

氏名（本籍）	門倉 健（神奈川県）
学位の種類	博士（生物科学）
学位記番号	博 甲 第 6953 号
学位授与年月日	平成26年 3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	薬物動態情報に基づいたPrecision Medicineの実践と推進に関する研究

主査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸
副査	筑波大学教授	工学博士	王 碧昭
副査	筑波大学教授	理学博士	中村 幸治
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	山田 小須弥

論 文 の 要 旨

近年、遺伝子診断などを活用しながら、患者を層別化、個別化し、適切な薬を適切な用法・用量で提供することを志向する Precision Medicine という概念が提唱されている。

本研究は、薬物治療の高質化に貢献することを念頭に、薬物動態情報に基づいた薬剤投与時のリスク/ベネフィットが異なる集団の見極めや薬物相互作用など医薬品の適正使用に向けたリスク評価の実例を具体的に示すことで、Precision Medicine の実現やその推進に向けた薬物動態情報の有用性について検討を行った。

1. 抗IBS薬ラモセトロン（イリボー錠）における Precision Medicine の実践

ラモセトロン（イリボー錠）はアステラス製薬株式会社により創製された選択的な5-HT₃受容体拮抗薬であるが、その後期第II相試験では、女性における有害事象の発現率が男性に比べて高い傾向が認められた。そこで、ラモセトロンの薬物動態の性差について検討したところ、女性におけるC_{max}及びAUC_{inf}は男性のそれぞれ1.511倍及び1.745倍であり、本剤5μgを単回経口投与したときの曝露量には有意な性差が認められた。ラモセトロンの代謝には薬物代謝酵素CYP1A2が重要な役割を果たしていることから、CYP1A2の性差が大きく関与しているものと推察された。

ラモセトロンの対象患者である下痢型IBS患者は、その疾患の特性から抗うつ薬を服用している患者も多い。一方、代表的な抗うつ薬であるフルボキサミンやパロキセチンはラモセトロンの代謝に関与する薬物代謝酵素CYP1A2及びCYP2D6に対する阻害作用が良く知られている。そこで、これらの薬剤との薬物相互作用試験を行った結果、フルボキサミンとの併用によりラモセトロンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ1.42倍及び2.78倍に上昇した。一方、パロキセチンとの併用において変化は認められなかった。以上の検討結果より、CYP1A2の阻害作用を有する薬剤は「併用注意」として、添付文書を通じた注意喚起を行った。

2. 抗凝固薬ダレキサバンにおける Precision Medicine の推進

ダレキサバンはアステラス製薬株式会社により創製された選択的なFXa阻害薬であるが、投与後速やかに代謝され、グルクロン酸抱合体が活性本体として薬理作用を発揮する。このような薬物動態プロファイルを有する薬剤は他に例が無く、その薬物動態の民族差、性差に関してはほとんど知られていない。そこで、これらの検討を行った結果、ダレキサバングルクロン酸抱合体のAUCに白人と日本人で顕著な差は見られな

かった。一方、日本人と白人ともに女性で高い傾向が認められた。これらはダレキサバングルクロン酸抱合体が主に尿中に排泄されることから、腎機能の性差が起因しているものと推察された。血漿中ダレキサバングルクロン酸抱合体濃度-薬力学マーカーの関係に民族差は認められなかった。

ダレキサバンの対象となる心房細動の治療薬には P-糖タンパク質 (P-gp) の基質や阻害剤が多く知られている。そこで、ダレキサバンと強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害剤であるケトコナゾールや P-gp の基質であるジゴキシンとの薬物相互作用について検討した結果、ともに顕著な薬物相互作用は認められなかった。一方、近年承認された抗凝固薬には、これらの薬物との薬物相互作用が報告されているものも多く、ダレキサバンは既存薬に比べ薬物相互作用のリスクの低い抗凝固薬であることが示唆された。

以上の結果から、薬物動態情報を活用することで、Precision Medicine を実践、推進し、薬物治療をさらに高質化することが可能になると思われる。

審 査 の 要 旨

本研究は、自社開発製品である 2 種の薬剤 (ラモセトロン、ダレキサバン) について、それらの薬物動態情報に基づいて薬物投与時のリスク/ベネフィットを見極めることで薬物治療の高質化に向けて Precision Medicine を推進するための研究に関する報告である。ラモセトロンの性差試験のように曝露情報に基づいて薬剤投与のリスク/ベネフィットが異なる集団を見極めた実例を示すことは、薬物動態評価の有用性を示す上で非常に意義がある。さらに、ラモセトロンやダレキサバンの薬物相互作用試験のように、医薬品の薬物相互作用リスクを的確に見極め、適正使用のために医療現場に情報提供することやそのリスクを回避した薬剤を創製することは、Precision Medicine のさらなる推進に繋がると思われ、高く評価される。以上の成果により、薬物動態情報を活用して Precision Medicine を実践ならびに推進することで、薬物治療をさらに高質化することが可能となると期待される。したがって、本研究成果は医薬品研究に関する生命科学の発展に大いに寄与するものと思われる。

平成26年 1月 28日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士 (生物科学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。