

□原著論文□

# 抗コリン作用を示す医薬品の副作用リスクと PK/PD パラメータとの関連性に関する研究

伊東 岳<sup>1,2</sup> 加藤 芳徳<sup>2,3</sup> 前澤 佳代子<sup>2,4</sup>  
 杉山 奈津子<sup>2,4</sup> 倉本 敬二<sup>2,3</sup> 百瀬 泰行<sup>2,4</sup>

## 抄 録

目的：抗コリン作用を持つ医薬品の副作用リスクと PK/PD パラメータとの関連性を解析した。

方法：抗コリン作用を持つ医薬品に関して、医薬品インタビューフォームから血中濃度（AUC,  $C_{max}$ ）および、各医薬品のムスカリン M3 受容体（M3R）に対する阻害定数（ $K_i$ ）を調査した。血中濃度を  $K_i$  値で除した PK/PD パラメータと、抗コリン作用による全副作用および器官別副作用の頻度との関連性を解析した。

結果：血中濃度情報および副作用情報を収集できた医薬品は 39 製剤であった。そのうち、M3R に対する  $K_i$  値が確認できた医薬品 15 製剤について、PK/PD パラメータと副作用頻度の関連性を検討したところ、AUC/ $K_i$  値と全副作用頻度の間に中等度の相関性が認められた（ $r = 0.512$ ,  $p = 0.061$ ）。また、器官別副作用では、AUC/ $K_i$  値と泌尿器の副作用頻度との間に中等度の相関性が認められた（ $r = 0.591$ ,  $p = 0.026$ ）。

考察：M3R に対する阻害活性を示す PK/PD パラメータを用いることで、抗コリン作用による副作用リスクを評価しうる可能性を見出した。

キーワード：抗コリン作用、副作用リスク、薬物動態学/薬力学、阻害活性

## I. はじめに

抗コリン作用はそれを主目的に開発された医薬品だけでなく、様々な疾患に使用される多くの医薬品が有している。抗コリン作用を持つ医薬品にはベンゾジアゼピン系催眠・鎮静薬や抗ヒスタミン薬なども含まれ、幅広い診療科で処方される機会があるため、医薬品の副作用として遭遇する頻度も高い。抗コリン作用に起因する副作用としては、口渇や便秘、眼の調節障害や排尿障害などが広く知られている<sup>1,2)</sup>。これらの症状の出現は患者の QOL を低下させるだけでなく、副作用忌避による服薬アドヒアランスの低下やそれに伴う原疾患症状の増悪など、様々な影響を及ぼす恐れがある<sup>3)</sup>。特に高齢者では、加齢に伴う生理的な変化によっ

て薬物動態や薬物反応性が一般成人とは異なることや、複数の併存疾患を持つことが多いことから、薬物相互作用の薬物有害事象が問題となりやすい<sup>4)</sup>。厚生労働省が取りまとめた「高齢者の医薬品適正使用の指針」においても、抗コリン作用を持つ医薬品の使用は疾患横断的に使用する医薬品であるため、その使用と併用には留意すべきとしている<sup>4)</sup>。その他にも、Beers criteria<sup>5)</sup> や STOPP/START criteria<sup>6)</sup>、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン<sup>7)</sup> に代表される高齢者に注意が必要な処方のスクリーニングツールにおいても、抗コリン作用を持つ医薬品による副作用は注意が必要とされている。このように抗コリン作用に起因する副作用は薬物治療への影響が大きく、そのリスクを評価した

受付日：2020 年 11 月 13 日 受理日：2020 年 12 月 25 日

<sup>1</sup> 国際医療福祉大学大学院 薬学研究科 医療・生命薬学専攻 博士課程

Doctoral Program in Medical Pharmacy and Life Pharmacy, Graduate School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

takeshi\_ito@iuhw.ac.jp

<sup>2</sup> 国際医療福祉大学 薬学部

Department of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare

<sup>3</sup> 国際医療福祉大学大学院 薬学研究科

Graduate School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

<sup>4</sup> 国際医療福祉大学病院 薬剤部

Department of Pharmacy, International University of Health and Welfare Hospital

上で使用することが求められる。

抗コリン作用によって生じる口渴や便秘、眼の調節障害や排尿障害などの副作用症状は、各器官に分布しているムスカリン受容体の阻害に基づくものである<sup>1,2)</sup>。ムスカリン受容体は  $M_1$ - $M_5$  のサブタイプが知られている。古くから知られているサブタイプは  $M_1$ - $M_3$  であり、 $M_1$  が神経節においてニコチン性コリン神経伝達の調節に、 $M_2$  が主に心臓のコリン作用の調節に、 $M_3$  が全身の平滑筋・腺分泌におけるコリン作用の調節に関与している<sup>2)</sup>。一般的に知られている抗コリン作用による末梢器官の副作用、すなわち口渴、便秘、眼の調節障害および排尿障害などは、ムスカリン  $M_3$  受容体 ( $M3R$ ) を介して発現していると考えられている。実際に  $M3R$  を競合的に阻害する医薬品は、過活動膀胱治療薬や気管支拡張薬としても開発されており、その活性は濃度依存的である<sup>8,9)</sup>。これらの医薬品においても、主作用である  $M3R$  遮断により副次的に生じる副作用が発現している<sup>10,11)</sup>。受容体への薬物の作用と副作用との関連について、いくつかの報告がある。Kapur らは、ドパミン  $D_2$  受容体拮抗薬のドパミン受容体占有率と臨床有効性および副作用出現との関連性について、PET を用いて解析しているが、受容体占有率が 65% を超えると臨床有効性があり、72-78% を超えると錐体外路症状などの副作用が有意に多くなることを報告している<sup>12)</sup>。さらに、同じ薬効分類の医薬品でも、受容体との親和性の強さにより副作用の危険性に差が出ると考察している報告もある<sup>13)</sup>。これらの報告は、受容体に対して競合阻害を引き起こす医薬品の主作用および副作用の発現が、各医薬品の濃度、親和定数または阻害定数と関連している可能性を示しており、 $M3R$  においても同様の関連性が指摘される。しかし、抗コリン作用に起因する副作用症状の発現には、血中濃度や阻害活性など、各種パラメータの関与は明らかになっておらず、抗コリン作用による副作用の発現を、包括して予測・評価できていないのが現状である。

