

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

「薬物代謝能力測定キットの開発と医薬品適正使用への応用」

研究代表者：共立薬科大学 教授 中島恵美

事業実績報告書

（平成10年度）

総括研究報告書及び分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

薬物代謝能力測定キットの開発と医薬品適正使用への応用

主任研究者 中島恵美
共立薬科大学薬剤学教授

研究要旨
全体の総括とTDMソフトの開発

中島恵美 共立薬科大学薬剤学
飯笹 久 共立薬科大学薬剤学
服部研之 共立薬科大学薬剤学
柴崎敏昭 共立薬科大学薬物治療学
福原守雄 国立公衆衛生院
乾 賢一 京大医学部附属病院薬剤部

治療薬の固有情報である代謝酵素、最適有効濃度、相互作用情報、また患者の情報である薬歴や生理、病態などの因子を組み込んだ個々の患者の最適な薬物療法を自動的に得られる薬物療法設計ソフトを作成した。

A. 研究目的

小児・高齢者に対する医薬品の適正使用を推進するために、患者の薬物代謝の指標となる主な代謝酵素量を事前に診断するキットを開発し、これにより加齢変動要因を解析し、治療薬の薬物療法最適化をはかること。

B. 研究方法

各種CYPに特異的な診断プローブを用いてin vivoでの各CYP量をPKCYP-testで測定する。プローブの条件検討や微量定量方法の確立を行い、加齢変動解析を行う。治療薬の固有情報を組み込んで、個々の患者に最適な薬物療法を自動的に得られる普遍的な薬物療法設計ソフトへの応用をはかる。

C. 研究結果

各種CYPに特異的な診断プローブを用いてin vivoでの各CYP量をin vino scale-up法で測定し、プローブの条件検討を行い、臨床現場で実用化出来るキットとして開発した。

D. 考察生体のCYP量を測定する原理は未確立であったが、本研究により、サブタイプ毎の薬物代謝量を測定し、診断値に基づいた投与設計を行うことが可能であることが明らかとなった。これにより波及的にTDMが成功すると考えられる。多くの薬物の過剰投与や相互作用による副作用を減少させ、医薬品の適正使用をより効率的に推進することができよう。

E. 結論

PKCYP testによって、個々の患者のin vivo CYP量をサブタイプ毎に測定し、これまで不可能であった普遍的薬物療法最適化を行う可能性が示唆された。

F. 研究発表

- 1. 学会発表
日本薬物動態学会（H10.11月 仙台）
日本薬学会（H11.3月、徳島）

G. 知的所有権の取得状況

特記すべきことなし。

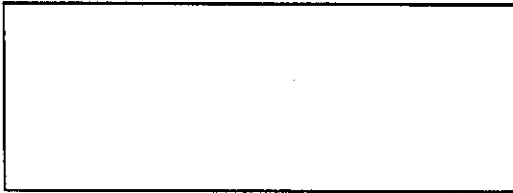
研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
（総括・**分担**）研究報告書

薬物代謝能力測定キットの開発と医薬品適
正使用への応用

分担研究者 服部研之
共立薬科大学薬剤学助手

研究要旨
in vivo代謝速度とCYP蛋白量変動の測定解析



A. 研究目的

PK-CYP testを動物を用いて検証する。

B. 研究方法

各種代謝酵素の診断プローブとして、カフェイン(CYP1A2)を用いた生体にこの診断プローブのカクテルを投与し血液中プローブ濃度の経時変化を実測し薬物処理速度（クリアランス）を求めた。

