

5-HT₃ 受容体拮抗薬である塩酸ラモセトロン^aの活性代謝物を考慮した受容体結合占有理論に基づく解析

緒方映子,^{*,a} 山田安彦,^a 杉浦宗敏,^a 高柳理早,^a 澤田康文,^b 伊賀立二^a
 東京大学医学部附属病院薬剤部,^a 九州大学大学院薬学系研究院^b

Analysis of 5-HT₃ Receptor Antagonist, Ramosetron Hydrochloride, Based on Receptor Occupancy Considering Its Active Metabolite

Akiko OGATA,^{*,a} Yasuhiko YAMADA,^a Munetoshi SUGIURA,^a Risa TAKAYANAGI,^a
 Yasufumi SAWADA,^b and Tatsuji IGA^a

Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo,^a
 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan and Graduate School of
 Pharmaceutical Sciences, Kyushu University^b

(Received October 20, 2000; Accepted August 1, 2001)

Severe nausea and vomiting induced by antineoplastics diminish the patient's quality of life and the ability to tolerate further chemotherapy. Ramosetron hydrochloride is a 5-HT₃ receptor antagonist, which has an active metabolite (M-1), expected to be useful in the inhibition of chemotherapy-induced nausea and vomiting. In the present study, in order to analyze the pharmacological effect of ramosetron hydrochloride in a comprehensive manner, we estimated the 5-HT₃ receptor occupancy after intravenous administration of ramosetron hydrochloride using pharmacokinetic parameters and the dissociation constants for the 5-HT₃ receptor. The average total receptor occupancy after intravenous administration of 0.3 mg of ramosetron hydrochloride to human was calculated to be 82.9% (ramosetron, 77.8%; M-1, 5.1%), thus exhibiting a significant antiemetic activity. Furthermore, the estimated time course of 5-HT₃ receptor occupancies after intravenous administration of 0.3 mg of ramosetron hydrochloride suggested a substantial impact of the active metabolite (M-1). It suggested that M-1 contributed to the long duration of binding on the 5-HT₃ receptor. The present analysis method should be useful for designing the rational dosage regimen of ramosetron hydrochloride and predicting the duration of its antiemetic activity in a quantitative manner.

Key words—ramosetron hydrochloride; 5-HT₃ receptor antagonist; active metabolite; receptor occupancy; rational dosage regimen

緒 言

抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐の発現機序の1つとして、小腸粘膜迷走神経の5-HT₃受容体を介する機構がある。この悪心・嘔吐の抑制のため、本邦では5種類の5-HT₃受容体拮抗薬が市販され、シスプラチン投与後の嘔吐に対して70—80%の臨床有効率が得られている。¹⁻⁹⁾塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸トロピセトロンにおいては、代謝物の薬効への寄与は、その活性及び血漿中濃度の観点から非常に小さいと考えられる。⁷⁾一方、塩酸ラモセトロンに関しては、数種類の活性代謝物が検出されており、そのなかでもM-1は活性及び血漿中濃度の観点から薬効への寄与が推察されている。¹⁰⁾5-HT₃受容体拮抗

薬のように、受容体を介して薬効を発現する薬物の薬理効果の指標として、薬物濃度と受容体への結合親和性を加味した値である受容体結合占有率が密接に関係していると考えられる。¹¹⁾そこで本研究では、塩酸ラモセトロン投与後の5-HT₃受容体結合占有率を、未変化体とその活性代謝物M-1の薬物動態と薬力学を考慮して遡及的に解析し、その薬理効果発現について定量的に検討を行った。

方 法

1. 塩酸ラモセトロンと活性代謝物の薬物動態学的及び薬力学的パラメータの抽出 塩酸ラモセトロン^aの常用量である0.3 mgを静脈内投与した後の未変化体及び活性代謝物M-1の薬物動態パラメータを算出するため、塩酸ラモセトロン投与後の各薬

物の血漿中濃度推移, 血漿中非結合型分率 (fu), 血漿中濃度—時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) のデータを収集した.¹⁰⁾ 薬力学的パラメータとしては, 未変化体及び活性代謝物のヒトクローニング 5-HT₃ 受容体における *in vitro* 結合阻害実験より得られた受容体解離定数のデータを収集した.¹²⁾

