

塩酸アザセトロン^aの種々の投与計画における制吐作用の
セロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有に基づく解析山田安彦,^{*,a} 藤田美奈,^b 奥山 清,^a 高柳理早,^c
大関健志,^a 横山晴子,^c 伊賀立二^dAnalysis of Antiemetic Effect of Various Dosage Regimens of Azasetron
Hydrochloride Based on 5-HT₃ Receptor Occupancy of SerotoninYasuhiko YAMADA,^{*,a} Mina FUJITA,^b Kiyoshi OKUYAMA,^a Risa TAKAYANAGI,^c
Takeshi OZEKI,^a Haruko YOKOYAMA,^c and Tatsuji IGA^d

^aDepartment of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, ^cDepartment of Clinical Drug Evaluation, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, 1432-1 Horinouchi, Hachioji City 192-0392, Japan, ^bDepartment of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan, and ^dDepartment of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, International University of Health and Welfare, 2600-1 Kitakanemaru, Ohtawara City 324-8501, Japan

(Received August 1, 2006; Accepted November 13, 2006)

Antineoplastic drugs have been shown to exert direct effects on the gut and induce the release of serotonin from the enterochromaffin cells of small intestinal mucosa. It is thought that released serotonin stimulates vagal afferent fibers through 5-HT₃ receptors located in the vagal afferent terminals in the gastrointestinal tract and initiates sensory signals to the area postrema and the emetic center, thereby initiating nausea and vomiting. A 5-HT₃ antagonist competitively inhibits serotonin at its specific binding sites, 5-HT₃ receptors, and thereby elicits an antiemetic effect. Therefore 5-HT₃ receptor occupancy of serotonin may be an appropriate indicator of the antiemetic activity of 5-HT₃ antagonists. We analyzed 5-HT₃ receptor occupancy of serotonin by integrating pharmacokinetic and receptor-binding kinetic parameters based on the receptor occupancy theory to compare the strength of the antiemetic effects of three dosage regimens of azasetron hydrochloride. The inhibitory effects on the binding of serotonin to 5-HT₃ receptor of regimen 2 (an intravenous bolus injection of 5 mg of azasetron hydrochloride before and 8 h after chemotherapy) and regimen 3 (an intravenous bolus injection of 2.5 mg followed by 7.5 mg continuous intravenous infusion for 24 h) were longer-lasting than those of regimen 1 (an intravenous bolus injection of 10 mg before the start of chemotherapy). Furthermore, a positive relationship was found between the time of inhibitory effects on the binding of serotonin to 5-HT₃ receptor and antiemetic effects of azasetron hydrochloride. From these results, dosage regimens 2 and 3 were considered to be more effective in the long term than regimen 1 in prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin.

Key words—serotonin; azasetron hydrochloride; 5-HT₃ receptor occupancy; antiemetic effect; dosage regimen; cisplatin

緒 言

抗悪性腫瘍剤投与後の悪心嘔吐は、癌化学療法の中止を招く一因となり、この副作用の回避は患者の治療継続や quality of life の向上に临床上重要な問題となっている。¹⁻⁶⁾ この抗悪性腫瘍剤による悪

心、嘔吐の発現機序の1つとして、小腸粘膜の迷走神経求心性繊維上に存在する 5-HT₃ 受容体を介する嘔吐発現機構があり、⁷⁻¹⁰⁾ その遮断薬が制吐剤として臨床使用されている。5-HT₃ 受容体遮断薬の1つである塩酸アザセトロンは、1回 10 mg を1日1回経口投与あるいは静脈内投与の用法・用量で用いられているが、静脈内投与に際しては分割投与あるいは持続点滴投与などの方法も試みられている。Kimura らは、子宮体癌及び卵巣癌患者に対するシスプラチン (75 mg/m²) 療法において、塩酸アザ

^a東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室, ^b東京大学医学部附属病院薬剤部, ^c東京薬科大学薬学部臨床医薬品評価学教室, ^d国際医療福祉大学薬学部

*e-mail: yamada@ps.toyaku.ac.jp

セトロン 1 回 10 mg を 1 日 1 回静注投与 (単回投与群), 1 回 5 mg を 1 日 2 回静注投与 (分割投与群), 2.5 mg 投与後に 7.5 mg を持続点滴投与 (持続投与群) の臨床研究を行い, 単回投与群に比べて分割投与群では嘔吐回数を, 持続投与群では悪心点数を有意に減少させることを報告している.^{11,12)} また, われわれは, 5-HT₃ 受容体遮断薬の臨床効果が 5-HT₃ 受容体結合占有に関連して発現し, その程度を受容体結合占有率で評価できることを報告している.¹³⁾

そこで本研究では, 塩酸アザセトロン[®]の用法・用量の違いによる臨床結果への影響を評価するために, 受容体結合占有理論に基づく解析を行い検討した.

