

平成 29 年 2 月 24 日提出

平成 28 年度 学 位 論 文

論 文 題 目

〈邦 文〉

医薬品の物理化学的情報と副作用との関連性

〈欧 文〉

Relationship between Physicochemical
Properties and Adverse Drug Reaction

名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程

氏 名

矢野 玲子

本論文は次の報告の内容を総括したものである。

主論文

- 1) Yano Reiko, Ohtsu Fumiko, Goto Nobuyuki, Physicochemical Properties of Causative Drugs Associated with Renal Nephrotoxicity, *J Pharmacovigil.*, **3**, <<http://dx.doi.org/10.4172/2329-6887.1000189>>, cited 10 December, 2015.

- 2) 矢野玲子, 大津史子, 後藤伸之, 医療用医薬品添付文書の重大な副作用と医薬品の物理化学的性質データとの関連性, *YAKUGAKU ZASSHI*, <https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/advpub/0/advpub_16-00257/_pdf>, cited 13 January, 2017.

目次

緒論.....	1
第Ⅰ章 医薬品の物理化学的情報と薬物性腎障害症例との関連性	4
Ⅰ-1. 緒言	4
Ⅰ-2 方法	5
Ⅰ-2-1) 調査薬物.....	5
Ⅰ-2-2) 調査項目	5
Ⅰ-2-3) ケース薬物群の抽出とコントロール薬物群の設定	7
Ⅰ-2-4) 検討内容・統計解析.....	7
Ⅰ-2-4) - (1) 独立変数が cLogP、cLogD、MW、pKa の場合	7
Ⅰ-2-4) - (2) 独立変数が電荷の状態、HAC、HD0 の場合.....	8
Ⅰ-3. 結果	9
Ⅰ-3-1) 調査薬物.....	9
Ⅰ-3-2) 調査項目のデータ特性.....	11
Ⅰ-3-3) ケース薬物群とコントロール薬物群	12
Ⅰ-3-4) 独立変数が cLogP、cLogD、MW、pKa の場合	13
Ⅰ-3-5) 独立変数が電荷の状態、HAC、HD0 の場合	17
Ⅰ-4. 考察	18
Ⅰ-5. 小括	21
第Ⅱ章 医薬品の物理化学的情報と医薬品添付文書の重大な副作用との関連性	22
Ⅱ-1. 緒言	22
Ⅱ-2. 方法	23
Ⅱ-2-1) 調査薬物.....	23
Ⅱ-2-2) 調査項目	23
Ⅱ-2-3) ケース薬物群の抽出とコントロール薬物群の設定	24

II-2-4) 検討内容・統計解析.....	24
II-2-4) - (1) 独立変数が cLogD、MW、pKa の場合.....	24
II-2-4) - (2) 独立変数が電荷の状態、ルール 4[易]、ルール 4[難] の場合 ...	25
II-3. 結果	26
II-3-1) 調査薬物.....	26
II-3-2) 調査項目のデータ特性.....	28
II-3-3) 副作用別のケース薬物群とコントロール薬物群.....	28
II-3-4) 独立変数が cLogD、MW、pKa の場合	30
II-3-4) - (1) 腎障害	30
II-3-4) - (2) 肝障害	32
II-3-4) - (3) 精神障害	34
II-3-4) - (4) 錐体外路障害	36
II-3-4) - (5) 皮膚障害	38
II-3-5) 独立変数が電荷の状態、ルール 4[易]、ルール 4[難] の場合	40
II-4. 考察.....	42
II-5. 小括	47
総括.....	48
別表 1. 日本標準商品分類番号 (87 以降の 3 桁) 一覧.....	50
参考資料 1. cLogP と cLogD の違い.....	52
参考資料 2. pKa が同じで電荷の状態が異なる例.....	53
略語一覧	55
引用文献	57
謝 辞	63

緒論

医薬品の副作用（以後：副作用）は、世界保健機関（WHO）によると「有害かつ意図されない医薬品に対する反応で、疾病の予防、診断、治療または身体的機能の修正のためにヒトに通常用いられる量で発現する作用」と定義されている¹⁾。また、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E2A ガイドライン（平成 7 年 3 月 20 日付薬審第 227 号厚生省薬務局審査課長通知）では、「副作用は医薬品に対する有害で意図しない反応をいい、医薬品に対する反応とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものをいう。」とされる²⁾。

1998 年、トロント大学の研究において、アメリカでは医薬品の副作用による死亡例が年間推計 10 万 6000 人に上り、全米の死亡原因の第 4 位であるという衝撃的な報告がされた³⁾。医薬品の市場規模が世界の 9.6%を占める日本⁴⁾では、京都大学の森本らの報告によると 100 人の入院患者あたり 29 件の薬物性有害事象が発症しており、1000 患者日あたりでは 17 件発症と報告されている⁵⁾。また、厚生労働省の副作用報告公表状況によると、2009 年～2013 年 12 月の副作用報告公表数は 16 万 9460 件、このうち死亡は 1 万 2626 件、さらに因果関係が否定できないのは 1816 件であった⁶⁾。

このように副作用に関する社会的な関心は高く、日常的にニュースや新聞などで副作用の言葉を見聞きすることも多い^{7,8)}。

医薬品の副作用により市場撤退した薬物は、1960 年～1999 年に全世界で 121 種類であり、販売期間がわかる薬物の 31%が市販後 2 年以内、50%が市販後 5 年以内に撤退した⁹⁾。また、米国では 1975 年～1999 年に FDA が承認した 548 種類の新規化合物のうち、25 年間で 4%が市場撤退し、そのうち半分は市販後 2 年以内に撤退した¹⁰⁾。治験で得られる情報は、“5Toos”でいわれるように、too few（症例数が少なすぎる）、too simple（患者の病態が単純すぎる）、too narrow（適応症が狭すぎる）、too median-aged（患者が成人層に偏っている）、too brief（投与期間が短かすぎる）と限定されているため、得られる情報には限界があることが指摘されている¹¹⁾。そのため市販後、使用患

者数の増加や使用する患者の多様化に伴い、製造販売後調査で明らかとなる副作用もある。

一般に、副作用は、薬理作用に基づく副作用と、特異体質が影響する副作用にわけられる¹²⁾。薬理作用に基づく副作用は、多くの場合用量依存的であり、濃度に依存して発症し、薬剤の中止や減量に伴い軽減でき回避可能である。一方、特異体質が影響する副作用は、用量に依存しないことが多く、常用量以下でも発症することがある。こういった副作用に対し、副作用が発症してから対策を立案する「事後対応型」だけでなく、事前に予測し回避する「予測・予防型」の安全対策を立案するために必要な医薬品情報を創出することが重要である。

各医薬品の本質的な情報には、物理化学的情報、薬理学的情報、薬物動態学的情報がある。物理化学的情報は、化学物質である医薬品の固有の性質に関する情報のことであり、医薬品の開発時には明らかとなる情報である。一方、薬理学的情報、薬物動態学的情報は、それを投与した生体での反応を基にした情報といえるが、治験の限定された患者から得られた情報は、市販後の多様な患者における反応が複雑であるため、評価は必ずしも十分とはいえない。そのため、市販後に発症した副作用と薬理学的情報および薬物動態学的情報との関連を検討した報告は多数されている¹³⁻¹⁶⁾。しかし、物理化学的情報に着目し、副作用と物理化学的情報との関連を検討した報告は少ない¹⁷⁻¹⁹⁾。

そこで、本研究では、各医薬品固有の性質である物理化学的情報に着目し、副作用と物理化学的情報との関連を明らかにすることで、新たな予測・予防に資する情報の創出を目的として研究を行った。

第 I 章では、名城大学薬学部医薬情報センターの副作用症例報告データベース CARPIS (Case Report of Adverse Drug Reaction and Poisoning Information System) を用い、一次情報である薬物性腎障害の症例報告論文を抽出した。そして、薬物性腎障害を惹起する薬物（原因薬）と惹起しない薬物の物理化学的情報を比較検討し関連を明らかにした。しかし、症例報告論文をもとに検討したため出版バイアスが懸念された。そこ

で第Ⅱ章は、第Ⅰ章での研究結果をもとに、出版バイアスを軽減させるため、三次情報である医薬品添付文書（以後：添付文書）を情報源とし、重大な副作用の項目に、腎障害、肝障害、精神障害、錐体外路障害、皮膚障害に関する記載がある薬物と記載のない薬物の物理化学的情報を比較しその関連を明らかにした。

第 I 章 医薬品の物理化学的情報と薬物性腎障害症例との関連性

I-1. 緒言

腎臓は、肝臓とともに薬物の主な消失臓器である。重量にして全体重のわずか1%以下の小さな臓器であるが、薬物による障害を受けやすい。障害が発現する部位は糸球体、尿細管、腎血管、尿管など多岐にわたり、発症機序は、薬理作用に基づくものと、特異体質が影響するものにわけられる²⁰⁻²⁵⁾。腎臓が障害を受けやすい理由は、薬理学的情報、薬物動態学的情報の観点からは、心拍出量の20～25%の血液が腎臓に流入し血流量が豊富で薬物による曝露量が多いことや、トランスポーターなどにより薬物が上皮細胞内に取り込まれやすいことで薬物が高濃度に腎臓に蓄積されやすいこと、原尿のpH変化によって非解離型（分子型）で存在する薬物の比率が増大した場合には受動拡散による薬物の再吸収が促進され、薬物が高濃度に腎臓に蓄積しやすいことが考えられる²⁶⁾。そこで、薬物性腎障害を起こした症例報告論文の原因薬物を調査し、原因薬物の物理化学的情報と薬物性腎障害の関連を明らかにすることを目的に検討した。

I-2 方法

I-2-1) 調査薬物

調査薬物は、『日本の医薬品構造式集2011 (JAPIC)』に収載されている薬物とした。本書は、国内で利用できる医療用医薬品のうち、4成分以上の配合剤、高分子製剤、低分子製剤などを除く1340成分の構造式を網羅して収載している。この書籍に構造式が収載されている薬物のうち、2成分以上の配合剤ならびにACD/Labs® Ver12.5 (富士通) (以後: ACD) で物理化学的情報を計算できない薬物を除外した。さらに、日本標準商品分類番号 (以後: 薬効番号 (別表1)) を利用して外用剤、眼科用剤、歯科用剤、診断用薬、公衆衛生用薬、調剤用薬に相当するものを除外した。また、構造中の塩のみが異なる薬物は一方 (塩の分子量が大きい方) を除外した。

ACDは、Advanced Chemistry Development社 (トロント、カナダ) が開発し、化学構造から化合物の各種物性値を予測し計算することができ、物理化学的情報の予測に関しては定評のあるソフトウェアである²⁷⁾。

I-2-2) 調査項目

調査薬物の中には、立体異性体が存在する薬物もあり、立体異性体によってデータが異なる場合があるが、化学構造は、『日本の医薬品構造式集2011 (JAPIC)』に収載されている構造式を用いた。

調査項目と値の意味はTable I-1に示した。調査した情報源は、各薬物の添付文書、医薬品インタビューフォーム (以後: インタビューフォーム) およびACDとした。分子量 (以後: MW) のデータは、添付文書やインタビューフォームから入手し、それ以外のデータは、ACDから入手した。MW以外の情報源をACDとしたのは、添付文書の記載要領²⁸⁾ には、分子式は「記載すること」とあるが、分配係数については「記載することが望ましい」であり、酸塩基解離定数については記載がないこと、また、インタビューフォームの記載要領²⁹⁾ には、「分子式及び分子量」、「酸塩基解離定数」、「分配

係数」の記載があげられているが、特に古くからある薬物は、物理化学的情報の記載がない薬物もあり、データの不足や不備、記載内容の不統一などの問題が存在していたためである。

Table I-1. 調査項目

調査項目	内 容
cLogP	ACD で算出した分配係数(LogP)の計算値 (非解離型薬物のオクタノール-水系の分配係数 ^{28,29)} (参考資料 1))
cLogD	ACD で算出した pH7.4 における分配係数(LogD)の計算値 (血液中での分配係数を見積もるため、オクタノール-pH7.4 緩衝溶液系の分配係数であり、解離型の影響を考慮した分配係数 ^{28,29)} (参考資料 1))
MW	分子量
pKa	ACD で算出した pKa、ただし pKa が 2 つ以上ある場合は生理的 pH (pH7.4)に近い pKa の値 (pKa が 2 つ以上ある薬物は、構造式や pKa の値から、酸と塩基の共役酸の区別をつけることは困難であるため、わかりやすい指標として、生理的 pH(pH7.4)に近い値の pKa で検討)
電荷の状態	ACD で pH7.4 の構造を表示しアニオン性、両性、カチオン性、中性に分類
HAC	ACD で算出した水素結合受容体の計算値、N と O の合計数
HDO	ACD で算出した水素結合供与体の計算値、NH と OH の合計数

データのカテゴリー化は、cLogPとcLogDは脂溶性、水溶性の観点から、0未満、0以上の2区分とした。それ以外の調査項目は、四分位法を参考に4区分としTable I-2に示した。

Table I-2. データの区分

調査項目	1	2	3	4
cLogP	0 未満	0 以上	—	—
cLogD	0 未満	0 以上	—	—
MW	300 未満	300～400 未満	400～500 未満	500 以上
pKa	7 未満	7～8 未満	8～9 未満	9 以上
電荷の状態	アニオン性	両性	カチオン性	中性
HAC	4 以下	5	6	7 以上
HDO	1 以下	2	3	4 以上

I-2-3) ケース薬物群の抽出とコントロール薬物群の設定

ケース薬物群は、薬物性腎障害（以後：腎障害）を発症した薬物とし、その抽出には副作用症例報告データベース CARPIS（以後：CARPIS）に登録されている症例報告論文を用いた。CARPIS で腎障害が中心に記述されている症例報告論文を抽出し、急性腎不全、糸球体障害、間質性腎炎、尿細管障害を対象とした。一方、腎後性腎不全（尿路結石など）や二次性腎障害（横紋筋融解症、悪性症候群などによる腎障害）、慢性腎不全は除外した。さらに、原因薬、副作用、患者背景などの記載が不十分でかつ因果関係が不明確な症例、学会抄録などの情報量の少ない症例報告論文は除外した。

対象となった腎障害の症例報告論文の原因薬を調査し、調査薬物と合致した薬物をケース薬物群とし、それ以外をコントロール薬物群とした。

I-2-4) 検討内容・統計解析

I-2-4) - (1) 独立変数が cLogP、cLogD、MW、pKa の場合

ケース薬物群と、コントロール薬物群を従属変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行った。なお、reference は各調査項目の平均値を比較し、ケース薬物群で平均値が高い場合は“最小値の区分”とし、平均値が低い場合は“最大値の区分”とした。次に、単変量ロジスティック回帰分析の結果、 $p < 0.2$ となった調査項目を腎障害の発症

