. 発表標題 過活動膀胱治療薬の尿中薬物濃度に基づいた膀胱受容体占有率の予測
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	平田 圭一 (Hirata Kei-ichi) (80424852)	帝京大学・薬学部・助手 (32643)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中谷 絵理子 (林絵理子) (Nakatani Eriko) (90803916)	帝京大学・薬学部・助教 (32643)	
研究分担者	赤下 学 (Akashita Gaku) (90781542)	帝京大学・薬学部・助教 (32643)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関