

Title	個別化医療における臨床薬学の役割
Author(s)	上島, 悦子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44622
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	上島悦子
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第18160号
学位授与年月日	平成15年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	個別化医療における臨床薬学の役割
論文審査委員	(主査) 教授 東 純一 (副査) 教授 八木 清仁 教授 真弓 忠範 教授 黒川 信夫

論文内容の要旨

薬物治療は多くの疾患治療に中心的役割を果たしていることは事実であるが、現在治癒可能な疾患は全体の4割程度といわれており、十分高いとは言い難い。遺伝子治療や臓器移植が可能な時代となったが、対象となる疾患は一部に限られており、到底すべての薬物治療がこれに置き換わるというものではない。その点からも画期的新薬の創製による疾患の克服が期待されているが、医薬品は生体に作用する物質である限り、両刃の剣でもある。21世紀の薬物治療においては「医薬品適正使用の推進」と、「患者個別化」が重要課題とされている。

まず医薬品の適正使用とは、①適切な診断に基づき、患者の病態に最適な薬剤が選択され、適切な投与経路および用法・用量が決定されること、②危険な薬物相互作用がないことが確認された上で、正しい調剤が行われること、③患者と医療従事者の間の円滑なコミュニケーションにより、患者が薬剤についての説明を十分に理解し、薬剤を正しく服用または使用すること、その後、④効果や副作用が評価され、処方設計にフィードバックされるという一連のサイクルであるといえる。そして、医薬品市販後の効果やイベントを含めた副作用に関する情報が投与対象の母数とともに正確に把握されることは、早期に未知の副作用の発見をも可能にする。さらにこのような情報を長期に亘って把握することは、我が国における疫学研究の発展を可能なものとしていく。

次に臨床薬学における Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の手法は、コンプライアンスの確認や薬物中毒を防ぐ、あるいは相互作用の評価や有効域の確認などの目的で血中濃度を測定するというものから、患者の様々な機能タンパク質の遺伝情報を基盤に薬物投与以前に初回投与方法を決定し、さらに病態の変化に対応して適正な修正を加えるといった新しい概念に発展しつつある。薬物動態と薬物作用の個体差に影響する因子は、それを担う機能タンパク質の発現を制御する遺伝子多型だけではない。各種臓器・組織機能障害、年齢、性別、体重、体組織、食品を含む生活・環境因子などについても個体差が大きく、これらの個体差を決定するための各種因子の総合的な評価と関連性の統合、すなわち定量的予測は患者個々にとっての薬物投与設計を現実のものとするためには欠かすことが出来ない。

本研究では、患者中心の薬物治療、質の高い効率的な薬物治療、個別化医療における臨床薬学の役割やその重要性を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。第一に患者への聞き取り調査から、患者が医師の指示どおりに服用していないノンコンプライアンスの実態を明らかにした。年代が高くなるにつれ、服用薬剤数が増加したが、高齢者では他の年代よりむしろ服薬コンプライアンスが高い傾向にあった。また、高齢者では他科他院受診率が増加したが、他科他院での処方薬及び一般薬の併用状況について医師の把握度は低く、これにより実際に処方の重複が発生していたことから、相互作用や副作用に加えて過量投与が出現する危険性が高いことが把握された。潜在する危

険性を評価し、回避するためには健康食品を含めた正確な薬歴聴取が重要である。入院時は特に患者の服用薬全体を把握し、病態との関係を詳細に検討できる機会であることから、薬物療法全体について薬学的評価を行う重要性が認識された。さらに、個人輸入した生薬により重大な健康被害を生じた症例に遭遇した。皮膚科的原疾患に対するステロイド治療による副作用を恐れた患者は、中国から生薬を個人輸入し、服用を続けた結果、腎障害をきたし最終的には腎機能廃絶に至った。そこで第二に、原因解明のため、臨床薬学的見地から検討を行った。本生薬を入手し、分析した結果、構成生薬の一つから腎障害の原因成分としてアリストロキア酸を抽出・同定し、アリストロキア腎症の診断根拠を提供した。健康被害という重大な影響を鑑み、患者が安易に服用している個人薬や機能性食品の評価の重要性を示した。第三に、CYP (Cytochrome P450) 活性の変動により誘発される薬物間相互作用や副作用発現予測にむけた基礎的検討として、漢方薬と西洋薬の併用実態調査から薬物間相互作用の発現が想定される漢方製剤を選択した。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 系で、主要な CYP 分子種の代謝活性に対する漢方製剤の影響を検討し、具体的な併用時の注意事項を喚起した。第四に、質の高い薬物治療を行うためには、患者の腎機能、肝機能などの生理学的要因を考慮した用法・用量の設定、薬物血中濃度モニタリング (TDM) に基づく個別投与設計、ヒトゲノム解析に基づく個別化医療などの分析化学的アプローチが必要である。そこで、個体差の背景として重要な薬物代謝酵素 CYP の遺伝子多型ならびに市販医薬品の半数の代謝に関与する CYP3A4 の酵素誘導・阻害の観点から、患者個別化薬物投与設計を実践した。痙攣発作制御困難であったポリフィリン症患者の抗てんかん薬治療において、CYP 遺伝子多型関与の有無および CYP3A4 誘導の評価を試みた。肝臓における CYP3A4 誘導の指標として尿中 6 β -hydroxycortisol/cortisol 比測定が有用な科学的根拠となり、病態の改善を目的とした適正な抗てんかん薬使用を可能にした。

