

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08398

研究課題名(和文)腸肝循環の脱抱合メカニズムにおける薬物相互作用の分子機構解明

研究課題名(英文)Elucidation of the molecular mechanism of drug interaction in the deconjugation mechanism of enterohepatic circulation

研究代表者

古俵 孝明(Kodawara, Takaaki)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・薬剤師

研究者番号：50627817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：グルクロニダーゼを介したグルクロン酸抱合体の脱抱合反応に対する阻害剤の影響について検討を行った。イリノテカンのグルクロン酸抱合体を用いて検討を行った結果、ピペラジン骨格を有するアモキサピンやメフロキンで強い阻害が認められた。ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体を用いた検討では、SN38Gや高脂血症治療薬であるエゼチミブのグルクロン酸抱合体に対する有意な阻害が認められたものの、アモキサピンと比較すると弱い阻害であった。グルクロン酸構造を持たない化合物は、脱抱合反応に対する阻害様式は非競合的または混合型の阻害を示していた。そのため、腸管循環の寄与が大きい薬物との併用には注意が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では臨床現場で使用可能な薬剤から阻害剤をスクリーニングし、基質との併用により阻害効果を評価することで、併用を避けるべき薬剤の組み合わせを探索している。

すなわち、相互作用が認知されないまま併用された結果、主薬の薬物血中濃度に影響を与え、十分な治療効果が得られていない可能性がある。

このような相互作用の情報を学術集会や学術論文等に発信することにより、広く臨床現場への情報還元が可能となる。

研究成果の概要(英文)：The effect of inhibitors on  $\beta$ -glucuronidase-mediated deconjugation of glucuronide was investigated. Amoxapine, a tricyclic antidepressant, and mefloquine, an antimalarial drug with a piperazine skeleton, were strongly inhibited because of deconjugation reaction using glucuronide conjugate of irinotecan. A study using glucuronide conjugate of mycophenolic acid showed significant inhibition of SN38G and glucuronide conjugates of ezetimibe, a drug for the treatment of hyperlipidemia, but weak inhibition compared with amoxapine. Compounds having no glucuronic acid structure showed non-competitive or mixed inhibition in the deconjugation reaction. Therefore, caution is required when they are used in combination with drugs that greatly contribute to intestinal circulation.

研究分野：医療薬学

キーワード：腸肝循環 薬物相互作用 脱抱合阻害 グルクロニダーゼ アモキサピン イリノテカン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝臓で生成されるグルクロン酸代謝物は大部分が尿中へと排泄されるが、一部は胆汁中に排泄され、腸内細菌(E.coli)が産生するβ-グルクロナダーゼにより脱抱合反応を受け消化管から再吸収される。大腸菌由来のβ-グルクロナダーゼは「バクテリアループ」と呼ばれる構造部分と、一部の構造的特徴を有する薬剤が複合体を形成することにより、β-グルクロナダーゼの活性が低下することが明らかとなっている。そのため、腸肝循環の寄与が大きく、グルクロン酸抱合により代謝をうける薬物はβ-グルクロナダーゼ阻害剤との併用により、脱抱合による再生成量が低下することから、薬物血中濃度や薬効への影響が懸念される。しかしながら、これらの現象は臨床現場では殆ど認識されておらず、薬物血中濃度の評価も行われていないことから、薬物相互作用は問題視されていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、グルクロン酸の脱抱合反応に影響を与えるβ-グルクロナダーゼ阻害剤のスクリーニング並びに併用による阻害強度を評価し、公開により臨床現場への注意喚起を目的とする。

### 3. 研究の方法

脱抱合解析モデルを作成し、グルクロン酸抱合体の脱抱合反応に対する各種阻害剤の影響について検討した。

#### (1) 基質と阻害剤

脱抱合反応に用いる基質には腸肝循環の寄与が大きいミコフェノール酸(MPA)のグルクロン酸抱合体とイリノテカン活性代謝物(SN38)から生成されるグルクロン酸抱合体(SN38-G)を用いた。また、過去に報告がある抗うつ薬や抗マラリア薬、駆虫薬、抗菌薬を阻害剤として用いた。