薬物濃度や、阻害定数などを活用し、医薬品の効果を評価する方法として、薬物動態学/薬力学

(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics: PK/PD) 的アプローチがある。臨床において PK/PD の手法が用いられている領域に、抗菌薬による化学療法がある。化学療法における PK/PD では、効果指標パラメータとして、医薬品の最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) と最小発育阻止濃度 (Minimal Inhibitory Concentration: MIC) の比を取った  $C_{max}/MIC$  や、血中濃度曲線下面積 (Area Under the blood concentration time Curve: AUC) と MIC の比を取った  $AUC/MIC$  などが用いられている<sup>14)</sup>。これらの値は、抗菌薬の投与量・投与方法が適切に設定され、殺菌作用を得られているかの判断指標として用いられている<sup>15)</sup>。しかし、副作用として出現する医薬品の作用に対して、MIC のような濃度を設定することは困難である。

一方、薬物の阻害活性には  $IC_{50}$  値および阻害定数  $K_i$  値が用いられている。 $IC_{50}$  値は、「アゴニストの結合を 50% 減少させる競合的アンタゴニストの濃度」であり<sup>16)</sup>、酵素に対する阻害活性の評価パラメータとして、 $C_{max}/IC_{50}$ <sup>17)</sup> または  $AUC/IC_{50}$ <sup>18)</sup> が用いられている。また、トランスポーターの阻害活性の評価パラメータとしても活用されており、アメリカ食品医薬品局における薬物相互作用研究に関するガイドラインでは、 $C_{max}$  と  $IC_{50}$  または  $K_i$  値との比 ( $C_{max}/IC_{50}$  or  $K_i$ ) が 0.1 未満の時、阻害活性があると評価できるとしている<sup>19)</sup>。いずれの場合も、生体内における  $C_{max}$  または AUC と、阻害薬物濃度や阻害定数との比率から、それぞれの薬物の阻害活性を評価することが可能であり、これら指標が受容体の阻害活性にも適応できると考えられる。ただし、医薬品における  $IC_{50}$  値の算出については、その薬物の標的となる酵素や受容体に対しては測定されているものの、副作用発現に関与する標的分子に対する値は、算出されていない。それに対して、 $K_i$  値は受容体や酵素に対する阻害活性を表す化合物固有の値であり、*in vitro* での研究により、その値は求められている<sup>20-26)</sup>。そのため、 $IC_{50}$  と比較して情報収集が可能である  $K_i$  値を活用することで、PK/PD パラメータを算出できると考える。

以上のことから、抗コリン作用による副作用の主体は  $M3R$  であり、医薬品の薬物濃度、および  $M3R$  へ

の阻害活性と、副作用リスクとの間に関連性があると考えた。そこで本研究では、PK パラメータとして  $C_{max}$  または AUC を、PD パラメータとして抗コリン作用による副作用の主体である M3R に対する  $K_i$  値を収集し、 $C_{max}/K_i$  および  $AUC/K_i$  の2つの PK/PD パラメータを算出した。得られたパラメータ値と、各種医薬品の抗コリン作用による副作用発現リスクとの関連性を解析した。

## II. 方法

### 1. 抗コリン作用を示す医薬品の抽出

抗コリン作用を示す医薬品の抽出について、図1に示す。独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) ホームページの「医療用医薬品 情報検索」システムにて、キーワード「抗コリン作用」で添付文書の全文検索を行い、添付文書上に「抗コリン作用」が記載されている医薬品を抽出した。検索結果に対して次に示す2段階の条件にて調査対象医薬品を抽出した。

#### 1) 医薬品の一般名および製剤名に基づく抽出

単一成分に由来する抗コリン作用の影響を検討するため、配合剤は調査から除外した。また、注射薬および外用薬は、投与経路および体内動態が内服薬と異なるため、今回は調査から除外した。後発医薬品のうち、先発医薬品と生物学的同等性が確認されている医薬品は先発医薬品を優先し、後発医薬品は除外した。これらを除外した後の医薬品についてインタビューフォーム (Interview Form: IF) を収集した。PMDA ホームページおよび製造販売会社ホームページより IF を取得できなかった医薬品については、 $K_i$  値および血中濃度などの値が収集できないため、調査対象から除外した。

#### 2) IF の記載内容による抽出

IF の記載内容のうち、体内動態に関する情報が記載されていない医薬品は除外した。併売品や剤形の違いなど、同一成分で体内動態が同等の医薬品が複数ある場合は、先発医薬品のうち1製剤を代表品としてその情報を用いた。なお、同一成分だが、製剤上、体内

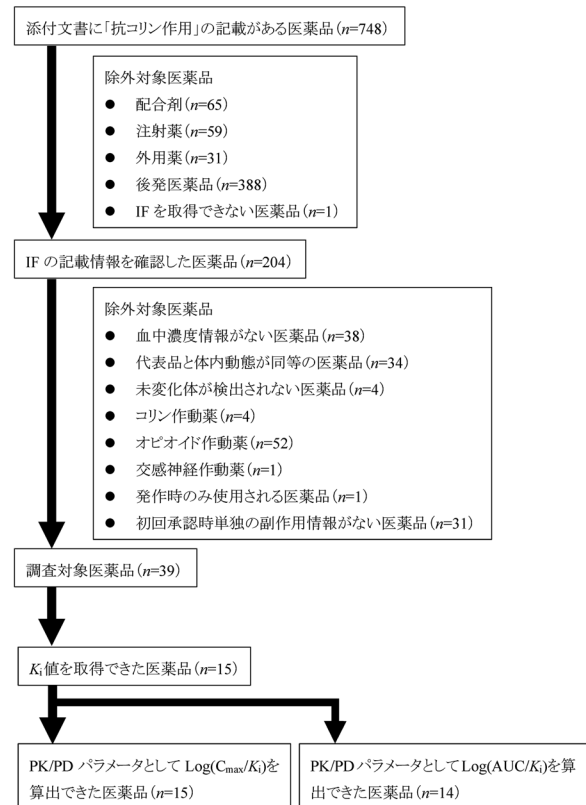


図1 医薬品の絞り込み条件と結果件数

動態が異なる医薬品については、それぞれを1製剤として情報を収集した。また、論文などで収集される  $K_i$  値は、医薬品自体の値であるため、投与後速やかに代謝を受け、未変化体の血中濃度が確認できない医薬品は調査対象から除外した。コリン作動薬は、抗コリン作用とは相反する作用機序であるため、調査対象から除外した。オピオイド受容体作動薬および交感神経作動薬は、抗コリン作用とは異なる機序により便秘や縮瞳などの症状を惹起することが明らかであり<sup>27,28)</sup>、抗コリン作用の影響を正確に評価できないため調査対象から除外した。発作時のみ使用される医薬品は、患者の状態を安定化させるために副作用発現を容認して投与されることが考えられるため、調査対象から除外した。初回承認時単独の副作用情報がない医薬品および海外における臨床試験のみが記載された医薬品を除外し、副作用情報および血中濃度情報を取得できたものを調査対象医薬品とした。

