

複数要因が及ぼす医薬品体内動態への影響を予測する 新規基盤システムに関する研究

申請者氏名 小西 健太郎

【論文内容の要旨】

体内からの消失経路が複数存在する過活動膀胱治療薬ミラベグロンのヒトグルクロン酸転移酵素（UGT）の関与についての薬物動態学的研究である。未解明であったヒトグルクロン酸転移酵素（UGT）の関与について検討を行い、ヒト肝におけるミラベグロン代謝物の M11 生成に最も関与するヒト UGT 分子種は UGT2B7 であると推察した。さらに、各消失経路を考慮した健康成人における生理学的薬物動態モデル（physiologically based pharmacokinetic model：PBPK モデル）の構築を行った。これにより、UGT2B7 阻害薬との併用時の薬物間相互作用の予測が可能になった。最終的に、各消失経路を考慮した腎障害患者における PBPK モデルの構築を行った。これにより、作用薬および被作用薬の両観点から腎障害患者におけるミラベグロンとの薬物間相互作用の程度を考慮した処方設計が可能となった。

以上、より安全な医薬品の使用を目指し、病態および併用薬により複雑に変動する医薬品の体内動態を、同時かつ定量的に予測する新規基盤システムを構築し、医療現場でみられる実際の患者に対する適切な処方設計支援への有用性を示した。本手法は、医薬開発候補品の薬物動態の明確化のみならず、医薬品の適正使用領域にも応用可能であると推察される。

【審査結果の要旨】

本研究により、ミラベグロンの消失経路の全体像を明らかにされた。そして、ミラベグロンの各消失経路を考慮した新しい PBPK モデルの構築は、健康成人においてのみでなく、腎障害患者において処方設計が可能となり、学術的な波及効果がある。このような試みは、ミラベグロンに限らず活用でき、実際の患者背景を考慮したより安全な医薬品の使用に貢献するものと強く期待される。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 31 年 3 月

(主査) 渡邊 泰男

(副査) 石井 功

(副査) 水谷 顕洋