2. 塩酸ラモセトロン投与後の血漿中濃度推移の解析 収集した塩酸ラモセトロン静脈内投与後の血漿中薬物濃度推移のデータを基に, 未変化体を 2-コンパートメントモデル (Eq. 1), 活性代謝物 M-1 を 1-コンパートメントモデル (Eq. 2) を用いて, 非線形最小二乗法 (MULTI (RUNGE))¹³⁾ で解析した.

$$C_p = H \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + I \cdot \exp(-\beta \cdot t)$$

$$H = \frac{D \cdot (k_{21} - \alpha)}{V_1 \cdot (\beta - \alpha)}, \quad I = \frac{D \cdot (k_{21} - \beta)}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$C_m = J \cdot \{\exp(-k \cdot t) - \exp(-k_m \cdot t)\}$$

$$J = \frac{D \cdot F \cdot k_m}{Vd_m \cdot (k_m - k)} \quad (\text{Eq. 2})$$

ここで, C_p 及び C_m はそれぞれ未変化体及び活性代謝物の血漿中薬物濃度 (ng/ml), t は静脈内投与後の経過時間 (hr), D は投与量 (ng), V_1 は体循環コンパートメントの分布容積 (ml), Vd_m は代謝物の分布容積 (ml), α , β , k は消失速度定数 (hr^{-1}), k_{12} 及び k_{21} は体循環コンパートメント—末梢コンパートメント間における薬物移行速度定数 (hr^{-1}), k_m は代謝物の生成速度定数 (hr^{-1}), F は代謝物の生成率を示す.

3. 塩酸ラモセトロン投与後の 5-HT₃ 受容体結合占有率の算出 塩酸ラモセトロン投与後の 5-HT₃ 受容体結合占有率は未変化体, M-1 が可逆的かつ競合的に受容体に結合し, その結合解離は速やかであると仮定し, 結合阻害を加味したモデル (Eq. 3) により解析した.¹¹⁾

$$\Phi_p = C_p f / \left\{ K_{i_p} \cdot \left(1 + \frac{C_{M-1} f}{K_{i_{M-1}}} \right) + C_p f \right\} \cdot 100$$

$$\Phi_{M-1} = C_{M-1} f / \left\{ K_{i_{M-1}} \cdot \left(1 + \frac{C_p f}{K_{i_p}} \right) + C_{M-1} f \right\} \cdot 100$$

$$(\text{Eq. 3})$$

ここで, $C_p f$, $C_{M-1} f$, (nM) 及び K_{i_p} , $K_{i_{M-1}}$ (nM) は, 未変化体, M-1 の受容体近傍の非結合型濃度と解離定数を示す. 塩酸ラモセトロン投与後の総受容体結合占有率 (Φ_{tot}) は, 未変化体, M-1 の受容

体結合占有率である Φ_p , Φ_{M-1} の総和として Eq. 4 で表すことができる.

$$\Phi_{\text{tot}} = \Phi_p + \Phi_{M-1} \quad (\text{Eq. 4})$$

ここで, 受容体近傍の細胞間隙中の薬物濃度としては, 薬物の毛細血管透過が濃度勾配に依存した単純拡散によるものであり, 特殊な能動輸送過程がないと仮定し, 血漿中非結合型薬物濃度で近似した. さらに, $AUC_{0-\infty}$ 値から各薬物の平均血漿中濃度 ($C_{ss} f$) を求め, それらを Eqs. 3, 4 に代入することにより平均 5-HT₃ 受容体結合占有率を算出した. ついで, 上記 2 で解析した血漿中薬物濃度の時間推移を入力関数として, 5-HT₃ 受容体結合占有率の時間推移を求めた.

4. 5-HT₃ 受容体結合占有率と処方設計への応用 上記の解析結果を基に, 種々の投与方法における 5-HT₃ 受容体結合占有率をシミュレーションし, 塩酸ラモセトロンの適切な投与計画を検討した.