以上より個別化医療における臨床薬学の意義は、個人情報として疾患に関わる遺伝的素因や薬剤感受性、患者ごとに異なる代謝酵素やトランスポーターの遺伝子情報や、身体機能データ、薬物動態から適切な薬物療法を選択し、薬物投与設計に寄与することにある。この際、患者の服薬状況を考慮するとともに、CYP やトランスポーターなどを介した薬物相互作用については、薬品のみならず、食品やハーブ、一般薬、各種サプリメントなどを含めて検討する必要がある。すなわち、臨床薬学の役割は最新の薬学的手法を駆使して、遺伝子情報、医薬品情報、その他薬物治療に影響する諸因子について総合的に評価解析し、科学的根拠を提供することによって、問題点の解明やその解決に導き、可能な限り薬物療法のリスクを最小限にし、効果を最大限にする個別化医療の実践に寄与することであることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

遺伝子レベルでの疾患の解明が進められている今日、究極の目標としての、患者一人一人に最適な個別化医療の実践が求められている。しかしながら一方では、すべての疾患が関連遺伝子の解明のみで解決される訳ではない。

申請者は、21 世紀の医療において重要課題とされている“個別化医療”における臨床薬学の役割を明らかにする目的で検討を行い、以下の知見を明らかにした。

- 1) 高齢者を中心として多科多院受診傾向が見られるとともに、さらに近年患者の代替医療の利用も増加傾向にあるが、医師から患者への服用薬剤に対する説明が十分ではないことも多く、多剤併用の実態についての医師の把握度も低い。潜在する危険性を評価し、回避するためには患者の薬物療法全体について薬学的評価を行うことが重要である。
- 2) 個人輸入生薬による重大な健康被害が発生していることから、患者が利用可能な範囲が拡大している代替医療についても、十分な薬学的評価と解析を加える必要がある。
- 3) 代替医療としての健康食品やハーブについての情報は限られており、また漢方薬については数種類以上の原料からなり、さらに成分の種類は飛躍的に多いことから、総和としての CYP への影響を評価する意義は大きい。CYP 分子種についてヒト肝ミクロソームを用い *in vitro* 系での検討を行った結果、繁用される漢方エキス製剤について、推定される血中濃度に相当する比較的低濃度でも *in vitro* での阻害が認められたことから、ヒト *in vivo* でも同様の阻害が起こっている可能性が示唆された。CYP 分子種についてのヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 系での検討は、

多様化する個別化医療のためにも有力な情報となる。

4)個別化医療における臨床薬学関与の具体的な例として、ポルフィリン症において病態の解明と改善のために、遺伝的素因、CYPの遺伝子多型のみならず、薬剤によるCYP3A4の誘導などを含めた総合的評価の重要性を示した。

以上により臨床薬学の役割は、最新の薬学的手法を駆使して、遺伝子情報、医薬品情報、その他薬物治療に影響する諸因子について総合的に評価解析し、科学的根拠を提供することによって、問題点の解明やその解決に導き、可能な限り薬物療法のリスクを最小限にし、効果を最大限にする個別化医療の実践に寄与することであることを明らかにした。

本研究は臨床薬学のさらなる発展に繋がるものであり、博士（薬学）の学位論文として十分価値あるものと考えられる。