方 法

塩酸アザセトロン[®]の効果は, 抗悪性腫瘍剤により遊離されるセロトニンの 5-HT₃ 受容体への結合を阻害することにより発揮される. そこで, シスプラチン投与時に, シスプラチンにより遊離されたセロトニンの 5-HT₃ 受容体への結合占有に着目し, その受容体結合占有率に及ぼす種々の用法で静脈内投与された塩酸アザセトロン[®]の効果速度論的に解析した.

1. 塩酸アザセトロン[®]の薬物動態学的及び薬力学的パラメータの抽出 塩酸アザセトロン[®]を単回静脈内投与時の血漿中濃度推移及び血漿中蛋白非結合型分率 (f_u) を文献から収集した.^{13,14)} 塩酸アザセトロン[®]の 5-HT₃ 受容体結合親和性に関するデータとして, 受容体結合阻害実験から求めた解離定数 (K_d^A : nM) を文献から収集した.¹⁵⁾ また, セロトニンの 5-HT₃ 受容体解離定数 (K_d^S : nM) を文献から収集した.¹⁵⁾

2. 塩酸アザセトロン[®]の受容体近傍濃度 上記 1 項で得られた塩酸アザセトロン[®] 2.5 mg, 5 mg, 10 mg を単回静脈内投与時の血漿中アザセトロン濃度 (C_p : ng/ml) データを, Eq. (1) に示す 2-コンパートメントモデルを用い, 非線形最小二乗法により同時当てはめを行い, 体内動態パラメータ A, B, α , β を算出した.

$$C_p(t) = D \cdot (A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}) \quad (1)$$

ここで, D は投与量, A 及び B は定数 (ml^{-1}), α は分布相の消失速度定数 (hr^{-1}), β は消失相の消失速度定数 (hr^{-1}) を表す. そして, 得られたパ

ラメータを用いて, 塩酸アザセトロン[®] 1 回 10 mg を 1 日 1 回静注投与 (単回投与群), 1 回 5 mg を 1 日 2 回静注投与 (分割投与群), 2.5 mg 投与後に 7.5 mg を 24 時間持続点滴投与 (持続投与群) したときの血漿中アザセトロン濃度推移を算出した. アザセトロン[®]の受容体近傍濃度 (C_A) は血漿中非結合型濃度 (C_p) とほぼ等しいと仮定し, C_p に f_u を乗じることにより C_A を推定した (Eq. (2)).

$$C_A \doteq C_p = C_p \cdot f_u \quad (2)$$

3. セロトニンの受容体近傍濃度 シスプラチンにより遊離されたセロトニンは, 体内で速やかに 5-HIAA に代謝される.¹⁶⁾ したがって, 悪心嘔吐の発現と血中セロトニン濃度との間に関連性はみられず, むしろ尿中 5-HIAA 濃度との間に有意な相関があることが報告されている.¹⁶⁾ そこで, シスプラチンによるセロトニン遊離を推定するために, セロトニンの代謝物である 5-HIAA の尿中排泄データを収集した.¹⁷⁾ ついで, 尿中 5-HIAA 濃度推移から 5-HT₃ 受容体近傍のセロトニン濃度 (C_s) を, Eq. (3) を用いて推定した.

$$C_s = \frac{C_i \cdot f_s \cdot C_u}{C_u^0} \quad (3)$$

C_u^0 は正常時の尿中 5-HIAA 濃度 ($\text{ng}/\mu\text{g creatinine}$), C_u はシスプラチン投与時の尿中 5-HIAA 濃度 ($\text{ng}/\mu\text{g creatinine}$), C_i は正常時の腸管中セロトニン濃度 (nM), f_s は正常時の腸管中セロトニン濃度に対する遊離セロトニン濃度比である. ここで, C_u^0 には $1 \text{ ng}/\mu\text{g creatinine}$,¹⁶⁾ C_i には 850 nM ,¹⁸⁾ f_s には $0.01^{16)}$ を用いた. そして, シスプラチン投与後の尿中 5-HIAA 濃度 (C_u : $\text{ng}/\mu\text{g creatinine}$) の時間推移に, 腸管からのセロトニンの放出を一次と仮定した Eq. (4) に示す 1-コンパートメントモデルを当てはめ, C_u の時間推移を解析した.