に関連が疑われる要因の候補としてあげ独立変数とした。交絡を調整するためにステップワイズ増加法(尤度比)による多重ロジスティック回帰分析を実施し、cLogP、cLogD、MW、pKaの調整オッズ比(以後:aOR)を求めた。なお、モデルに変数を投入する際の有意水準は0.05とし、除去する際の有意水準は0.10とした。

ただし、cLogPとcLogDはSpearmanの相関係数の検定により、 $r_s = 0.875 (p < 0.01)$ と非常に高い相関を認め、多重共線性を避けるため、モデルをわけ、モデル1はcLogP、モデル2はcLogDを投入した。

I-2-4)-(2) 独立変数が電荷の状態、HAC、HDOの場合

ケース薬物群と、コントロール薬物群を従属変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行った。独立変数は電荷の状態、HAC、HDOとし、それぞれの粗オッズ比(以後:cOR)を求めた。なお、referenceは電荷の状態は“中性”とし、HACとHDOは平均値を比較し、ケース薬物群で平均値が高い場合は“最小値の区分”とし、平均値が低い場合は“最大値の区分”とした。

解析には、統計解析ソフト、SPSS Statistics® 22 (IBM)を用い、有意水準は特に明記しない場合は0.05とした。

I-3. 結果

I-3-1) 調査薬物

『日本の医薬品構造式集2011 (JAPIC)』に収載される1340薬物のうち、調査薬物は1041薬物 (77.7%) となった。除外した理由及び薬物数をFigure I-1に示す。

ACDで物理化学的情報を計算できない薬物は、オーラノフィンのような金属を含む薬物、コバミドのような配位結合がある薬物、コレスチラミンのような重合体の薬物などが含まれた。また、構造中の塩のみが異なるため一方を除外した薬物には、モルヒネ塩酸塩とモルヒネ硫酸塩などが含まれ、この場合、塩の分子量の大きいモルヒネ硫酸塩を除外した。

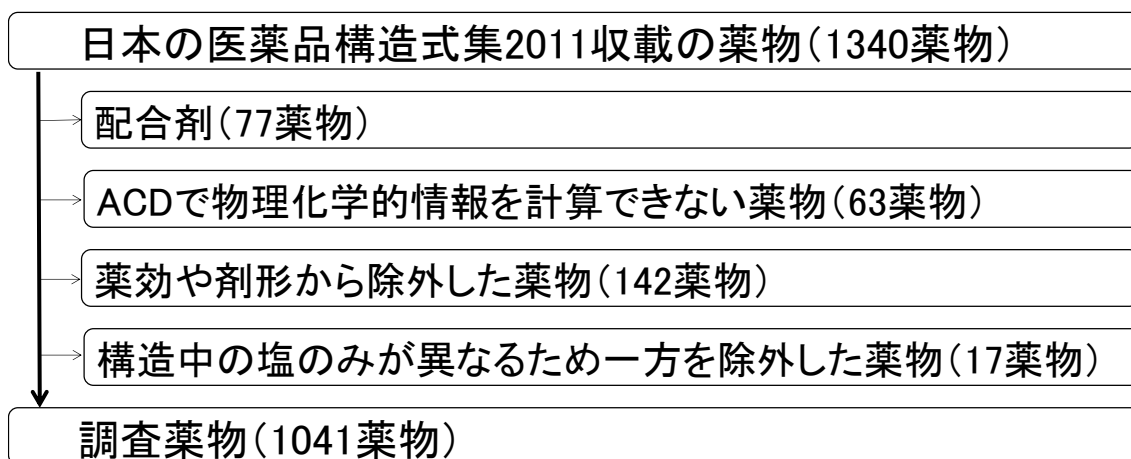


Figure I-1. 除外理由及び薬物数

調査薬物（1041薬物）で多かった薬効番号は、214：血圧降下剤、117：精神神経用剤、613：主としてグラム陽性・陰性菌に作用するものであった（Table I-3）。

Table I-3. 調査薬物の薬効ランキング(上位 20 位)

薬効番号	薬 効 名	薬物数 (のべ)
214	： 血圧降下剤	64
117	： 精神神経用剤	60
613	： 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	47
114	： 解熱鎮痛消炎剤	46
112	： 催眠鎮静剤・抗不安剤	41
399	： 他に分類されない代謝性医薬品	39
625	： 抗ウイルス剤	34
429	： その他の腫瘍用薬	32
212	： 不整脈用剤	30
232	： 消化性潰瘍用剤	29
449	： その他のアレルギー用薬	28
245	： 副腎ホルモン薬	23
219	： その他の循環器官用薬	22
239	： その他の消化器官用薬	22
113	： 抗てんかん薬	20
217	： 血管拡張剤	20
225	： 気管支拡張剤	20
116	： 抗パーキンソン剤	19
211	： 強心剤	19
249	： その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	19
396	： 糖尿病用剤	19
624	： 合成抗菌剤	19

上位 7 位までの薬効番号を色分け

I-3-2) 調査項目のデータ特性

調査項目の全体におけるデータ特性をTable I-4に、調査項目のケース薬物群とコントロール薬物群におけるデータ特性をTable I-5に示した。

Table I-4. データ特性(全体)

調査項目	薬物数	平均値	±	S.D.	中央値	最小値	最大値	
cLogP	1035	2.02	±	2.70	2.19	-9.21	19.12	
cLogD	1031	0.67	±	3.31	0.78	-21.96	19.12	
MW	1041	376.93	±	201.77	339.43	42.04	2933.44	
pKa	937	7.35	±	3.01	7.92	0.08	13.94	
HAC	1041	6.59	±	5.31	5	0	71	
HDO	1041	2.59	±	3.38	2	0	50	
電荷の状態		アニオン性		両性		カチオン性		中性
数(割合)		173(16.8%)		100(9.7%)		148(14.4%)		610(59.2%)

Table I-5. データ特性(ケース薬物群とコントロール薬物群)

ケース薬物群								コントロール薬物群						
調査項目	薬物数	平均値	±	S.D.	中央値	最小値	最大値	薬物数	平均値	±	S.D.	中央値	最小値	最大値
cLogP	126	1.45	±	2.57	1.32	-5.26	7.64	909	2.10	±	2.71	2.29	-9.21	19.12
cLogD	126	-0.34	±	3.16	-0.29	-10.67	7.64	905	0.81	±	3.30	0.95	-21.96	19.12
MW	126	396.11	±	250.83	332.84	92.09	1473.59	915	374.29	±	194.06	339.47	42.04	2933.44
pKa	122	6.60	±	3.11	6.45	0.52	13.94	815	7.46	±	2.98	8.09	0.08	13.92
HAC	126	8.08	±	6.03	7	1	39	915	6.38	±	5.18	5	0	71
HDO	126	3.57	±	4.12	2.50	0	26	915	2.46	±	3.24	2	0	50
電荷の状態		アニオン性		両性		カチオン性		アニオン性		両性		カチオン性		中性
数(割合)		44(34.9%)		17(13.5%)		9(7.1%)		129(14.3%)		83(9.2%)		139(15.4%)		554(61.2%)

I-3-3) ケース薬物群とコントロール薬物群

CARPIS に登録された腎障害の症例報告論文のうち、腎障害が中心に記述されている症例は 1338 症例であった。このうち、腎後性腎不全、二次性腎障害、慢性腎不全、因果関係が不明確な症例、情報量の少ない症例は除外し、476 症例を抽出した。抽出した 476 症例の原因薬を調査し、調査薬物と合致したのは 126 薬物であり、これをケース薬物群とした。一方、調査薬物（1041 薬物）からケース薬物群に含まれる薬物を除いた 915 薬物をコントロール薬物群とした。

ケース薬物群で多かった薬効番号は、114：解熱鎮痛消炎剤、214：血圧降下剤の順であり、コントロール薬物群で多かった薬効番号は、117：精神神経用剤、214：血圧降下剤の順であった（Table I-6）。

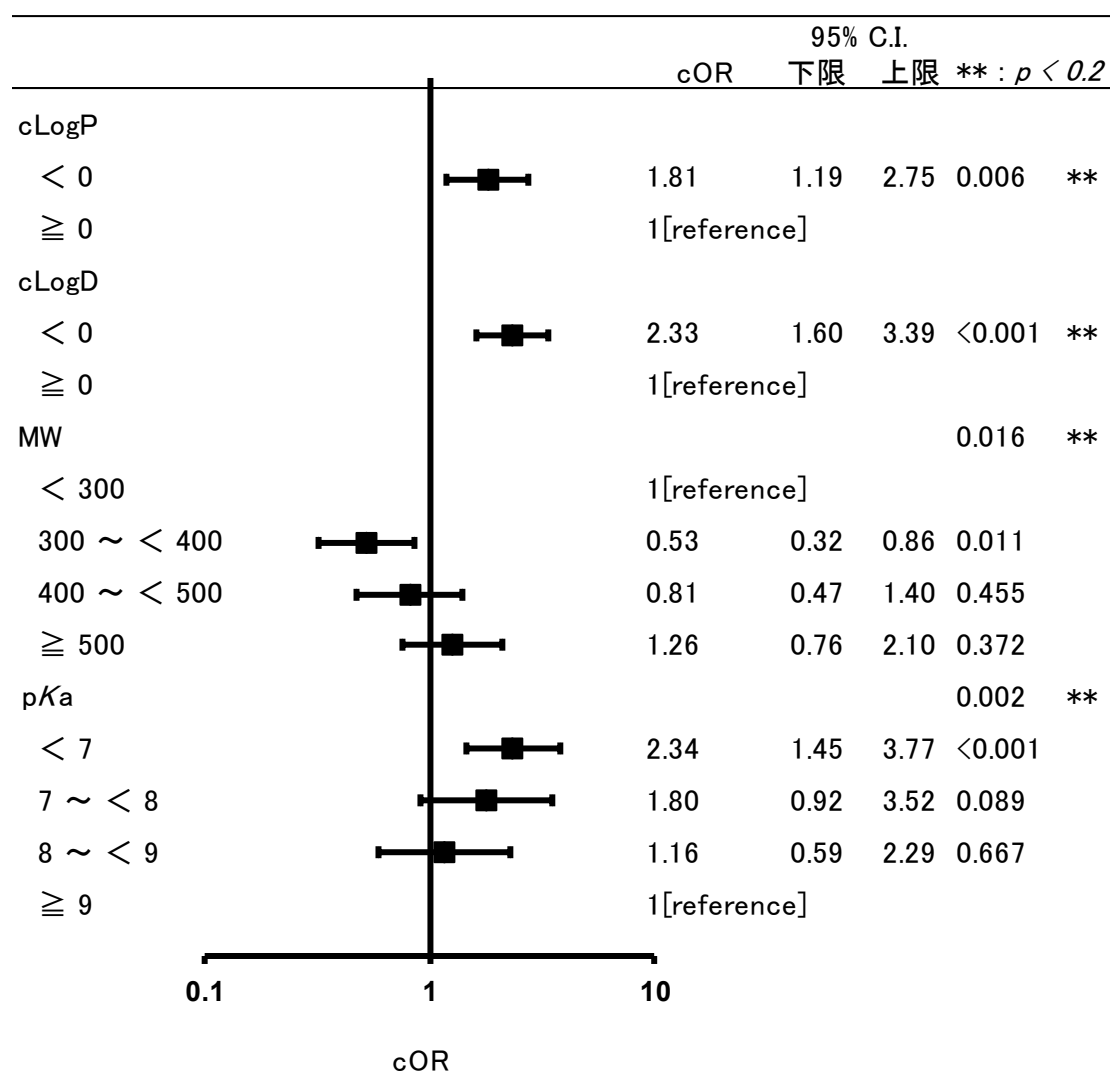
Table I-6. ケース薬物群・コントロール薬物群の薬効ランキング(上位 10 位)

薬効番号	ケース薬物群 薬物数(のべ)	薬効番号	コントロール薬物群 薬物数(のべ)
114	19	117	58
214	13	214	51
613	12	112	41
113	5	613	35
399	5	399	34
624	5	429	30
625	5	212	30
421	4	625	29
423	4	449	28
424	4	114	27

同一薬効番号で色分け

I-3-4) 独立変数が cLogP、cLogD、MW、pKa の場合

腎障害と物理化学的情報の関連を検討するため、ケース薬物群とコントロール薬物群を従属変数、cLogP、cLogD、MW、pKa を独立変数として単変量ロジスティック回帰分析を行った (Figure I-2)。その結果、すべての調査項目において $p < 0.2$ となった。

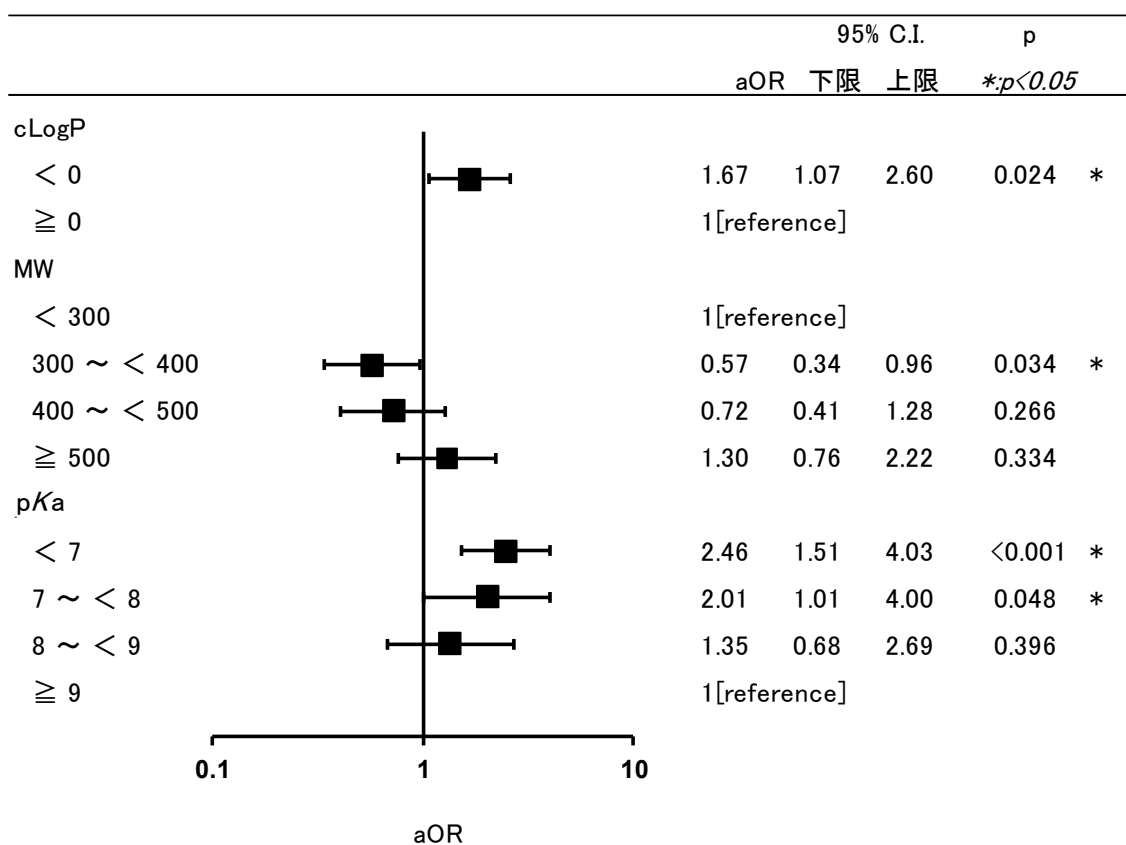


cOR : 粗オッズ比 ; C.I. : 信頼区間

Figure I-2. 腎障害と cLogP、cLogD、MW、pKa の関連(単変量ロジスティック回帰分析)