結 果

1. 塩酸ラモセトロンと活性代謝物の薬物動態的及び薬力学的パラメータの抽出 文献より収集した薬物動態学的及び薬力学的パラメータを Table 1 に示した. 未変化体と活性代謝物 M-1 を同時に測定した血漿中薬物濃度推移のデータとして, 0.6 mg を静脈内投与した時の値しか得られなかったため, 用量と AUC との間に比例性が認められていることを確認し,¹⁴⁾ $AUC_{0-\infty}$ 値は常用量である 0.3 mg に換算した値を示した.

2. 塩酸ラモセトロン投与後の血漿中薬物濃度推移の解析 塩酸ラモセトロン 0.6 mg 静脈内投与後の未変化体及び活性代謝物 M-1 の血漿中薬物濃度推移をコンパートメントモデルで解析し, Eq. 5 及び Eq. 6 を得た. この結果を Fig. 1 に, フィッティ

Table 1. Pharmacokinetic Parameters and Receptor Dissociation Constants of Ramosetron and Its Active Metabolite after Intravenous Administration of Ramosetron Hydrochloride at the Dose of 0.3 mg

Drug	$AUC_{0-\infty}^{10)}$ (ng · hr/ml)	fu ¹⁰⁾	$K_i^{12)}$ (nM)
Ramosetron	12.3	0.107	0.043
M-1	1.57	0.115	0.093

$AUC_{0-\infty}$: area under the plasma concentration time curve
fu: plasma unbound fraction, K_i : dissociation constant

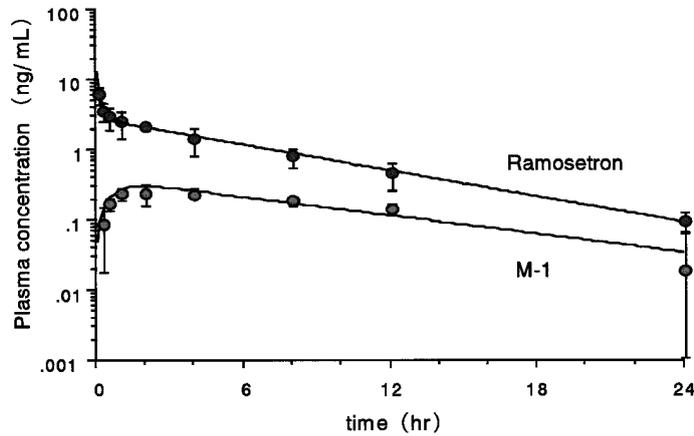


Fig. 1. Fitted Plasma Concentration Time Curves of Ramosetron and Its Active Metabolite (M-1) after Intravenous Administration of Ramosetron Hydrochloride at the Dose of 0.6 mg

Table 2. Estimated Pharmacokinetic Parameters of Ramosetron and Its Active Metabolite (M-1) after Intravenous Administration of Ramosetron Hydrochloride at the Dose of 0.6 mg (Average ± SD)

	H (ng/ml)	I (ng/ml)	J (ng/ml)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	km (hr ⁻¹)	k (hr ⁻¹)
Ramosetron	7.60 ±0.68	2.77 ±0.08	—	9.57 ±0.93	0.17 ±0.01	—	—
M-1	—	—	0.29 ±0.03	—	—	1.58 ±0.33	0.076 ±0.015

ングで得られたパラメータを Table 2 に示す。解析により得られた塩酸ラモセトロン 0.6 mg 静脈内投与後の未変化体及び M-1 の血漿中薬物濃度の計算曲線は、いずれも実測値とよく一致しており、本モデルで算出可能であることが示唆された。

$$C_p = 7.60 \cdot \exp(-9.57 \cdot t) + 2.77 \cdot \exp(-0.17 \cdot t) \quad (\text{Eq. 5})$$

$$C_{M-1} = 0.29 \cdot \{\exp(-0.076 \cdot t) - \exp(-1.58 \cdot t)\} \quad (\text{Eq. 6})$$