C. 研究結果

in vitro系で測定した診断プローブの代謝速度を用いて in vivo系での薬物代謝能力を分子種レベルの酵素量として数値化することができた。

D. 考察

診断プローブの算出には処理臓器内外の非結合型薬物濃度勾配（qg）、血清蛋白非結合型分率など未知パラメーターの代入が必要であると思われた。

E. 結論

PYP1A2においてPK-CYP testの有用性が確認できた。

F. 研究発表

1. 学会発表

日本薬物動態学会（H10.11月 仙台）

G. 知的所有権の取得状況

特記すべきことなし。

研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
 （総括・分担）研究報告書

薬物代謝能力測定キットの開発と医薬品適
 正使用への応用

分担研究者 飯笹 久
 共立薬科大学薬剤学助手

研究要旨
 遺伝子工学手法による病態モデルを用いた加齢変動の解析



A. 研究目的
 代謝能の変動した動物のモデルとしてサイトカニン関連遺伝子欠損マウスを作成する。

B. 研究方法
 Interleukin-1 receptor antagonist(IL-1RA)欠損マウスを相同組換え法により作成し、病態モデルを作成する。

C. 研究結果
 マウス胎児幹細胞株を用いて相同組換え法によりIL-1RA遺伝子欠損マウスを作成した。代表的な全身性炎症である敗血症のモデルとして、アクネ菌（死菌）前投与後、菌体成分LPS投与により炎症モデルとした。その結果野性型マウスと比較して炎症刺激に高感受性であった。

D. 考察
 マウスはヒトと比較して炎症刺激への応答性が低いことが知られており、種々の工夫を行った結果、病態モデルがヒトとずれることが多いことが知られている。このマウスでは通常の状態では炎症刺激応答性が亢進しており、刺激物との組合せによりヒトに近いモデルの作成が期待される。

E. 結論
 遺伝子工学手法を用いて IL-1RA遺伝子欠損マウスを作成した。このマウスは炎症刺激に対して野性型と比較して高感受性であり、ヒトと類似した病態モデルの作成が期待された。

F. 研究発表
 特記すべきことなし。

G. 知的所有権の取得状況
 特記すべきことなし。

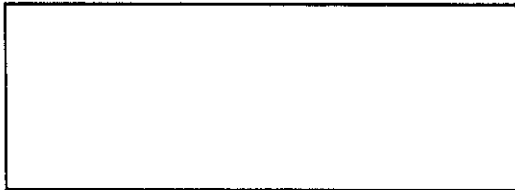
研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
 （総括・分担）研究報告書

薬物代謝能力測定キットの開発と医薬品適
 正使用への応用

分担研究者 柴崎敏昭
 共立薬科大学薬物治療学教授

研究要旨
 病態生理と診断薬の動態解析



A. 研究目的

CYP量の測定値の加齢変動要因を、機構論的に解析して、的確な薬物療法を行うための投与设计ができるようにする。主として安全な薬物療法の管理に携わる薬剤師の業務として確立することを旨とする。

B. 研究方法

病態生理と診断薬の関係を解析する。

C. 研究結果

PK-CTP testより、文献値より種々非結合型薬物濃度勾配 (qg) を予測したところ0.2~100までの広い範囲であった。

D. 考察

qgが薬物によって異なることにより肝へのとりこみ速度など何らかの明らかにすべき機構があることが示唆された。

E. 結論

個別のqg値を求めることが必須であることがわかった。

F. 研究発表

特記すべきことなし。

G. 知的所有権の取得状況

特記すべきことなし。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書薬物代謝能力測定キットの開発と医薬品適
正使用への応用分担研究者 福原守雄
国立公衆衛生院衛生薬学部長研究要旨
薬物肝代謝酵素の遺伝学的研究

A. 研究目的

CYP量の変動について、発現エレメントの発
見や毒性発現との関係を検討する。

B. 研究方法

3-メチルフランズレン投与ラットを作成した
CYP1A2量をWestern blotting法で測定した。

C. 研究結果

3-メチルフランズレン投与ラットではCYP1
Aが5倍に増加しており、カフェインのクリア
ランスも増加していた

D. 考察

3-メチルフランズレン投与ラットでのカフ
ェインのクリアランスからcontrolの非結合型薬
物濃度勾配（qg）を使用して予測したCYP1A2
の含量は実測値とよく一致した。

E. 結論

PKC-YP testが酵素誘導時にも使用できるこ
とがわかった。

F. 研究発表

特記すべきことなし。

G. 知的所有権の取得状況

特記すべきことなし。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書

薬物代謝能力測定キットの開発と医薬品適
正使用への応用

分担研究者 乾 賢一
京都大学医学部附属病院薬剤部教授

研究要旨
ヒトにおける遺伝多型と診断法の関係解析



A. 研究目的

遺伝多型とPK-CYP testの関係を解析する。

B. 研究方法

治療薬の固有情報を組み込んで、個々の患者に最適な薬物療法を自動的に得られる普遍的な薬物療法設計ソフトへの応用をはかる。

C. 研究結果

治療薬の固有情報である代謝酵素、最適有効濃度、相互作用情報、また患者の情報である薬歴や生理、病態などの因子を組み込んで、個々の患者に最適な薬物療法を自動的に得られる薬物療法設計ソフトを作成した。

