

氏名	上島 智
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3990 号
学位授与の日付	平成 21 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	小児てんかん患者におけるバルプロ酸血中遊離型濃度の変動解析とこれに基づく至適投与設計法の開発
論文審査委員	准教授 合葉 哲也 教授 勝 孝 教授 檜垣 和孝

学位論文内容の要旨

本論文は小児てんかん患者のバルプロ酸 (VPA) の血中総濃度から遊離型濃度を精度よく推定し、この結果に基づく至適投与設計法を確立することを目的に、母集団薬物動態解析 (PPK 解析) の手法を用いて VPA の血中総濃度と遊離型濃度との関係を遡及的に解析すると共に、遊離型濃度の変動要因を *in vitro* 実験系で明らかにしたものである。まず、小児患者における VPA の血中総濃度と遊離型濃度の関係は両者間に Langmuir の式が成立すると仮定して、小児患者の発育に伴う VPA の血中遊離型濃度の変動を評価したところ、VPA の血中遊離型濃度の実測値と Langmuir の式から算出される推定値の乖離は零歳児と 1 歳以上の小児で大きく異なることが示された。そこで、1 歳以上の小児てんかん患者を対象に PPK 解析を実施し、VPA の血中遊離型濃度に及ぼす併用療法の影響とその大きさを非線形混合効果モデル (NONMEM) 法により解析した結果、併用薬を 2 剤以上用いた群 (多剤併用群) では VPA の血清タンパク結合部位数 (B_m) と解離定数 (K_d) は減少することが明らかとなった。次いで、VPA の血清中遊離型濃度の変動が他の年齢層と異なる零歳児を対象とし、VPA の血清中総濃度と遊離型濃度の関係を NONMEM 法を用いて解析した結果、VPA の B_m は年齢の上昇と共に大きくなり、VPA の血中総濃度と遊離型濃度の相関曲線は年齢の上昇に伴って遊離型濃度が減少する方向へシフトすることが示された。更に、多剤併用療法を実施した小児てんかん患者において VPA の遊離型分率が上昇する詳細な機序を明らかにする目的で、VPA のタンパク結合性やグルクロン酸抱合反応に及ぼす併用薬の影響を *in vitro* 実験系で解析した。VPA のタンパク結合性は併用薬を臨床濃度で添加しても阻害されなかったが、VPA のグルクロン酸抱合反応速度は併用薬の 2 剤併用条件で低下することが示された。併用薬の 1 剤併用条件では抱合反応速度は変化しなかった。従って、多剤併用療法時には VPA のグルクロン酸抱合反応が阻害されることで、もう一方の代謝経路である β - 酸化が相対的に優位に機能する結果、生成する β - 酸化体が VPA のタンパク結合を置換すると考えられた。これらの研究成果は、小児てんかんの薬物療法を従来よりも安全且つ効果的に実施する上で有用な知見となるものである。

論文審査結果の要旨

上島智君提出の学位論文は、抗てんかん薬バルプロ酸の血中総濃度と遊離型濃度の相関解析並びにバルプロ酸の血中遊離型濃度の変動に関する論考である。バルプロ酸は、その治療域濃度と毒性発現濃度が接近していることから TDM 対象薬剤に指定されており、加えて最近では、難治性てんかんの発作コントロールを目的に、一般的な治療域を超えた高い血中バルプロ酸濃度を意図的に用いる大量療法が頻繁に実施されるようになっている。こうしたことから論文提出者は、薬理効果や毒性と密接に関係する薬物の遊離型濃度を把握する必要性を指摘し、バルプロ酸の血中遊離型濃度と総濃度の相関を母集団速度論の手法により解析するとともに、TDM で容易に得られる薬物総濃度から遊離型濃度を患者毎に推定する算出式を新規に構築している。この類の解析研究で適切な解析結果を得るためには広範囲に分布する薬物濃度測定値を解析対象とする必要があるが、本論文では、大量療法を施用された症例を含む百名以上の小児てんかん患者の臨床検査記録を収集することでこれを実現しており、更に薬物濃度の個体間および個体内変動を解析モデルで考慮することで、信頼性の高い解析結果を得ることに成功している。加えて論文提出者は、相関解析を実施する過程で、抗てんかん薬の複数併用時にバルプロ酸の血中遊離型分率が上昇すること、生後 1 年未満の乳幼児では薬物血中濃度の変動特性が他の年齢層と異なることを新たに見出している。一連の研究手法は本論文中で適切に記述されており、解析結果の図表表現も妥当である。解析結果は正しく解釈されており、また結果に基づく議論や関連文献の引用も極めて適切である。参考論文の添付も適正であった。バルプロ酸の遊離型濃度と総濃度の非線形性相関を併用薬や年齢等の影響を考慮して解析した本研究には新規性が認められ、論文研究で得られた知見は、小児てんかんの薬物療法の安全且つ効果的な実施に大きく貢献するものである。以上より、本論文は博士（薬学）の学位に値する。