3. 塩酸ラモセトロンの 5-HT₃ 受容体結合占有率の算出 Table 1 に示す AUC_{0-∞} 値から平均血漿中非結合型薬物濃度 (C_{ssf}) を算出し、Eq. 3 を用いて塩酸ラモセトロン 0.3 mg を静脈内投与した後の平均 5-HT₃ 受容体結合占有率を算出した結果を Table 3 に示す。算出した平均受容体結合占有率は約 82.9% と高い値であった。また、Table 3 に平均受容体結合占有率における各薬物の寄与率を同時に示した。M-1 が 6.2% で、未変化体と比べて少ないながらも M-1 の薬効への寄与が認められた。

そこで、血漿中薬物濃度推移を入力関数として、

Table 3. 5-HT₃ Receptor Occupancies and Dependencies of Ramosetron and Its Active Metabolite (M-1) after Intravenous Administration of Ramosetron Hydrochloride at the Dose of 0.3 mg

Drug	C _{ssf} (nM)	Ki ¹²⁾ (nM)	Φ (%)	Dependency (%)
Ramosetron	0.196	0.043	77.8	93.8
M-1	0.028	0.093	5.1	6.2
Total	—	—	82.9	100.0

C_{ssf}: unbound plasma concentration at steady-state.
Ki: dissociation constant, Φ : 5-HT₃ receptor occupancy.

塩酸ラモセトロン 0.3 mg を静脈内投与した後の未変化体及び M-1 の 5-HT₃ 受容体結合占有率の時間推移の計算曲線を Fig. 2 に示した。未変化体の受容体結合占有率は投与直後に低下するのに対し、M-1 の受容体結合占有率は徐々に増大し、薬物投与直後の未変化体の占有率の低下を補い、かつ受容体結合占有率の持続に寄与していることが示唆された。

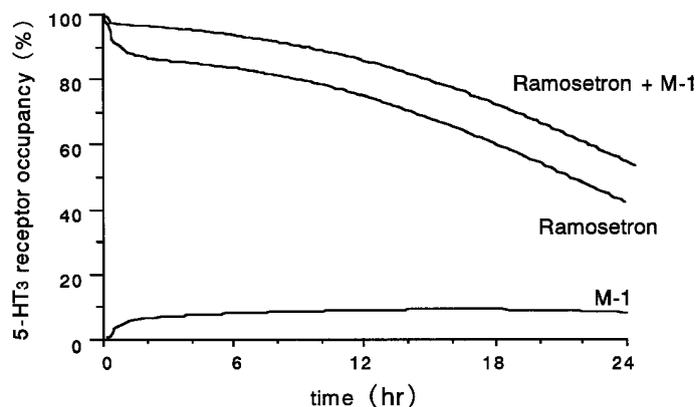


Fig. 2. 5-HT₃ Receptor Occupancy Time Curves of Ramosetron and Its Active Metabolite (M-1) after Intravenous Administration of Ramosetron Hydrochloride at the Dose of 0.3 mg

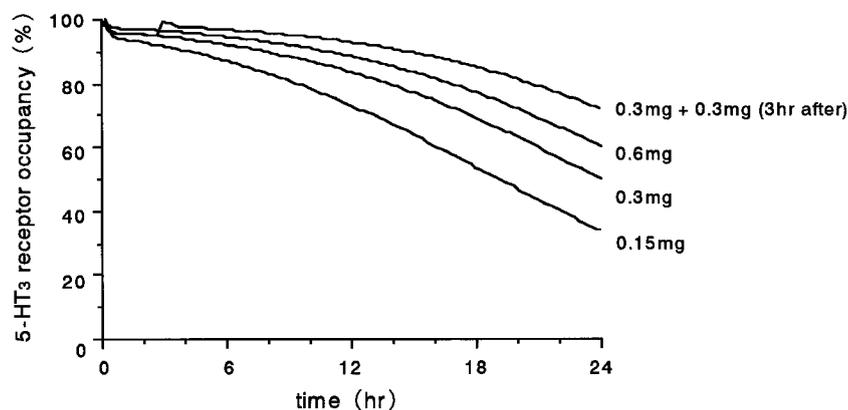


Fig. 3. The Calculated 5-HT₃ Receptor Occupancy Time Curves after Intravenous Administration of Ramosetron Hydrochloride at the Various Dosage Regimen