単変量ロジスティック回帰分析の結果より、cLogP、cLogD、MW、pKa を独立変数、ケース薬物群とコントロール薬物群を従属変数として、ステップワイズ増加法（尤度比）による多重ロジスティック回帰分析を行った。

cLogP を用いたモデル 1 (Figure I-3) では、pKa、cLogP、MW の順に関連が高いデータとして選ばれた。pKa では 9 以上を reference とし、これと比較して、7 未満では aOR が 2.46 (95% C. I. : 1.51~4.03, $p < 0.001$)、7~8 未満では aOR が 2.01 (95% C. I. : 1.01~4.00, $p = 0.048$) と腎障害との関連が有意に高かった。cLogP は 0 以上と比較して 0 未満は aOR が 1.67 (95% C. I. : 1.07~2.60, $p = 0.024$) と腎障害との関連が高いことが明らかとなった。MW は 300 未満と比較して 300~400 未満で aOR が 0.57 (95% C. I. : 0.34~0.96, $p = 0.034$) と腎障害と関連が低いことが明らかとなった。



aOR : 調整オッズ比, C.I. : 信頼区間

Figure I-3. モデル1:腎障害と cLogP、MW、pKa の関連(多重ロジスティック回帰分析)

cLogD を用いたモデル 2 (Figure I-4) では、cLogD、pKa、MW の順に関連が高いデータとして選ばれた。cLogD では 0 以上と比較して 0 未満は aOR が 2.23 (95% C.I. : 1.49 ~ 3.33, $p < 0.001$) と腎障害との関連が有意に高かった。pKa は 9 以上と比較して 7 未満で aOR が 2.34 (95% C.I. : 1.42 ~ 3.84, $p = 0.001$)、7 ~ 8 未満で aOR が 2.04 (95% C.I. : 1.01 ~ 4.08, $p = 0.045$) と腎障害との関連が有意に高かった。MW は 300 未満と比較して 300 ~ 400 未満で aOR が 0.56 (95% C.I. : 0.33 ~ 0.93, $p = 0.026$) と腎障害と関連が低いことが明らかとなった。

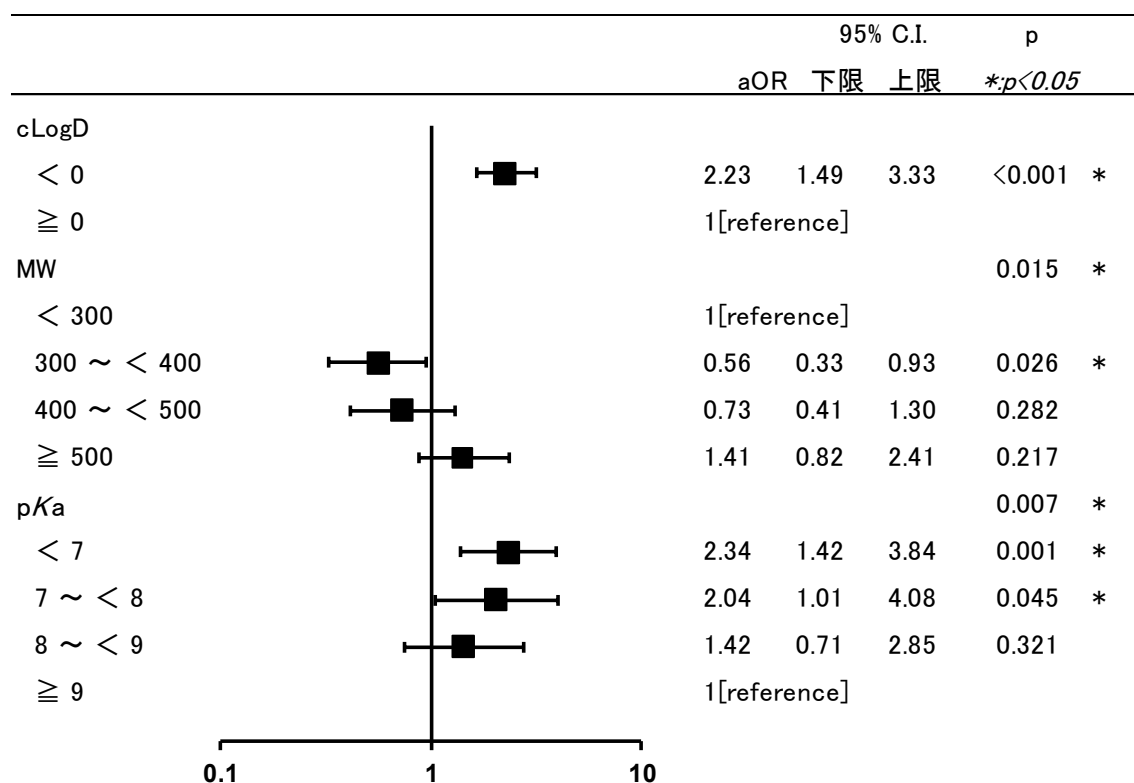
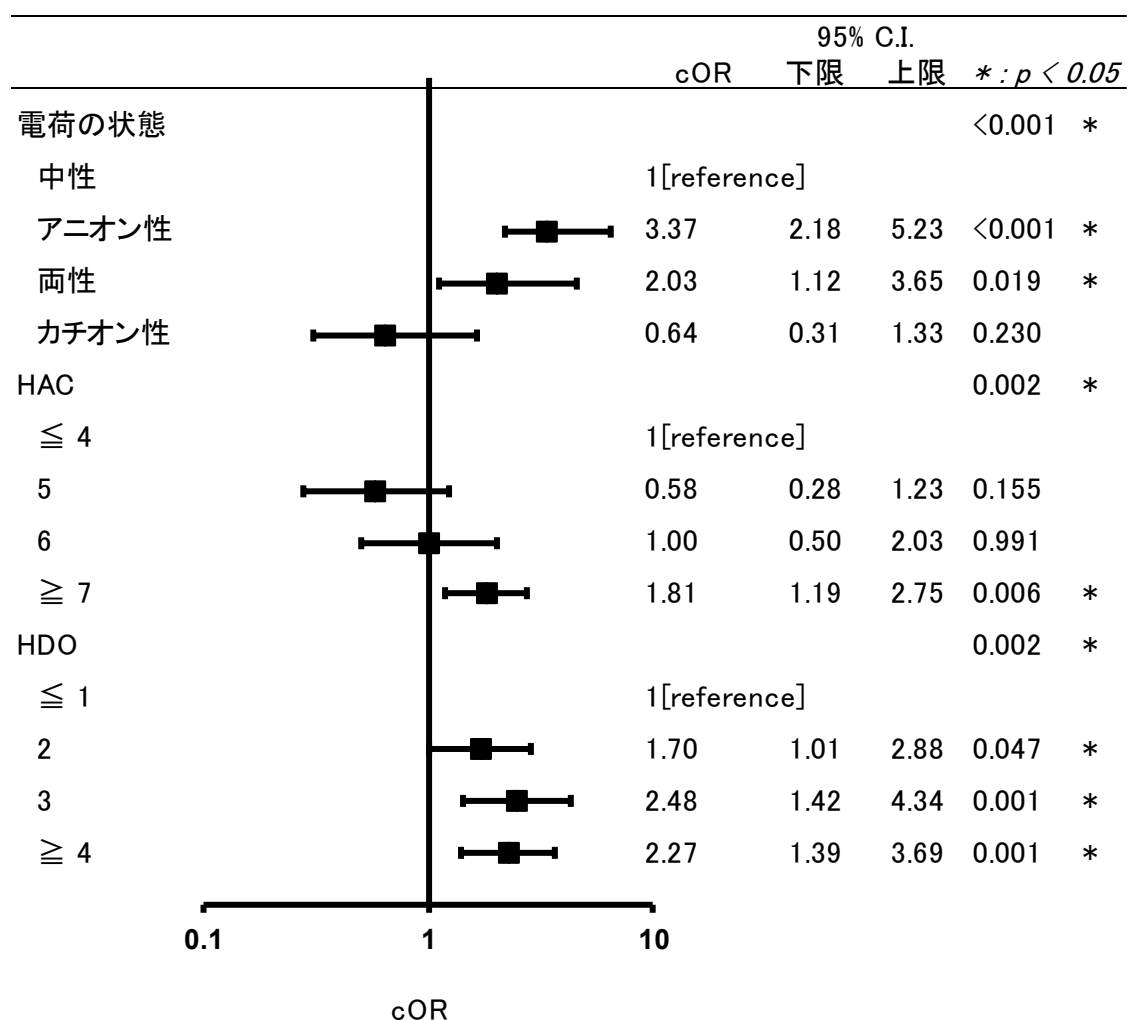


Figure I-4. モデル2: 腎障害と cLogD、MW、pKa の関連(多重ロジスティック回帰分析)

I-3-5) 独立変数が電荷の状態、HAC、HDO の場合

腎障害と物理化学的情報の関連を検討するため、ケース薬物群とコントロール薬物群を従属変数、電荷の状態、HAC、HDO を独立変数として単変量ロジスティック回帰分析を行った (Figure I-5)。電荷の状態は、中性と比較して、アニオン性、両性の cOR が高かった。HAC は 4 以下と比較して 7 以上、HDO は 1 以下と比較して 2 以上で cOR が高かった。



cOR : 粗オッズ比 ; C.I. : 信頼区間

Figure I-5. 腎障害と電荷の状態、HAC、HDO の関連(単変量ロジスティック回帰分析)

I-4. 考察

腎障害と薬物の物理化学的情報との関連を明らかにするために、reference を設定した単変量ロジスティック回帰分析を行い、その関連を客観的に要約するために多変量的な検討として多重ロジスティック回帰分析を行った。

統計手法として多変量解析を選択した理由は、物理化学的情報と副作用の関連は複雑で、関連すると考えられる因子が多数あると考えたためである。また、ロジスティック回帰分析を選択した理由は、従属変数が、副作用の有無の 2 値であり、独立変数として、量的変数でも質的変数でも用いることができ、特に危険因子の探索において各独立変数のオッズ比が算出できるからである。さらに、reference を設定した理由は、以前の研究において、物理化学的情報と副作用の関連は、必ずしも値が大きくなるにつれ、特定の副作用が起こりやすくなるといった線形の関係がみられるわけではないことが明らかとなったためである^{31, 32)}。

その結果、Figure I-3, I-4 に示すように、分配係数 (cLogP、cLogD) は水溶性薬物でオッズ比が約 2、pKa は 8 未満で aOR が約 2 と、腎障害との関連が高いことが考えられる。また、MW は 300~400 未満で aOR が約 0.6 と腎障害との関連が低いことが考えられる。

一般的に水溶性薬物は腎排泄され、腎臓の薬物濃度は高くなり易く、腎障害発症のリスクが高まることが知られている³³⁾。一方、脂溶性薬物は、肝臓で代謝を受けて不活性化され胆汁あるいは尿中に排泄される。胆汁に排泄された薬物の一部は小腸で再吸収され体循環へ戻り尿中に排泄されたり、便中に排泄される³⁴⁾。今回、cLogP では aOR が 1.67、cLogD では aOR が 2.23 と水溶性薬物は脂溶性薬物と比べて“約 2 倍”腎障害を起こしやすいことが客観的に数値として示すことができた。

分配係数には cLogP と cLogD があるが、添付文書やインタビューフォームに記載される分配係数の値は、データの統一がされておらず、測定条件にもばらつきがある³⁵⁾。記載要領によると、添付文書は「分配係数は記載することが望ましい」である²⁸⁾が、イ

インタビューフォームは、「分配係数は pH ごとに 1-オクタノール/水系での分配係数を記載」である²⁹⁾。今後、インタビューフォームの分配係数の値は、徐々に記載が充実され、物理化学的情報からの予測や比較が容易になることが期待される。さらに、体内の受動拡散では、薬物の膜透過は pH 分配理論に依存することが知られ、医薬品の開発研究の消化管吸収などの予測は、消化管内 pH を考慮した cLogD で考慮される³⁰⁾。このように cLogD の方が一般応用できるため、第Ⅱ章では分配係数の値として、cLogD を用いて検討を行った。

腎障害と MW との関連については、これまでに明らかとなっていないが、Figure I-3, I-4 より、MW が 300 未満の薬物と比べて MW が 300~400 未満の薬物の aOR が 0.56~0.57 と低かった。腎臓からの薬物排泄機構は、糸球体濾過、近位尿細管での分泌、遠位尿細管での再吸収の三段階に分けられる。薬物の大きさが 70~100 Å で、MW が 5500 程度までの薬物は 100% 近く糸球体濾過される³⁶⁻³⁸⁾。今回、調査薬物の MW は、最小値 42.04 (シアナミド)、最大値 2933.44 (テトラコサクチド) と、糸球体で濾過される分子量の範囲であった。近位尿細管での分泌、遠位尿細管での再吸収と MW の関連では、有機アニオントランスポーターの Organic anion transporter (以後: OAT) は、MW500 以下の水溶性が高い物質を輸送し、Organic anion transporter polypeptide (以後: OATP) は、MW が 500 以上の物質を輸送するといった関連が知られており³⁹⁾、トランスポーターによる取り込みと排出が関連している可能性もある。

pKa は、9 以上の薬物と比べて、8 未満の薬物の aOR が約 2 倍であった。また、pKa と関連する電荷の状態で検討した結果、アニオン性薬物の cOR は 3.37、両性薬物の cOR は 2.03 と高かった。アニオン性薬物が細胞内に入り副作用を発現するには、電位差に逆らう必要があるため、OAT や OATP といったトランスポーターによる細胞内への薬物の濃縮が腎障害と何らかの関連があることが示唆される。

第Ⅰ章は、CARPIS を用いて副作用症例報告論文を抽出した。症例報告は、臨床上問題となる副作用が報告されることが多く、因果関係が明確で、情報の欠損が少ないと考え

