

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

「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た。本年度は、昨年度構築したヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルが幅広い薬物に対して適用可能かどうか検討を行った。その結果、新たに解析した6薬剤全てについて、*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。以上から、幅広い薬剤に共通して用いることが可能な生理学的なモデルの構築ができたものと考えられた。

A. 研究目的

薬物の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。これまでの研究を通じて、既報の *ex vivo* ヒト胎盤灌流試験で得られた、メトホルミン及びジゴキシンの胎盤透過データを基に胎盤透過の生理学的薬物動態モデルの構築を行い、それらモデルにより定常状態における *in vivo* ヒト胎児曝露を予測できることを報告している。本年度は、これまでに構築したモデルを応用して、生理学的に同一のモデル構造を有するヒト経胎盤薬物動態モデルを構築し、モデルを用いて各種薬剤の *in vivo* ヒト胎児曝露量を予測することで、モデルの有用性についてのさらなる検討を行うこととした。

B. 研究方法

本研究では、モデル構築に必要な情報が利用可能であった6薬剤(カルバマゼピン、オクス

ルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、テオフィリン、およびバルプロ酸)について、共通のヒト胎盤構造を有するモデルを用い、既報の *ex vivo* ヒト胎盤灌流試験の結果に基づいて生理学的薬物動態モデルを構築した。次いで、モデルを用いて定常状態における各薬剤の F:M 比をシミュレーションし、*in vivo* F:M 比との比較を行った。

(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。

C. 研究結果

各薬剤それぞれに対し、過去に行われた既報の *ex vivo* ヒト胎盤灌流試験から得られた薬剤濃度-時間データに対するモデルフィッティングを行った。モデルには非灌流組織コンパートメントを含むが、非灌流組織コンパートメント容積の推定に必要な非灌流組織中薬物濃度が既報の灌流試験から得られなかった薬剤も存在した。それら薬剤については、他薬剤の灌流試験で報告されている容積の平均値と 95%CI

の下限値及び上限値を用い、それら 3 種の条件下でそれぞれモデルフィッティングを行い、パラメータ推定を行ったが、結果として条件の違いは大きな影響を与えなかった。モデルフィッティングの結果、解析した 6 種の薬剤全てについて、報告値を適切に反映するパラメータを得ることができた。

解析した 6 薬剤について、構築したモデルを用い、ヒト生理条件下におけるタンパク結合並びに長時間灌流でシミュレーションを行った結果、定常状態における F:M 比は、in vivo F:M 比の報告値の 0.80-1.25 倍以内であり、良好な相関関係が認められた。

#### D. 考察

前年度までに構築したヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを応用し、既報の ex vivo ヒト胎盤灌流試験から、いくつかの薬剤の定常状態における in vivo ヒト胎児薬物曝露量を予測した。Ex vivo ヒト胎盤灌流試験が行われている 24 化合物に対し in vivo F:M 比を予測した既報では、実際の F:M 比との間で比較的良好な相関が得られたものの、いくつかの薬剤では適切な予測ができていなかった。生理学的薬物動態モデルを活用することで、これまで適切な予測ができていなかった薬物についても、精度の高い胎児移行性予測ができることが明らかとなった。

#### E. 結論

本研究で構築したヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルは、前年度までにモデルを構築したメトホルミンやジゴキシンを含め、トランスポーター基質薬物のような低透過性薬物についても in vivo F:M 比も適切に予測することが可能であった。このことから、膜透過律速や血流律速に関わらず、いずれの薬剤にも共通して用いることが可能な生理学的なモデルの構築

ができたと考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Fujita A, Noguchi S, Hamada R, Shimada T, Katakura S, Maruyama T, Sai Y, Nishimura T, Tomi M. Quantitative comparison of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) expression and function between blood-brain barrier and placental barrier in mice at different gestational ages. *Front Drug Deliv.* 2:932576 (2022).

##### 2. 学会発表

1) 藤田有美, 濱田リカ, 井上慧子, 野口幸希, 嶋田努, 崔吉道, 西村友宏, 登美斉俊. マウス胎盤関門と血液脳関門の組織薬物分布抑制における MDR1 寄与比較. *日本薬剤学会第 37 年会* (Web), 2022 年 5 月.

2) 登美斉俊. 薬物の胎盤透過を規定するメカニズムと薬物選択. 第 8 回日本医薬品安全性学会学術大会 (Web), 2022 年 8 月.

3) 藤田有美, 濱田リカ, 井上慧子, 野口幸希, 嶋田努, 崔吉道, 西村友宏, 登美斉俊. 齧歯類における組織薬物分布に対する BCRP 寄与の胎盤関門と血液脳関門の比較. *日本薬物動態学会第 37 回年会* (横浜), 2022 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