#### (2) 脱抱合モデル

脱抱合反応モデルは我々が作成した *in vitro* 系の脱抱合モデルを用いた。すなわち、一定温度の恒温槽内にグルクロン酸代謝物と阻害剤を共存させ、β-グルクロナダーゼ添加後の脱抱合反応による活性体生成量を測定した。

#### (3) 評価方法

脱抱合反応による活性体の生成量を測定し、阻害剤共存下における阻害定数(IC<sub>50</sub>値)を算出した。また、速度論的解析によるV<sub>max</sub>値とK<sub>m</sub>値から阻害様式を決定した。

### 4. 研究成果

グルクロン酸抱合体の脱抱合反応に対する阻害剤併用の影響について検討した結果を図1と図2に示す。AMOXやMFQ、CPFX、ENXなどの薬物では強い阻害効果が見られた。一方、EZT-GやSN38-G、PheP-Gなどのグルクロン酸構造を持つ薬物は競合的に阻害するが、阻害効果はそれほど強くなかった。

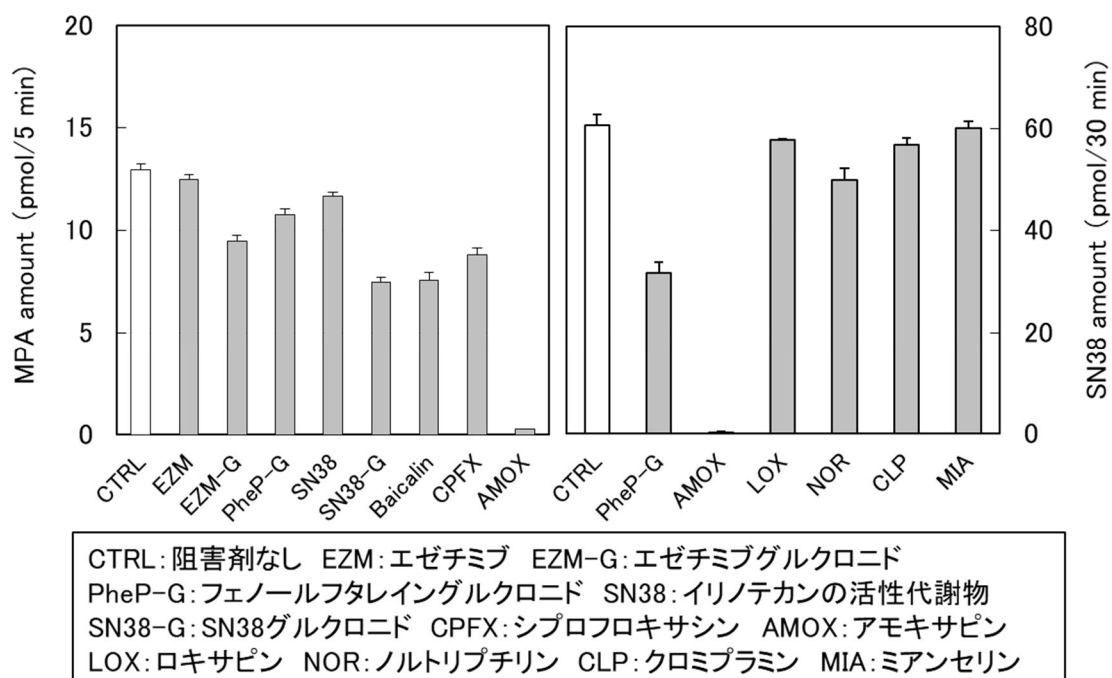


図1 脱抱合反応によるミコフェノール酸(左)並びにSN38(右:抗うつ薬)の生成量

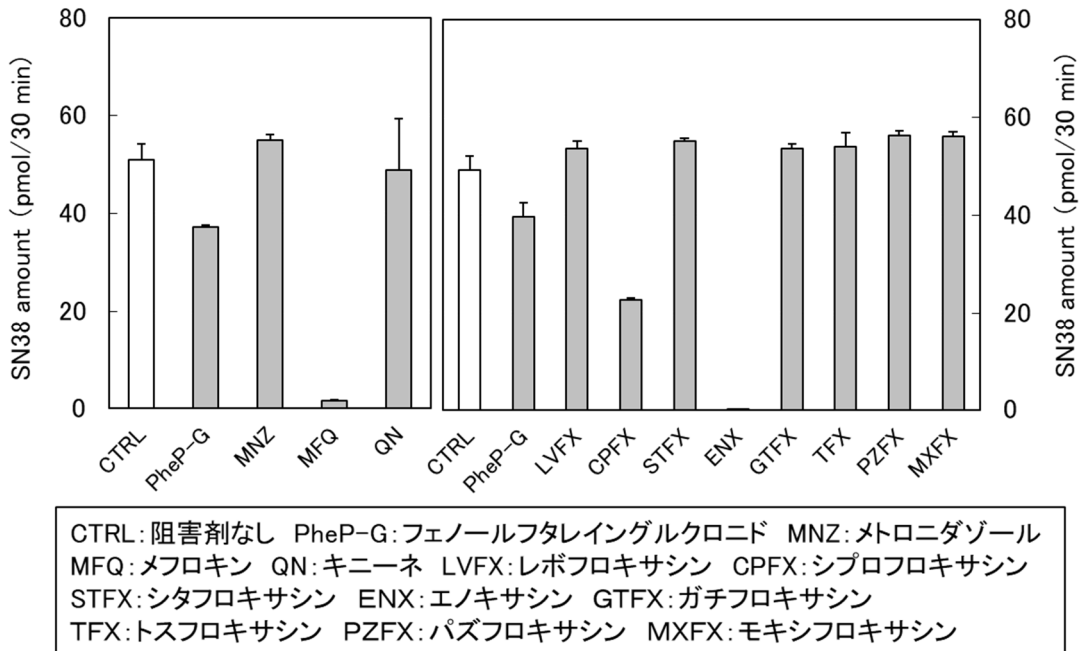


図2 脱抱合反応によるSN38（左：抗マラリア薬、駆虫薬、右：抗菌薬）の生成量

抗うつ薬の中で脱抱合反応に対する阻害が認められた AMOX と NOR について各種濃度条件下における SN38 の生成量を検討した結果を図3に示す。AMOX と NOR の  $IC_{50}$  値は解析の結果、それぞれ  $1.7\mu\text{M}$  と  $342.4\mu\text{M}$  であった。

