



| | |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | 次世代のTDMを目指した臨床薬物動態に関する研究ならびにマルチメディアを駆使したTDM教育用教材の開発 |
| Author(s) | 大本, まさのり |
| Citation | 大阪大学, 2005, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/45665 |
| 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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | |
|---------------|-----------------------------------------------------------------|
| 氏 名 | おおもと まさのり 大 本 まさのり |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士（臨床薬学） |
| 学 位 記 番 号 | 第 19439 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 17 年 3 月 25 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻 |
| 学 位 論 文 名 | 次世代の TDM を目指した臨床薬物動態に関する研究ならびにマルチメディアを駆使した TDM 教育用教材の開発 |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 東 純一 (副査) 教 授 松田 敏夫 教 授 高木 達也 教 授 黒川 信夫 |

論 文 内 容 の 要 旨

Therapeutic drug monitoring (TDM) とは、服薬コンプライアンスの確認、副作用あるいは薬物相互作用などの薬物治療における安全性及び有効性を評価する目的で薬物の血中濃度を測定し、血中薬物濃度から患者の薬物動態特性を把握して、患者個人にとって最適な与薬設計を行う臨床技術のことである。医薬品の中には、その血中濃度に著しい個体差をみとめる薬物がある。この個体差は、病態が及ぼす臓器・組織の機能変化、また併用薬や嗜好品による薬物相互作用など種々の要因に起因して生じる。最近では、種々の薬物動態関連分子のうち、特に薬物代謝酵素の遺伝子多型に関して研究が進み、多くの薬物においてその血中濃度の個体間変動と薬物代謝酵素における遺伝子多型との関係が明らかにされている。TDM は今後、薬効に及ぼす病態や薬物相互作用による影響の評価はもとより、薬物応答性に関わる生体機能性蛋白質の遺伝情報をも考慮して、薬物治療をより科学的に評価する次世代の TDM に発展を遂げなければならない。そのためには、薬物の血中濃度に影響を及ぼす因子を事前に把握する研究、また検討によって見出される因子（病態、遺伝子多型や薬物相互作用など）を総合的に解析し、血中濃度に及ぼす影響を定量的に評価する研究が、より一層重要になると考えられる。

本研究では、今後の薬物治療の展開として、薬物代謝酵素の遺伝子多型情報の重要性を喚起し、その TDM への応用を検討した。まず本研究では、薬物代謝酵素 CYP2D6 の遺伝子多型及び肝疾患での肝血流量の影響を加味した venlafaxine の生理学的薬物動態 (physiologically based pharmacokinetic: PBPK) 解析の結果を報告する。ここで、venlafaxine の $AUC_{0-\infty}$ に及ぼす肝血流量の影響が *CYP2D6**1/*1 において顕著であることが示され、肝血流量の低下に伴う体内動態の変動に *CYP2D6* 遺伝子型の違いが影響することを示唆する結果を得た。次に、健康人被験者から得た血漿中 venlafaxine 濃度のデータから、実際の患者を想定した体内動態に及ぼす *CYP2D6* の遺伝子多型を加味した肝病態の影響を PBPK 解析によって定量的に評価できることを示した。本研究では、nifedipine の体内動態に影響を及ぼす因子（共変量）の評価及びその影響の定量化を検討した結果を示す。ここでは、単回投与後における血漿 nifedipine 濃度の経時推移が 2-コンパートメントモデルによって表されることを示し、grapefruit juice の飲用が nifedipine のバイオアベイラビリティを約 1.2 倍に増加すること、また nifedipine のクリアランス及び分布容積が体重の 0.54 乗に相関することを示した。さらには、*CYP3A5* の遺伝子は体内 nifedipine 動態に影響しないことが確認できた。本解析では、統計手法を薬物動態解析に導入したことで、共変量の検討を効率的に行えることを示した。本

研究では、ポルフィリン症患者において病態の影響を受ける抗てんかん薬の体内動態について薬物代謝酵素の遺伝子情報を加味した評価を行い、その影響を考慮した個別化適正投与法を検討した結果を報告する。結果として、薬物代謝酵素の遺伝子情報を取り入れた Bayesian 法の薬物速度論解析により、ポルフィリン症患者個人に対する薬物代謝能を根拠とした抗てんかん薬の個別化適正投与へ向けた情報提供を行うことができた。

TDM 業務に携わる薬剤師には、薬物の血中濃度を解析しその結果を評価できる専門知識が備わっていなければならない。また多くの科学者によって日々明らかにされる知見が、TDM にとっても重要なものがあり、医薬品適正使用を支える薬剤師は常に知識を更新する必要がある。一方、薬学教育が6年制の時代を迎え、大学では臨床薬剤師の育成を目的とする医療薬学の教育強化が主たる課題になっている。実際の臨床現場を「みる」ことは、臨床薬学教育上、必要不可欠である。本研究では、TDM 教育のためのマルチメディア教材を制作したことを報告する（本教材の開発は、独立行政法人メディア教育開発センターにおける 2004 年度メディア教材開発事業の公募に採用され、その協力の下で行った）。本教材は、従来の紙を媒体とした教科書とは異なり、マルチメディアを駆使した医療薬学教育のための資料である。薬剤師や薬学生、さらには患者の薬物療法に携わる全ての医療従事者の利用を考え、学習者に対し、TDM 教育を支援する知識を包括的にまとめた教材を開発した。

以上、薬物の血中濃度の個体差を及ぼす因子を明らかにし、その影響を定量的に評価した本研究は、今後の TDM にとって極めて意義がある方向性を示すものと考えられる。さらに医療薬学教育の一助とすべく、最新の知見を含めて教材を DVD にまとめた。

論文審査の結果の要旨

Therapeutic drug monitoring (TDM) では、血中薬物濃度を薬効評価の指標とすることから、薬物の血中濃度に影響を及ぼす因子（病態、遺伝子多型や薬物相互作用など）を事前に把握し、総合的に解析して、その影響を定量的に評価することが重要である。

本論文では、今後の薬物治療の展開として、薬物代謝酵素の遺伝子多型情報の重要性を喚起し、その TDM への応用を検討した。

- (1)薬物代謝酵素 CYP2D6 の遺伝子多型情報を取り入れて、venlafaxine の体内動態に及ぼす肝病態の影響を予測・評価した
- (2)統計手法を導入した薬物動態解析により nifedipine の体内動態に影響を及ぼす因子を定量的に評価した
- (3)ポルフィリン症患者における抗てんかん薬の体内動態について、薬物代謝酵素の遺伝子情報を取り入れて個別化適正投与法を検討した
- (4)TDM の重要性を背景として、従来の紙を媒体とした教科書とは異なるマルチメディアを駆使した医療薬学教育用教材を開発した

以上、薬物血中濃度の個体差に影響を及ぼす因子を明らかにし、その影響を定量的に評価した本研究は、今後の TDM において極めて意義がある方向性を示すものであり、医療薬学教育に貢献すると評価できることから、博士の学位を授与するに相応しいと考える。