研究成果報告書 科学研究費助成事業



今和 3 年 6月 8 日現在 機関番号: 32612 研究種目:基盤研究(C)(一般) 研究期間: 2018~2020 課題番号: 18K06900 研究課題名(和文)降圧薬同効薬間の有害事象報告頻度比較分析に基づく妊娠高血圧症治療薬開拓 研究課題名(英文)Development of therapeutic agents for preeclampsia based on comparative analysis of adverse event reports between antihypertensive drugs

研究代表者

西村 友宏(NISHIMURA, Tomohiro)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・准教授

研究者番号:40453518

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):アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)6剤が示す羊水過少の報告頻度は、オルメサル タン等に対し、イルベサルタンが顕著に低いことが示された。妊娠高血圧症候群モデルラットにおいてイルベサ ルタン投与群はARB非投与群と比較して胎児重量が同等で、オルメサルタンと比較して胎児移行性が低いことが 示された。また、ヒト胎盤に発現するOATP2B1により輸送されることが示された。オルメサルタン投与群はARB非 投与群と比較して胎児重量が減少した。また、OATP2B1による輸送は観察されなかった。以上より、イルベサル タンはオルメサルタンと比較して、胎児移行性が低く、胎児における毒性も示しにくいことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の字術的意義や社会的意義 現在は、ARBに分類されるすべての薬剤は羊水過少症のリスク増大のため妊婦において禁忌であるが、本研究に おいて、イルベサルタンはARBのうちでも羊水過少が起こりにくいことが示唆された。非臨床試験においてイル ベサルタンの胎児移行性が低いことが示され、また胎盤透過に関与するトランスポーターが推定されたことで、 イルベサルタンが比較的低リスクであることを支持する結果が得られた。妊娠高血圧症候群において薬剤の選択 肢が広がることは重要であり、妊娠高血圧腎症などの重篤例においても、これら薬剤の適切な利用により、妊娠 期間を延長し、早産を予防する治療方法に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文): Reported frequencies of oligohydramnios against 6 drugs of angiotensin II receptor antagonist (ARB) were investigated. The normalized frequency of irbesartan compared that of olmesartan was significantly low. We analyzed the pharmacological effect, placental transfer and fetal toxicity of irbesartan and olmesartan using the preeclampsia model rats. The irbesartan-administered group had the same fetal weight as the ARB-non-administered group and irbesartan had a lower fetal transfer than olmesartan. It was also shown that irbesartan was transported by OATP2B1 which is expressed in human placenta. The olmesartan-treated group had a reduced fetal weight compared to the ARB-non-treated group. In addition, no transport by OATP2B1 was observed. These findings suggest that irbesartan has a lower fetal transfer and less adverse fetal effect compared to olmesartan.

研究分野: 生物薬剤学

キーワード: 妊娠高血圧症候群 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 胎児毒性 胎児移行性 トランスポーター

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1.研究開始当初の背景

妊婦における薬物治療時は胎児の薬剤性先天異常を避けることが第一である。胎児における薬 剤感受性は胎児の成長時期によって異なり、特に妊娠 28 日から 50 日の絶対過敏期は四肢形成 に重篤な影響を与える可能性があり非常に多くの薬剤が禁忌として扱われる。四肢の形成が完 了した妊娠後期(潜在過敏期)は、脳や肺成熟、動脈管など心臓への影響が懸念される時期であ るが相対的に重篤な危険性は減る。一方で、妊娠後期に頻発する代謝性疾患に対して薬剤治療法 は確立していない。妊娠高血圧症候群(HDP)は胎盤における血管新生不全による胎盤虚血がア ンジオテンシン II 受容体自己アゴニスト抗体の産生を誘導することで発症すると推定される。 主に妊娠 20 週以降に発症する代謝異常であり、母体高血圧、腎不全、胎児成長不全を惹起する。 しかしながら高血圧治療に用いられる降圧薬はほぼ全てが禁忌であり、従来よりメチルドパ、ヒ ドララジン、硫酸マグネシウムが用いられてきたが、病態進行の制御は困難であり、有効な治療 方法が画策されている。一般に、高血圧治療の第一選択にあるのはアンジオテンシン || 受容体 拮抗薬(ARB)やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE)阻害薬、カルシウム拮抗薬である。ARB に分類されるすべての薬剤は妊婦禁忌であり、これは妊娠後期利用時に羊水過少症との因果関 係が指摘されたことに起因する。しかし、個別の ARB 薬剤がどの程度羊水過少および胎児成長不 全を誘発するかは比較検証されていない。同効薬における薬理作用機序の同等性を根拠とした -律禁忌指定が、患者の治療上の必要性を犠牲にする適切性があるかを検証すべきである。

