

論文審査の結果の要旨

類似の臨床適応を有する薬物の用法・用量を薬理標的部位の力価と薬物動態特性から評価する試み

Attempts of Evaluating Therapeutic Doses of Drugs Having Similar Clinical Indications Based on Their Target Molecule Affinity and Pharmacokinetic Characteristics

論文提出者 中澤 一治 (Nakazawa, Kazuharu)

類似の臨床適応を有する医薬品の中からどの医薬品を選択し、用法・用量を最適化するか、適切な薬物治療を行う上では非常に重要である。特に近年注目されているフォーミュラリは、類似薬効薬品群の中から有効で経済効率の高い医薬品を選定し、標準治療の推進、院内医薬品管理の効率化、医療事故の防止や経済的な薬物治療の向上の面から期待されている。医薬品の標的分子が明確である場合、受容体親和性や酵素活性阻害定数などが薬理効果力価の定量的指標として用いられる。また、薬効評価試験の結果に基づき、設定された承認用量はこれらと相関すると仮定し、投与量を代替指標として対費用効果比較を行うことが多い。しかし、薬物によっては固有の副作用や製剤的特性のために、本来の薬理作用力価と投与量あるいは薬物濃度の関係が、他の同効薬から逸脱する薬物があるか否かは十分に評価されていない。そこで、本研究では薬剤師が実際にアクセスできる添付文書やインタビューフォームなどの情報を活用して、類似薬効薬品群の

臨床用量、薬物動態、効果発現という一連の関連性を、薬理作用力価を活用することによって、薬効比較評価が可能であるかどうかを検討した。

ベンゾジアゼピン (BZD) 受容体作動型睡眠導入薬について、ヒト死後脳細胞を試料とした ^3H -flunitrazepam を結合リガンドとして求めた結合阻害定数 (hIC50) 値を調査し、ニトラゼパム等価換算量との関係をみたところ、有意な相関を認めた。また、hIC50 と総濃度を元にした血中最高濃度 (Cmax) には有意な相関が見られたが、遊離形濃度を元にした Cmax の方がより hIC50 との相関性が高いことが示された。これらの結果から、BZD 受容体作動型睡眠導入薬は、標的分子への親和性に加えて、遊離形 Cmax が薬理効果を発現する上で重要であり、臨床投与量とも整合性のあることを示した。

次に非定型抗精神病薬の投与量にはクロルプロマジン等価換算量を用い、薬理作用力価 (ドパミン受容体、セロトニン受容体、アドレナリン α 受容体、ムスカリン受容体、ヒスタミン受容体に対する結合阻害定数) と薬物曝露パラメータの関係の検証を行った。ドパミン受容体サブタイプである D2L, D2S, D3 受容体に対する阻害定数と定常状態平均血中遊離形薬物濃度との間にのみ有意な相関が得られた。このことは、中枢神経移行の規制要因となる血中タンパク結合率の薬物間差異が重要であることを明らかとした。一方、他の受容体との相関関係は認められなかったことから、意欲の減退などの陰性症状に関与するセロトニン受容体への効果や、副作用に関係すると考えられるアドレナリン α 受容体などに対する阻害力価は標準投与量設定に反映されていないと推測された。これらの情報は特に非定型抗精神病薬ではドパミン D2 受容体のみならず多元的に複数の受容体に作用し、薬理効果を発現していること、抗精神病薬の単剤化、フォーミュラリ作成に当たっては、その違いを考慮に入れた注意・配慮が必要であることを示した。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）についても同様の検討を行い、効果の薬物間差を考える場合には、遊離形分率を考慮することが重要であること、アスピリンのように胃粘膜のシクロオキシゲナーゼ阻害活性が高い薬物では、抗炎症作用を目標に投与量を設定すると胃粘膜障害リスクが高くなると推測することが出来た。このように、薬理活性と薬物濃度が一定の関係にある場合で、そこから外れる場合や一定の関係が見いだされない場合には、それらの情報が逆に薬剤選択で重要であることを明らかにすることが出来た。

本研究の成果は、添付文書やインタビューフォームなどの情報を活用して、類似薬効薬品群の臨床用量、薬物動態、効果発現という一連の関連性を、薬理効果の指標となるバイオマーカーを活用することによって、薬効比較評価が可能であることを明確に示した点に意義がある。内容的に十分に博士論文に値するものであると考える。

令和元年 8 月 29 日

主査 明治薬科大学 教授
花 田 和 彦 印
副査 明治薬科大学 教授
石 橋 賢 一 印
副査 明治薬科大学 教授
菱 沼 滋 印