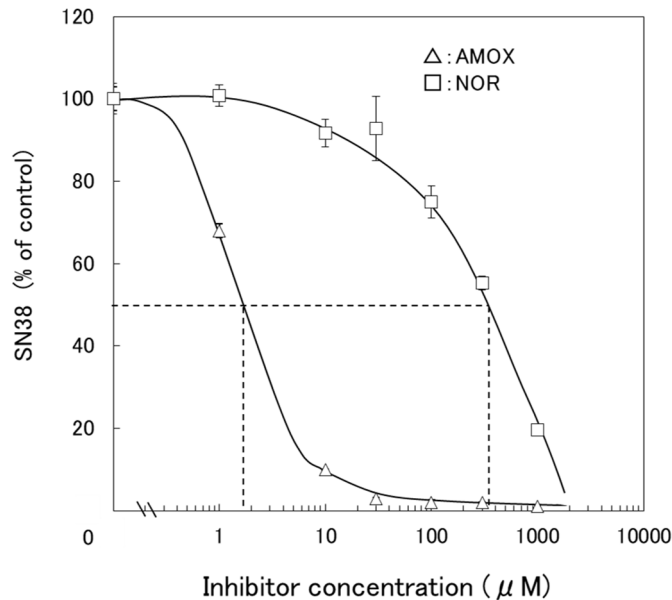


図3 阻害剤（AMOX と NOR）の各種濃度条件下による脱抱合反応による SN38 の生成量

グルクロン酸構造を持たない阻害剤の阻害様式について検討を行った結果を図4に示す。AMOX と NOR を  $IC_{50}$  値付近で固定し、SN38G の各種濃度条件下における SN38 の生成量を検討した。SN38 の生成量は SN38G の濃度上昇に伴い増加したが、阻害剤の併用により大きく低下した。また Eadie-Hofstee plot による解析の結果、AMOX と NOR は CTRL と並行を示しており、SN38G に対する AMOX と NOR の阻害様式は非競合阻害であった。

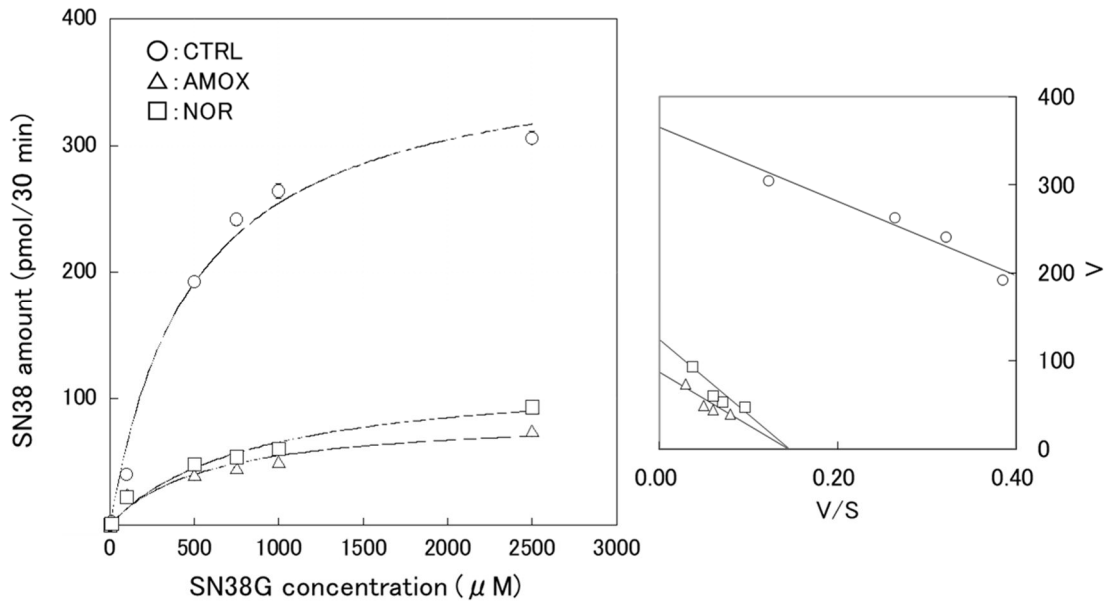


図4 SN38Gの各種濃度条件下における阻害剤(AMOXとNOR)併用時のSN38生成量(左)とEadie-Hofstee plot(右)

