

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07189

研究課題名（和文）非定型抗精神病薬による血糖値異常の予測を目指した速度論モデルの構築

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

研究代表者

永田 将司（Masashi, Nagata）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・准教授

研究者番号：40412829

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：非定型抗精神病薬であるパリペリドンを経口投与したところ、血糖値上昇が認められた。さらに、血糖値上昇にかかわる内因性物質であるアドレナリンも上昇した。遮断薬であるプロプラノロールをパリペリドンと併用投与したところ、プロプラノロールはパリペリドンによる血糖値上昇を完全に抑制した。以上の結果より、パリペリドン単回投与による血糖値上昇は、アドレナリンが関与していることを明らかにした。

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）：While the adverse effect of paliperidone-related adverse effect (hyperglycemia) has been well-documented in the literature, the mechanism is still unknown. To better understand the mechanism that causes paliperidone-induced hyperglycemia, we evaluated the effects of a single intravenous dose of paliperidone (0.2, 0.4, or 0.6 mg/kg) on glucose and on other endogenous metabolites. The serum concentrations of glucose, adrenaline, and insulin increased significantly after the administration of paliperidone at 0.4 and 0.6 mg/kg. Pretreatment with propranolol reduced paliperidone-induced increases in serum glucose concentrations but had no effect on paliperidone-induced increases in serum adrenaline concentrations. In conclusion, a single intravenous dose of paliperidone increased the serum concentration of glucose in rats, and adrenaline plays a role in paliperidone-induced acute hyperglycemia.

研究分野：医療薬剤学

キーワード：副作用 血糖値 パリペリドン アドレナリン

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なように、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。

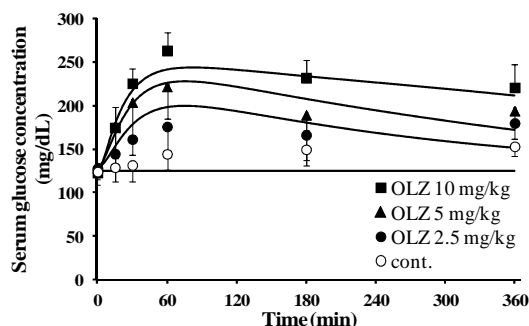
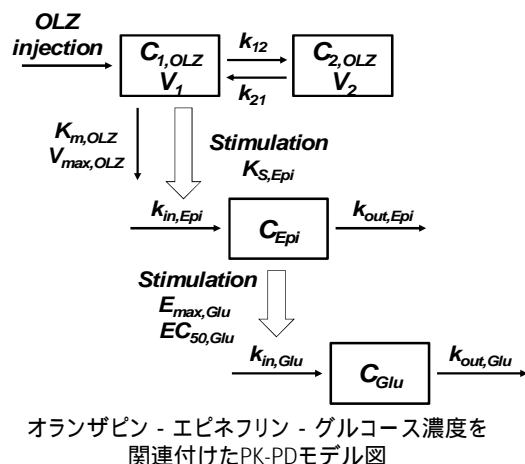
薬物による血糖値異常のメカニズムおよび PK-PD モデルの構築

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であるパリペリドン (PAL) 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。