$$C_u(t) = H \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_r t}) + 1 \quad (4)$$

ここで, H は比例定数 ($\text{ng}/\mu\text{g creatinine}$), k_e はセロトニンの消失速度定数 (hr^{-1}), k_r はセロトニンの遊離速度定数 (hr^{-1}) を示す. ついで, 得られた C_u 値を Eq. (3) に代入することにより, 5-HT₃ 受容体近傍のセロトニン濃度を推定した.

4. 塩酸アザセトロン[®]投与時のセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率 塩酸アザセトロン[®]投与時のセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率 (Φ_s) を Eq. (5) に示した競合阻害の式で算出した.

$$\Phi_s = \frac{C_s}{K_f^S \cdot (1 + C_p^f / K_f^A) + C_s} \cdot 100 \quad (5)$$

ここで、 K_f^A 、 K_f^S は、アザセトロン及びセロトニンの受容体解離定数 (nM) である。上記 Eq. (2) および(3)により算出した受容体近傍のアザセトロン及びセロトニンの濃度 (nM) 推移を Eq. (5)に代入してセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率を算出した。そして、シスプラチン投与後のセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率の時間推移に及ぼす塩酸アザセトロンの投与方法の相違をシミュレーションにより検討し、臨床効果との関係を考察した。

結 果

1. 塩酸アザセトロンの薬物動態学及び薬力学的パラメータの抽出 塩酸アザセトロンの血漿中蛋白非結合型分率 (f_u) は 0.69,¹³⁾ 5-HT₃ 受容体解離定数 (K_f^A) は 0.54 nM であった。¹⁵⁾ セロトニンの 5-HT₃ 受容体解離定数 (K_f^S) は 150 nM であった。¹⁵⁾

2. 塩酸アザセトロンの受容体近傍濃度 塩酸アザセトロンを 2.5 mg, 5 mg, 10 mg の用量で単回静脈内投与後の血漿中濃度推移¹⁴⁾を Eq. (1)に示す 2-コンパートメントモデルを用いて解析した結果を Fig. 1 に示した。

Figure 1 に示すように、本モデルで血漿中濃度推移が解析できることが示唆され、この用量範囲において用量比例性が確認された。同時フィッティングで得られたパラメータ (mean ± S.D.) は、A が

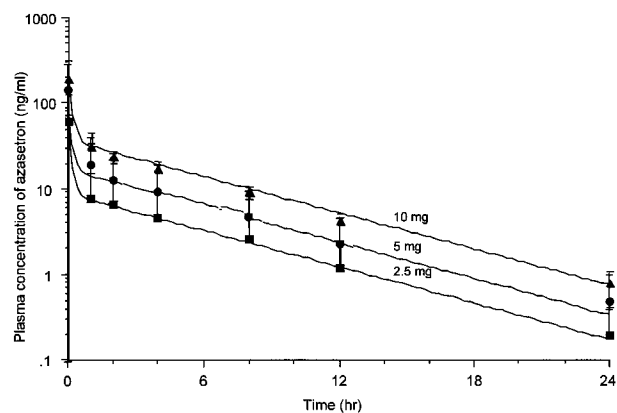


Fig. 1. Plasma Concentration Time Curves after a Single Intravenous Administration of 2.5 mg, 5 mg and 10 mg of Azasetron Hydrochloride

The symbols represent the values measured in healthy male volunteers (Mean ± S.D., $n=6$).¹⁴⁾ The curves represent the fitted curves obtained from the kinetic analysis by using the two-compartment model.