られる。しかし、症例報告を用いた研究の限界として、時間的なタイムラグ、軽微すぎる副作用は報告されにくいといった出版バイアスの影響が考えられ、原因薬物の過小評価の可能性が考えられる。出版バイアスを補い、より網羅性のある検討が必要と考え、第Ⅱ章では、副作用の調査対象として添付文書を用いて検討を行った。

I-5. 小括

本研究において、以下の傾向を見出すことができた。

今回、水溶性薬物は脂溶性薬物と比べて“約2倍”腎障害を起こしやすいことが客観的に数値として示すことができた。MWは、300未満の薬物と比較して、300～400未満の薬物のaORが0.56～0.57と低かった。pKaは9以上の薬物と比較して8未満の薬物のaORが約2倍となった。また、電荷の状態では、アニオン性のcORは3.37、両性薬物のcORは2.03と高かった。

本研究の結果、腎障害と物理化学的情報の傾向を見出すことができた。水溶性薬物、pKaが8未満、あるいはpH7.4でアニオン性や両性薬物といった性質をもつ薬物は、腎障害に注意しモニタリングすることで潜在的なリスクや医薬品の開発時に不足する安全性情報の一助となると考えられた。これらの物理化学的情報は、医薬品の開発時には明らかとなる入手しやすいデータであり、新たな予測・予防に資する情報を創出することができたと考える。

第Ⅱ章 医薬品の物理化学的情報と医薬品添付文書の重大な副作用との関連性

Ⅱ-1. 緒言

第Ⅰ章では、薬物性腎障害を起こした症例報告論文の原因薬物を調査し、原因薬物の物理化学的情報との関連を検討し、分配係数、 pK_a 、MW が薬物性腎障害との関連が高く、水溶性薬物は脂溶性薬物と比べて薬物性腎障害を“約 2 倍”起こしやすい傾向を見出した。しかし、症例報告論文を対象にした検討では、出版バイアスの存在を否定できず、副作用の原因薬の網羅性に欠ける、あるいは論文にされないといった原因薬物の過小評価が考えられた。添付文書は、製薬企業が作成し、医薬品に添付することが義務付けられている最も基本的で重要な公的文書である。その重大な副作用の項目には、承認時、安全性定期報告時、再審査時、再評価結果などで網羅的に調査され明らかとなった、特に注意を要する副作用（重大な副作用）が記載される⁴⁰⁻⁴²⁾。そこで、添付文書の重大な副作用と薬物の物理化学的情報との関連を明らかにすることを目的として、5つの重大な副作用、腎障害、肝障害、精神障害、錐体外路障害、皮膚障害について検討を行った。

II-2. 方法

II-2-1) 調査薬物

第II章の調査薬物は、『日本の医薬品構造式集 (JAPIC)』の2015年度版に収録されている1403薬物とした。ただし、第I章-2-1) に示したように薬効番号の薬効や剤形で除外し、2成分以上の配合剤ならびにACDで物理化学的情報を計算できない薬物を除外した。また構造中の塩のみが異なる薬物は一方 (塩の分子量が大きい方) を除外し、さらに、経口投与するがほとんど消化管から吸収されないアカルボース、ボグリボースの2薬物も除外した。

II-2-2) 調査項目

調査薬物について、添付文書やACDを情報源とし、Table II-1に示す調査項目のデータを調査した。

Table II-1. 調査項目

調査項目	内 容
cLogD	ACD で算出した pH7.4 における分配係数 (LogD) の計算値 (血液中での分配係数を見積もるため、オクタノール-pH7.4 緩衝溶液系の分配係数であり、解離型の影響を考慮した分配係数 ^{29,30)} (参考資料 1) 医薬品インタビューフォームの記載要領 ²⁹⁾ で「分配係数はpHごとに1-オクタノール/水系での分配係数を記載」とされたためcLogDで検討)
MW	分子量
pKa	ACD で算出した pKa、ただし pKa が 2 つ以上ある場合は生理的 pH7.4 に近い pKa の値
電荷の状態	ACD で pH7.4 の構造を表示しアニオン性、両性、カチオン性、中性に分類
ルール 4[易]	ルールオブ 4[P 糖タンパク質の基質のなり易さ](以後:ルール 4[易])を予測する条件 ⁴³⁾ (MW>400、pKa(酸)>4、HAC≥8)のうち該当する数
ルール 4[難]	ルールオブ 4[P 糖タンパク質の基質のなり難さ](以後:ルール 4[難])を予測する条件 ⁴³⁾ (MW<400、pKa(共役酸)<8、HAC≤4)のうち該当する数

データのカテゴリー化は、cLogDは、0未満、0以上の2区分にわけた。MWは、四分位法を参考にし、pKaは、血液のpHの値である7.4を基準に1区切りに区分した。電荷の状

態は、アニオン性、両性、カチオン性、中性の4区分とした。ルール4は0から3の整数のため、4区分とした (Table II-2)。

Table II-2. データの区分

調査項目	1	2	3	4
cLogD	0 未満	0 以上	—	—
MW	300 未満	300～400 未満	400～500 未満	500 以上
pKa	6.4 未満	6.4～7.4 未満	7.4～8.4 未満	8.4 以上
電荷の状態	アニオン性	両性	カチオン性	中性
ルール 4[易]	0	1	2	3
ルール 4[難]	0	1	2	3

II-2-3) ケース薬物群の抽出とコントロール薬物群の設定

ケース薬物群は、添付文書 (2015 年 8 月現在) の重大な副作用の項目内容を調査し、腎障害 (腎実質の障害)、肝障害 (肝実質の障害)、精神障害、錐体外路障害、皮膚障害 (2 次性の皮膚障害は除く) の記載がある薬物を抽出した。ただし、類薬での発症による記載は除外した。この作業は 2 名が別々に行い、抽出した薬物が異なる場合は添付文書で確認した。その後、5 つの重大な副作用の記載があった薬物をケース薬物群、それ以外をコントロール薬物群と設定した。

II-2-4) 検討内容・統計解析

II-2-4) - (1) 独立変数が cLogD、MW、pKa の場合

副作用別に、ケース薬物群とコントロール薬物群を従属変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行った。独立変数は cLogD、MW、pKa とした。なお、reference は “最小値の区分” と “最大値の区分” の両方を実施した。次に、ステップワイズ増加法 (尤度比) による多重ロジスティック回帰分析を実施し、cLogD、MW、pKa の調整オッズ比 (以後: aOR) を求めた。なお、モデルに変数を投入する際の有意水準は 0.05 とし、除

去する際の有意水準は 0.10 とした。なお、reference は、安全性をわかりやすく評価するため、単変量ロジスティック回帰分析の結果を参考に、粗オッズ比（以後：cOR）が 1 以上になる reference を採択した。多重ロジスティック回帰のモデルへの適合度の評価は、Hosmer-Lemeshow 検定を用い、有意確率が 0.05 以上の場合、適合するとした。

II-2-4) - (2) 独立変数が電荷の状態、ルール 4[易]、ルール 4[難]の場合

副作用別に、ケース薬物群とコントロール薬物群を従属変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行った。独立変数は電荷の状態、ルール 4[易]、ルール 4[難]とし、それぞれの cOR を求めた。なお、reference は、電荷の状態は“中性”、ルール 4[易]とルール 4[難]は“0”とした。多重ロジスティック回帰分析は、電荷の状態、ルール 4[易]、ルール 4[難]は添付文書やインタビューフォームから即座にわかるデータではないため、またルール 4[易]、ルール 4[難]は、MW や pKa からなる複合データであるため実施しなかった。

以上の統計解析は、SPSS Statistics 23 (IBM) を用い、有意水準は 0.05 とした。

Ⅱ-3. 結果

Ⅱ-3-1) 調査薬物

『日本の医薬品構造式集2015 (JAPIC)』に収載される1403薬物のうち、調査薬物は1078薬物 (76.8%) となった。除外した理由及び薬物数をFigure Ⅱ-1に示す。

今回の更新で、第Ⅰ章と比べて、100薬物が新たな調査薬物となり、63薬物が除外された。

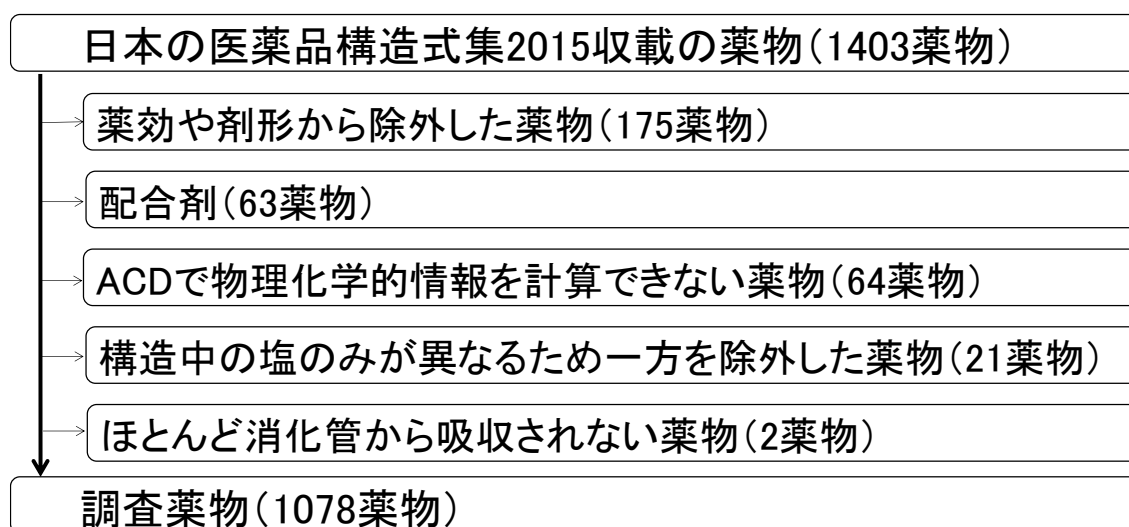


Figure Ⅱ-1. 除外した理由及び薬物数

調査薬物（1078 薬物）全体で多かった薬効番号は、214：血圧降下剤、117：精神神経用剤、429：その他の腫瘍用薬の順であった（Table II-3）。

Table II-3. 調査薬物の薬効ランキング(上位 20 位)

薬効番号	薬効名	薬物数 (のべ)
214	： 血圧降下剤	60
117	： 精神神経用剤	59
429	： その他の腫瘍用薬	48
114	： 解熱鎮痛消炎剤	44
399	： 他に分類されない代謝性医薬品	44
613	： 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	41
625	： 抗ウイルス剤	41
112	： 催眠鎮静剤・抗不安剤	40
212	： 不整脈用剤	28
232	： 消化性潰瘍用剤	28
396	： 糖尿病用剤	27
239	： その他の消化器官用薬	25
219	： その他の循環器官用薬	24
449	： その他のアレルギー用薬	24
113	： 抗てんかん薬	23
245	： 副腎ホルモン薬	23
119	： その他の中樞神経系用薬	22
116	： 抗パーキンソン薬	21
249	： その他のホルモン剤	21
217	： 血管拡張剤	20

上位 8 位までの薬効番号を色分け

II-3-2) 調査項目のデータ特性

調査項目の全体におけるデータ特性をTable II-4に示す。

Table II-4. データ特性(全体)

	薬物数	平均値	±	S.D.	中央値	最小値	最大値
cLogD	1064	0.79	±	3.23	0.92	-21.96	19.12
MW	1078	380.94	±	204.31	344.45	42.04	2933.44
pKa	972	7.35	±	3.09	7.91	0.08	14
電荷の状態	アニオン性		両性		カチオン性		中性
数(割合)	175(16.5%)		98(9.2%)		139(13.1%)		649(61.2%)
	該当せず		1 該当		2 該当		3 該当
ルール 4[易]	352(32.7%)		395(36.6%)		213(19.8%)		118(10.9%)
ルール 4[難]	180(16.7%)		373(34.6%)		435(40.4%)		90 (8.3%)

II-3-3) 副作用別のケース薬物群とコントロール薬物群

副作用別にケース薬物群とコントロール薬物群の数を Table II-5 に示した。

Table II-5. 副作用別のケース薬物群とコントロール薬物群の数

重大な副作用	ケース薬物群	コントロール薬物群
腎障害	237 薬物(22.0%)	841 薬物(78.0%)
肝障害	422 薬物(39.1%)	656 薬物(60.9%)
精神障害	160 薬物(14.8%)	918 薬物(85.2%)
錐体外路障害	92 薬物 (8.5%)	986 薬物(91.5%)
皮膚障害	267 薬物(24.8%)	811 薬物(75.2%)

ケース薬物群で多かった薬効を Table II-6 に示す。腎障害、皮膚障害では、613：主としてグラム陽性・陰性菌に作用するものが最も多く、肝障害と錐体外路障害では、117：精神神経用剤が最も多く、精神障害では、112：催眠鎮静剤・抗不安剤が最も多かった。

Table II-6. 副作用別のケース薬物群とコントロール薬物群の薬効ランキング(上位 10 位)

腎障害		肝障害		精神障害		錐体外路障害		皮膚障害	
薬効 番号	薬物数 (のべ)	薬効 番号	薬物数 (のべ)	薬効 番号	薬物数 (のべ)	薬効 番号	薬物数 (のべ)	薬効 番号	薬物数 (のべ)
613	37	117	32	112	34	117	51	613	33
114	28	429	31	245	17	116	19	114	28
214	21	613	29	625	16	121	7	625	25
625	19	214	26	116	16	113	6	429	17
429	15	114	24	117	13	119	6	214	15
624	9	399	22	113	9	112	3	117	14
399	8	625	22	119	9	111	2	113	14
113	7	449	16	114	6	232	2	624	11
396	7	232	14	624	6	239	2	422	10
422	7	396	14	811	6	625	1	232	7
						212	1	614	7
						221	1		
						421	1		
						441	1		
						812	1		

同一薬効番号で色分け

Ⅱ-3-4) 独立変数が cLogD、MW、pKa の場合

Ⅱ-3-4) - (1) 腎障害

腎障害のケース薬物群とコントロール薬物群の物理化学的情報の平均値を比較した結果を Table Ⅱ-7 に示す。コントロール薬物群と比較して、ケース薬物群の cLogD は有意に低く、MW は有意に高く、pKa は有意に低かった。

Table Ⅱ-7. 腎障害と物理化学的情報の関連(平均値の比較)

調査項目	腎障害					
	ケース薬物群			コントロール薬物群		
	薬物数	平均値	± S.D.	薬物数	平均値	± S.D.
cLogD	235	-0.33	± 3.44	829	1.10	± 3.10 * W
MW	237	412.14	± 201.68	841	372.15	± 204.30 * S
pKa	227	6.69	± 3.18	745	7.55	± 3.03 * S

S : Student's-*t*
W : Welch's-*t*
* : $p < 0.05$

単変量ロジスティック回帰分析の結果 (Table Ⅱ-8)、cLogD、pKa は最大値を reference として、MW は最小値を reference として多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、cLogD、MW、pKa の順に関連が高いデータとして選ばれた。cLogD は 0 以上と比較して、0 未満の調整オッズ比 (以後 : aOR) が 2.00 と高かった。MW は 500 以上で aOR が 2.28、pKa は 7.4 未満で aOR が 1.95~2.06 と高かった。Hosmer-Lemeshow 検定の統計量は $\chi^2 = 16.71$ ($p = 0.033$) であり、適合性を認めなかった。

Table II-8. 腎障害と物理化学的情報の関連(単・多重ロジスティック回帰分析)

	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR (95% C.I.) reference: 最小値の区分	cOR (95% C.I.) reference: 最大値の区分	aOR (95% C.I.) reference: 単変量ロジスティック回帰分析の結果設定
cLogD					
<0	116	271	1 [reference]	2.01 (1.50-2.69)*	2.00 (1.45-2.75)*
0≤	119	558	0.50 (0.37-0.67)*	<u>1 [reference]</u>	1 [reference]
MW					
<300	72	293	<u>1 [reference]</u>	0.49 (0.32-0.74)*	1 [reference]
300~<400	55	296	0.76 (0.51-1.11)	0.37 (0.24-0.57)*	0.78 (0.51-1.17)
400~<500	54	141	1.56 (1.04-2.34)*	0.76 (0.48-1.19)	1.54 (0.99-2.39)
500≤	56	111	2.05 (1.36-3.10)*	1 [reference]	2.28 (1.46-3.55)*
pKa					
<6.4	109	241	1 [reference]	2.25 (1.59-3.17)*	2.06 (1.44-2.95)*
6.4~<7.4	25	62	0.89 (0.53-1.49)	2.00 (1.18-3.41)*	1.95 (1.12-3.39)*
7.4~<8.4	25	104	0.53 (0.33-0.87)*	1.19 (0.72-1.99)	1.25 (0.74-2.11)
8.4≤	68	338	0.44 (0.32-0.63)*	<u>1 [reference]</u>	1 [reference]

cOR: 粗オッズ比(単変量ロジスティック回帰分析); aOR: 調整オッズ比(多重ロジスティック回帰分析);

C.I.: 信頼区間; *: $p < 0.05$; 下線: 多重ロジスティック回帰分析で reference とする区分

II-3-4) - (2) 肝障害

肝障害のケース薬物群とコントロール薬物群の物理化学的情報の平均値を比較した結果を Table II-9 に示す。コントロール薬物群と比較して、ケース薬物群の MW は有意に高く、pKa は有意に低かった。

Table II-9. 肝障害と物理化学的情報の関連(平均値の比較)

調査 項目	肝障害						
	ケース薬物群			コントロール薬物群			
	薬物数	平均値	± S.D.	薬物数	平均値	± S.D.	
cLogD	420	0.94	± 3.01	644	0.68	± 3.36	S
MW	422	403.97	± 208.02	656	366.12	± 200.64	* S
pKa	391	6.86	± 2.91	581	7.69	± 3.16	* S

S : Student's-*t**: $p < 0.05$

単変量ロジスティック回帰分析の結果 (Table II-10)、cLogD、pKa は最大値を reference として、MW は最小値を reference として多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、pKa、MW の順に関連が高いデータとして選ばれ、cLogD は選ばれなかった。pKa は 8.4 以上と比較して、8.4 未満で aOR が 1.83~1.95 と高かった。MW は 300 未満と比較して、300 以上で aOR が 1.47~1.87 と高かった。Hosmer-Lemeshow 検定の統計量は $\chi^2=4.43$ ($p = 0.729$) であり、適合性を認めた。

Table II-10. 肝障害と物理化学的情報の関連(単・多重ロジスティック回帰分析)

	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR (95% C.I.) reference: 最小値の区分	cOR (95% C.I.) reference: 最大値の区分	aOR (95% C.I.) reference: 単変量ロジスティック回帰分析の結果設定
cLogD					
<0	138	249	1 [reference]	0.78 (0.60-1.00)	
0≤	282	395	1.29 (1.00-1.67)	1 [reference]	
MW					
<300	117	248	1 [reference]	0.55 (0.38-0.80)*	1 [reference]
300~<400	139	212	1.39 (1.02-1.89)*	0.77 (0.53-1.11)	1.47 (1.06-2.04)*
400~<500	89	106	1.78 (1.24-2.54)*	0.98 (0.65-1.49)	1.87 (1.27-2.74)*
500≤	77	90	1.81 (1.25-2.64)*	1 [reference]	1.87 (1.25-2.79)*
pKa					
<6.4	165	185	1 [reference]	1.98 (1.47-2.67)*	1.95 (1.44-2.64)*
6.4~<7.4	41	46	1.00 (0.62-1.60)	1.98 (1.24-3.17)*	1.83 (1.13-2.94)*
7.4~<8.4	59	70	0.95 (0.63-1.42)	1.87 (1.25-2.81)*	1.87 (1.24-2.83)*
8.4≤	126	280	0.50 (0.37-0.68)*	1 [reference]	1 [reference]

cOR: 粗オッズ比(単変量ロジスティック回帰分析); aOR: 調整オッズ比(多重ロジスティック回帰分析);

C.I.: 信頼区間; *: $p < 0.05$; 下線: 多重ロジスティック回帰分析で reference とする区分

II-3-4) - (3) 精神障害

精神障害のケース薬物群とコントロール薬物群の物理化学的情報の平均値を比較した結果を Table II-11 に示す。コントロール薬物群と比較して、ケース薬物群の cLogD は有意に高かった。

Table II-11. 精神障害と物理化学的情報の関連(平均値の比較)

調査 項目	精神障害					
	ケース薬物群			コントロール薬物群		
	薬物数	平均値	± S.D.	薬物数	平均値	± S.D.
cLogD	160	1.21	± 2.41	904	0.71	± 3.35
MW	160	358.67	± 176.29	918	384.82	± 208.65
pKa	155	7.26	± 3.29	817	7.37	± 3.05

S : Student's-*t*W : Welch's-*t**: $p < 0.05$

単変量ロジスティック回帰分析 (Table II-12)、MW は最大値を reference として、cLogD と pKa は最小値を reference として、多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、cLogD、MW の順に関連が高いデータとして選ばれ、pKa は選ばれなかった。cLogD は 0 未満と比較して 0 以上の aOR が 2.12 と高かった。MW は 500 以上と比較して 400 未満で aOR が 2.46～2.85 と高かった。Hosmer-Lemeshow 検定の統計量は $\chi^2=7.25$ ($p = 0.203$) であり、適合性を認めた。

Table II-12. 精神障害と物理化学的情報の関連(単・多重ロジスティック回帰分析)

	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR (95% C.I.) reference: 最小値の区分	cOR (95% C.I.) reference: 最大値の区分	aOR (95% C.I.) reference: 単変量ロジスティック回帰分析の結果設定
cLogD					
<0	40	347	<u>1 [reference]</u>	0.54 (0.37-0.78)*	1 [reference]
0≤	120	557	1.87 (1.28-2.74)*	1 [reference]	2.12 (1.43-3.16)*
MW					
<300	58	307	1 [reference]	1.78 (0.99-3.21)	2.46 (1.30-4.68)*
300～<400	67	284	1.25 (0.85-1.84)	2.23 (1.25-3.98)*	2.85 (1.51-5.36)*
400～<500	19	176	0.57 (0.33-0.99)*	1.02 (0.51-2.05)	1.31 (0.62-2.75)
500≤	16	151	0.56 (0.31-1.01)	<u>1 [reference]</u>	1 [reference]
pKa					
<6.4	51	299	<u>1 [reference]</u>	0.83 (0.56-1.24)	
6.4～<7.4	12	75	0.94 (0.48-1.85)	0.78 (0.40-1.52)	
7.4～<8.4	23	106	1.27 (0.74-2.18)	1.06 (0.63-1.78)	
8.4≤	69	337	1.20 (0.81-1.78)	1 [reference]	

cOR: 粗オッズ比(単変量ロジスティック回帰分析); aOR: 調整オッズ比(多重ロジスティック回帰分析);
C.I.: 信頼区間; *: $p < 0.05$; 下線: 多重ロジスティック回帰分析で reference とする区分

II-3-4) - (4) 錐体外路障害

錐体外路障害のケース薬物群とコントロール薬物群の物理化学的情報の平均値を比較した結果を Table II-13 に示す。コントロール薬物群と比較して、ケース薬物群の cLogD は有意に高く、MW は有意に低く、pKa は有意に高かった。

Table II-13. 錐体外路障害と物理化学的情報の関連(平均値の比較)

調査 項目	錐体外路障害					
	ケース薬物群			コントロール薬物群		
	薬物数	平均値	± S.D.	薬物数	平均値	± S.D.
cLogD	92	1.97	± 2.22	972	0.67	± 3.29 * W
MW	92	326.35	± 84.93	986	386.03	± 211.35 * W
pKa	91	8.16	± 1.94	881	7.27	± 3.17 * W

W : Welch's-*t*
*: $p < 0.05$

単変量ロジスティック回帰分析の結果 (Table II-14)、MW は最大値を reference と
して、cLogD と pKa は最小値を reference とし、多重ロジスティック回帰分析を行っ
た。その結果、pKa、cLogD、MW の順に関連が高いデータとして選ばれた。pKa は 6.4 未
満と比較して、6.4 以上の aOR が 4.50~11.32 と高かった。cLogD は 0 未満と比較して
0 以上の aOR が 4.71 と高かった。MW は 500 以上と比較して 500 未満の aOR が 7.95~
15.08 と高かった。Hosmer-Lemeshow 検定の統計量は $\chi^2=5.84$ ($p=0.666$) であり、適
合性を認めた。

Table II-14. 錐体外路障害と物理化学的情報の関連(単・多重ロジスティック回帰分析)

	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR (95% C.I.) reference: 最小値の区分	cOR (95% C.I.) reference: 最大値の区分	aOR (95% C.I.) reference: 単変量ロジスティ ック回帰分析の結果設定
cLogD					
<0	10	377	<u>1 [reference]</u>	0.19 (0.10-0.38)*	1 [reference]
0≤	82	595	5.20 (2.66-10.14)*	1 [reference]	4.71 (2.37-9.39)*
MW					
<300	32	333	1 [reference]	7.93 (1.88-33.48)*	10.58 (2.45-45.61)*
300~<400	44	307	1.49 (0.92-2.41)	11.82 (2.83-49.39)*	15.08 (3.54-64.22)*
400~<500	14	181	0.80 (0.42-1.55)	6.38 (1.43-28.50)*	7.95 (1.74-36.24)*
500≤	2	165	0.13 (0.03-0.53)*	<u>1 [reference]</u>	1 [reference]
pKa					
<6.4	8	342	<u>1 [reference]</u>	0.19 (0.09-0.41)*	1 [reference]
6.4~<7.4	10	77	5.55 (2.12-14.53)*	1.07 (0.52-2.22)	5.36 (2.00-14.32)*
7.4~<8.4	29	100	12.40 (5.49-27.97)*	2.39 (1.42-4.01)*	11.32 (4.91-26.07)*
8.4≤	44	362	5.20 (2.41-11.20)*	1 [reference]	4.50 (2.07-9.80)*

cOR: 粗オッズ比(単変量ロジスティック回帰分析) ; aOR: 調整オッズ比(多重ロジスティック回帰分析) ;
C.I.: 信頼区間 ; *: $p < 0.05$; 下線: 多重ロジスティック回帰分析で reference とする区分

II-3-4) - (5) 皮膚障害

皮膚障害のケース薬物群とコントロール薬物群の物理化学的情報の平均値を比較した結果を Table II-15 に示す。コントロール薬物群と比較して、ケース薬物群の cLogD はケース薬物群で有意に低く、MW は有意差がなく、pKa は有意に低かった。

Table II-15. 皮膚障害と物理化学的情報の関連(平均値の比較)

調査項目	皮膚障害					
	ケース薬物群			コントロール薬物群		
	薬物数	平均値	±S.D.	薬物数	平均値	±S.D.
cLogD	267	0.35	± 2.88	797	0.93	± 3.33 *
MW	267	398.59	±203.20	811	375.13	±204.46 W
pKa	254	6.81	± 2.91	718	7.54	± 3.13 * S

S : Student's-*t*W : Welch's-*t**: $p < 0.05$

単変量ロジスティック回帰分析の結果 (Table II-16)、cLogD と pKa は最大値を reference として、MW は最小値を reference として、多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、cLogD、MW、pKa の順に関連が高いデータとして選ばれた。cLogD は 0 以上と比較して、0 未満の aOR が 1.46 と高かった。MW は、300 未満と比較して 500 以上で aOR が 1.69 と高かった。pKa は 8.4 以上と比較して 7.4~8.4 未満で aOR が 1.59、6.4 未満で 1.65 と aOR が高いことが明らかとなった。Hosmer-Lemeshow 検定の統計量は $\chi^2=9.73$ ($p = 0.285$) であり、適合性を認めた。

Table II-16. 皮膚障害と物理化学的情報の関連(単・多重ロジスティック回帰分析)

	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR (95% C.I.) reference: 最小値の区分	cOR (95% C.I.) reference: 最大値の区分	aOR (95% C.I.) reference: 単変量ロジスティック回帰分析の結果設定
cLogD					
<0	115	272	1 [reference]	1.46 (1.10-1.94)*	1.46 (1.08-1.98)*
0≤	152	525	0.68 (0.52-0.91)*	<u>1 [reference]</u>	1 [reference]
MW					
<300	92	273	<u>1 [reference]</u>	0.65 (0.44-0.97)*	1 [reference]
300~<400	73	278	0.78 (0.55-1.11)	0.51 (0.34-0.76)*	0.82 (0.56-1.18)
400~<500	45	150	0.89 (0.59-1.34)	0.58 (0.36-0.92)*	0.93 (0.60-1.43)
500≤	57	110	1.54 (1.03-2.29)*	1 [reference]	1.69 (1.11-2.57)*
pKa					
<6.4	107	243	1 [reference]	1.69 (1.21-2.35)*	1.65 (1.18-2.32)*
6.4~<7.4	26	61	0.97 (0.58-1.62)	1.63 (0.97-2.74)	1.62 (0.96-2.75)
7.4~<8.4	37	92	0.91 (0.59-1.42)	1.54 (0.98-2.42)	1.59 (1.00-2.51)*
8.4≤	84	322	0.59 (0.43-0.82)*	<u>1 [reference]</u>	1 [reference]

cOR: 粗オッズ比(単変量ロジスティック回帰分析) ; aOR: 調整オッズ比(多重ロジスティック回帰分析) ;
C.I.: 信頼区間 ; *: $p < 0.05$; 下線: 多重ロジスティック回帰分析で reference とする区分

II-3-5) 独立変数が電荷の状態、ルール 4[易]、ルール 4[難]の場合

電荷の状態と副作用の関連は、中性を reference として検討した (Table II-17)。その結果、アニオン性の cOR が高かったのは、腎障害 (cOR : 3.65)、肝障害 (cOR : 1.61)、皮膚障害 (cOR : 1.84) であった。逆に、アニオン性の cOR が低かったのは、精神障害 (cOR : 0.60)、錐体外路障害 (cOR : 0.09) であった。両性の cOR が高かったのは、肝障害 (cOR : 1.77) であった。カチオン性の cOR が低かったのは、肝障害 (cOR : 0.53)、精神障害 (cOR : 0.36)、錐体外路障害 (cOR : 0.45)、皮膚障害 (cOR : 0.41) であった。

ルール 4[易]と副作用の関連は、0 の区分を reference として検討した。その結果、腎障害では、ルール 4[易]の条件に 1 つでも該当すると cOR が高かった (cOR : 1.50)。その他、肝障害や皮膚障害では高い区分があった。逆に、錐体外路障害では、条件に 1 つでも該当すると cOR が低かった (cOR : 0.30)。その他、精神障害では低い区分があった。

ルール 4[難]と副作用の関連は、0 の区分を reference として検討した。その結果、錐体外路障害ではルール 4[難]の条件に 2 つ該当すると cOR が高かった (cOR : 3.14)。その他、精神障害でも高い区分があった。逆に、腎障害、精神障害では低い区分があった。

Table II-17. 副作用別、電荷の状態、ルール4[易]、ルール4[難]の関連(単変量ロジスティック回帰分析)

	腎障害			肝障害			精神障害			錐体外路障害			皮膚障害		
	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR(95% C.I.)	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR(95% C.I.)	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR(95% C.I.)	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR(95% C.I.)	ケース 薬物群	コントロール 薬物群	cOR(95% C.I.)
電荷の状態															
	アニオン性	77	98 3.65 (2.55-5.23)*	87	88 1.61 (1.15-2.25)*	20	155 0.60 (0.36-1.00)*	2	173 0.09 (0.02-0.35)*	64	111 1.84 (1.29-2.63)*				
	両性	21	77 1.27 (0.75-2.14)	51	47 1.77 (1.15-2.71)*	14	84 0.77 (0.42-1.41)	5	93 0.40 (0.16-1.01)	31	67 1.47 (0.93-2.34)				
	カチオン性	21	118 0.83 (0.50-1.37)	34	105 0.53 (0.35-0.80)*	10	129 0.36 (0.18-0.71)*	8	131 0.45 (0.21-0.96)*	16	123 0.41 (0.24-0.72)*				
中性	115	534 1[reference]	247	402 1[reference]	115	534 1[reference]	77	572 1[reference]	155	494 1[reference]					
ルール4(易)															
	0	49	303 1[reference]	138	214 1[reference]	67	285 1[reference]	60	292 1[reference]	72	280 1[reference]				
	1	77	318 1.50 (1.01-2.21)*	129	266 0.75 (0.56-1.02)	56	339 0.70 (0.48-1.04)	23	372 0.30 (0.18-0.50)*	93	302 1.20 (0.85-1.70)				
	2	65	148 2.72 (1.78-4.13)*	96	117 1.27 (0.90-1.80)	21	192 0.47 (0.28-0.79)*	7	206 0.17 (0.07-0.37)*	56	157 1.39 (0.93-2.07)				
3	46	72 3.95 (2.45-6.37)*	59	59 1.55 (1.02-2.36)*	16	102 0.67 (0.37-1.20)	2	116 0.08 (0.02-0.35)*	46	72 2.48 (1.58-3.90)*					
ルール4(難)															
	0	51	129 1[reference]	79	101 1[reference]	26	154 1[reference]	7	173 1[reference]	43	137 1[reference]				
	1	92	281 0.83 (0.55-1.24)	135	238 0.73 (0.50-1.04)	30	343 0.52 (0.30-0.91)*	22	351 1.55 (0.65- 3.70)	100	273 1.17 (0.77-1.76)				
	2	77	358 0.54 (0.36-0.82)*	169	266 0.81 (0.57-1.15)	73	362 1.19 (0.73-1.94)	49	386 3.14 (1.39- 7.07)*	109	326 1.07 (0.71-1.60)				
3	17	73 0.59 (0.32-1.09)	39	51 0.98 (0.59-1.63)	31	59 3.11 (1.71-5.68)*	14	76 4.55 (1.77-11.73)*	15	75 0.64 (0.33-1.22)					
cOR：粗オッズ比；C.I.：信頼区間															
：p < 0.05															
cOR ≥ 1 かつ p<0.05															
cOR < 1 かつ p<0.05															

cOR : 粗オッズ比 ; C.I. : 信頼区間

* : p < 0.05

cOR ≥ 1 かつ p<0.05
cOR < 1 かつ p<0.05

Ⅱ-4. 考察

第Ⅱ章では、添付文書に記載される腎障害、肝障害、精神障害、錐体外路障害、皮膚障害の 5 つの重大な副作用と物理化学的情報との関連を明らかにするために研究を行った。

これらの副作用を選んだ理由は、腎障害と肝障害は、薬物の脂溶性と消失臓器に関連があり、副作用との関連もあると予測したためである。精神障害と錐体外路障害は、脂溶性との関連が知られているためである。皮膚障害は、重篤な副作用として記載される皮膚粘膜眼症候群（以後：SJS）や中毒性表皮壊死症（以後：TEN）、薬剤過敏症症候群（DIHS）が致死率も高く、物理化学的情報との関連が明らかとなれば、本研究成果が有用になると考えたためである。

Ⅱ-4-（1）独立変数が cLogD、MW、pKa の場合

多重ロジスティック回帰分析の結果、副作用別に物理化学的情報の関連をみると、腎障害は、脂溶性薬物と比較して水溶性薬物で aOR が高かった。一般的に、水溶性薬物の多くは腎排泄のため、腎障害の発症リスクが高まることが知られており⁴⁴⁾、水溶性薬物と腎障害には関連があることが示唆される。第Ⅰ章では、薬物性腎障害の症例報告論文の原因薬物と物理化学的情報の関連について検討し、cLogD が 0 未満の水溶性薬物で aOR が 2.23 と高いことを明らかにしたが、第Ⅱ章も同様の結果であった。

中枢の副作用は、血液脳関門（以後：BBB）の透過が関連することが報告されている^{17, 45, 46)}。また、BBB を透過しやすい薬物の特徴は、cLogP なら 2 付近、cLogD なら 1～3⁴⁷⁾、あるいは脂溶性薬物が透過しやすいといった報告がある¹⁷⁾。本研究においても、精神障害、錐体外路障害は、脂溶性薬物で aOR が高く、関連があることが示唆される。

今回、肝障害は、脂溶性薬物と関連があると予測して検討を行ったが、cLogD と有意差がなかった。肝障害の発症は、未変化体だけではなく、反応性代謝物の関与も知られている⁴⁸⁾。1990 年～2004 年に市場から撤退した 34 の医薬品の問題となった副作用に

ついて解析した報告によると、肝障害の原因となった薬物が 13 薬物と最も多く、肝障害の予測は困難であると考えられている^{48,49)}。肝障害と分配係数の関連については、投与量と肝代謝の割合が重要な因子であり LogP は関係ないといった報告¹⁸⁾や、肝障害の予測には投与量と LogP の両方を加味するといった報告がある¹⁹⁾。本研究は、添付文書の記載での検討であり、投与量を加味した検討はできない。しかし、肝障害と分配係数との関連を説明することが難しいのは、既知の報告と同様であった。

皮膚障害については、水溶性薬物で aOR が高かった。重篤な皮膚障害である皮膚粘膜眼症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) は、免疫学的な機序で発症するといわれる⁵⁰⁾。しかし、水溶性薬物との関連については報告がなく、さらなる検討が必要である。

MW と副作用の関連では、特異体質が影響する副作用の発症メカニズムの 1 つにアレルギー機序があり、MW が 1000 より小さな薬物は、そのみで直接 IgE を架橋することができないと考えられている⁵¹⁾。今回、調査対象薬物の多く (1059 薬物、98%) は、MW が 1000 未満であったが、腎障害、皮膚障害では MW500 以上の最大値の区分で aOR が高い傾向が見出された。

BBB の透過に必要な物理化学的性質は、MW は少なくとも 450 以下に維持すれば、BBB での受動的な透過が期待できるといわれている⁴⁷⁾。今回、精神障害は 400 未満、錐体外路障害は 500 未満と、MW が小さい薬物で aOR が高く、MW が小さい薬物は、BBB を透過しやすく副作用と関連がみられたのではないかと考えられる。

pKa と副作用の関連では、腎障害、肝障害、皮膚障害は、pKa の値が小さい区分で aOR が高く、錐体外路障害では、pKa の値が大きい区分で aOR が高かった。しかし、pKa が同じでも、pH7.4 における薬物の電荷の状態は異なる薬物が存在する (参考資料 2) ため、電荷の状態と副作用の関連についても検討した。

II-4-(2) 独立変数が電荷の状態、ルール 4[易]、ルール 4[難]の場合

アニオン性薬物は、腎障害、肝障害、皮膚障害の cOR が高かった。アニオン性薬物

は、血漿タンパク質であるアルブミンと高い親和性を示すことが知られている³⁴⁾。血漿タンパク質は、主にアルブミンとグロブリンが知られるが、約 50～60%はアルブミンであり、アルブミンの分子量は約 66000 である。MW が 1000 より小さな薬物は、それのみで直接 IgE を架橋することができず、薬物よりも大きな血漿タンパク質と結合することでアレルギーの抗原となると考えられている⁵¹⁾。アルブミンと結合しやすいアニオン性薬物がアレルギーの抗原となり易い可能性もあるが、この推測には情報があまりにも不足している。

一方、精神障害、錐体外路障害では、reference とした中性薬物の cOR が最も高かった。BBB の透過には物理化学的性質が大きな影響を及ぼし、電荷を帯びている薬物は移行しにくいとされる¹⁵⁾ が、これを支持する結果であった。

今回、カチオン性薬物は、肝障害、精神障害、錐体外路障害、皮膚障害で cOR が低く、カチオン性薬物は、副作用の発症のリスクが低い可能性が示唆される。高脂溶性の塩基性薬物の体内分布は、リソソームへの取り込みを考慮することで説明できるとされており、いくつかの塩基性薬物の副作用発現は、リソソームへの濃縮が原因とされている⁵²⁾。今回、塩基性薬物が多いと思われるカチオン性薬物は、リスクが低く、この関連は見られなかったが、薬効を限定して再度検討するなどの工夫が必要と考える。

薬理作用による副作用は、組織の薬物濃度が影響するが、それは受動拡散だけでなく、トランスポーターなどによる選択的な物質の移動も考慮しなければならない。しかし、添付文書やインタビューフォームにトランスポーターや P 糖タンパク質に関する記載があった薬物は 1078 薬物中、約 100 薬物と少なかった。網羅的に調査することが困難であったため、P 糖タンパク質の基質のなり易さ、なり難さの構造特性を予測したルール 4 を用いて検討した。ルール 4 は、MW、pKa、HAC という 3 つの物理化学的情報から、P 糖タンパク質の基質になり易さ、なり難さの構造特性を予測したルールであり、4 あるいはその倍数が基準値として使われている⁴³⁾。ルール 4 の条件で検討した結果、腎障害は、P 糖タンパク質の基質になり易い条件に 1 つでも該当すると cOR

が高く、錐体外路障害は、cOR が低かった。また、錐体外路障害は、P 糖タンパク質の基質になり難い条件に 2 つ該当すると cOR が高かった。P 糖タンパク質は薬物の排出に関わるといわれるが、錐体外路障害では、興味深い結果が得られたと考える。

近年、副作用に関連する研究の進歩は目覚ましいものがあり、遺伝子の関連も明らかにされてきているが、これは一部の副作用や薬物との関連にとどまっている。例えば、薬疹の発症リスクにおいて、ヒト白血球抗原（HLA）との関連が報告されているが、遺伝因子を有する患者であっても発症しない例の存在や、遺伝因子を有しない患者での発症例が存在する^{53, 54)}。また、イリノテカンの毒性も UGT1A1 の遺伝子多型との関連が報告されているが、変異遺伝子を有しない患者でも発症するなど、その副作用発現は多因子的であり、遺伝子多型が絶対的な予測因子とは限らないことも事実である⁵⁵⁾。さらに、最近、p-i concept (pharmacological-interaction concept) という、薬物自身が T 細胞受容体に結合して T 細胞を活性化するという考え方も提唱されている⁵⁶⁾。

このように、薬物と副作用の関連を明らかにするには、薬物の生体への影響の検討が不十分であるため、未だ不明な点も多い。そのため、物理化学的情報と副作用だけに焦点を絞り、副作用と物理化学的情報との関連を検討することは、非常に重要であると考ええる。

しかし、本研究には限界がある。まず、1078 薬物と多くの薬物を対象としたが、これは人で使用されるすべての薬を網羅しているわけではない。また、副作用発症の原因が代謝薬物である場合は、代謝薬物の物理化学的情報については検討しておらず、考慮していない。さらに今後、組織中の濃度との関連の検討や比較が必要である。

今回の検討では、腎障害、肝障害、皮膚障害の物理化学的情報の特徴が類似し、精神障害、錐体外路障害の物理化学的情報の特徴が類似していた。調査薬物全体の薬効番号のランキングと副作用別の薬効番号のランキングが異なることから、それぞれの副作用を起こす薬物には特徴があることが示唆される。この背景として、腎障害、肝障害、皮

膚障害の副作用の発症メカニズムが類似し、精神障害、錐体外路障害の副作用の発症メカニズムが類似している可能性が考えられる。臨床的な副作用には、薬理作用に基づく副作用と、限られた患者のみに認められる特異体質が影響する副作用があるが、副作用のメカニズムから、腎障害、肝障害、皮膚障害では、特異体質が影響する可能性が、精神障害、錐体外路障害では、薬理作用に基づく副作用が多いことが示唆される。

第Ⅱ章は、症例報告論文で明らかとなった出版バイアスを軽減させるために、網羅性のある添付文書の副作用情報を使って検討を行った。腎障害については、一次情報である症例報告論文を使った結果と、三次情報である添付文書を使った結果は、 $c\text{LogD}$ や pK_a やアニオン性において同様であった。添付文書の情報は、症例報告論文と比べて、副作用を発症した薬物の投与量などの関連については検討できず情報量も少ないが、症例報告論文と異なり誰もが得やすい情報であることから、2つの情報を合わせて検討することで、お互いの欠点を補いさらに有用な情報を構築できる可能性が考えられる。

Ⅱ-5. 小括

第Ⅱ章は、症例報告論文の出版バイアスを軽減させるために、記載される副作用に網羅性がある添付文書を情報源とし、添付文書の“重大な副作用”から、物理化学的情報との関連を検討した。本研究において、以下の傾向を見出すことができた。

腎障害に注意し、モニタリングした方が良い薬物は、cLogD が 0 未満の薬物、MW が 500 以上、pKa が 7.4 未満であった。この結果はⅠ章の症例報告論文の結果と、cLogD や pKa で同様であった。

肝障害に注意し、モニタリングした方が良い薬物は、MW が 300 以上、pKa が 8.4 未満であった。

精神障害に注意し、モニタリングした方が良い薬物は、cLogD が 0 以上、MW が 400 未満の薬物であった。

錐体外路障害に注意し、モニタリングした方が良い薬物は、cLogD が 0 以上、MW が 500 未満、pKa が 6.4 以上の薬物であった。

皮膚障害に注意し、モニタリングした方が良い薬物は、cLogD が 0 未満、MW が 500 以上、pKa は 8.4 未満の薬物であった。

電荷の状態は、多重ロジスティック回帰分析を実施しなかったが、アニオン性の cOR が高かった腎障害、肝障害、皮膚障害では、副作用に注意し、モニタリングした方が良い。

本研究の結果、cLogD、MW、pKa、電荷の状態は副作用で特徴があることが明らかとなった。これらの物理化学的情報は、医薬品の開発時には明らかとなり、誰もが得やすい情報である。今回、見出された傾向は、医薬品承認時に不足する副作用情報を補う情報として役立つのではないかと考える。また、市販後の安全性監視において、薬物の物理化学的情報を確認し、患者をモニタリングすることで、潜在的なリスクや医薬品の開発時に不足する安全性情報の一助になり、副作用の予測・予防ができるのではないかと考える。

総括

各医薬品の本質的な情報には、物理化学的情報、薬理学的情報、薬物動態学的情報がある。物理化学的情報は、化学物質である医薬品の固有の性質に関する情報のことであり、医薬品の開発時には明らかとなる情報である。一方、薬理学的情報、薬物動態学的情報は、それを投与した生体での反応を基にした情報といえる。治験の限られた患者から得られた情報は、市販後の多様な患者における反応が複雑であるため、評価は必ずしも十分とはいえない。そのため、市販後、発症した副作用と薬理学的情報および薬物動態学的情報との関連を検討した報告は多数あるが、物理化学的情報に着目し、副作用と物理化学的情報との関連を検討した報告は少ない。

そこで、本研究では、各医薬品固有の性質である物理化学的情報に着目し、副作用と物理化学的情報との関連を明らかにすることで、新たな予測・予防に資する情報の創出を目的として研究を行った。

第Ⅰ章は、副作用の情報源として副作用症例報告データベース CARPIS を用い、一次情報である薬物性腎障害の症例報告論文を用いて検討した。本研究の結果、腎障害をおこした薬物の物理化学的情報の傾向を見出すことができた。

第Ⅱ章は、第Ⅰ章での研究結果をもとに、出版バイアスを軽減し、より網羅性のある検討が必要と考え、三次情報である添付文書を情報源とし、腎障害、肝障害、精神障害、錐体外路障害、皮膚障害と5つの副作用との関連を検討した。添付文書は公的な情報で、記載される副作用に網羅性があるため、この考え方は他の副作用でも利用できる方法である。本研究の結果、5つの副作用と物理化学的情報の傾向を見出すことができた。また、腎障害については、一次情報である症例報告論文を使った結果と、三次情報である添付文書を使った結果は、 $c\text{LogD}$ や pK_a などと同様であった。添付文書は、症例報告論文と比べて投与量などの情報量が少ないが、誰もが得やすい情報であることから、2種類の情報を使い分けて検討することで、それぞれの情報源の欠点を補いさらに有用な情報を構築できる可能性が考えられる。

本研究の結果、医薬品固有の性質である物理化学的情報は、5つの副作用で特徴があることが明らかとなり、傾向を見出すことができた。医薬品の安全性確保には、開発から市販後まで常にリスクを適正に管理する方策が必要である。対象としたデータが検討に最適であるかは断言できないが、今回用いた物理化学的情報は、医薬品の開発時には明らかとなる情報である。薬物の物理化学的情報を用いた情報提供は、薬剤師がその役割を担うべきであり、本研究から得られた結果は、医薬品承認時に不足する副作用情報を補う情報として、医薬品リスク管理計画（RMP）の構成要素の内、安全性検討事項の重要な潜在的リスクや、重要な不足情報を考察する際の参考情報の一助となると考えられる。

別表 1. 日本標準商品分類番号 (87 以降の 3 桁) 一覧

111 全身麻酔剤	248 混合ホルモン剤
112 催眠鎮静剤, 抗不安剤	
113 抗てんかん剤	249 その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む。)
114 解熱鎮痛消炎剤	251 泌尿器官用剤
115 興奮剤, 覚せい剤	252 生殖器官用剤 (性病予防剤を含む。)
116 抗パーキンソン剤	253 子宮収縮剤
117 精神神経用剤	254 避妊剤
118 総合感冒剤	255 痔疾用剤
119 その他の中枢神経系用薬	259 その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬
121 局所麻酔剤	261 外皮用殺菌消毒剤
122 骨格筋弛緩剤	262 創傷保護剤
123 自律神経剤	263 化膿性疾患用剤
124 鎮けい剤	264 鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤
125 発汗剤, 止汗剤	265 寄生性皮膚疾患用剤
129 その他の末梢神経系用薬	266 皮ふ軟化剤 (腐しよく剤を含む。)
131 眼科用剤	267 毛髪用剤 (発毛剤, 脱毛剤, 染毛剤, 養毛剤)
132 耳鼻科用剤	268 浴剤
133 鎮量剤	269 その他の外皮用薬
139 その他の感覚器官用薬	271 歯科用局所麻酔剤
211 強心剤	272 歯髄失活剤
212 不整脈用剤	273 歯科用鎮痛鎮静剤 (根管及び齶窩消毒剤を含む。)
213 利尿剤	274 歯髄乾屍剤 (根管充填剤を含む。)
214 血圧降下剤	275 歯髄覆たく剤
215 血管補強剤	276 歯科用抗生物質製剤
216 血管収縮剤	279 その他の歯科口腔用薬
217 血管拡張剤	290 その他の個々の器官系用医薬品
218 高脂血症用剤	311 ビタミン A 及び D 剤
219 その他の循環器官用薬	312 ビタミン B 1 剤
221 呼吸促進剤	313 ビタミン B 剤 (ビタミン B 1 剤を除く。)
222 鎮咳剤	314 ビタミン C 剤
223 去たん剤	315 ビタミン E 剤
224 鎮咳去たん剤	316 ビタミン K 剤
225 気管支拡張剤	317 混合ビタミン剤 (ビタミン A・D 混合製剤を除く。)
226 含嗽剤	319 その他のビタミン剤
229 その他の呼吸器官用薬	321 カルシウム剤
231 止しゃ剤, 整腸剤	322 無機質製剤
232 消化性潰瘍用剤	323 糖類剤
233 健胃消化剤	324 有機酸製剤
234 制酸剤	325 たん白アミノ酸製剤
235 下剤, 浣腸剤	326 臓器製剤
236 利胆剤	327 乳幼児用剤
237 複合胃腸剤	329 その他の滋養強壮薬
239 その他の消化器官用薬	331 血液代用剤
241 脳下垂体ホルモン剤	332 止血剤
242 唾液腺ホルモン剤	333 血液凝固阻止剤
243 甲状腺, 副甲状腺ホルモン剤	339 その他の血液・体液用薬
244 たん白同化ステロイド剤	
245 副腎ホルモン剤	
246 男性ホルモン剤	
247 卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	

- 341 人工腎臓透析用剤
- 342 腹膜透析用剤
- 349 その他の人工透析用薬
- 391 肝臓疾患用剤
- 392 解毒剤
- 393 習慣性中毒用剤
- 394 痛風治療剤
- 395 酵素製剤
- 396 糖尿病用剤
- 397 総合代謝性製剤
- 399 他に分類されない代謝性医薬品
- 411 クロロフィル製剤
- 412 色素製剤
- 419 その他の細胞賦活用薬
- 421 アルキル化剤
- 422 代謝拮抗剤
- 423 抗腫瘍性抗生物質製剤
- 424 抗腫瘍性植物成分製剤
- 429 その他の腫瘍用薬
- 430 放射性医薬品
- 441 抗ヒスタミン剤
- 442 刺激療法剤
- 443 非特異性免疫原製剤
- 449 その他のアレルギー用薬
- 490 その他の組織細胞機能用医薬品
- 510 生薬
- 520 漢方製剤
- 590 その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品
- 611 主としてグラム陽性菌に作用するもの
- 612 主としてグラム陰性菌に作用するもの
- 613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの
- 614 主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの
- 615 主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの
- 616 主として抗酸菌に作用するもの
- 617 主としてカビに作用するもの
- 619 その他の抗生物質製剤（複合抗生物質製剤を含む。）
- 621 サルファ剤
- 622 抗結核剤
- 623 抗ハンセン病剤
- 624 合成抗菌剤
- 625 抗ウイルス剤
- 629 その他の化学療法剤
- 631 ワクチン類
- 632 毒素及びトキソイド類
- 633 抗毒素類及び抗レプトスピラ血清類
- 634 血液製剤類
- 635 生物学的試験用製剤類
- 636 混合生物学的製剤
- 639 その他の生物学的製剤
- 641 抗原虫剤
- 642 駆虫剤
- 649 その他の寄生動物用薬
- 690 その他の病原生物に対する医薬品
- 711 賦形剤
- 712 軟膏基剤
- 713 溶解剤
- 714 矯味、矯臭、着色剤
- 715 乳化剤
- 719 その他の調剤用薬
- 721 X線造影剤
- 722 機能検査用試薬
- 729 その他の診断用薬（体外診断用医薬品を除く。）
- 731 防腐剤
- 732 防疫用殺菌消毒剤
- 733 防虫剤
- 734 殺虫剤
- 735 殺そ剤
- 739 その他の公衆衛生用薬
- 741 一般検査用試薬
- 742 血液検査用試薬
- 743 生化学的検査用試薬
- 744 免疫血清学的検査用試薬
- 745 細菌学的検査用薬
- 746 病理組織検査用薬
- 747 体外診断用放射性医薬品
- 749 その他の体外診断用医薬品
- 791 ばん創こう
- 799 他に分類されない治療を主目的としな
い医薬品
- 811 あへんアルカロイド系麻薬
- 812 コカアルカロイド系製剤
- 819 その他のアルカロイド系麻薬（天然麻薬）
- 821 合成麻薬

参考資料 1. cLogP と cLogD の違い

cLogP と cLogD (c は計算値 : calculated を示す) は、どちらも分配係数であるが、cLogP の P は Partition coefficient であり、非解離型薬物のオクタノール-水系の分配係数^{29, 30, 57)}をいう。cLogD の D は Distribution coefficient であり、ACD では、解離型がオクタノール側と水側のそれぞれに存在する影響を考慮した分配係数である^{29, 30, 57)} (Figure 参考資料 1-1)。

[AH] ↔ [A⁻] + [H⁺] の場合

$$P = \frac{[AH]_{\text{octanol}}}{[AH]_{\text{water}}}$$

非解離型薬物の分配係数

$$D = \frac{[AH]_{\text{octanol}} + [A^{-}]_{\text{octanol}}}{[AH]_{\text{water}} + [A^{-}]_{\text{water}}}$$

解離型薬物の分配係数を考慮した分配係数

Figure 参考資料 1-1. 分配係数の違い

ACD では、cLogP は部分構造の LogP の総和で主に算出される (Figure 参考資料 1-2)。

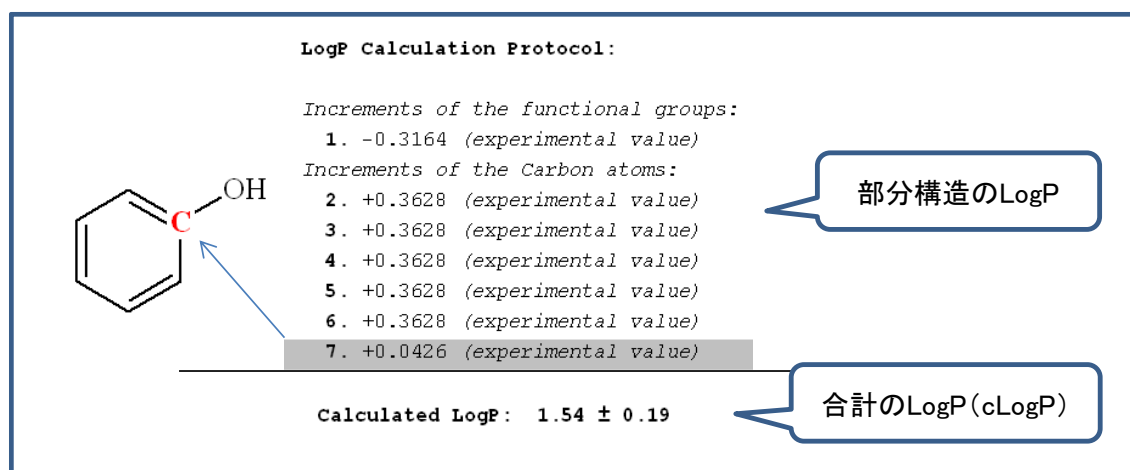


Figure 参考資料 1-2. cLogP の計算例 (フェノール)

参考資料 2. pK_a が同じで電荷の状態が異なる例

pK_a が同じで電荷の状態が異なる例としてフェニトインとソタロールを例にあげて説明する。

フェニトインの pK_a は、 pK_a が 8.28 (酸) である。一方、ソタロールの pK_a は、 pK_a が 8.28 (酸)、 pK_a が 9.31 (共役酸) と pK_a が 2 つあり、アニオンになる官能基とカチオンになる官能基の両方をもつ。そのため、ソタロールは化合物全体の電荷の平均が 0 となる等電点をもつ薬物である。 pK_a が複数ある薬物は、今回は pH7.4 に近い pK_a の値を調査したため、ソタロールは 8.28 の値を調査し解析に使用した。Figure に ACD で算出あるいは表示した pH7.4 における構造ならびに pH0～pH14 における cLogD の図を示す (Figure 参考資料 2-1～4)。フェニトインの pH7.4 における電荷の状態は、Figure 参考-1 より “中性” に分類した。この時の cLogD は 1.38 であり、pH が高くなるとイオン型の割合が増えるため分配係数の値は小さくなる。一方、ソタロールの電荷の状態は、Figure 参考-3 より “カチオン性” に分類した。この時の cLogD は -1.68 であり、pH が高くなるにつれ分配係数の値が一旦は大きくなるが、その後小さくなる。

このように、 pK_a が同じでも、 pK_a が 1 つの薬物と複数ある薬物では、電荷の状態が異なる例が存在する。

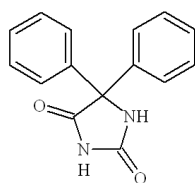


Figure 参考資料 2-1.
フェニトインの pH7.4 の構造(中性)

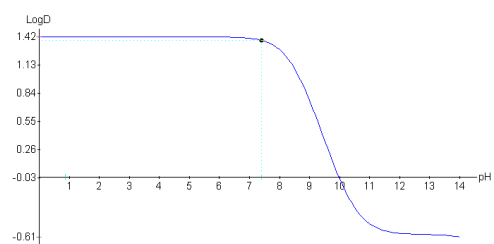


Figure 参考資料 2-2.
フェニトインの pH0~pH14 の cLogD

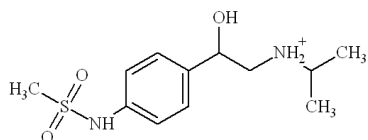


Figure 参考資料 2-3.
ソタロールの pH7.4 の構造(カチオン性)

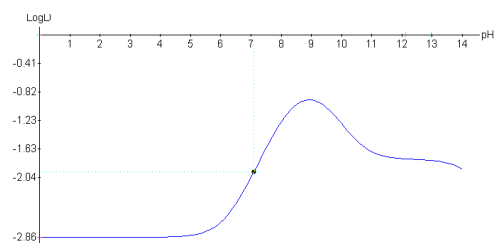


Figure 参考資料 2-4.
ソタロールの pH0~pH14 の cLogD

略語一覧

ACD/Labs (Advanced Chemistry Development, Inc)

: 化学研究情報管理ソリューション

aOR (adjusted Odds Ratio): 調整オッズ比

CARPIS (Case Report of Adverse Drug Reaction and Poisoning Information System)

: 副作用と中毒症例報告データベース

C.I. (Confidence Interval): 信頼区間

cLogP (Logarithm of calculated Partition coefficient)

: 非解離型薬物の分配係数

cLogD (Logarithm of calculated partition Distribution)

: 解離型の影響を考慮した分配係数

cOR (crude Odds Ratio): 粗オッズ比

DIHS (Drug-induced hypersensitivity syndrome): 薬剤過敏症症候群

HAC (Hydrogen Acceptors): 水素結合受容体

HDO (Hydrogen Donars): 水素結合供与体

HLA (Human Leukocyte Antigen): ヒト白血球抗原

p-i concept (pharmacological interaction with immune receptors the concept)

: 薬物が直接抗原提示部に接着することでT細胞が刺激される機序

ICH (international Conference on Harmonization of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human use)

: 日米 EU 医薬品規制整合化国際会議

JAPIC (Japan Pharmaceutical Information Center)

: 一般財団法人日本医薬情報センター

max (The Maximum value): 最大値

min (The minimum value): 最小値

MW (Molecular Weight) : 分子量

OAT (Organic Anion Transporter) : 有機アニオントランスポーター

RMP (Risk Management Plan) : 医薬品リスク管理計画

S.D. (Standard Deviation) : 標準偏差

SJS (Stevens-Johnson syndrome) : 皮膚粘膜眼症候群

SPSS (Statistical Package for Social Science) : 統計解析ソフト

TEN (Toxic Epidermal Necrolysis) : 中毒性表皮壊死症

UGT1A1 (Uridine diphosphate glucuronosyltransferase)

: UDP グルクロン酸転移酵素

WHO (World Health Organization) : 世界保健機関

引用文献

- 1) WHO: International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting., *WHO Tech. Rep. S.*, **498**, 1-25, 1972
- 2) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) , E2A ガイドライン (平成 7 年 3 月 20 日付薬審第 227 号厚生省薬務局審査課長通知)
<<http://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf>> (2016. 12. 03 アクセス)
- 3) Lazarou J. et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* , **279**, 1200-1205 (1998) .
- 4) 日本製薬工業協会「DATABOOK 2015」
<http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/databook/pdf/databook2015_jpn.pdf> (2016. 12. 03 アクセス)
- 5) Morimoto T., Sakuma M., Matsui K., Kuramoto N., Toshiro J., Murakami J., Fukui T., Saito M., Hiraide A., Bates D. W., Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study., *J. Gen. Intern. Med.*, **26**, 148-53 (2011)
- 6) 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会, 資料 3-1-2 過去 5 年間の副作用報告の公表状況 平成 26 年 5 月 23 日
<<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000051943.pdf>> (2016. 12. 03 アクセス)
- 7) 毎日新聞, オプジーボ 副作用で 1 人死亡 60 代が心筋炎, 2016 年 10 月 19 日<<http://mainichi.jp/articles/20160720/k00/00m/040/072000c>> (2016. 12. 03 アクセス)
- 8) 毎日新聞, C 型肝炎薬 1 人死亡 急性腎不全の副作用, 2016 年 7 月 5 日
<<http://mainichi.jp/articles/20160706/k00/00m/040/062000c>> (2016. 12. 03

アクセス)

- 9) Fung M., Thornton A., Mybeck K., Hsiao-hui W. J., Hornbuckle K., Muniz E.,
Evaluation of the characteristics of safety withdrawal of prescription
drugs from worldwide pharmaceutical markets-1960 to 1999, *Drug Inform. J.*,
35, 293-317 (2001)
- 10) Lasser K. E., Allen P. D., Woolhandler S. J., Himmelstein D. U., Wolfe S.M.,
Bor D.H., Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription
medications., *JAMA*, **287**, 2215-2220 (2002)
- 11) Rogers A. S., Adverse drug events: identification and attribution, *Drug
Intell. Clin. Pharm.*, **21**, 915-920 (1987)
- 12) 鹿庭なほ子, 長谷川隆一, 重篤副作用の発症と関連する遺伝子マーカーの探索研
究, *国立衛研報*, **127**, 1-14 (2009)
- 13) 澤田康文, PK/PD 理論に基づいた薬効・薬理作用と有害作用発現強度予測, *薬物動
態*, **15**, 386-395 (2000)
- 14) 田中昌代, 折井孝男, 小林寛伊, 広野修一, 塩酸バンコマイシン (VCM) のレト
ロスペクティブな使用実態調査による副作用・有効性に影響を及ぼす因子の検討,
Yakugaku Zasshi, **121**, 621-629 (2001)
- 15) 永田将司, PK-PD 理論を基盤とした副作用発現の機構解明とリスクファクターの探
索, *医療薬学*, **41**, 205-214 (2015)
- 16) 苅谷嘉顕, 本間 雅, 鈴木洋史, システム薬理学的アプローチによる薬物副作用
メカニズム解析および副作用予測に向けて, *日薬理誌*, **147**, 89-94 (2016)
- 17) 原田敬子, 平田純生, 奥平由子, 閑田なるみ, 山澤紀子, 山本員久, 東 治人,
安田英煥, 小野 秀太, ラフチジンによって精神神経系症状を発現した 2 透析症例,
透析会誌, **38**, 213-217 (2005)
- 18) Weng Z., Wang K., Li H., Shi Q., A comprehensive study of the association

- between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications., *Oncotarget.*, **6**, 17031-17038 (2015)
- 19) Chen M., Tung C. W., Shi Q., Guo L., Shi L., Fang H., Borlak J., Tong W., A testing strategy to predict risk for drug-induced liver injury in humans using high-content screen assays and the 'rule-of-two' model., *Arch. Toxicol.*, **88**, 1439-1449 (2014)
- 20) 岸 誠司, 市村隆治, 薬剤性腎障害のメカニズムと尿中のバイオマーカー, *月刊薬事*, **55**, 2321-2327 (2013)
- 21) Mark H. B., Robert S. P., Thomas V. J., Justin L. K., Michael B., メルクマニユアル 18th 日本語版, 日経 BP, 東京, 2006, pp. 2683-2685.
- 22) 榊間昌哲, 米村克彦, 臓器別副作用 腎障害, *日本臨床*, **70**, S6, 69-73 (2012)
- 23) 大園恵幸, 前田隆浩, 松下哲朗, 宮崎正信, 尿路性器系疾患 薬剤性腎障害, *日本臨床*, **60**, S1, 493-500 (2002)
- 24) 武井 卓, 新田孝作, 腎機能低下をきたす薬剤性腎障害, *日本腎臓学会雑誌*, **54**, 985-990 (2012)
- 25) 平田純生, 門脇大介, 成田勇樹, 薬剤性腎障害と薬物の適正使用, *日本腎臓学会雑誌*, **54**, 999-1005 (2012)
- 26) 上田志朗, 重大な副作用とそのモニタリング 副作用の予防と早期発見のために II 器官別にみた薬の副作用 (検査値の読み方等を含む) 腎機能障害を引き起こす薬剤とそのメカニズム, *月刊薬事*, **40**, 769-785 (1998)
- 27) 古谷利夫, 最適な医薬品候補化合物を求めて In Silico ADME による挑戦, *ファルマシア*, **44**, 895-899 (2008)
- 28) 医薬品評価委員会 PMS 部会タスクフィース 6, 「医療用医薬品添付文書」作成の手引き, 医薬出版センター, 東京都, 41 (2004)

- 29) 日本病院薬剤師会, 医薬品インタビューフォームの記載要領 2013
〈<http://www.jshp.or.jp/cont/13/0702-1.pdf>〉 (2016. 12. 03 アクセス)
- 30) 杉山雄一監修, 遺伝子医学 MOOK 別冊 薬物消化管吸収予測研究の最前線, メディカルドゥ, 大阪府, 46-48 (2010)
- 31) 杉山奈都妃, 矢野玲子, 伊藤史織, 土屋美奈子, 小瀬朱理, 後藤亜衣, 大津史子, 後藤伸之, 薬物性腎障害の原因薬物の物理化学的情報の解析, 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013 年 3 月
- 32) 矢野玲子, 青山樹里, 服部美咲, 青柳 裕, 大津史子, 後藤伸之, 薬物性腎障害の原因薬物の物理化学的性質: 多変量回帰分析による検討, 日本薬学会第 135 年会 (神戸), 2015 年 3 月
- 33) 柴崎敏昭, 薬物・毒物による間質障害, *医学のあゆみ*, **184**, 131-134 (1998)
- 34) 清水芳男, 富野康日己, 薬剤性腎障害 腎における薬物の排泄機構-肝からの排泄 (脂溶性), **54**, 972-976 (2012)
- 35) 藤井俊志, IF の位置づけと記載要領 (新旧比較), *月刊薬事*, **41**, 483-491 (1999)
- 36) 稲吉一馬, 石田貴士, 前田和哉, 杉山雄一, 秋山泰, 能動学習法を利用した薬物クリアランス経路予測の改良, *情報処理学会研究報告*, **111**, 35-42 (2011)
- 37) 大澤 勲, 富野康日己, 薬物性腎障害 腎における薬物の排泄機構-腎からの排泄 (水溶性), *日本腎臓学会雑誌*, **54**, 977-980 (2012)
- 38) 大戸茂弘, *Perspective 薬剤学*, 京都廣川, 東京都, 340-347 (2011)
- 39) 鈴木健弘, 豊原敬文, 阿部高明, トランスポーター機能を応用した尿毒症物質除去, *Annual Review 腎臓 2011*, 中外医学社, 東京都, 247-256 (2011)
- 40) 浅田和弘, 医薬品の添付文書とその情報, *日薬理誌*, **140**, 24-27 (2012)
- 41) 望月眞弓, リスクマネジメント 医薬品の副作用 医療用医薬品添付文書の見方, *日本耳鼻咽喉科学会会報*, **108**, 814-817 (2005)
- 42) 厚生省薬務局安全課課長, 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について, 厚生省

- 薬務局安全課長通知 (1992 年 6 月 29 日 薬安第 80 号) ,
< <http://www2.miniren.net/zse/kiji/bunrui/bunrui.pdf>> (2016. 12. 03 アクセス)
- 43) Didziapetris R., Japertas P., Avdeef A., Petrauskas A., Classification analysis of P-glycoprotein substrate specificity., *J. Drug Targeting*, **11**, 391-406 (2003)
- 44) 柴崎敏昭, 薬物・毒物による間質障害, *医学のあゆみ*, **184**, 131-134 (1998)
- 45) 海老原昭夫, β 遮断薬の薬理学的特徴とその臨床的意義, *臨床薬理*, **17**, 313-315 (1986)
- 46) 海老原昭夫, β 遮断薬, *循環科学*, **10**, 1114-1117 (1990)
- 47) 鈴木豊史, 中枢神経系薬の創薬開発における血液脳関門透過の重要性, *ファルマシア*, **48**, 761-766 (2012)
- 48) 横井毅, 薬物代謝と肝障害 薬物代謝と免疫・炎症を考慮した薬物性肝障害の理解と展望, *日本薬理学雑誌*, **144**, 22-27 (2014)
- 49) Lee, W. M., Acute liver failure in the United States., *Semin. Liver Dis.*, **23**, 217-26 (2003)
- 50) 阿部理一郎, SJS/TEN の発症機序, *西日本皮膚科*, **77**, 337-339 (2015)
- 51) 小豆澤宏明, 薬物アレルギーの発症機序, *月刊薬事*, **56**, 2135-2140 (2014)
- 52) 石崎純子, 横川弘一, 大熊勝治, 市村藤雄, 宮本謙一, 塩基性薬物の脂溶性に基づく細胞内分布機構に関する研究, *薬学雑誌*, **121**, 557-565 (2001)
- 53) 斎藤嘉朗, 児玉 進, 杉山永見子, 中村亮介, 重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー, *Yakugaku Zasshi*, **135**, 589-595 (2015)
- 54) Varma M. V., Steyn S. J., Allerton C., El-Kattan A. F., Predicting clearance mechanism in drug discovery: extended clearance classification system (ECCS) , *Pharm. Res.*, **32**, 3785-3802 (2015)

- 55) 長谷川好規, 薬剤副作用予測のバイオマーカー, *医学のあゆみ*, **224**, 1171-1174 (2008)
- 56) Pichler W. J., Beeler A., Keller M., Lerch M., Posadas S., Schmid D., Spanou Z., Zawodniak A., Gerber B., Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept., *Allergol. Int.*, **55**, 17-25 (2006)
- 57) 北村一泰, 創薬における Exa Computing への期待, サイエンティフィック・システム研究会 (2010.10.21, 神戸)
- <http://www.sken.gr.jp/MAINSITE/download/newsletter/2010/20101021-joint/1lectur-02/SSKEN_joint2010_kitamura_PPT.pdf> (2017.01.08 アクセス)

謝 辞

本研究を進めるにあたり、終始かわらぬご指導をいただいた、名城大学大学院薬学研究科の 後藤 伸之 教授に感謝いたします。

本論文の副査として熱心にご指導を賜りました、名城大学大学院薬学研究科の 灘井 雅行 教授、また、日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた名城大学大学院薬学研究科の 大津 史子 教授に感謝いたします。