本研究において以下のことが明らかになった。

- (1) 脱抱合反応を阻害する薬剤は、グルクロン酸構造をもつ薬剤(EZT-G、SN38-G、PheP-G)よりもグルクロン酸抱合体を持たない薬剤(AMOX、MFQ、CPFX、ENX)のほうがより強く阻害する傾向にある。
- (2) AMOXのようなグルクロン酸の脱抱合に対して強力に阻害作用を示す薬物は想定される消化管内濃度よりも低い濃度で阻害を示すことから、臨床現場において薬物動態に影響を与える可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 平野陽子, 渡瀬友貴, 大岡由朋, 田嶋恭典, 古俵孝明, 矢野良一, 渡辺享平, 塚本仁, 後藤伸之	4. 巻 20
2. 論文標題 SGLT2阻害薬服用患者への服薬指導に対する患者理解度調査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Drug Inform	6. 最初と最後の頁 232-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Negoro Y, Yano R, Yoshimura M, Suehiro Y, Yamashita S, Kodawara T, Watanabe K, Tsukamoto H, Nakamura T, Kadowaki M, Morikawa M, Umeda Y, Anzai M, Ishizuka T, Goto N	4. 巻 24
2. 論文標題 Influence of UGT1A1 polymorphism on etoposide plus platinum-induced neutropenia in Japanese patients with small-cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 256-261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1358-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田嶋恭典 新谷智則 古俵孝明 矢野良一 渡辺享平 塚本仁 中村敏明 後藤伸之	4. 巻 44
2. 論文標題 病棟薬剤師による薬学的介入の評価項目の作成～「薬学的患者ケアのためのチェックリスト」の分類を利用して～	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 410-416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 平野陽子, 古俵孝明, 五十嵐敏明, 松嶋あづさ, 川道美里, 小島慶之, 高橋翠, 松井友里恵, 渡瀬友貴, 山下慎司, 宇野美雪, 上谷幸男, 渡辺享平, 矢野良一, 塚本仁, 中村敏明, 岩崎博道	4. 巻 43
2. 論文標題 携帯情報端末とバーコードを利用した医薬品照合・数量管理システムによる調剤過誤並びにインシデントに対する予防効果	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 502-508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 古俵孝明, 山際岳朗, 石橋直哉, 深津祥央, 矢野育子, 中村敏明, 松原和夫	4. 巻 52
2. 論文標題 テモゾロミド点滴静注用製剤の輸液希釈時における安定性の検討	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本病院薬剤師会雑誌	6. 最初と最後の頁 1140-1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松岡大晃, 古俵孝明, 東高士, 坂田徳子, 渡邊享平, 矢野良一, 塚本仁, 東野芳史, 北井隆平, 菊田健一郎, 後藤伸之
2. 発表標題 胃全摘が及ぼすテモゾロミド血中濃度への影響
3. 学会等名 日本TDM学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古俵孝明, 東高士, 根来寛, 上谷幸男, 五十嵐敏明, 矢野良一, 渡邊享平, 塚本仁, 後藤伸之
2. 発表標題 グルクロニダーゼを介した塩酸イリノテカン代謝物 (SN38G) の脱抱合反応におけるアモキサピン併用の影響
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪田有美, 清川真美, 古俵孝明, 五十嵐敏明, 新谷智則, 山下慎司, 渡邊享平, 矢野良一, 塚本仁, 後藤伸之
2. 発表標題 薬剤師による持参薬の処方仮登録業務と医療安全への効果
3. 学会等名 日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平野陽子, 渡瀬友貴, 古俣孝明, 渡邊享平, 矢野良一, 塚本仁, 後藤伸之
2. 発表標題 SGLT2阻害薬服用患者への服薬指導に対する患者理解度調査
3. 学会等名 日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 根来寛, 矢野良一, 吉村真理, 末廣陽子, 山下慎司, 古俣孝明, 渡邊享平, 塚本仁, 中村敏明, 岩崎博道
2. 発表標題 エトボシド含有レジメンにおけるUGT1A1遺伝子多型と重篤な好中球減少の関連
3. 学会等名 日本癌治療学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡瀬友貴, 平野陽子, 古俣孝明, 渡邊享平, 矢野良一, 塚本仁, 中村敏明, 岩崎博道
2. 発表標題 ワルファリン服用患者におけるレボフロキサシン併用時のPT-INR値上昇に関する調査
3. 学会等名 日本医療薬学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 根来寛, 矢野良一, 吉村真理, 末廣陽子, 山下慎司, 古俣孝明, 渡邊享平, 塚本仁, 中村敏明, 岩崎博道
2. 発表標題 クラリスロマイシン併用がアルブミン懸濁型バクリタキセルによる骨髄抑制に及ぼす影響
3. 学会等名 日本医療薬学会
4. 発表年 2016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	東 高士  (Higashi Takashi)  (40623773)	福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・薬剤師    (13401)	