

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月31日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08394

研究課題名(和文) 機構論的速度論モデルに基づく薬物による血糖値異常の予測

研究課題名(英文) Mechanism-Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Drug-Induced Dysglycemia

研究代表者

永田 将司 (Nagata, Masashi)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40412829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：非定型抗精神病薬であるクロザピンをラットに静脈内投与したところ、いずれの投与量においても血糖値は上昇した。さらに、血糖値上昇に関わる内因性物質であるアドレナリン及びグルカゴンが上昇することを明らかにした。同系統の抗精神病薬であるオランザピンではグルカゴン上昇は認められなかったことから、血糖値上昇のメカニズムは同系統の薬物であっても異なる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物により引き起こされる高血糖や低血糖は、患者の生命にも関わる重大な副作用であり、これらの血糖値異常の副作用が、臨床使用の妨げとなる薬物も少なくない。これらの薬物を安全に使用するためには、血糖値異常のメカニズムの全容を明らかにし、個別の患者における血糖値異常の予測や予防法の開発につなげることである。本研究により、非定型抗精神病薬による血糖値異常のメカニズムを明らかにすることができ、今後の薬物療法の安全性の向上に大きく貢献するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Clozapine, an atypical antipsychotic agent, has been reported to cause acute hyperglycemia. However, the mechanism of clozapine-induced rapidly developing hyperglycemia is not well elucidated. To clarify the mechanism underlying clozapine-induced acute hyperglycemia, we investigated the effects of single intravenous administration of clozapine on the serum concentrations of glucose and several endogenous substances in rats. The serum concentrations of glucose increased after the injection of clozapine. Compared to our previous study using olanzapine, not only adrenaline but also glucagon increased significantly following a single administration of clozapine. These results suggest that not only adrenaline but also glucagon is associated with clozapine-induced elevations in blood glucose levels, and the mechanism responsible for the induction of hyperglycemia following a single injection of clozapine may differ from that by olanzapine.

研究分野：医療薬剤学

キーワード：副作用 血糖値 クロザピン アドレナリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 非定型抗精神病薬の重大な副作用に高血糖があり、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡などによる死亡例が報告されたオランザピンやクエチアピンは、緊急安全性情報が発出されている。また、ニューキノロン系抗菌薬のガチフロキサシンは、発売直後に低血糖と高血糖についての緊急安全性情報が発出され、その後米国および本邦では販売中止になる事態にまで至っている。これらの例からも明らかのように、血糖値異常は投薬された患者の生命に関わる重大な副作用であるばかりか、医薬品の市場性をも左右する。優れた薬理学的特性を持ちながら血糖値異常の副作用により臨床使用を困難にしている薬物は、先に示した薬物以外にも、抗不整脈薬のジソピラミドやシベンゾリン、カリニ肺炎治療薬のペンタミジンなど多数存在する。これらの薬物を安全に使用するためには、種々の病態に応じた個別の患者における血糖値異常を予測することが重要である。

(2) 薬物による副作用は、薬物の生体への曝露量、つまり薬物の血中濃度が影響を及ぼすことが多い。そのため、薬物の血中濃度と副作用発現の関係を明らかにし、速度論解析の手法を用いて投与量や投与間隔変更後の副作用発現を予測することができれば、個々の患者において治療効果を保ちながら副作用を回避できる、薬物の個別化投与設計への応用が可能となる。

(3) 我々は、これまでファーマコキネティクス (PK: 投与量 - 血中濃度関係) およびファーマコダイナミクス (PD: 作用部位濃度 反応関係) 解析モデルを用いて、薬物による副作用発現のメカニズム解析、リスクファクターの探索、および PK-PD モデルによる副作用発現の予測に関する研究を行い、以下に示す研究成果を報告している。

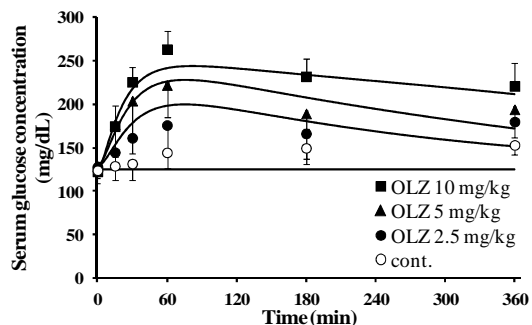
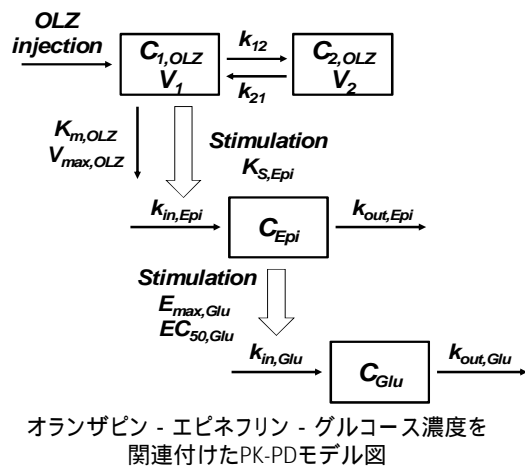
薬物による血糖値異常のメカニズムおよび PK-PD モデルの構築