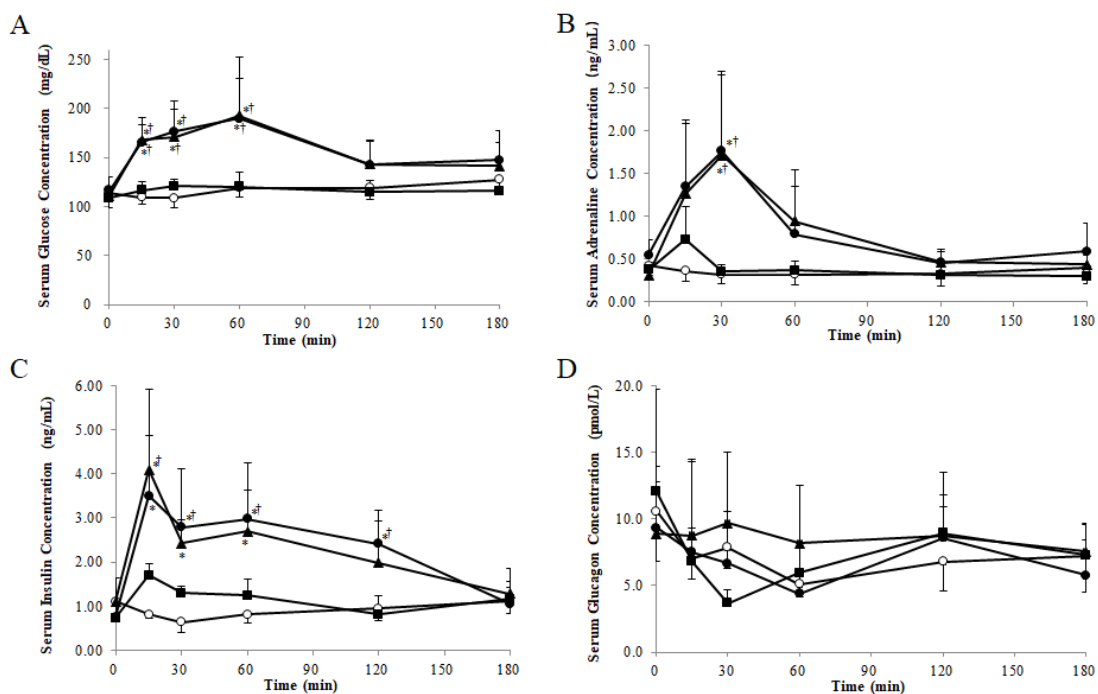
3. 研究の方法

(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、PAL 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、酢酸緩衝液 (薬物溶解液) のみを投与した対照群と比較検討した。さらに、遮断薬であるプロプラノロールが PAL による血糖値上昇に及ぼす影響を調べるために、PAL 投与 30 分前にプロプラノロールを投与し、PAL 単独投与群と比較検討した。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: A2019-102A、A2020-060A、A2021-149A)。

(2) 血中薬物、アドレナリン濃度は HPLC 法、血糖値はムタロターゼ・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。

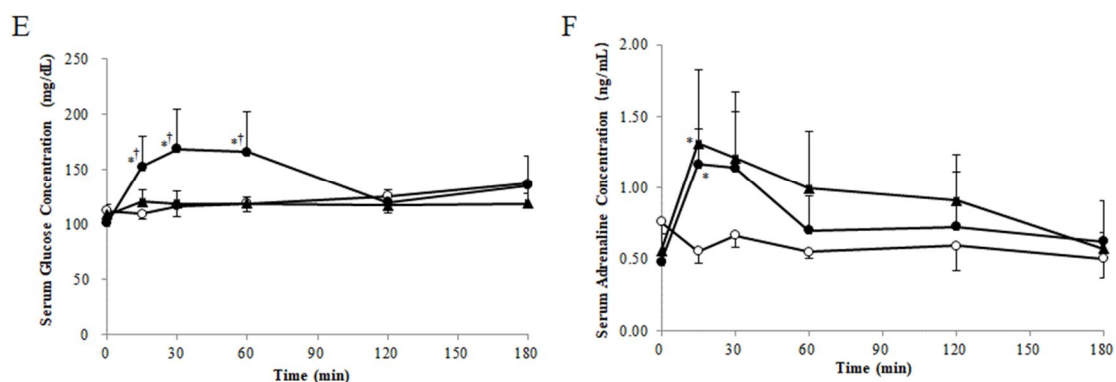
4. 研究成果

(1) ラットに PAL を単回静脈内投与したところ、0.2 mg/kg では血糖値の変化は見られなかったが、0.4 および 0.6 mg/kg では血糖値が対照群に比べ大きく上昇した (下図 A)。また、PAL 投与によりアドレナリンおよびインスリン濃度も上昇した (下図 B および C)。一方、グルカゴンは PAL 投与群と対照群との間で有意な差は認められなかった (下図 D)。



Serum Concentration-Time Profiles of (A) Glucose, (B) Adrenaline, (C) Insulin, (D) Glucagon after Intravenous Injection of Acetate Buffer (○, as Control, n=4), Paliperidone at a dose of 0.2 mg/kg (■, n=5), 0.4 mg/kg (▲, n=6), or 0.6 mg/kg (●, n=5) in Rats. Each point represents the mean \pm S.D. * $p < 0.05$ vs. the control group, † $p < 0.05$ vs. paliperidone at 0.2 mg/kg (The Tukey-Kramer test).

(2) プロプラノロールを PAL 投与 30 分前に全投与したところ、プロプラノロールは PAL による血糖値上昇を完全に抑えた（下図 E）。一方、プロプラノロールは、PAL によるアドレナリン上昇には影響を与えなかった（下図 F）。



Effects of Propranolol (2 mg/kg) on Serum Concentrations of (E) Glucose, (F) Adrenaline after Intravenous Injection of Paliperidone (0.4 mg/kg) in Rats. Rats treated with saline/acetate buffer (, as Control, n=5), Rats treated with saline/paliperidone (, n=5), Rats treated with propranolol/paliperidone (, n=5). Each point represents the mean \pm S.D. * $p < 0.05$ vs. control group, † $p < 0.05$ vs. propranolol/paliperidone (the Tukey-Kramer test).

(3)以上の結果より、PAL 単回投与による血糖値上昇は、アドレナリンが関与していることが示唆された。

(4)これまで我々は、同系統の抗精神病薬であるオランザピンによる血糖値上昇は、今回の検討結果と同様にアドレナリンが関与していることを明らかにしている。一方、クロザピンによる血糖値上昇はアドレナリンおよびグルカゴンの両方が関与している可能性を示していた。これまでの検討結果および今回の結果より、非定型抗精神病薬による血糖値上昇の共通のメカニズムとしてアドレナリンが関与していると考えられた。さらに、非定型抗精神病薬による血糖値異常のメカニズムは、薬物により異なる可能性が示された。これらの知見は、薬物による血糖値異常の予防に向けた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 cibenzoline-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0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 薛冰洋, 赤星樹, 河野洋平, 石渡泰芳, 高橋弘充, 根岸健一, 永田将司
2. 発表標題 ラットにおけるパリペリドン単回投与による血糖値上昇のメカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------