$18.63 \pm 1.47 \text{ ml}^{-1}$, α が $3.75 \pm 1.65 \text{ hr}^{-1}$, B が $0.18 \pm 0.045 \text{ ml}^{-1}$, β が $0.16 \pm 0.032 \text{ hr}^{-1}$ であった。

3. セロトニンの受容体近傍濃度 シスプラチン 75 mg/m² 程度を投与時の尿中 5-HIAA 濃度のデータとして、 $78 \pm 7 \text{ mg/m}^2$ を投与した Cubeddu らの報告値を用いた。¹⁷⁾ シスプラチン投与後の尿中 5-HIAA 濃度 (C_u) 推移に腸管からのセロトニンの放出を一次と仮定した 1-コンパートメントモデルを当てはめ、 C_u の時間推移を解析した結果を Fig. 2 に示した。

シスプラチン投与後の尿中 5-HIAA 濃度は、本解析式でよく表現でき、得られたパラメータ (mean ± S.D.) は、H が $525.9 \pm 281.8 \text{ ng}/\mu\text{g creatinine}$, k_r が $0.13 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$, k_c が $0.12 \pm 0.01 \text{ hr}^{-1}$ であった。この値を用いて、Eq. (3)よりセロトニンの受容体近傍濃度を推定した。

4. 塩酸アザセトロン投与時のセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率 塩酸アザセトロン 1 回 10 mg を 1 日 1 回静注投与 (単回投与群), 1 回 5 mg を 1 日 2 回静注投与 (分割投与群), 2.5 mg 投与後に 7.5 mg を 24 時間持続点滴投与 (持続投与群) したときの、血漿中アザセトロン濃度推移を上記 2 項で得られた薬物動態パラメータを用いて推測した結果を Fig. 3 に示した。

また、そのときのセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率の時間推移を Eq. (4) で算出した結果を Fig. 4 に示した。

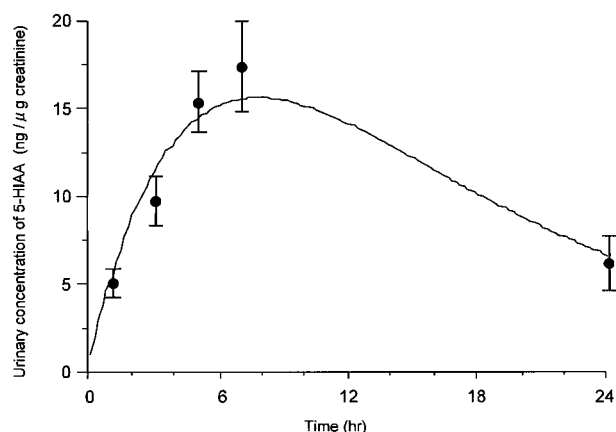


Fig. 2. Urinary 5-HIAA Concentration Time Curve after a Single Intravenous Administration of 78 mg/m² Cisplatin

The symbols represent the values measured in cancer patients (Mean ± S.E., $n=16$).¹⁷⁾ The curves represent the fitted curves obtained from the kinetic analysis by using the one-compartment model.

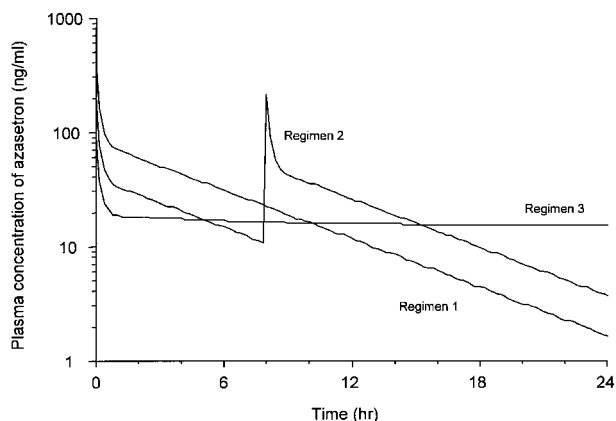


Fig. 3. Simulated Time Curves of the Plasma Concentration after Intravenous Administration of 10 mg of Azasetron Hydrochloride with Various Dosage Regimen

