

論文審査の結果の要旨

薬物動態解析手法を用いた経口吸収過程での薬物相互作用予測と
ゲンタマイシン 1 日 1 回投与時の血中濃度変動因子の検討

Pharmacokinetic Analysis and Prediction of Intestinal Drug Interaction
and of Covariates for Gentamicin Disposition after Once Daily Dosing

論文提出者 高橋 雅弘 (Takahashi, Masahiro)

医薬品の有効性および安全性は薬物の体内曝露量に依存することから、薬物動態 (PK) 特性の把握は薬物の適正使用と新規医薬品開発において不可欠である。薬物の血中濃度は、服用者の生理的要因の変動および併用薬または食品成分との相互作用 (DDI) により変化する。従って、これらの変動の予測研究は医薬品の開発と適正使用のいずれにも貢献する。

論文提出者はグレープフルーツジュース (GFJ) 含有成分が消化管粘膜の CYP3A を特異的に阻害する点に着目し、GFJ 飲用に伴う併用薬の薬物血中濃度-時間曲線下面積の変化率 (AUCR) と当該薬物の PK 特性のデータベースを構築した。これを利用し、GFJ 飲用時に生じる AUC 増加を比較的容易に入手できる医薬品情報を利用して定量的に予測する方法を検討した。さらに、医薬品開発企業を対象とした FDA の薬物相互作用ガイダンス(2012)で提案された

消化管 CYP3A 阻害作用の mechanistic モデルによる消化管での DDI による代謝回避率 (F_g) の予測の妥当性を GFJ データを参照して評価した。最後に、医療機関との共同研究で、ゲンタマイシン (GM) の 1 日 1 回投与方法による治療が実施された日本人患者から得られた TDM データをもとに母集団薬物動態 (PPK) 解析を行い、GM の PK を定量的に表現するモデルを構築すると共に、日常的な TDM で得られる薬物血中濃度データを用いて PK 解析を実施する上での問題点を評価した。

その結果、論文提出者は 74 の薬物に関する 145 報 (194 データセット) に基づき、被検薬の F に基づく予測性を評価したところ、陽性的中率が最も高値を示したのは F のカットオフ値を 0.1 とした時の 0.50 で、この時の陰性的中率は 0.81、感度は 0.21 であることを明らかにした。CYP3A 強阻害薬併用時の AUCR が 10 以上であるか否かで被検薬を分類した場合、予測の陽性的中率、陰性的中率、感度は、それぞれ 0.64、0.79、0.19 であった。提出者は医薬品添付文書における GFJ と CYP3A 基質薬との併用可否に関する記述が多くの場合当該薬の代謝消失に対する CYP3A の関与の有無で判断された定性的な評価に基づくため、明らかに陽性的中率が低く (0.26)、医学的に選択されるべき薬物が排除される可能性があることを見出した。一方、本研究で検討された F を利用する予測法は、薬剤師が GFJ との併用のリスクを評価する際に、対象薬物の治療域の広さや有害作用の重篤度に応じて柔軟な判断を行う上で有用な情報を提供すると考えた。次いで、提出者は消化管吸収過程での CYP3A 代謝阻害 DDI の予測に関する研究を行い、消化管粘膜における代

謝阻害による相互作用の強度について GFJ 併用時の AUC 増加率と FDA ガイダンスの予測値を比較し FDA の dynamic モデルは 15% の誤差で GFJ 併用時の AUC 増加率を予測可能であり、消化管吸収過程での相互作用の予測法として妥当であることが確認した。最後に、提出者はゲンタマイシン 1 日 1 回投与方法により感染症治療を受けた日本人患者の TDM データを用いた母集団薬物動態解析を行い、全身クリアランスと分布容積の共変量に、それぞれ血清クレアチニン値と総蛋白濃度が検出した。また、日常的な TDM データを用いた PPK 解析では、対象となる患者背景や血漿中濃度データのばらつきが大きい場合があり、そのため PK パラメータの予測性が低下することも明らかにした。以上の研究を通じて論文提出者の研究は PK 解析の手法を利用した臨床薬学的研究として臨床的価値のあるもので、博士の学位に値するものであると評価された。

平成 28 年 8 月 30 日

主査	明治薬科大学	教授
	越前 宏俊	印
副査	明治薬科大学	教授
	吉田 久博	印
副査	明治薬科大学	教授
	岸野 吏志	印