## 2. M3R に対する $K_i$ 値および血中濃度情報の調査、PK/PD パラメータの計算

1. で抽出した医薬品について、M3R に対する  $K_i$  値を、IF より収集して PD パラメータとして用いた。ただし、IF 上に  $K_i$  値の具体的な数値が記載されていないものについては、「薬効薬理に関する項目」の参考文献より調査した。また、IF に M3R に対する  $K_i$  値の情報がない医薬品は、検索式「成分名 AND (“m3 receptor” OR “ki value”）」にて PubMed の文献検索を行い、 $K_i$  値を収集した。

また、PK パラメータとして用いる医薬品の  $C_{max}$  および AUC については、IF より、臨床試験時における常用量を単回投与した時のデータを収集した。ただし、常用量の範囲内で複数の用量にて試験を行っている場合は、最小量を投与した際の血中濃度とした。また、初期投与量および維持投与量が設定されている医薬品については、維持投与量の最小量を投与した際の血中濃度とした。これら収集した情報から、 $C_{max}$  または AUC と  $K_i$  値との比率 ( $C_{max}/K_i$  または  $AUC/K_i$ ) を PK/PD パラメータとして算出した。

## 3. 副作用頻度の調査

2. で  $K_i$  値に関する情報が収集できた医薬品について、IF より、承認時までの臨床試験における下記副作用の発現症例数を収集した。収集した副作用は、抗コリン作用による末梢の副作用として想定される症状を選択した。これら副作用発現症例の合計値を解析対象症例数で除した値を、全副作用頻度として計算した。同様に、器官ごとの副作用頻度についても、器官別副作用頻度として算出した。なお、海外における臨床試験のみが記載された医薬品は対象外とし、また、初回承認時までの臨床試験結果が試験ごとに記載されているものは、その合計値を承認時までの合計として扱った。

### 調査対象とした副作用

- ・眼：眼圧亢進，調節障害，散瞳，緑内障，霧視，眼乾燥
- ・口腔：口渇，口内乾燥

・泌尿器：排尿機能障害（排尿障害，排尿困難，尿閉，残尿量増加）

・腸管：便秘

## 4. PK/PD パラメータと副作用頻度との関連性の検討

2. で算出した PK/PD パラメータと、3. で算出した副作用頻度および器官別副作用頻度の関連性について検討した。なお、PK/PD パラメータとして得られた  $C_{max}/K_i$  または  $AUC/K_i$  の値は、医薬品間で大きく異なったため、解析時は各値の常用対数値を用いた。

## 5. 統計解析

統計解析ソフトは SPSS バージョン 25 (IBM 社，日本)を用いた。正規性の確認については、Kolmogorov-Smirnov 検定または Shapiro-Wilk 検定を行った。また、相関性の解析については、Pearson の積率相関係数または Spearman の順位相関係数を用いた。なお、有意水準は 5% とした。

## 6. 倫理上の配慮

本研究は論文や医薬品情報など公開済みの情報のみを扱っており、倫理上の配慮は特に必要ないと判断し、倫理委員会への申請は行わなかった。

## Ⅲ. 結果

### 1. 抗コリン作用を持つ医薬品の抽出

抗コリン作用を持つ医薬品の抽出について、図 1 に示す。添付文書内に「抗コリン作用」の記載がある医薬品の検索結果は 748 件だった。これらの医薬品に対して一般名および製剤名に基づく絞り込みを行ったところ、205 製剤が IF 記載事項調査の対象となった。このうち IF を取得できなかった医薬品が 1 製剤あり、204 製剤について IF の調査を行うこととした。

IF の調査を行ったところ、血中濃度情報がない医薬品が 38 製剤、代表品と体内動態が同等の医薬品が 34 製剤、未変化体が検出されない医薬品が 4 製剤、コリン作動薬が 4 製剤、オピオイド作動薬が 52 製剤、交感神経作動薬が 1 製剤、発作時のみ使用される医薬



表1 文献から M3R に対する  $K_i$  値を取得できた医薬品の PK/PD パラメータ

一般名	薬効分類	$K_i$ 値 (nmol/L)	$C_{max}$ (nmol/L)	$C_{max}/K_i$	$\text{Log}(C_{max}/K_i)$	AUC (nmol/L · hr)	$AUC/K_i$	$\text{Log}(AUC/K_i)$
ピレンゼピン	胃炎・消化性潰瘍治療剤	138 <sup>26)</sup>	92.5	0.67	-0.174	1,430 (0-∞)	10.3	1.01
イミダフェナシン	過活動膀胱治療薬	1.42 <sup>29)</sup>	1.91	1.35	0.129	9.11 (0-∞)	6.42	0.807
ソリフェナシン	過活動膀胱治療薬	12 <sup>8)</sup>	18.0	1.50	0.177	868 (0-∞)	72.3	1.86
トルテロジン	過活動膀胱治療薬	4.4 <sup>30)</sup>	3.56	0.810	-0.0915	48.9 (0-∞)	11.1	1.05
ジソピラミド (速放性製剤)	抗不整脈薬	1,950 <sup>31)</sup>	4,360	2.24	0.349	47,700 (0-∞)	24.5	1.39
ジソピラミド (徐放性製剤)	抗不整脈薬	1,950 <sup>31)</sup>	4,830	2.48	0.394	74,200 (0-∞)	38.1	1.58
ピルメノール	抗不整脈薬	66,800 <sup>31)</sup>	2,540	0.038	-1.42	21,700 (0-∞)	0.325	-0.488
ロフェブラミン	三環系抗うつ薬	285 <sup>32)</sup>	54.7	0.192	-0.717	データなし	—	—
オキシブチニン	神経因性膀胱治療薬	3.4 <sup>8)</sup>	14.6	4.30	0.633	23.0*	6.76	0.83
プロピペリン	神経因性膀胱治療薬	350 <sup>8)</sup>	143	0.408	-0.39	1,520 (0-48 hr)	4.35	0.639
アセナピン	非定型抗精神病薬	21,400 <sup>33)</sup>	11.6	0.000541	-3.27	92.4 (0-∞)	0.00432	-2.36
アリピプラゾール	非定型抗精神病薬	7,760 <sup>33)</sup>	69.0	0.0089	-2.05	4,510 (0-∞)	0.582	-0.235
オランザピン	非定型抗精神病薬	25 <sup>34)</sup>	33.6	1.34	0.128	893 (0-96 hr)	35.7	1.55
クロザピン	非定型抗精神病薬	24.5 <sup>33)</sup>	190	7.74	0.889	2,330 (0-24 hr)	95.0	1.98
チキジウム	副交感神経抑制・遮断薬	2.8 <sup>35)</sup>	26.9	9.62	0.983	87.7 (0-∞)	31.3	1.50