2.研究の目的

本研究は禁忌に指定されている薬剤の臨床副作用報告を比較解析することで副作用の少ない薬 剤を合理的に選別し、さらに比較薬剤間における毒性の差を非臨床試験において薬物動態学お よび薬理学の視点で機構論的に解明することを目的とする。

3.研究の方法

(1) FDA-AERS を用いた ARB の有害事象比較

薬剤間副作用比較のため申請者は、米国食品医薬品局 FDA 有害事象報告システム AERS(FDA-AERS)を用いた。申請者は独自に計算プログラムを開発し、既に FDA-AERS における医薬品名と副 作用報告頻度を解析するプログラムを構築済みであり薬剤の組み合わせによる副作用緩和法開 発理論を発表済みである(Zhao, et al., Sci Transl Med, 2013)。

(2) 非臨床試験による ARB の胎児移行性および胎盤透過制御機構の解明

反復経口投与:HDP モデルラットを作製するため、非選択的一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害 剤である L-NAME を用いた。L-NAME(1.0g/L)誘導 HDP モデルラットに、オルメサルタン (40mg/kg/day)またはイルベサルタン(50mg/kg/day)を1日1回経口投与した。妊娠20.5日目の 羊水量・胎盤重量・胎児重量を測定した。

定速持続投与:浸透圧ポンプを用いてオルメサルタン(19 µg/hr)またはイルベサルタン (6.0 µg/hr)を持続投与した。浸透圧ポンプ挿入後、6,24,48 時間後の母体血漿、72 時間後の母体・ 胎児血漿中濃度を測定した。

胎児胎盤灌流:妊娠20.5日目のラット臍帯動静脈をオルメサルタンまたはイルベサルタン、 estrone-3-sulfate (E1S)を含む緩衝液で灌流し、流出灌流液中濃度を経時的に測定した。

取り込み実験:トランスポーター遺伝子強制過剰発現細胞を用いてオルメサルタンとイルベ サルタンの輸送能を検討した。

薬物濃度の定量はすべて、高速液体クロマトグラフタンデム質量分析装置 API-3200(AB Sciex) あるいは LCMS-8050(島津製作所)を用いて測定した。

4.研究成果

(1) FDA-AERS を用いた ARB の有害事象比較 ARB6 種 が示す有害事象の典型例と羊水過少 (0ligohydraminos)について有害事象間報告 頻度規格化後の比較結果を右図に示す。有害 事象の典型例では ARB 間で報告頻度にほぼ 差がないのに対し、羊水過少に関してはオル メサルタン等で報告頻度が多く、イルベサル タンでの報告率は顕著に低いことが示され た。これらにより、『ARB 同効薬間において特 にイルベサルタンは胎児毒性発生頻度が低く 妊婦適応可能である』との仮説に至った。そこ で、本仮説に対し、非臨床試験において分子機 序を含めた検証に取り組んだ。



(2) 非臨床試験による ARB の胎仔移行性および胎盤透過制御機構の解明

妊娠ラットへの L-NAME の投与により血圧の有意な上昇が示され、HDP モデルラットの作成に 成功した。また、HDP モデルラットに対するオルメサルタンとイルベサルタンの投与はいずれも 母獣高血圧を改善し、降圧効果は同程度であった。オルメサルタンとイルベサルタンはいずれも ARB 非投与群と比較して羊水量と胎盤重量を変動させなかった。しかし、オルメサルタン投与群 の胎仔重量(g)は3.3 であり、ARB 非投与群の4.1 と比較して有意に減少した一方で、イルベサ ルタン投与群は3.9 で有意な変動を示さなかった。したがって、オルメサルタンとイルベサルタ ンは母獣における降圧効果は同じでも胎仔毒性が異なることが示唆された。この胎仔毒性の差 には、胎仔移行性の差が影響している可能性がある。

