

# 新薬候補品のヒト型代謝物検索および薬物相互作用の 統合予測手法に関する研究

薬学専攻 小川 真一郎

## 【論文内容の要旨】

本研究では、in vitro における代謝物とは別の代謝物が血中には主に認められ、吸収後に代謝に加えて肝取り込み過程が主要な体内動態決定因子であり複雑な排泄経路をたどる新規高脂血症治療薬ペマフィブラートをあえて選択し、ヒト肝移植マウスおよび肝取り込みトランスポーター organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 の遺伝子多型を予め判定したサルを用いて、この化合物のヒト血漿中代謝物および薬物相互作用の予測を試みようとしたものである。更には、ペマフィブラートの生理学的薬物動態モデルに必要な各種体内動態制御パラメータ値を実験から決定し、ヒトでの仮想併用投与時の臨床薬物相互作用を検討したものである。

その結果、1) 二種のモデル系、ヒト肝細胞移植マウスとカニクイザルを用いて、ペマフィブラートのような OATP-1B1 を介した肝細胞取り込みがなされる化合物について、併用薬剤がその血中濃度に与える影響を調べたところ、ヒト肝細胞移植マウスではその予測は不十分であり、カニクイザルがその予測モデルとしてはより推奨されること、2) マウス、ラット、ヒト肝細胞移植マウス、およびカニクイザルをモデル系に用いて、ペマフィブラートの代謝産物の血中濃度予測を行ったところ、やはり、カニクイザルが有用であること、1)、2) で得られたデータをもとにペマフィブラートの薬物動態を規定する重要パラメータ値を決定し、Simcyp Simulator を用いて、種々併用薬存在下でのヒトでの薬物動態を予測したところ、腎・肝疾患時の血漿中濃度推移も含めた統合的予測系の確立に至ったこと、をそれぞれ提示した。

## 【審査結果の要旨】

本研究の成果は、適切な実験計画と正当な実験結果解釈から導き出されており、いずれも信頼できるものである。また、研究成果そのものも、今後の医薬品開発の効率化と臨床で遭遇する多様な背景を持った患者の薬物動態の予測に大きく貢献するものであり、高く評価できる。提出された論文も、科学的・論理的に記述されている。また、現存する実証データを適切に引用し、自身の結果について洞察力ある考察もなされている。

総じて、本研究内容は博士論文に相応しい内容である、と判断した。

令和3年3月

(主査) 水谷 顕洋

(副査) 石井 功

(副査) 渡邊 泰男