

審査の結果の要旨

氏名山野勝弘

薬物動態学に基づく薬物間相互作用において、肝代謝阻害は最も重要な機構の一つであり、血漿中濃度の上昇による副作用を引き起こす。医療現場で真に有用な薬品情報構築とその提供のためには薬物間相互作用の定量的予測が重要な研究課題である。本研究では、主要代謝臓器である肝臓に着目して、薬物の肝代謝阻害を中心に薬物間相互作用の程度を定量的に予測する具体的な方法論について、CYP3A4 で代謝されるミダゾラム (MDZ) を相互作用を受けるモデル薬物としてラットを用いて検証し、ヒトにおける肝代謝における相互作用への応用について検討した。さらに、消化管での相互作用が 100%起こることを想定して投与量を下げた相互作用試験の方法を提案し、その妥当性を検証した。

1. ラットにおけるイトラコナゾールあるいはケトコナゾールによるミダゾラム代謝の阻害の定量的予測

ラットに阻害剤として CYP3A4 に対して強い阻害活性を示すイトラコナゾール (ITZ) およびケトコナゾール (KTZ) を静脈内投与し、MDZ を門脈内投与し、阻害剤非存在下および存在下での血漿中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) を算出し、AUC の上昇率 (R) を阻害剤濃度および阻害定数 (K_i) から予測することを試みた。ITZ および KTZ の肝臓内への濃縮的な取り込みが示唆され、そのことを考慮することにより、MDZ の R を精度よく予測できた。

2. ラットにおけるベラパミル、ジルチアゼムあるいはエリスロマイシンによるミダゾラム代謝の阻害の定量的予測

CYP3A4 の阻害剤であるエリスロマイシン (EM) , ジルチアゼム (DLZ) あるいはベラパミル (VER) 併用による MDZ の血漿中濃度が上昇する理由として、阻害剤が MDZ 代謝を競合的に阻害すること、および他の阻害機構についても検討した。EM において肝臓内への濃縮的な取り込みを考慮することにより、MDZ の R を精度よく予測できた。一方、DLZ, VER 併用における予測値は、実測値との乖離があり、代謝阻害の予測を行う時、併用薬の代謝物による阻害も考慮する必要性が考えられた。

3. ラットにおける各種薬物の肝臓への取り込みの in vivo および in vitro の相関

9 種の薬物において、in vitro ラット遊離肝細胞への種々の薬物の取り込み実験より得られた細胞中/メディウム中濃度比 (C/M 比) とそれら薬物をラッ

トに投与した後の肝臓中濃度／血液中非結合型濃度比 (K_{Bf}) との間には傾きがほぼ 1 で、1 : 1 の良好な相関性が認められたことから、ラットにおいて遊離肝細胞を用いた取り込み実験における C/M 比と in vivo における血漿中濃度から肝臓中濃度の予測の可能性が示された。同様の手法によりヒトの遊離肝細胞を用いて見積もった K_{Bf} 値と血漿中濃度からヒトにおける肝臓中濃度を予測できると考えられる。

4. ヒトにおけるシメチジンあるいはエリスロマイシンによるミダゾラム肝代謝の阻害の定量的予測

ヒトにシメチジン (CIM) あるいは EM 反復経口投与時の MDZ を静脈内投与後の肝代謝クリアランス、肝固有クリアランスの阻害剤非併用時に対する変化率を予測した。CIM 併用では、予測値は実測値と一致した。一方、EM では肝臓内への濃縮的な取り込みを考慮しても過小評価となったが、mechanism-based inhibition に基づく EM による肝臓における MDZ 代謝の阻害を、阻害剤濃度と活性酵素量を用いて生理学的モデルにより精度よく予測できた。

5. ヒト消化管での代謝阻害における相互作用の予測および回避

相互作用評価の臨床試験において、消化管での阻害が 100%起こると仮定し、投与量を下げることによって、阻害される薬物の血液中濃度は下がることはあっても、上がることはない安全な臨床試験を行うことが可能であり、消化管での阻害が 100%起こると仮定した薬物間相互作用の予測法および臨床試験が妥当であると考えられる。

本研究は、代謝阻害に基づく薬物間相互作用を定量的に予測する方法論を確立し、臨床における情報構築に寄与するところが大きい。

以上、山野 勝弘氏の研究成果は、医療薬学および薬物動態学研究に資すること大であり、博士 (薬学) の学位を授与するに十分なものと認めた。