4. 5-HT₃ 受容体結合占有率と処方設計への応用

Figure. 3 に 0.15, 0.3, 0.6 mg の用量の塩酸ラモセトロンを単回静脈内投与した後の 5-HT₃ 受容体結合占有率の計算曲線を示した。十分な臨床効果を得るための高い占有率を維持するためには、常用量である 0.3 mg が必要であり、0.15 mg では高い占有率を得ることができないことが示唆された。また、0.6 mg 投与においては、1 回に 0.6 mg を単回投与した場合と、0.3 mg 投与の後、同量を 3 時間後に追加投与した場合の受容体結合占有率の時間推移を検討したところ、1 回に 0.6 mg 投与した場合に比べ、追加投与した場合の方が高い占有率を長時間維持できることが示唆された。

考 察

受容体を介して薬効を発現する薬物では、作用部位近傍の薬物と受容体への結合の関係を明らかにす

ることが重要である。薬物と受容体の相互作用が受容体結合占有理論に従うとすると、受容体を介して薬効を発現する薬物は、血漿中薬物濃度よりもその受容体結合占有率の方が臨床効果の指標としてより有効であると考えられる。本研究では、抗悪性腫瘍剤投与による悪心・嘔吐の抑制に繁用される 5-HT₃ 受容体拮抗薬のうち、活性代謝物を有する塩酸ラモセトロンを常用量投与したときの平均受容体結合占有率を算出し、約 82.9% と高い値を得た。5-HT₃ 受容体拮抗薬は内因性セロトニンに拮抗することにより効果を発現するため、本来はセロトニンと拮抗薬との競合阻害を考慮した算出が必要である。しかし、セロトニンは血中で速やかに 5-HIAA に代謝されるため、作用部位における濃度測定が困難であり、本研究では拮抗薬の 5-HT₃ 受容体結合占有率を代替値として検討した。今後、抗悪性腫瘍剤投与後のセロトニン放出の経時変化のデータが得られ

ば、より適切な解析が可能であると考えられる。

血漿中非結合型薬物濃度を作用部位近傍の薬物濃度と近似して入力関数とし、塩酸ラモセトロン投与後の未変化体及び活性代謝物 M-1 について、5-HT₃ 受容体結合占有率の時間推移を算出した。活性代謝物 M-1 は、塩酸ラモセトロン 0.3 mg 投与後の平均受容体結合占有率においても 6.2% の寄与率を示し、5-HT₃ 受容体結合占有率の時間推移から、投与後 2 時間以内の未変化体による結合占有率の低下を補い、その後の薬効の持続に寄与していることが示唆された。

体液中薬物濃度が作用部位近傍の薬物濃度を反映しているか否かは重要な問題であるが、本研究においては、腸管の受容体近傍へ塩酸ラモセトロンが移行する過程は特殊な輸送機構（能動輸送）によるものではなく、単純拡散によるものであり、その移行速度は血管透過性も含めて極めて速く、律速段階にならないと仮定した。したがって、作用部位である小腸細胞間隙中の非結合型薬物濃度は、血漿中非結合型薬物濃度と等しいものとして解析した。今後は、マイクロダイアリシス法などを用いた検討で本仮定の妥当性を確認する必要があると考えられる。

塩酸ラモセトロンを種々の用法・用量で投与した後の 5-HT₃ 受容体結合占有の時間推移をシミュレーションした結果、塩酸ラモセトロンの常用量である 0.3 mg は、高い結合占有を保つために妥当な用量であると考えられた。また、抗悪性腫瘍剤投与後 1—3 時間で嘔吐の発現が始まることから、本解析では初回投与後 3 時間に嘔吐が発現した場合を想定して追加投与における 5-HT₃ 受容体結合占有のシミュレーションを行った。その結果、塩酸ラモセトロンを 0.6 mg 投与する場合においては、0.3 mg 投与後に同量を追加投与することにより、高い結合占有率が維持されることが示唆された。したがって、承認されている用法・用量である「0.3 mg を 1 日 1 回静脈内投与。効果不十分な場合には同量を追加投与できるが、1 日量として 0.6 mg を超えない」が受容体結合占有の観点から妥当であることが理論的に示され、結合占有率の時間推移に基づいて適切な投与計画設定を支援できる可能性が示唆された。本研究のシミュレーションに関しては、代謝物の体内動態を線形と仮定して解析を行った。塩酸ラモセトロン投与後の活性代謝物の体内動態パラメータが、