\* オキシブチニンの AUC は、文献中に最終時間の記載がないため不明。なお、文献では投与 8 時間で血中から消失しており、無限時間を外挿しても AUC は変化しないと考えられる<sup>36,37)</sup>。

品が 1 製剤、初回承認時単独の副作用情報がない医薬品が 31 製剤であり、調査対象医薬品は 39 製剤となった (図 1)。

## 2. M3R に対する $K_i$ 値および血中濃度情報の調査、PK/PD パラメータの計算

39 医薬品中、文献等から M3R に対する  $K_i$  値を取得できた医薬品は 15 剤であった。それらの  $K_i$  値は 1.42-66,800 nmol/L と幅広い値をとっていた。 $K_i$  値を収集できた医薬品 15 剤のうち、 $C_{max}$  のデータはすべての医薬品で取得でき、 $\text{Log}(C_{max}/K_i)$  値はマイナス 3.27-0.983 であった。AUC のデータは 15 剤中、ロフェブラミンを除く 14 剤について取得でき、 $\text{Log}(AUC/K_i)$  値はマイナス 2.36-1.98 の範囲となった (表 1)。ロフェブラミンは IF に AUC のデータが掲載されておらず、IF の引用文献からもデータを取得できなかった。

以上より、副作用頻度との関連は、 $\text{Log}(C_{max}/K_i)$  は  $K_i$  値を取得できた 15 剤すべてについて、 $\text{Log}(AUC/K_i)$  は、ロフェブラミンを除外した 14 剤について検討することとした。

## 3. 副作用頻度の調査

いずれかの PK/PD パラメータが取得できた医薬品

15 剤において、最も高頻度に確認された副作用は口腔症状であり、調査対象医薬品のすべての医薬品で副作用報告があり、最も頻度の高い医薬品では 30% を超えていた。次いで頻度の高い副作用は腸管症状、泌尿器症状であり、これらは臨床試験で副作用の発現がない医薬品もあった。眼症状は最も副作用頻度が低く、15 剤中 7 剤では臨床試験で 1 件の副作用報告もされていなかった (表 2)。

## 4. PK/PD パラメータと副作用頻度との関連性検討

PK/PD パラメータと副作用頻度との関連性について、図 2～4 に示す。なお、得られた  $C_{max}/K_i$  または  $AUC/K_i$  の値は、医薬品間で大きく異なったため、各値の常用対数値 [ $\text{Log}(C_{max}/K_i)$  または  $\text{Log}(AUC/K_i)$ ] を用いて解析を行っている。

PK/PD パラメータと全副作用頻度との関連性について解析した結果、 $\text{Log}(AUC/K_i)$  と全副作用頻度との間で中等度の相関性が認められ、 $AUC/K_i$  の上昇に伴い、副作用リスクが高まる傾向が認められた (図 2b;  $r = 0.512$ ,  $p = 0.061$ )。  $\text{Log}(C_{max}/K_i)$  と全副作用頻度との間では、相関性は認められなかった (図 2a;  $r = 0.304$ ,  $p = 0.271$ )。

PK/PD パラメータと器官別副作用頻度との関連性

表2 文献から M3R に対する  $K_i$  値を取得できた医薬品の副作用頻度

一般名	薬効分類	解析対象 症例数 (例)	副作用報告件数 (%)				
			眼	口腔	泌尿器	腸管	合計
ピレンゼピン	胃炎・消化性潰瘍治療剤	1,900	0 (0)	81 (4.26)	4 (0.211)	26 (1.37)	111 (5.84)
イミダフェナシン	過活動膀胱治療薬	1,172	25 (2.13)	368 (31.4)	23 (1.96)	98 (8.36)	514 (43.9)
ソリフェナシン	過活動膀胱治療薬	1,267	54 (4.26)	359 (28.3)	36 (2.84)	182 (14.4)	631 (49.8)
トルテロジン	過活動膀胱治療薬	2,007	40 (1.99)	427 (21.3)	25 (1.25)	94 (4.68)	586 (29.2)
ジソピラミド (速放性製剤)	抗不整脈薬	650	0 (0)	42 (6.46)	14 (2.15)	0 (0)	56 (8.61)
ジソピラミド (徐放性製剤)	抗不整脈薬	700	0 (0)	26 (3.71)	49 (7.00)	7 (1.00)	82 (11.7)
ピルメノール	抗不整脈薬	819	0 (0)	6 (0.733)	6 (0.733)	10 (1.22)	22 (2.69)
ロフェプラミン	三環系抗うつ薬	683	14 (2.05)	108 (15.8)	11 (1.61)	68 (9.96)	201 (29.4)
オキシブチニン	神経因性膀胱治療薬	1,098	1 (0.0911)	216 (19.7)	28 (2.55)	17 (1.55)	262 (23.9)
プロピベリン	神経因性膀胱治療薬	471	1 (0.212)	35 (7.43)	25 (5.31)	6 (1.27)	67 (14.2)
アセナピン	非定型抗精神病薬	557	3 (0.539)	7 (1.26)	0 (0)	19 (3.41)	29 (5.21)
アリピプラゾール	非定型抗精神病薬	743	0 (0)	30 (4.04)	8 (1.077)	35 (4.71)	73 (9.83)
オランザピン	非定型抗精神病薬	580	0 (0)	42 (7.24)	13 (2.24)	43 (7.41)	98 (16.9)
クロザピン	非定型抗精神病薬	77	3 (3.90)	4 (5.19)	6 (7.79)	26 (33.8)	39 (50.6)
チキジウム	副交感神経抑制・遮断薬	1,533	0 (0)	37 (2.41)	2 (0.130)	24 (1.57)	63 (4.11)

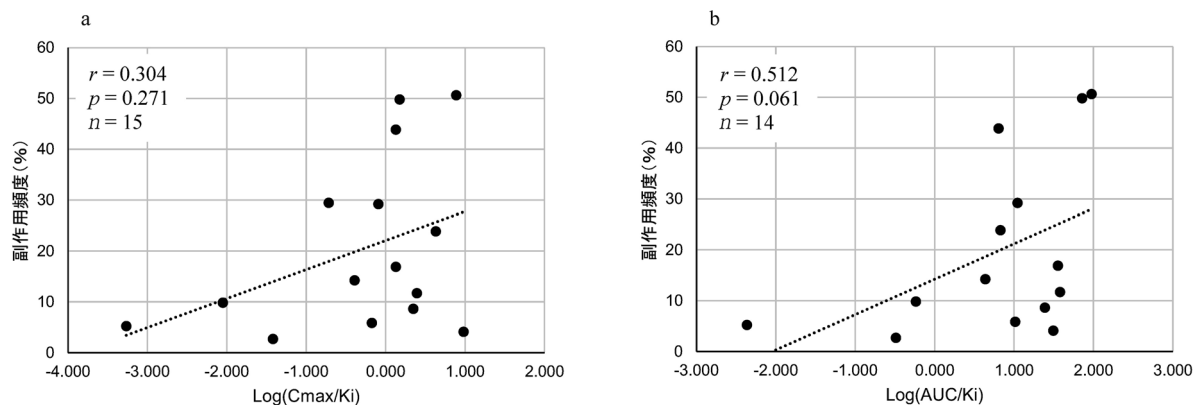


図2 PK/PD パラメータと全副作用頻度の関連  
a:  $\text{Log}(C_{\max}/K_i)$  と全副作用頻度、b:  $\text{Log}(AUC/K_i)$  と全副作用頻度