定常状態における胎仔/母獣血漿中濃度比(F/M Ratio)によって胎仔移行性を評価した。オル メサルタンとイルベサルタンのF/M Ratio はそれぞれ1.4 と 0.18 であり、イルベサルタンはオ ルメサルタンと比較して胎仔移行性が低いことが示された。胎仔移行性に影響を与える因子と してタンパク結合及び胎盤透過性が挙げられる。一般に血漿中に存在する薬物の中で、タンパク 結合型は胎盤を透過できず、タンパク非結合型は胎盤を透過できると考えられている。したがっ てタンパク結合によって F/M Ratio の差が生じている場合、定常状態における胎仔/母獣血漿中 非結合型濃度比(unbound F/M Ratio)はオルメサルタンとイルベサルタンで同程度であると考え られる。しかし unbound F/M Ratio はオルメサルタンが 1.88、イルベサルタンが 0.331 と有意 な差があった。したがってオルメサルタンとイルベサルタンの胎仔移行性の差には胎盤透過性 の違いが関与している可能性がある。

胎仔胎盤灌流により算出したオルメサルタン とイルベサルタンの胎仔-母獣クリアランス (CLfm)はそれぞれ 233 µL/min と 396 µL/min であり、オルメサルタンと比較してイルベサルタン で有意に大きいことが示された。また、E1S 存在下ではイルベサルタンの CLfm は 248 µL/min で あり、E1S 非存在下と比較して有意に減少しオルメサルタンと同程度まで低下した。これらのこ とから、オルメサルタンとイルベサルタンの胎仔移行性の差に、胎盤関門を構成するシンシチオ トロホブラストの胎仔側基底細胞膜に局在する取り込みトランスポーター、もしくは母獣側刷 子縁膜に局在する排出トランスポーターが寄与しており、このトランスポーターは E1S によっ て阻害されることが示唆された。

オルメサルタンとイルベサルタンの胎仔移行性の差に寄与しているトランスポーターを探索 するため、ヒト胎盤に発現がみられ、かつオルメサルタンとイルベサルタンに対する基質認識性 が不明なヒト OATP1A2,OATP2A1,OATP2B1 について、輸送能を検討した。OATP1A2 と OATP2A1 はオ ルメサルタンとイルベサルタンいずれの輸送もみられなかった。OATP2B1 はオルメサルタンの輸 送はみられなかった一方で、イルベサルタンを取り込み輸送することが示された。OATP2B1 は胎 盤において、シンシチオトロホブラストの胎児側基底細胞膜に発現しているため、イルベサルタ ンを胎盤へ取り込むことで胎児から母体方向へ輸送している可能性がある。

胎児毒性を示さないイルベサルタンは胎児毒性を示すオルメサルタンと比較して胎児移行性が低いことが示された。またオルメサルタンとイルベサルタンの胎児移行性の差には CLmの差が 寄与していることが示唆され、この差には E1S によって阻害されるトランスポーターが関与している可能性がある。

< 引用文献 >

Zhao S, Nishimura T, Chen Y, Azeloglu EU, Gottesman O, Giannarelli C, Zafar MU, Benard L, Badimon JJ, Hajjar RJ, Goldfarb J, Iyengar R. Systems pharmacology of adverse event mitigation by drug combinations. *Sci. Transl. Med.* **5**(206): 206ra140 (2013) doi: 10.1126/scitranslmed.3006548

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 Nishimura T, Sano Y, Takahashi Y, Noguchi S, Uchida Y, Takagi A, Tanaka T, Katakura S, Nakashima E, Tachikawa M, Maruyama T, Terasaki T, Tomi M.	4.巻 108(12)
2.論文標題 Quantification of ENT1 and ENT2 Proteins at the Placental Barrier and Contribution of These Transporters to Ribavirin Uptake.	5 . 発行年 2019年
3.雑誌名 J Pharm Sci.	6.最初と最後の頁 3917-3922.
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.09.005.	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 Takahashi Y, Nishimura T, Higuchi K, Noguchi S, Tega Y, Kurosawa T, Deguchi Y, Tomi M	4 . 巻 35(12)
2.論文標題 Transport of Pregabalin Via L-Type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5) in Human Brain Capillary Endothelial Cell Line.	5 . 発行年 2018年
3.雑誌名 Pharm Res.	6.最初と最後の頁 246
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-018-2532-0	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 Nishimura T, Higuchi K, Yoshida Y, Sugita-Fujisawa Y, Kojima K, Sugimoto M, Santo M, Tomi M, Nakashima E	4 . 巻 41(10)
2 . 論文標題 Hypotaurine Is a Substrate of GABA Transporter Family Members GAT2/SIc6a13 and TAUT/SIc6a6	5 . 発行年 2018年
3.雑誌名 Biol Pharm Bull	6.最初と最後の頁 1523-1529
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00168.	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 1件/うち国際学会 4件)	
1.発表者名 西村友宏	
2	
2.発表標題 妊婦および胎児への薬物治療を目指した胎盤機能解明と薬剤探索	
3 . 学会等名 日本薬剤学会第34年会(招待講演)	
4.発表年 2019年	

