

What's new? —研究室探訪—

臨床薬理学教室 (医学部附属病院薬剤部)

内藤 隆文

臨床薬理学教室では、合理的な薬物治療を提供するための医薬品情報を創出しています。医療現場の中で医薬品を有効かつ安全に使用するためには、研究活動によって、医薬品の有効性や有害反応の発現特性を評価しながら、医薬品に情報を加え、医薬品を育てていく必要があります。当教室では分析化学および薬物動態学を基盤とした臨床薬理学研究に力を入れています。現在、取り組んでいる研究内容について、簡単にご紹介させていただきます。

1. ヒト生体試料中薬物濃度の高感度迅速定量法の開発

当教室では、超高速液体クロマトグラフ/質量分析計を用いたヒト生体試料中の薬物の高感度定量法を開発しています。主な研究内容として、(1) 定量的標的プロテオミクスを利用したヒト血清中抗体医薬の迅速定量法を開発しています。ヒト血清消化に最適化した固相化トリプシンを導入することで、約20分での前処理が可能となり、セツキシマブ、ニボルマブ、デノスマブなどの抗体医薬の血清中濃度測定を可能にしています。(2) 超高速液体クロマトグラフィによるヒト血中低分子薬物の迅速定量法を開発しています。4-フルオロ-7-ニトロベンゾフラザンによる蛍光誘導化や高性能微粒子 ODS を導入することで、プレガバリンやダプトマイシンなどの薬物について、短時間での前処理に加え、分析時間1分での高感度血中濃度測定を可能にしています。(3) 液体クロマトグラフィ/質量分析によるキラル薬物の測定法を開発しています。光学異性体分離にあたり多糖誘導体系キラル固定相を導入することで、トラマドールやトルバプタンなどのキラル薬物について、薬物代謝酵素による基質認識特性を明らかにしています。

2. 周産期における合理的薬物治療の構築

周産期における薬物治療では、その適正化のための医薬品情報が不足しています。主な研究内容として、(1) 周産期女性における薬物の胎盤通過性、母乳移行性および乳児曝露量を評価しています。妊産婦で使用されるアムロジピンやデュロキシセチンについて、相対的乳児薬物摂取量や胎児-母体血中濃度比を報告しています。これらの情報は LactMed や添付文書に掲載されています。(2) 周産期における薬物代謝酵素や薬物輸送担体の活性変動について、血中オキシステロール類や胆汁酸類などの内因性マーカーを指標に評価しています。妊娠高血圧症候群の妊産婦では、妊娠後期から出産後早期にかけて CYP3A4 が誘導されていることをその血清マーカーである 4 β 水酸化コレステロールを指標に明らかにしています。

3. がん病態時における合理的薬物治療の構築

がん薬物療法においては、薬物間相互作用や薬物動態関連タンパクの遺伝子多型に加え、がん病態そのものが薬物の体内動態や臨床効果の個人差の原因となっています。主な研究内容として、(1) がん病態時における抗体医薬の血清中濃度の個人差要因を評価しています。悪液質が進行した病態時や免疫グロブリン G の血中濃度が上昇した病態時には、抗 PD-1 抗体のニボルマブの血中濃度が低値を示すことを明らかにしています。これらのデータは悪液質の進行や免疫グロブリン G の体内動態が抗体医薬の血中からの消失に寄与することを示しています。(2) がん病態時における抗体医薬の血中濃度と有害反応との関係性を評価しています。抗 EGFR 抗体であるセツキシマブ投与時のグレード 2 以上の皮疹の出現を予測する血中薬物濃度を明らかにしています。さらにその濃度は血中インターロイキン 6 を用いて一部予測が可能であります。(3) がん病態時における鎮痛薬の個人差要因を評価しています。悪液質の病態時では、オキシコドン、トラマドールおよびプレガバリンの血中濃度が上昇することを明らかにし、薬物動態解析から、それらには血中インターロイキン 6 の上昇に基づく薬物代謝酵素や薬物輸送担体の活性低下が寄与する可能性を示しています。

当教室では、薬剤師の視点から薬物治療の適正化のためにクリニカルエクスペリエンスを見だし、教員や大学院生に加え、薬剤師職員が臨床研究を実施することで、その成果を日常診療に必要とされる医薬品情報として発信しています。