について解析した結果、 $\text{Log}(AUC/K_i)$  と泌尿器における副作用頻度との間に中等度の相関性が認められ、 $AUC/K_i$  の上昇に伴い、副作用リスクが有意に高まること示された (図 3c;  $r = 0.591$ ,  $p = 0.026$ )。また、この傾向は、 $\text{Log}(C_{\max}/K_i)$  と泌尿器における副作用頻度との間においても同様の傾向が認められた (図 4c;  $r = 0.493$ ,  $p = 0.062$ )。なお、他の器官における副作用頻度と PK/PD パラメータとの間には相関性は認められなかった (図 3, 4)。

#### IV. 考察

抗コリン作用は、主作用としてのみでなく、副作用としても多くの医薬品で発現することが知られている。そのため、抗コリン作用により発現する様々な副

作用を包括的に予測解析することが切望されているが、現在までに副作用リスクに関連する指標は示されていない。本研究では、酵素やトランスポーターの阻害活性を示す PK/PD パラメータである  $C_{\max}/K_i$  および  $AUC/K_i$  に着目し、末梢での抗コリン作用による副作用の主体である M3R に対する  $K_i$  値を収集し、各種医薬品の抗コリン作用による副作用発現リスクとの関連性を解析した。

まず、抗コリン作用を示す医薬品の抽出では、添付文書内に「抗コリン作用」の記載がある医薬品検索件数 748 件のうち、調査対象医薬品 39 製剤を選別した。今回は最も多く使用される内服薬に焦点をあて、肝初回通過効果の影響など、薬物動態学的に異なる注射剤については除外した。また、外用薬については、局所

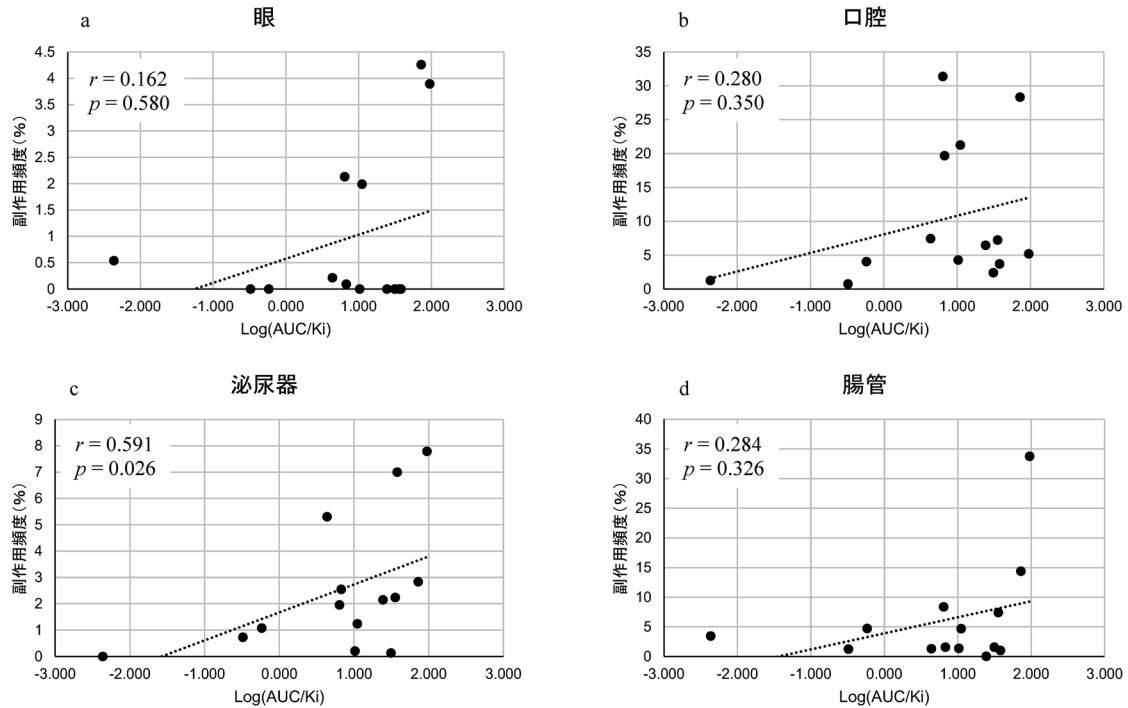


図3 Log(AUC/K<sub>i</sub>)と器官別副作用頻度の関連 (n = 14)