0.6 mg 投与後の 1 投与量のみデータしか得られなかったが、0.1—0.8 mg を投与したときの未変化体の体内動態に線形性が認められ、その範囲において尿中未変化体排泄率が一定であったことから¹⁴⁾この仮定は妥当であると考えられる。今後、種々の用量で塩酸ラモセトロンを投与した際の活性代謝物の血漿中薬物濃度推移が得られれば、より詳細な解析が可能であると考えられる。

以上より、塩酸ラモセトロンの薬理作用及び処方設計支援において、5-HT₃ 受容体結合占有率は有用な指標になる可能性が示された。また、塩酸ラモセトロンは他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と同様に高い受容体占有率を示す薬物であり、その高い結合占有率の持続に活性代謝物 M-1 が寄与している可能性が示唆された。また、本解析のように、活性代謝物が存在する薬物や、受容体結合占有率と濃度との関係が非線形の部分で投与量の設定が行われている場合には、血漿中薬物濃度よりも結合占有率を用いた方が、より適切な投与計画支援が可能であると考えられた。

REFERENCES

- 1) Mori S., Takaya K., Shineha R., *J. Adult Diseases*, **24**, 2257–2265 (1994).
- 2) Noda K., Ikeda M., Yoshida O., Yano S., Taguchi T., Shimoyama T., Nakazima M., *J. New Remedies & Clinics*, **43**, 2241–2255 (1994).
- 3) Y-2513 Cooperative Study Group in Japan, Niitani H., Ohta K., Taguchi T., Takeshita S., Tsukagoshi S., Furue H., Huruse K., Machida T., Wakui A., Sakuma A., Sakurai T., Tominaga T., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **20**, 2525–2542 (1992).
- 4) Furue H., Ohta K., Taguchi T., Niitani H., Ogawa N., *J. Clin. Ther. Med.*, **6**, 63–86 (1990).
- 5) Suminaga M., Furue H., Ohta K., Taguchi T., Niitani H., Ohta K., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **20**, 1211–1219 (1993).
- 6) Ohta J., Taguchi T., Naoe H., Niitani H., Ohta K., Tsukagoshi S., Ariyoshi H., Ikeda M., Akasaka Y., Suminaga M., Nukariya N., Yamamura H., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **19**, 2041–2055 (1992).
- 7) Ariyoshi H., Ohta K., Taguchi T., Furue H.,

- Niitani H., Tsukagoshi S., Ikeda M., Akasaka Y., Ohta J., Suminaga M., Kusunoki T., Yamamura H., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **19**, 2057–2070 (1992).
- 8) Tsukagoshi S., Ohta J., Taguchi T., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **20**, 2276–2281 (1993).
- 9) Kondo M., Furue H., Taguchi T., Niitani H., Machida T., Akasaka Y., Ohta J., Suminaga M., Nukariya N., Kusunoki T., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **22**, 1223–1234 (1995).
- 10) Miura H., Nomura T., Nishimura T., Higuchi S., Suzuki Y., Sekino H., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **9**, 25–33 (1999).
- 11) Sawada Y., Yamada Y., Iga T., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 65–90 (1997).
- 12) Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., in-house data.
- 13) Yamaoka K., Nakagawa T., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **6**, 595–606 (1983).
- 14) Nakazima M., Kanemaru M., Miura H., Takeshige T., Atsuta Y., *Jpn. J. Clin. Exp. Med.*, **71**, 2461–2468 (1994).