ニューキノロン系抗菌薬であるガチフロキサシンをラットに単回静脈内投与すると、低用量ではインスリン濃度の増加による低血糖を、高用量ではヒスタミン分泌を介した血中エピネフリン濃度の増加による高血糖をそれぞれ引き起こすことを示した(引用文献)。さらに、モキシフロキサシンは投与量によらず高血糖のみを引き起こすことを示し(引用文献)。ニューキノロン系抗菌薬による血糖値への影響は薬物により異なることを明らかにした。また、抗不整脈薬シベンゾリンによる血糖値異常の速度論モデルの構築や(引用文献)、抗ウイルス薬ペンタミジンによる血糖値異常のリスクファクターを明らかにした(引用文献)。

分子標的薬スニチニブによる血小板減少の PK-PD モデルの構築

スニチニブの血中濃度と血小板数の変化を関連付けた PK-PD モデルを構築し、スニチニブ投与による血小板減少推移のシミュレーションを行った結果、スニチニブ投与後の血小板数の経時変化は、スニチニブが血小板前駆細胞の生成を阻害すると仮定したモデルにより説明可能であった(引用文献)。

(4) 我々はこれまで取り組んできた PK-PD 解析の手法を用い、非定型抗精神病薬であるオランザピンによる血糖値異常のメカニズム解明および速度論モデルの構築を目指す研究に着手した。オランザピンをラットに単回投与することで、一過性の血糖値上昇を認めた。またこの血糖値上昇には、エピネフリンの分泌が関与していることを示した。さらに、オランザピンの血中濃度とエピネフリンおよび血糖値変化を関連付ける PK-PD モデルを構築し、薬物単回投与後の血糖値変化を予測可能にした(引用文献、下図)。



オランザピン投与量別の血糖値変化の実測値
とシミュレーション結果

非定型抗精神病薬は、ドパミン受容体、セロトニン受容体、アドレナリン受容体、ヒスタミン受容体など多くの薬物受容体に作用を及ぼすことから、MARTA (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics) と呼ばれているものの、各受容体への親和性は非定型抗

精神病薬の中でも異なることが知られており、これらの違いが血糖値異常のメカニズムにどのように関与しているのかは明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究では血糖値異常の副作用を有する薬物として非定型抗精神病薬を取り上げ、いまだ明らかとなっていない非定型抗精神病薬による血糖値異常のメカニズムの全容を明らかにするとともに、生体が持つ血糖恒常性システムや種々の病態を考慮に入れた速度論モデルを構築し、薬物による血糖値異常の予測法を開発することを目的とする。

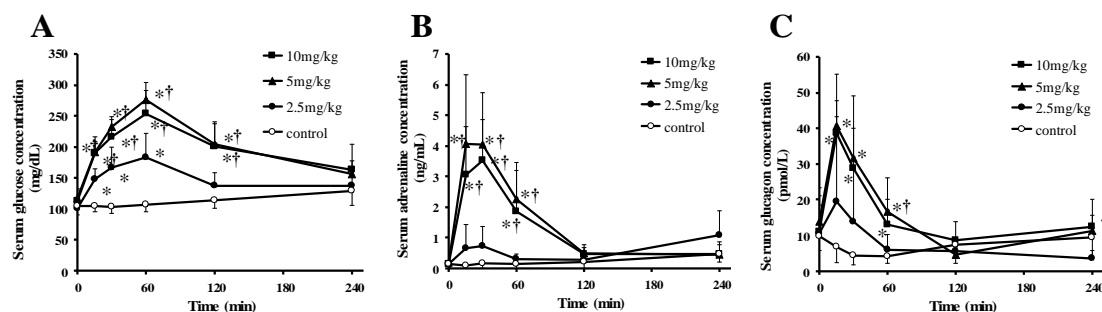
3. 研究の方法

(1)実験動物として、Wistar 系雄性ラットを用いる。ラットを一晩絶食した後、イソフルラン麻酔下で頸動脈及び頸静脈にカニューレを挿入した。覚醒後、薬物を単回静脈内投与し、経時的に各生体内因子濃度、血糖値および薬物血中濃度を測定し、生理食塩水のみを投与した対照群と比較検討した。なお、動物実験は、東京医科歯科大学動物実験委員会による実験計画の承認を受けたうえで実施した（承認番号：0170086A、A2017-090A、A2018-137C）。

(2)血中薬物、アドレナリン、コルチコステロンおよびヒスタミン濃度は HPLC 法、血糖値はムタローゼ・GOD 法、血中インスリンおよびグルカゴン濃度は ELISA 法にて測定した。