a: 眼, b: 口腔, c: 泌尿器, d: 腸管

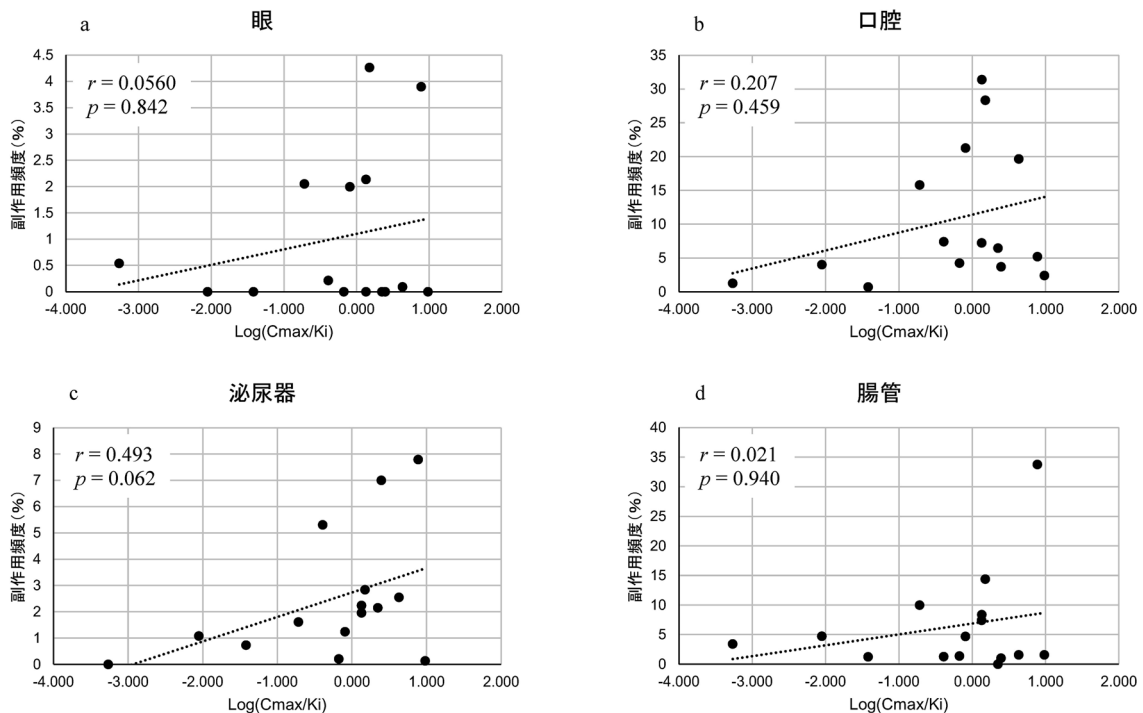


図4 Log(C<sub>max</sub>/K<sub>i</sub>)と器官別副作用頻度の関連 (n = 15)

a: 眼, b: 口腔, c: 泌尿器, d: 腸管

作用に用いられるものが多く、また全身作用を期待する外用薬についても、注射薬と同様、薬物動態学的に異なる医薬品として除外した。これらについては、今後、各製剤で解析を行う必要があると考えられる。こ

の調査対象医薬品 39 製剤のうち、K<sub>i</sub> 値が算出されている医薬品は 15 製剤であり、想定よりも少ない結果となった。「I. はじめに」でも述べた通り、副作用として抗コリン作用を示す医薬品は多種多様であり、

主作用として別の作用機序を有しているものがほとんどである。主作用として抗コリン作用を示す医薬品については、M3R に対する  $K_i$  値が算出されているものの、そのほかの医薬品については論文から収集している。そのため、M3R に対する  $K_i$  値の報告数が少なかつたものと考えられる。選択された医薬品は、抗コリン作用を主作用とする医薬品である胃炎・消化性潰瘍治療薬、過活動膀胱治療薬、神経因性膀胱治療薬および副交感神経抑制・遮断薬のほか、主作用が抗コリン作用と異なる、抗不整脈薬、三環系抗うつ薬および非定型抗精神病薬があり、多岐にわたっていた。

次に、PK/PD パラメータと全副作用頻度との関連性を解析した結果、 $AUC/K_i$  の常用対数値と全副作用頻度との間で中等度の相関性が認められ、 $AUC/K_i$  に応じて、副作用頻度が高まる傾向があることが示された。「Ⅰ. はじめに」でも述べた通り、 $AUC/K_i$  は酵素やトランスポーターの阻害活性を示す値として用いられている。今回、ムスカリン受容体の阻害活性として用いているが、本値を用いることで抗コリン作用の副作用頻度を、ある程度予測できる可能性が示された。このような抗コリン作用の副作用頻度を予測しうるパラメータとしては、初めての知見となる。なお、同様のパラメータである  $C_{max}/K_i$  では、全副作用頻度との間に関連性は認められなかった。 $C_{max}$  は生体内で薬物が到達しうる最大血中濃度である。 $C_{max}/IC_{50}$  および  $C_{max}/K_i$  は、「血中での最大薬物濃度」が「阻害活性を示す濃度および阻害定数」を超えるか否かを評価しており、阻害活性の指標として用いられている。ただし、薬物は生体内に吸収されたのち、代謝、排泄により血中濃度が低下していくため、これらのパラメータは  $C_{max}$  となった時点のみの評価となる。一方、 $AUC$  は、血中薬物濃度の減衰曲線と時間軸から得られる面積値である。そのため、 $AUC/IC_{50}$  または  $AUC/K_i$  は、阻害活性を示す濃度および阻害定数を超えている  $AUC$  の面積値を示すこととなる。抗菌薬の場合、その効果の指標となる PK/PD パラメータに、 $C_{max}/MIC$ 、 $AUC/MIC$  および  $MIC$  以上の濃度が持続する時間 (time above  $MIC$ ; %T> $MIC$ ) がある。%T> $MIC$  と関連する

抗菌薬は時間依存型抗菌薬とされ、セフェム系、ペニシリン系などが該当する。一方、 $C_{max}/MIC$  または  $AUC/MIC$  と相関性がある抗菌薬は濃度依存型抗菌薬と呼ばれている。アミノグリコシド系抗菌薬や、フルオロキノロン系抗菌薬のほか、バンコマイシンが該当するが、いずれのパラメータが関連するのかについては、その医薬品によって異なる。今回の解析では  $AUC/K_i$  において、良好な結果が得られた。この結果と抗菌薬の分類とを勘案すると、抗コリン作用による副作用リスクは、濃度依存的に高まる可能性が考えられる。

さらに、PK/PD パラメータと器官別副作用頻度との関連性を解析した結果、 $AUC/K_i$  の常用対数値と泌尿器における副作用頻度の間に中等度の相関が認められ、 $AUC/K_i$  の上昇に応じて、泌尿器における副作用頻度が有意に高まる可能性が示された。膀胱平滑筋には M3R とムスカリン  $M_2$  受容体 ( $M_2R$ ) が発現しているが、その作用機序は異なったものである。 $M_2R$  を介した作用は、 $M_2R$  刺激作用により生じる「ノルアドレナリンによる膀胱の弛緩反応を抑制する」反応を阻害するという間接的な反応である<sup>38)</sup>。これに対し M3R を介した反応は、受容体を阻害することにより膀胱の収縮を直接抑制しており、M3R を介した作用が優位である。今回の解析では M3R に対する  $K_i$  値を用いていることから、医薬品の抗コリン作用の影響を、正確に評価できたものと考ええる。なお、膀胱平滑筋では  $M_2R$  に対して M3R が優位に働いていることは、成書でも述べられている<sup>2)</sup>。一方、眼、口腔、腸管などの器官では、その副作用頻度と PK/PD パラメータとの間に相関性は認められなかった。その要因として、各器官に発現している受容体の種類や割合が考えられる。例えば口腔症状では、唾液腺における抗コリン作用は M3R を介したものであることが知られているが<sup>39)</sup>、同時に発現している  $M_2R$  の詳細な寄与についてはわかっておらず、今回検討した医薬品においても  $M_2R$  を介した作用が影響していた可能性が考えられる。また腸管症状においては、M3R のほか、セロトニン 5-HT 受容体が消化管運動の制御に重要な役割