D. 考察

種々の異なる生理的条件したにおける診断法の原理の妥当性を検討することができるようになった。

E. 結論

薬物代謝能力診断法と薬物療法設計ソフトによる自動薬物療法設計システムを試作することができた。

F. 研究発表

特記すべきことなし。

G. 知的所有権の取得状況

特記すべきことなし。

添付資料

学会発表要旨

第13回 日本薬物動態学会年会

会期：平成10年11月11日（水）～13日（金）

会場：仙台国際センター

〒980-0856 仙台市青葉区青葉山

TEL 022-265-2211

年会長 山添 康

S 194

薬物動態 Vol. 13, Supplement (1998)

12B11-3 薬物代謝能力診断法確立のための個体レベルでのCYP分子種別測定方法の検討

○松永典子1)、服部研之1)、飯笹久1)、福原守雄2)、中島恵美1)
1)共立薬大・薬剤 2)公衆衛生院・衛生薬学

【目的】薬物療法が複雑化している現在、個々の患者の薬物代謝能力を事前に診断し、これをもとに薬物療法を設計する方法の確立が望まれる。そのためには、生体のCYP量と薬物のクリアランスの関係を明らかにする必要がある。そこで、まず診断プローブのクリアランスからCytochrome P450 (CYP)量を分子種レベル別に求めるための理論を構築し、生化学的に求めた値と比較することとした。

【方法】薬物代謝能力を診断するための理論を生理学的薬物速度論に基づき、細胞膜内外の非結合型薬物濃度勾配を考慮して構築した。この理論の妥当性をCYP1A2のプローブとしてカフェインを選びラットを用いて検討した。

【結果及び考察】カフェインの全身クリアランスは0.80 ml/min、血中非結合型分率は0.85、肝スライスメディウム比は1.07であった。V_{max}、K_m値として、それぞれ216 nmol (drug)/min/nmol (enzyme)、200 nmol (drug)/mlを用いて計算した肝臓中のCYP1A2量は875 pmol/bodyであった。一方、ウエスタンブロットィング法により求めた肝臓中のCYP1A2量は844 pmol/bodyであり、ほぼ一致していた。

以上の結果から、診断プローブのクリアランスを用いて肝臓中のCYP量が算出可能であることが示唆された。

日本薬学会

第119年会

29【PG】14-028 個体レベルでの薬物代謝能力診断法確立とラットにおける
CYP1A2変動予測への応用
共立薬大 ○松永典子, 服部研之, 飯笹久, 中島恵美 ;
国立公衆衛生院 福原守雄

【目的】我々は、個々の患者の薬物代謝能力診断法の確立を検討している。これまでに、*in vivo*での肝-血中非結合型薬物濃度勾配(qg)を導入して、診断プローブのグリアランスからCytochrome P450 (CYP)活性を分子種別に求めるための理論(以下PKCYP test)を構築した。また、PKCYP testにより酵素誘導された状態のラットにおいて酵素量の算出が可能であることを明らかにした。今回、酵素量の減少した状態のラットについて検討を行った。

【方法】ラットをコリン欠乏食で飼育することにより、脂肪肝のモデル動物を作製した。このラットにカフェインを投与し、体内動態パラメータを求めた。

【結果及び考察】PKCYP testに必要なパラメータである f_1 は正常ラットと脂肪肝モデルラットではそれぞれ0.9, 0.8であり、 CL_{int} は3.3, 1.3 ml/min/kgであった。これより、PKCYP testから算出したCYP1A2活性は、正常ラットと比べ、脂肪肝モデルラットでは約40%に減少していた。また、脂肪肝モデルラットのWestern blottingの定量限界以下にCYP1A2量が減少していた。現在、PKCYP testで検出したCYP1A2活性の減少が、他の薬物のグリアランス算出に応用できるかについて検討している。

— 145 —

1999 徳島

講演要旨集4

■会期

3月29日(月)～3月31日(水)

薬剤学・製剤学部会
分析化学部会
物理化学部会
アイソトープ・放射線部会
医療薬学部会
薬学教育部会
情報薬学部会
薬史学部会
「薬と社会」部会
公衆衛生協議会
レギュラトリーサイエンス討論会