

博士論文要旨

脳血栓・塞栓症における新規治療標的の探索 及び医薬品製造販売後の適正使用に関する包括的研究

鈴木 悠起也

脳血栓・塞栓症（脳梗塞）の唯一の急性期治療薬 rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) の適応は患者全体の数%に限られる。一方、慢性期治療薬は汎用されているが、様々な出血リスクが問題となっている。従って、新規治療薬の開発及び既存薬の適正使用の推進が強く求められている。

そこで、急性期における新規治療標的の探索を第1章及び第2章で、抗血小板薬の製造販売後における有効性・安全性評価を第3章で、規制当局による添付文書改訂に影響を及ぼす要因の解析を第4章で検討した。

1. 脳梗塞急性期病態における自然免疫受容体 TLR4 及び NOX4 の関与

脳虚血後炎症は自然免疫が起点となることが明らかとなってきた。本章では、自然免疫受容体 TLR4 (Toll-like receptor 4) 及び NOX4 (NADPH oxidase 4) に着目して検討を行った。TLR4 阻害薬 Resatorvid は脳虚血再灌流障害を抑制した。脳梗塞病態において TLR4 は NOX4 と結合し、その発現を制御した。以上の結果から、TLR4 は新規治療標的となることが示唆された。

2. 脳梗塞急性期病態における自然免疫受容体 Mincle 及び Syk の関与

自己成分を認識する自然免疫受容体として Mincle (Macrophage inducible Ca^{2+} -dependent lectin) が新たに発見された。本章では、Mincle 及び Mincle の下流シグナル Syk (Spleen tyrosine kinase) に着目して検討を行った。脳梗塞病態において、Mincle は免疫・神経・血管内皮細胞に局在し、Mincle 及び Syk は発現上昇が認められた。Syk 阻害薬 Piceatannol は脳虚血再灌流障害を抑制した。以上の結果から、Syk は新規治療標的となることが示唆された。

3. 大規模有害事象報告データベースを用いた抗血小板薬 Clopidogrel と PPI との相互作用に関する解析

Clopidogrel 及び Aspirin の 2 剤併用時には、消化管出血の予防のために PPI (Proton pump inhibitor) が併用される (3 剤併用)。一部の PPI は Clopidogrel の代謝酵素である CYP2C19 を阻害し、その活性代謝物の産生を抑制する。本章では、大規模有害事象データベースを用いて、3 剤併用の有効性・安全性を検討した。脳血栓・塞栓イベントについて、3 剤併用と 2 剤併用の調整報告オッズ比 (ROR) は同様の値を示した。一方、消化管出血イベントについて、3 剤併用の調整 ROR (3.40 (95%CI: 2.84-4.06)) は 2 剤併用の調整 ROR (4.40 (95%CI: 4.02-4.81)) に比して低値を示した。以上の結果から、3 剤併用は臨床的に有用であることが示唆された。

4. 医薬品添付文書の「重大な副作用」の追記に影響を及ぼす要因

厚生労働省が発出する添付文書改訂指示は重要な安全対策業務である。本章では、「重大な副作用」の追記に影響を及ぼす要因を検討した。国内症例において医薬品との因果関係が否定できない症例の割合が低い副作用 (血栓症等) ほど、国内症例以外の情報 (外部情報) を活用し、外部情報が存在しない場合は、改訂に必要な国内症例数が多い傾向が認められた。以上の結果から、今後、血栓症等の副作用の追記には注意が必要と考えられた。

以上、本研究で得られた知見は、脳血栓・塞栓症における新規治療標的の探索及び既存薬の製造販売後の適正使用の推進に寄与した。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	鈴木 悠起也 (愛知県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 7 0 号
学位授与年月日	平成 2 9 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	脳血栓・塞栓症における新規治療標的の探索及び医薬品製造販売後の適正使用に関する包括的研究
論文審査委員	(主査) 原 英彰
	(副査) 足立 哲夫
	(副査) 杉山 正

本研究は、脳血栓・塞栓症における新規治療標的の探索及び医薬品製造販売後の適正使用について検討したものである。マウス脳虚血再灌流障害に対して、自然免疫受容体 Toll-like receptor 4 (TLR4) のシグナル伝達阻害薬 Resatorvid が保護作用を有すること、脳虚血再灌流病態において TLR4 が NOX4 と直接結合していること並びにその病態に自然免疫受容体 Mincle 及び下流シグナル Syk が関与することを明らかにした。さらに、マウス脳虚血再灌流障害に対して、Syk 阻害薬 Piceatannol が保護作用を示すことを明らかにした。大規模有害事象報告データベースにおいて、Clopidogrel 及び Aspirin の抗血小板薬 2 剤併用に対して、プロトンポンプ阻害薬との 3 剤併用が、脳血栓・塞栓イベントリスクを上昇させず、消化管出血イベントリスクを低下させたことから、3 剤併用の臨床的有用性が示唆された。添付文書の重大な副作用の追記において、国内症例報告のうち因果関係が否定できない症例の割合の低い副作用の追記は、比較的国内症例報告以外の情報に影響されるため、今後注意が必要であることを明らかにした。以上より、本論文は脳血栓・塞栓症における新規治療標的の探索及び医薬品製造販売後の適正使用の推進に寄与することから、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。