を果たしている<sup>40)</sup>。今回、調査対象とした医薬品には、アリピプラゾールやオランザピンなど、ドパミン受容体やセロトニン受容体などに作用する抗精神病薬が含まれている。そのため、5-HT 受容体を介した作用が抗コリン作用と同時に出現し、副作用頻度のバラツキにつながったことが考えられる。ただし、これら器官内に発現している他の受容体の影響を排除することはきわめて困難である。特に臨床では様々な要因が複雑に影響しあうため、抗コリン作用以外の要因を完全に切り離すことはきわめて難しい。今回、M3R の  $K_i$  値を用いた PK/PD パラメータを用いることで、抗コリン作用によって眼・口腔・泌尿器・腸管に起こりうる全副作用発現を予測できる可能性を示した。個々の器官では他の受容体などの影響を受けるものの、今回の解析で見出した  $AUC/K_i$  は、臨床での抗コリン作用による全副作用の評価・予測に有用であると考ええる。なお、眼症状に関しては副作用頻度そのものが低く、臨床試験においては1件の報告もない医薬品が15剤中7剤であった。そのため、解析自体が困難であったと考える。

本研究の限界として、収集された  $K_i$  値が少なかったことが考えられる。 $K_i$  は種々の研究手法によって解析されているものの、今回の調査のような副作用として発現する医薬品については  $K_i$  値が算出される例数が少なかった。今後、抗コリン作用を示す医薬品について、 $K_i$  値を算出することで、副作用頻度との関連性はより正確に解析できるものと考ええる。また近年では、医薬品の化学構造から、その医薬品の活性を評価できる定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship: QSAR) という手法が報告されている<sup>41)</sup>。本手法は化合物の構造と生物学的 (薬学的あるいは毒性学的) な活性を統計学的な関係であらわし、化学構造から生物活性を予測するものである<sup>42)</sup>。これを用いることで、既存の M3R の  $K_i$  値および医薬品の化学構造から、 $K_i$  値を予測することが可能と考えられる。今後、これらの手法により予測される  $K_i$  値と、副作用頻度との関連性を調査する必要があると考える。

次に、IF を調査したところ、副作用情報や血中濃度情報が十分でない医薬品が複数確認された。これらの医薬品について、今回の調査対象医薬品と同様の副作用情報・血中濃度情報および  $K_i$  値が収集できれば、副作用頻度との関連性はより正確に解析できると考える。

今回の解析では、各医薬品の IF から取得できる血中濃度のデータは総濃度のものであり、遊離体 AUC に関する情報は取得できなかった。そのため、本研究では総 AUC を用い、AUC と同条件にするために  $C_{max}$  も総濃度を用いた。AUC については、文献によって無限時間を外挿して計算したものや最終観察時間までのものなど様々であり、統一された情報にはならなかったことも本研究の限界である。第1相臨床試験では、最終観察時間までの AUC から無限外挿した AUC を求める手法も用いられており<sup>37)</sup>、このような手法を用いて PK パラメータを統一された情報にすることで、副作用頻度との関連性をより正確に解析できると考える。

## V. 結論

今回、酵素やトランスポーターの阻害活性を示す PK/PD パラメータを用いることで、抗コリン作用による副作用リスクを評価しうる可能性を見出した。抗コリン作用は多くの医薬品が持つ作用であるため、その影響を受ける患者の数も多くなると推測される。抗コリン作用による副作用リスクを評価してその発現を回避することができれば、多くの患者に対してより安全な薬物治療を提供することが可能になり、医療の質の向上につながると考える。

## 利益相反

本研究において報告すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) 田中千賀子, 加藤隆一 (編). 抗コリン作用薬. NEW 薬理学. 改訂第6版. 東京: 南江堂, 2011: 245-254
- 2) 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀ら (監訳). ムスカリン受容体作動薬および拮抗薬. グッドマン・ギルマン薬