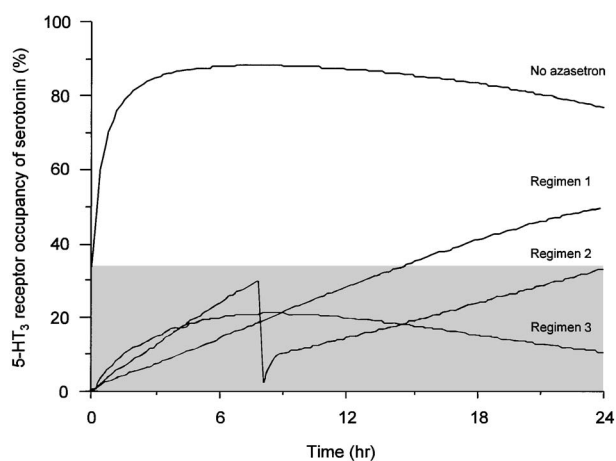


Fig. 4. Calculated 5-HT₃ Receptor Occupancies of Serotonin after Intravenous Administration of Cisplatin with Various Dosage Regimen of Azasetron Hydrochloride

Shadow part represents the area of 5-HT₃ receptor occupancies of serotonin in control group.

網掛けで示した部分は、正常時のセロトニン濃度 (1 ng/ μ g creatinine) 以下におけるセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率を示したものである。したがって、この部分にセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率を抑えることができれば、制吐作用が得られていると考えられる。どの投与方法においても、十分にセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率を抑えているが、単回投与群の場合は、投与 15 時間以降において、分割投与及び持続投与群と比べて抑制効果が少ないことが示された。これらの結果は、単回投与群に比べて分割投与群及び持続投与群において制吐作用が優れているという Kimura らの臨床研究結果と対応した。^{11,12)}

考 察

薬物作用が受容体を介して発揮されるものであれば、作用部位近傍の薬物と受容体への結合についての関係を明らかにすることは重要である。受容体と薬物が結合してからの薬物作用が受容体結合占有理論に従うならば、薬物の受容体結合占有率が治療効果のよい指標になると考えられる。^{13,19,20)} 本研究では、制吐剤である 5-HT₃ 遮断薬投与後の体内動態と受容体結合動態を統合し、さらに内因性セロトニンの遊離動態を考慮することにより、セロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率の時間推移を求め、制吐作用との関係を検討した。

塩酸アザセトロンを種々の用法で投与したときと、投与しないときの、シスプラチン投与後のセロトニンの受容体結合占有率の時間推移を速度論的に解析した結果を、Fig. 4 に示した。シスプラチン投与後のセロトニンの遊離速度が比較的遅く、さらに消失速度定数から算出した消失半減期が 4.3 時間であるので、催吐作用は比較的長く持続すると考えられる。そのため、塩酸アザセトロンを投与しない場合には、24 時間に渡りセロトニンが 5-HT₃ 受容体を 80% 程度占有していることが分かる。正常時の尿中 5-HIAA 濃度を 1 ng/mg creatinine としたときのセロトニンの結合占有率 34.7% を効果の指標とし、それ以下の部分を網掛けで示した。塩酸アザセトロン投与の投与方法の違いが及ぼす臨床効果への影響について検討した結果、塩酸アザセトロン投与に比べて、分割あるいは持続点滴投与により、シスプラチン投与後のセロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率はより持続的に 34.7% 以下に抑制されることが示唆された。このことは、塩酸アザセトロン投与群に比べて分割投与群及び持続投与群において制吐作用が優れていたという Kimura らの臨床研究結果^{11,12)} の根拠を支持するものと考えられた。しかし、分割及び持続投与群においては、初期のセロトニンの 5-HT₃ 受容体への結合を抑える力は弱くなるので、シスプラチン投与後早期にセロトニンが多く遊離された場合などは、十分な効果が得られない可能性も考慮しておく必要がある。