1.発表者名

Tomohiro Nishimura, Yu Ishikawa, Saki Noguchi, Masatoshi Tomi

2.発表標題

COMPARISON OF TOXICITY AND PERMEABILITY AMONG ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS TO THE FETUS

3.学会等名 ISSX2019(国際学会)

4.発表年 2019年

1.発表者名

西村友宏、石川優、野口幸希、登美斉俊

2.発表標題

副作用報告頻度に基づく低胎児毒性アンジオテンシンロ受容体拮抗薬の探索と低胎盤透過性の要因

3 . 学会等名

第40回日本妊娠高血圧学会学術集会

4.発表年 2019年

1.発表者名

Tomohiro Nishimura, Natsuki Yonemura, Saki Noguchi, Masatoshi Tomi

2.発表標題

Mother-to-Fetal Transfer Profiles of Statins in Rats

3.学会等名

Asian Federation for Pharmaceutical Sciences (AFPS) Conference 2019(国際学会)

4 . 発表年

2019年

1.発表者名 西村友宏、石川優、野口幸希、登美斉俊

2.発表標題

有害事象データを用いたARB同効薬間胎児毒性多寡比較と胎盤透過性の差

3 . 学会等名

第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム

4.発表年 2019年 1.発表者名

柳下晴也、西村友宏、斉藤慶、野口幸希、登美斉俊

2.発表標題

げっ歯類の妊娠後期胎盤におけるhypotaurine取り込み輸送に関わるトランスポーターの解明

3. 学会等名 第4回トランスポーター研究会関東部会

4.発表年 2019年

1.発表者名

石川優、西村友宏、野口幸希、登美斉俊

2.発表標題

妊娠満期ラットにおけるolmesartanに対するirbesartanの胎児低移行性とヒトOATP2B1 による基質認識性の違い

3 . 学会等名

第4回トランスポーター研究会関東部会

4.発表年 2019年

1.発表者名

Naomi Fukazawa, Saki Noguchi, Kanako Furugori, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi

2.発表標題

Identification of SLC22A11 promoter for placental OAT4 expression

3 . 学会等名

The 3rd Workshop for Japan–Korea Young Scientists on Pharmaceutics (JKPW2019)(国際学会)

4.発表年 2019年

1.発表者名

Yu Takahashi, Tomohiro Nishimura, Chiho Fukushima, Saki Noguchi, Masatoshi Tomi

2.発表標題

Association of SNAT2 3' UTR with the Upregulation of Placental SNAT2 Expression Induced by Hypertonic Stress

3 . 学会等名

The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (JKPW2019)(国際学会)

4.発表年 2019年

1.発表者名

Yuka Kibayashi, Saki Noguchi, Minako Tanabe, Yoshimasa Saito, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi

2.発表標題

Induction of expression of placental barrier function molecules in a three-dimensional culture model of mouse trophoblast stem cells

3 . 学会等名

日本薬物動態学会第34回年会

4 . 発表年

2019年

1.発表者名

Ken Kurosawa, Koji Chiba, Saki Noguchi, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi

2.発表標題

Prediction of fetal metformin exposure using transplacental pharmacokinetic model developed in ex vivo perfused human placenta

3 . 学会等名

日本薬物動態学会第34回年会

4.発表年

2019年

1.発表者名

Saki Noguchi, Yu Takahashi, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi

2 . 発表標題

Effect of plasma amino acids on the brain penetration of pregabalin

3.学会等名

日本薬物動態学会第34回年会

4.発表年 2019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
	野口 幸希	慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・助教	
研究分担者	(NOGUCHI SAKI)		
	(10803661)	(32612)	

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