







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第569号	氏名	罗 静 娜
審査委員会委員	主査氏名	石崎 敏 理	
	副査氏名	藤本 正 志	
	副査氏名	是和 聖 子	
論文題目 The pharmacokinetic exposure to fexofenadine is volume-dependently reduced in healthy subjects following oral administration with apple juice (アップルジュースの飲用により、健常人におけるフェキソフェナジンの体内曝露は用量依存的に減少する)			
論文掲載雑誌名 Clinical and Translational Science			
論文要旨 フェキソフェナジン(FEX)は、テルフェナジンの代謝研究の結果として見いだされた活性成分であり、抗ヒスタミン薬として花粉症や慢性蕁麻疹の治療に広く用いられている。これまでの研究により、FEXはorganic anion-transporting polypeptidesやP-glycoproteinの基質であることとともに、itraconazoleやrifampicinなどとの薬物相互作用が報告されている。またFEXは、果物ジュース（特に柑橘系）と同時に内服すると、その薬物動態が変化することが知られている。しかしながら、どの程度の果物ジュースの量との服用がFEXの薬物動態に影響を与えるかは不明であった。そこで本研究では、リンゴジュース(AJ)と同時にFEXを服用し、AJによるFEXの薬物動態に及ぼす影響を検討した。 健常成人ボランティアにFEX 60 mg(成人1回の服用量に相当)をAJ150 ml(その後水を450 ml)、300 ml(その後水を300 ml)、600 ml、水のみ600 mlとともに服用させ、経時的に血中のFEX濃度推移をHPLCにより検出した。評価は、幾何平均比 $AUC_{AJ(\text{apple juice})}/AUC_{\text{water}}$ の90%信頼係数(confidence interval; CI)とした場合、0.5-2.0の範囲に入ることとなり、この範囲から外れた場合、AJが有意にAUC値の低下を誘導したと判断した。 その結果、AJ300ml、600mlで服用した場合、FEXのAUCが有意な低下を認め、幾何平均比 $AUC_{AJ300\text{ml}}/AUC_{\text{water}}$ 、 $AUC_{AJ600\text{ml}}/AUC_{\text{water}}$ はそれぞれ0.593 (90% CI:0.494-0.712)、0.903 (90% CI:0.321-0.462)であり、幾何平均比の90%信頼係数である0.5-2.0の範囲に入らなかった。一方で、AJ150mlで服用した場合は、AUC低下に有意差はなく、 $AUC_{AJ150\text{ml}}/AUC_{\text{water}}$ の幾何平均比は0.903 (90% CI:0.753-1.085)となった。以上の結果から、AJを用いたFEXの服用において、AJの用量依存的にFEXの血中濃度の低下を認めたが、少量(150 ml)のAJでの服用ではFEXの血中濃度低下に及ぼす影響は大きくないことが判明した。 一般的にFEXとAJとの相互作用があるために推奨されていないが、一方で、その許容上限も示されおらず、基準が曖昧であった。本研究では、FEX服用にあたり、AJの許容上限値の決定に重要な知見を示したものであり、臨床上非常に有用と判断できる。従って、本審査委員会は、本研究論文の学術的価値を考慮し、審査委員の合議によって、学位論文に値するものと判断した。			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・論	第569号	氏名	罗 静 娜
審査委員会委員	主査氏名	石前 航理	
	副査氏名	齋木 正志	
	副査氏名	是松 聖陽	 印
<p>学位申請者は、本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アップルジュース(AJ)、グレープフルーツジュース、オレンジジュース以外にフェキソフェナジン(FEX)の薬物動態に影響を及ぼす食物や飲料について、これまでどのようなものが報告されているか。 2. アルコールやカフェインを含む食物や飲料を研究開始1日前から摂取制限しているが、他にも制限すべき食物はないのか。 3. 研究開始2週間前からAJ、グレープフルーツジュース、オレンジジュースの摂取制限をしているが、2週間と設定した根拠は何か。 4. AJの量を150ml、300ml、600mlと設定した理由は何か。100ml、200、400mlの設定は不要か。臨床的に問題ない最大摂取量を知るには必要ではないか。 5. 統計処理で通常科学論文では95%あるいは99%信頼係数を用いるが、本論文で90%信頼係数を採用した理由は何か。 6. CL/Fは表1にのみ記載され、本文には一度も出てこないが、これはこの研究でどのような意味を持つのか。 7. 考察でAJとFEXの相互作用の機序について多くを述べているが、何が重要な因子であると考えているか。 8. FEXの臨床的効果について、他の抗アレルギー薬との比較とともに説明せよ。 9. FEXはイトラコナゾールやリファンピシンの薬剤間相互作用があると記載されているが、その機序について説明せよ。 10. 本論文の計画、血漿濃度測定、薬物動態解析、統計処理は申請者が行ったものか。その中で困難で工夫が必要であったことは何か。 11. 図2では、10人中3人が水よりもAJで血漿濃度が増加するがどう考察するのか。 12. 人種差について考察があるが、日本人はよりAJの影響を受けやすいということか。 13. AJがFEXの小腸からの吸収を阻害するのはわかるが、p-glycoproteinを介した分泌について説明せよ。どこからどこへの分泌をつかさどっているのか。 14. Fig. 1において、t_{max}が遅延していると思われるが、どのような理由が考えられるのか。 15. 薬物トランスポーターの解析にはXenopus Oocyteが用いられているが、その利点は何か。 16. FEXに光学異性体が存在しているのか。存在するのであれば、薬物動態にどのような違いがあるのか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。