

論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨


学位申請者氏名：森下 宙輝


学位の種類：博士（薬学）

学位記番号：博（薬）乙第七号

学位授与年月日：令和6年3月3日

審査委員

主査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 中西 猛夫 

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 吉田 真 

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 岡田 裕子 

論文題目

P-糖タンパク質を介したピモジドの血中および局所的な組織中濃度の上昇を伴う薬物相互作用の解析 — in vitro による検討および JADER を用いた疫学調査—

Analysis of P-glycoprotein-mediated drug interactions with increased blood and local tissue concentrations of pimozone - In vitro studies and epidemiological research using JADER-

【論文の内容の要旨】

本研究では、ピモジド、セルトラリンおよびアリピプラゾールを服用していた少年の死亡事例を契機に、その背景因子として、P-糖タンパク質（P-gp）を介した薬物相互作用の可能性について検討が行われた。消化管吸収過程や心筋への分布過程における P-gp を介した薬物相互作用、および human Ether-a-go-go-related gene (hERG)チャネル阻害作用の増強メカニズムについて in vitro の系で検討された。さらに、「P-gp 上での薬物相互作用による hERG チャネル阻害増強メカニズム」の潜在的なリスクを評価するために、本邦で公開されている有害事象自発報告データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER）を用いた疫学的な調査が行われた。

第2章では、ピモジドとセルトラリンおよびアリピプラゾール間の P-gp を介した消化管吸収過程での相互作用が検討された。ATPase assay や P-gp 過剰発現株である LLC-GA5-COL150細胞を用いた輸送実験の結果から、ピモジドは P-gp の基質であることが示された。またピモジドの細胞から排出方向への輸送が、P-gp を阻害するセルトラリンやアリピプラゾールによって低下し、膜透過性が亢進することが示された。消化管由来の Caco-2 細胞におけるピモジドの刷子縁膜を介した排出は Efflux Ratio (ER)が1以下であったが、P-gp 阻害剤の添加により有意に低下したため、P-gp 上での薬物相互作用が示唆された。

第3章では、心筋組織における局所的な薬物相互作用および hERG 阻害作用の増強メカニズムが検討された。心筋由来 AC16 細胞へのピモジドの蓄積量は、P-gp 阻害薬の併用で

有意に増加した。また、パッチクランプ法を用いた hERG 阻害作用の検討では、ピモジドの細胞内濃度の増加に伴い hERG が阻害増強することが示された。したがって、P-gp の阻害がピモジドの hERG 阻害をもたらすと考えられた。

第 4 章では、P-gp 上での薬物相互作用による hERG 阻害作用の潜在的なリスクに関する疫学的な調査が行われた。hERG を阻害する抗精神病薬を P-gp の基質か否かで 2 群に分け、P-gp を阻害する選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) が併用薬の対象とされた。JADER データベースから該当する報告例が収集され、不均衡分析およびロジスティック回帰分析の手法を用い解析がおこなわれた。P-gp の基質薬物であるクエチアピンおよびスルピリドにおいて報告オッズ比 (ROR) の有意な上昇が認められ、P-gp 基質薬群で P-gp を阻害する SSRI の併用は QT 延長のリスク因子となる可能性が示唆された。

P-gp 上での薬物相互作用による消化管吸収上昇による全身レベルでの作用と心筋組織への分布・蓄積の増加にみられる局所的な作用の両面より、ピモジドの副作用がセルトラリンやアリピプラゾール併用により増強されると考えられた。また JADER データベースを用いた疫学調査からは、他の抗精神病薬においても同様のメカニズムで QT 延長が発生している可能性が示唆され、その潜在的なリスクに注意が必要であると考えられた。

【論文審査の結果の要旨】

統合失調症および小児自閉症に適応を有する抗精神病薬であったピモジドと、非定型抗精神病薬であるアリピプラゾールおよび抗うつ薬のセルトラリンの 3 剤を同時に服用していた男児の死亡事例を契機に、これらの医薬品間の相互作用の機序を明らかにするために、本博士論文では、セルトラリン/アリピプラゾールと併用されたピモジドの全身血中と局所濃度の変化および hERG 阻害作用が検討された。結果的に、ピモジドを細胞外へと排出する P-gp 上での薬物相互作用がピモジドの hERG 阻害を生じさせ、QT 延長リスクを増大させる可能性が示された。さらに、P-gp 上での薬物相互作用に関する潜在的なリスクについて、PMDA により本邦で公開されている有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた疫学的な調査が行われた。本博士論文は 2020 年から 2023 年に受理された 3 件の審査対象論文に基づくものである。

令和 5 年 12 月 21 日の博士論文予備審査会において、申請者は、セルトラリンと同時投与されたピモジドの消化管吸収が増大することに着目し、ピモジドの消化管上皮細胞膜透過が P-gp により制限されることを、P-gp 発現細胞株および消化管上皮様 Caco-2 細胞を用いて示し、セルトラリンによるピモジドの全身動態への影響 (Systemic DDI) を指摘した。QT 時間を調節する心筋細胞に P-gp が発現することから、セルトラリンおよびアリピプラゾール共存下で心筋細胞内への蓄積が増加するピモジドが hERG をより強く阻害する可能性を示した。JADER による疫学調査では、不均衡分析およびロジスティック回帰分析により、P-gp 基質薬群において P-gp を阻害する SSRI との併用で QT 延長リスクが高まること が示唆された。ピモジドとセルトラリンの併用は既に禁忌とされており、ピモジドは販売

を中止された医薬品であるが、審査委員会は薬物相互作用の機序を明らかにすることは医薬品を適正に使用する上で重要な情報となり得ることから、本博士論文に提示された実験結果ならびに論理的整合性を精査した。

令和6年1月17日、対面形式で博士論文審査を実施し、申請者に対し論文の改訂へ向けた複数の指摘を行った。具体的には、①培養細胞を用いた消化管細胞膜透過実験においてP-gp以外の寄与も推察されるにもかかわらず、P-gpが血中動態を変動させる主要因子であると結論付けられていること、②細胞へ取り込まれたピモジドのhERG阻害作用発現に対するセルトラリンやアリピプラゾールの寄与が不明確であること、③アリピプラゾールがP-gp基質であるか不明として疫学的調査から除外するなどJADERを用いた疫学調査手法に疑問が残ること、などが挙げられた。対面審査は約2時間行われ、博士論文を1月末日までに適切に改訂する旨を伝えた。

令和6年1月31日に、申請者より学位請求論文の改訂版が各審査委員へと提出された。概ね指摘事項に改善がみられた。P-gpの関与に関する語調は弱められ、心筋細胞におけるピモジドのhERG阻害作用に対するSystemicおよびLocal DDIへの寄与について明確な言及がなされた。依然として、セルトラリンやアリピプラゾールによるピモジドの膜透過促進作用に関する適切な科学的な考察はみられずP-gpが当該相互作用に及ぼした寄与については不明確ではあるものの、SSRIとピモジドの相互作用にP-gpの重要性を指摘した本研究には新規性があり、医薬品の適正使用に有益な情報となり得ると判断した。

令和6年2月7日行われた発表会(最終試験)では、申請者は明確かつ分かりやすい発表を心がけ、多くの多岐にわたる質問にも客観的にかつ思慮深く返答し、その科学的コミュニケーション能力は高く評価できるものであった。

以上により、論文審査および最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士(薬学)の学位に十分値するものであると判断した。