

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究
「薬物動態学に基づく安全性評価の方法の確立」

研究分担者 登美 斉俊 慶應義塾大学薬学部薬剤学講座 教授

研究要旨

本研究では、トランスポーター情報も含めた胎盤透過性予測を可能とし、安全性評価を精緻化することを目指している。本年度は、トランスポーター発現情報を組み込んだメトホルミン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築し、メトホルミンのように細胞膜透過速度が低く定常状態到達に時間がかかる薬物でも、*ex vivo* 灌流実験で得られた胎盤透過の経時推移から *in vivo* におけるヒト胎児-母体濃度比を推定できることを明らかにした。

A. 研究目的

胎盤を介した胎児への薬物透過性を評価することは妊婦への安全な薬物治療を確立する上で不可欠である。胎盤透過を評価する手法はいくつかあるが、いずれの手法も限界があり、トランスポーター基質薬物の評価は特に困難である。本研究では、胎盤トランスポーター情報も含めた胎盤透過性予測を可能とし、その評価に基づいた安全性評価手法を構築することを目指している。本年度は、特にトランスポーター発現情報を組み込んだ胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築することを目的として研究を進めた。

B. 研究方法

出産後のヒト胎盤を用いた *ex vivo* 灌流実験によって得られたメトホルミン胎盤透過の経時推移を既報から抽出し、メトホルミンの胎盤透過について報告した3報の論文における胎盤透過の経時変化を全て説明可能な *in silico* 薬物動態モデルを構築した。構築したモデルを用いてトランスポーター阻害剤の影響を評価すると共に、既報のヒト妊婦におけ

るメトホルミン透過性と一致するかどうか検証した。また、トランスポーターノックアウトマウスにおける胎盤透過性の評価を行った。(倫理面での配慮)

ヒト胎盤透過の薬物動態モデル構築とその検証に用いた情報は、全て既に論文として発表されたものであり、倫理面の問題はない。動物実験は慶應義塾動物実験規程に基づき、慶應義塾大学医学部動物実験センターによる承認を受けた上で実施した。

C. 研究結果

対象薬物であるメトホルミンは、*in vivo* におけるヒト胎児-母体濃度比 (F/M 比) が、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験の開放系で報告されている F/M 比と概ね一致する一方、閉鎖系の F/M 比とは一致していない。本研究で構築したヒト胎盤薬物動態モデルを用いたシミュレーションから、開放系及び閉鎖系間の *ex vivo* F/M 比の違いは、定常状態への到達に要する時間の違いによることが明らかとなった。モデルから予測された F/M 比 (0.88) は、*in vivo* で報告されている F/M 比 [変量効果・平

均値 (95%信頼区間) : 1.10 (0.69-1.51)] と同程度であった。

OCTN1 ノックアウトマウスにおけるメトホルミンの胎児移行性を、野生型と比較評価した。しかし、投与2時間後における胎児移行性は両群ほぼ同程度であり、OCTN1 がメトホルミン胎児移行に関与している可能性は低い。

D. 考察

In vivo におけるF/M比と *ex vivo* ヒト胎盤灌流実験から得られるF/M比が一致しない例は、メトホルミン以外にも散見され、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験の活用の妨げになっている。本研究において構築したヒト胎盤薬物動態モデルを用い、長時間のシミュレーションを行うことで、メトホルミンのように透過速度の低い薬物でもヒト胎盤灌流実験からF/M比を推定できる可能性が示された意義は大きい。また、本研究で構築したモデルは、トランスポーターを介した細胞膜透過を受動拡散による透過とは別に組み込んだ初めての胎盤薬物動態モデルであるが、トランスポーターが関与する可能性が高い低透過速度薬物において特に有用なモデルといえる。

メトホルミンの胎児側細胞膜透過を担うトランスポーターとしてOCT3が想定されるが、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験においてOCT3阻害剤の影響は小さいことが報告されている。構築したモデルに基づいた解析の結果、胎児側の細胞膜透過過程が律速段階となっていないことが原因と推定された。一方、母体側細胞膜透過を担うトランスポーターが律速段階である可能性が高いが、その実体は解明されていない。母体側細胞膜に発現し、メトホルミンを輸送することが知られているトランスポーターとして、OCTN1が挙げられる。OCTN1の関与をノックアウトマウスで解析したが、メトホルミンの胎児移行への関与を裏付ける証拠は得られなかった。

E. 結論

トランスポーター発現情報を組み込んだメトホルミン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築し、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験から

F/M比を推定することができた。本モデルの汎用性について引き続き評価を行うとともに、メトホルミンの胎児移行を担うトランスポーター解明に向けた研究を続けていきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kurosawa K, Chiba K, Noguchi S, Nishimura T, Tomi M. Development of a pharmacokinetic model of trans-placental transfer of metformin to predict *in vivo* fetal exposure. Drug Metab Dispos 48:1293-1302 (2020).

2) 登美斉俊. 薬物の経胎盤透過. 周産期医学 50(増刊):46-48 (2020).

2. 学会発表

1) 中口佳美, 西村友宏, 市田智久, 高橋優, 野口幸希, 丸山哲夫, 石本尚大, 加藤将夫, 登美斉俊. 胎盤におけるOCTN1の発現とメトホルミン輸送への関与の検討. 第35回日本薬物動態学会年会(Web), 2020年12月.

2) 黒沢健, 千葉康司, 野口幸希, 西村友宏, 登美斉俊. *Ex vivo* ヒト胎盤灌流系からのメトホルミン胎児曝露量予測法の確立. 第5回トランスポーター研究会関東部会(Web), 2020年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし