

## 2 型糖尿病治療薬テネリグリプチンのヒト体内動態特性および変動予測に関する研究

申請者氏名：仲丸善喜

### 【論文内容の要旨】

テネリグリプチンは、食事に応答して消化管から分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を血中で分解するジペプチジルペプチダーゼ-4 の作用を阻害する 2 型糖尿病治療薬である。そのインスリン分泌促進作用は血中グルコース濃度依存的に惹起されるので、単独で使用された場合は、低血糖リスクを伴いにくい長所を有する。本研究では、テネリグリプチンのヒトにおける体内動態をヒト生体試料の代謝試験によって解明した。さらに、その特性を反映した生理学的薬物動態 (PBPK) モデルによる薬物血中濃度の変動予測に関して検討した。その結果、テネリグリプチンの代謝に関与する酵素は主に、チトクロム P4503A4 (CYP3A4) およびフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 3 であることを同定した。また、テネリグリプチンは P-糖たん白質 (P-gp) の基質であることを示した。一方で、CYP3A4 および P-gp の強力な阻害剤であるケトコナゾールと併用した時のテネリグリプチンの曝露量増加の程度が小さいことを見いだした。さらに、PBPK モデル構築により臨床試験での検証が困難な腎機能障害者におけるテネリグリプチンと強力な CYP3A4 阻害剤併用時の曝露量の上昇の程度が約 2 倍であることを予測した。

### 【審査結果の要旨】

本研究は、*in vivo* および *in vitro* 試験成績と新規構築した動態モデルによって、他剤併用、病態時における薬物血中濃度変化予測を可能とし、医薬品開発および臨床での医薬品の適正使用の基盤構築となることが期待される。よって、博士 (薬学) の学位を授与するに充分値すると認めた。

平成 26 年 9 月

(主査) 渡邊 泰男

(副査) 小椋 康光

(副査) 水谷 顕洋