本研究でのデータは、多くの国内及び国外の文献を基に収集したものである。薬物動態データに関しては、常用量で検討された臨床試験データを基に抽

出した。受容体結合親和性データに関しては、用いた動物種及び放射性リガンドが同じで同一条件で測定されたデータを用いた。5-HT₃ 受容体解離定数である K₁ 値の臓器差と種差について、ラット大脳皮質と腸との関係、ラット腸とヒト空腸との関係で、各々相関係数 $r=0.93$ ($p<0.001$, $n=8$) と $r=0.90$ ($p<0.01$, $n=8$) の有意な関係が得られ、5-HT₃ 受容体における各薬物の K₁ 値に臓器差と種差が少ないことが報告されている。¹³⁾ また、ラットにおいて、大脳皮質における K₁ 値と、迷走神経における脱分極反応での pA₂ 値との間によい相関があることが報告されている。¹³⁾ したがって、本解析にラット大脳皮質での値を用いたことは妥当であると考えられる。さらに、体液中薬物濃度が作用点での濃度を反映しているかどうかは重要な問題である。本解析では、5-HT₃ 受容体遮断薬は特殊な輸送機構を介するものではなく、脂質膜を単純拡散で輸送されるものと仮定し、薬物の血管透過性が極めて速く律速段階にならないとした。したがってこの場合、効果部位である小腸細胞間隙中薬物濃度は、自由に膜透過できる血漿中非結合型薬物濃度と同等になる。5-HT₃ 受容体遮断薬の小腸細胞間隙中濃度を直接測定したデータは現時点ではないが、膜障壁などの存在はないと考えられ、本仮定は妥当であると考えられる。

以上、セロトニンの 5-HT₃ 受容体結合占有率を速度論的に解析することは、5-HT₃ 受容体遮断薬の制吐作用を評価する有用な指標になり得ることが示唆され、これらをシミュレーションすることにより、適切な用法・用量を支援できる可能性が示された。また、抗悪性腫瘍剤の種類により腸管からのセロトニンの放出動態が変化することが考えられ、これらを考慮することにより抗悪性腫瘍剤毎に、5-HT₃ 受容体遮断薬の適切な用法用量が設定できると考えられる。

今後、抗悪性腫瘍剤によるセロトニン遊離速度を患者毎に推定できるならば、より効果的かつ合理的な患者個別の投与設計が可能になると考えられる。

REFERENCES

1) Urushizaki I., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **17**, 1959-1969 (1990).

2) Merrifield K. R., Chaffee B. J., *Clin. Pharm.*, **8**, 187 (1989).

3) Laszo J., *Drugs*, **25 Suppl 1**, 1 (1983).

4) Coates A., Abraham S., Kaye S. B., Sowerbutts T., Frewin C., Fox R. M., Tattersall M. H., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **19**, 203-208 (1983).

5) Joss R. A., Brand B. C., Buser K. S., Cerny T., *Eur. J. Cancer*, **26 Suppl 1**, S2-8 (1990).

6) Sridhar K. S., Donnelly E., *Cancer*, **61**, 1508-1517 (1988).

7) Andrews P. L. R., Rapeport W. G., Sanger G. J., *TIPS*, **8**, 334-341 (1988).

8) Mitchelson F., *Drugs*, **43**, 295-315 (1992).

9) Cubeddu L. X., Hoffmann I. S., Fuenmayor N. T., Finn A. L., *N. Engl. J. Med.*, **322**, 810-816 (1990).

10) Tortorice P. V., O'Connell M. B., *Pharmacotherapy*, **10**, 129-145 (1990).

11) Kimura E., Niimi S., Watanabe A., Tanaka T., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **24**, 855-859 (1997).

12) Kimura E., Niimi S., Watanabe A., Akiyama M., Tanaka T., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **23**, 477-481 (1996).

13) Yamada Y., Sugiura M., Higo K., Ozeki T., Takayanagi R., Okuyama K., Yamamoto K., Satoh H., Sawada Y., Iga T., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **54**, 185-190 (2004).

14) Igarashi S., Tanaka K., Yamamura H., Sawai K., Isobe M., Masui H., Kataoka H., Isikawa M., Oka T., *Clin. Rep.*, **26**, 2535-2547 (1992).

15) Sakamori M., Takehara S., Setoguchi M., *Folia Pharmacol. Jpn.*, **100**, 137-142 (1992).

16) Cubeddu L. X., Hoffmann I. S., Fuenmayor N. T., Malave J. J., *Br. J. Cancer*, **66**, 198-203 (1992).

17) Cubeddu L. X., *Oncology*, **53 Suppl 1**, 18-25 (1996).

18) Robert H., Resnick M. D., Seymour J. G., *Gastroenterology*, **41**, 119-121 (1961).

19) Yamada Y., Sawada Y., Takayanagi R., Ito K., Nakamura K., Iga T., *Xenobiol. Metab. Dispos.*, **8**, 247-261 (1993).

20) Yamada Y., Sawada Y., Ito K., Nakamura K., Iga T., *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 1251-1259 (1993).