4. 研究成果

(1)非定型抗精神病薬であるクロザピンをラットに単回静脈内投与（2.5、5、または 10 mg/kg）したところ、いずれの投与量においても血糖値は上昇し、おおむねクロザピン投与後 60 分で最大値を呈した（下図 A）。また、血糖上昇に関わる各生体内因性物質を測定した結果、アドレナリン（下図 B）およびグルカゴン（下図 C）は血糖値と同様の上昇傾向を認めた。一方、コルチコステロンは、クロザピン投与により上昇したものの投与量依存性は認められなかった。これらのことから、クロザピンによる血糖上昇には、アドレナリンおよびグルカゴンが関与していることが示唆された。



Effects of the Intravenous Administration of Clozapine on Serum Concentrations of Glucose (A), Adrenaline (B) and Glucagon (C) in Rats

*p < 0.05 vs. the control group, and †p < 0.05 vs. clozapine 2.5mg/kg

(2)非定型抗精神病薬であるクエチアピンを用いて、(1)と同様の実験を行った。クエチアピンをラットに投与したところ、オランザピンやクロザピンと同様、用量依存的に血糖値は上昇した。一方で、クエチアピンはラット体内で活性代謝物を生じることがわかり、この代謝物が血糖値にも影響を与えている可能性が示唆された。さらに、この活性代謝物はヒトではほぼ生じないことが文献調査から明らかとなったため、クエチアピンの検討を行う上でラットを用いることは適切でないと判断し、研究を終了した。

(3)これまでの検討結果より、同系統の抗精神病薬であるオランザピンでは、グルカゴン上昇は認められなかったことから、血糖値上昇のメカニズムは同系統の薬物であっても異なる可能性を示した。さらに、ニューキノロン系抗菌薬とは異なり、オランザピン、クロザピンいずれの薬物もヒスタミン濃度への影響は認められなかった。これらの結果から、非定型抗精神病薬による血糖値異常のメカニズムは、ニューキノロン系抗菌薬とは異なることが示された。これらの知見は、薬物による血糖値異常の予防に向けて有用な基礎的知見と考えられる。

< 引用文献 >

Ishiwata Y., Yasuhara M.:Gatifloxacin-induced histamine release and hyperglycemia in rats. Eur. J. Pharmacol., 645(1-3), 192-7, 2010.

Ishiwata Y., Takahashi Y., Nagata M., Yasuhara M.:Effects of moxifloxacin on serum glucose concentrations in rats, Biol. Pharm. Bull., 36(4), 686-690, 2013.

Takahashi Y., Ishiwata Y., Kojima Y., Yasuhara M.: Pharmacodynamics of cibenzone-induced hypoglycemia in rats. Drug Metab. Pharmacokinet., 26(3), 242-7, 2011.

Arino T, Karakawa S., Ishiwata Y., Nagata M., Yasuhara M.: Effect of cimetidine on pentamidine induced hyperglycemia in rats. Eur. J. Pharmacol., 693(1-3), 72-79, 2012.

Nagata M., Ishiwata Y., Takahashi Y., Takahashi H., Saito K., Fujii Y., Kihara K., Yasuhara M.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of sunitinib-induced thrombocytopenia in Japanese patients with renal cell carcinoma., Biol. Pharm. Bull., 38(3), 402-410, 2015.

Nagata M., Nakajima M., Ishiwata Y., Takahashi Y., Takahashi H., Negishi K., Yasuhara M.: Mechanism underlying induction of hyperglycemia in rats by single administration of olanzapine., Biol. Pharm. Bull., 39(5), 754-761, 2016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

Nagata M., Kimura Y., Ishiwata Y., Takahashi H., Yasuhara M.: Clozapine-induced acute hyperglycemia is accompanied with elevated serum concentrations of adrenaline and glucagon in rats, Biol. Pharm. Bull., 査読有, 41 巻, 1286-1290, 2018

〔学会発表〕(計 3件)

永田将司: 薬剤性血糖値異常のメカニズム解明, 医療薬学フォーラム 2018, 2018.6, 東京. (シンポジウム招待講演)

Nagata M., Kimura Y., Ishiwata Y., Takahashi H., Yasuhara M.: Epinephrine is involved in clozapine-induced acute hyperglycemia., 2017 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2017. 11, San Diego.

木村有里, 永田将司, 石渡泰芳, 高橋弘充, 安原真人: ラットにおけるクロザピン単回投与による血糖値上昇のメカニズム, 日本薬学会第 137 年会, 2017.3, 仙台.

〔その他〕

シンポジウムオーガナイザー

永田将司, 岩本卓也: 副作用克服に貢献する医療薬科学研究, 医療薬学フォーラム 2018, 2018.6, 東京.

永田将司, 本間雅: 臨床現場での疑問・課題の解決に貢献するファーマコメトリクス, 第 26 回日本医療薬学会年会, 2016.9, 京都.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 安原 真人

ローマ字氏名: (MASATO, Yasuhara)

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、研究者個人に帰属されます。