- 理書—薬物治療の基礎と臨床—上. 第12版. 東京: 廣川書店, 2013: 268-292
- 3) 坪井謙之介, 寺町ひとみ, 葛谷有美ら. 服薬アドヒアランスに影響を及ぼす患者の意識調査. 医療薬学 2012; 38(8): 522-533
  - 4) 厚生労働省. 2018. 高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編). [https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei\\_web.pdf](https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf) 2020.11.11
  - 5) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Journal of the American Geriatrics Society 2012; 60(4): 616-631
  - 6) O'Mahony D, O'Sullivan D, Stephen B, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age and Ageing 2015; 44(2): 213-218
  - 7) 日本老年医学会. 高齢者の処方適正化スクリーニングツール. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 東京: 日本老年医学会, 2015: 21-38
  - 8) Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H, et al. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2007; 30(1): 54-58
  - 9) Amadeu G, Montserrat M, Israel R, et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2009; 331(2): 740-751
  - 10) 内藤良. 新薬創製への道 過活動膀胱治療剤ソリフェナシン (ベシケア) の創製. Pharm Tech JPN 2012; 28(11): 2261-2265
  - 11) 新海正晴. 新薬の最近の話題 アクリジニウム. 分子呼吸器病 2016; 20(1): 77-80
  - 12) Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2000; 157(4): 514-520
  - 13) 小川幸雄, 椎崇, 安村貴子ら. 転倒・転落事故に影響を与えると思われる副作用を有する医薬品に関する研究. 医療薬学 2007; 33(12): 1020-1026
  - 14) 中馬真幸, 鈴木慎一郎. 【目指せ! ICUにおける薬物治療の標準化】重症患者における抗菌薬投与量の適正化を目指して. 薬事 2016; 58(11): 2497-2502
  - 15) 森田邦彦. Therapeutic Drug Monitoring(TDM)に基づく抗菌薬の適正使用. 薬学雑誌 2011; 131(10): 1407-1413
  - 16) 田中千賀子, 加藤隆一 (編). 薬の作用様式と作用機序. NEW 薬理学. 改訂第6版. 東京: 南江堂, 2011: 4-16
  - 17) Pierre L, Clifford D, Ophelia QPY. Comparative *in vitro* cellular data alone are insufficient to predict clinical responses and guide the choice of BCR-ABL inhibitor for treating imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. Journal of Clinical Oncology 2010; 28(11): e169-e171. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.26.4945?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.26.4945?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed) 2020.11.11
  - 18) 竹内裕紀, 市田公美, 虎石竜典. アザチオプリンとアロプリノールの併用は禁忌とすべきではないか 古くて新しい課題 新規尿酸合成阻害薬の比較および自験例から考える. 痛風と核酸代謝 2017; 41(2): 191-198
  - 19) U.S. FOOD & DRUG. 2020. *In Vitro* Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions> 2020.11.11
  - 20) Yamashita Y, Tanaka K, Asano T, et al. Synthesis and biological comparison of enantiomers of mepenzolate bromide, a muscarinic receptor antagonist with bronchodilatory and anti-inflammatory activities. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2014; 22(13): 3488-3497
  - 21) Lee MJ, Moon JH, Lee HK, et al. Pharmacological characterization of DA-8010, a novel muscarinic receptor antagonist selective for urinary bladder over salivary gland. European Journal of Pharmacology 2019; 843: 240-250
  - 22) Amadeu G, Israel R, Carla C, et al. The *in vitro* and *in vivo* profile of aclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2014; 28(2): 114-121
  - 23) Blankestijn WM, Siero HL, Rodrigues de Miranda JF, et al. Characterization of muscarinic receptors in rat kidney. European Journal of Pharmacology 1993; 244(1): 21-27
  - 24) Watson N, Daniels DV, Ford AP, et al. Comparative pharmacology of recombinant human M3 and M5 muscarinic receptors expressed in CHO-K1 cells. British Journal of Pharmacology and Chemotherapy 1999; 127(2): 590-596
  - 25) Wess J, Lambrecht G, Mutschler E, et al. Selectivity profile of the novel muscarinic antagonist UH-AH 37 determined by the use of cloned receptors and isolated tissue preparations. British Journal of Pharmacology and Chemotherapy 1991; 102(1): 246-250
  - 26) Hegde SS, Choppin A, Bonhaus D, et al. Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats *in vitro* and *in vivo*. British Journal of Pharmacology and Chemotherapy 1997; 120(8): 1409-1418
  - 27) 田中千賀子, 加藤隆一 (編). 麻薬性鎮痛薬. NEW 薬理学. 改訂第6版. 東京: 南江堂, 2011: 362-371
  - 28) 田中千賀子, 加藤隆一 (編). アドレナリン作用薬. NEW 薬理学. 改訂第6版. 東京: 南江堂, 2011: 255-264
  - 29) Kobayashi F, Yageta Y, Segawa M, et al. Effects of imidafenacin (KRP-197/ONO-8025), a new anti-cholinergic agent, on muscarinic acetylcholine receptors. High affinities for M3 and M1 receptor subtypes and selectivity for urinary bladder over salivary gland. Arzneimittelforschung 2007; 57(2): 92-100
  - 30) Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al. Tolterodine — a new bladder-selective antimuscarinic agent. European Journal of Pharmacology 1997; 327(2-3): 195-207
  - 31) Endou M, Hattori Y, Gando S, et al. Selectivity of class I antiarrhythmic agents, disopyramide, pirlmenol, and pentisomide for peripheral muscarinic M2 and M3 receptors. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1992; 19(5): 674-681
  - 32) Batra S, Björklund A. Binding affinities of four tricyclic antidepressive drugs to muscarinic cholinergic receptors in human parotid gland. Psychopharmacology 1986; 90(1): 1-4
  - 33) Meiji Seika ファルマ株式会社. シクレスト® 舌下錠 インタビューフォーム. “VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 1) 各種受容体に対する作用 (社内資料: 薬効薬理試験 (2016年3月28日承認, CTD2.6.2.2)). 2020年7月改訂 (第6版)
  - 34) Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. Neuropsychopharmacology 1996; 14(2): 87-96
  - 35) Moriya H, Takagi Y, Nakanishi T, et al. Affinity profiles of various muscarinic antagonists for cloned human muscarinic acetylcholine receptor (mAChR) subtypes and mAChRs in rat heart and submandibular gland. Life Science 1999; 64(25): 2409-2418

- 2351-2358
- 36) 岸本孝, 滝本至得, 森田博人ら. 塩酸オキシブチニン (Oxybutynin Hydrochloride KL 007) の第1相試験(第1報) 単回投与試験. 基礎と臨床 1986; 20(2): 1343-1351
  - 37) 猪川和朗, 田中潤. PK解析の基礎—Phase Iを中心に—. 計量生物学 2015; 36(Special Issue): S3-S18
  - 38) 吉田正貴, 永田卓士, 榎永浩一ら. 【排尿障害の新しい概念とその薬物治療】過活動膀胱の病態と薬物治療. 臨床薬理 2009; 40(5): 201-206
  - 39) 川口充, 山岸久子. 歯科薬理学研究の現況 唾液腺細胞の薬物受容機構. 日本薬理学雑誌 1995; 105(5): 295-303
  - 40) 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀ら(監訳). 消化管運動および分泌障害治療薬, 制吐薬, 胆嚢および膵臓疾患に使用される薬物. グッドマン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—下. 第12版. 東京: 廣川書店, 2013: 1699-1732
  - 41) Yuyama M, Ito T, Arai Y, et al. Risk prediction method for anticholinergic action using auto-quantitative structure-activity relationship and docking study with molecular operating environment. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2020; 68(8): 773-778
  - 42) 栗原正明. コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測. 薬学雑誌 2013; 133(1): 13-16

## Study on the relationship between the risk of side effects of drugs with anticholinergic activity and PK/PD parameters

Takeshi ITO, Yoshinori KATO, Kayoko MAEZAWA,  
Natsuko SUGIYAMA, Keiji KURAMOTO and Yasuyuki MOMOSE

### Abstract

**Objectives:** This study aims to survey the relationship between the risk of side effects of medicines with anticholinergic activity and PK/PD parameters.

**Methods:** The medicines showing anticholinergic activity were selected, based on the interview form. The information (AUC,  $C_{max}$ ) about blood concentration, the frequency of side effects concerning with the inhibition effect on muscarinic M3 receptor (M3R), and the inhibition constant ( $K_i$ ) against M3R were collected from interview form or previous reports. The value  $AUC/K_i$  and  $C_{max}/K_i$  was calculated as PK/PD parameters and the relationship between the PK/PD parameter and the frequency of side effects concerning with the inhibition effect on M3R was investigated.

**Results:** Thirty nine medicines were able to collect the information about blood concentration and the frequency of side effect of the medicines showing anticholinergic activity. Of these medicines,  $K_i$  value against M3R was collected from 15 medicines, as the subject of investigation. As a result, a moderate correlation was observed between the  $AUC/K_i$  value and the frequency of side effects caused by the inhibition effect on M3R ( $r=0.512$ ,  $p=0.061$ ). Moreover, a moderate correlation was found between the  $AUC/K_i$  value and the frequency of side effects in the urinary system ( $r=0.591$ ,  $p=0.026$ ).

**Conclusions:** It is suggested that the side effect caused by anticholinergic activity was correlated with the  $AUC/K_i$  value, which is defined as concentration-depending factor. In addition, it is suggested that PK/PD parameter, calculated by using the inhibitory activity against M3R, could be used to evaluate the risk of side effects due to anticholinergic effects.

**Keywords :** anticholinergic effect, risk of side effect, pharmacokinetics/pharmacodynamics, inhibitory activity