

非定型抗精神薬アリピプラゾールの薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用に関する研究

申請者氏名：長坂泰久

【論文内容の要旨】

アリピプラゾールは、ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体、また 5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2B} 受容体に高い親和性を有する非定型抗精神病薬である。ドパミン受容体に対する作用機序は部分アゴニスト作用を主たる薬理学的特徴としている。そのため、より少ない副作用で効果を発現する画期的な抗精神病薬として、その使用が急速に広まっている。本研究ではアリピプラゾールとその活性代謝物デヒドロアリピプラゾールに関して、併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性を主に薬物トランスポーターとの相互作用の観点で明らかにした。さらに、動態モデル構築により薬物間相互作用の定量的評価法の確立を行った。

実験手法は 1) *in vitro* における各種薬物トランスポーター活性に対する影響の検討。2) 各種トランスポーター欠失マウスを用いた脳内移行性の検討。3) 簡易生理学的薬物動態モデル構築であった。本研究において、特記すべきは、P-糖蛋白或いは BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) の基質となる薬物とアリピプラゾールを併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆されたことである。さらに、構築した薬物動態モデルにより、他剤と併用時の本薬剤の被相互作用薬としての影響の受け方を、脳内の活性本体（未変化体及び代謝物）濃度推定を含めて定量的に評価することが可能となったことである。

【審査結果の要旨】

本研究は、*in vivo* 及び *in vitro* の手法を組み合わせたアプローチと新規構築した動態モデルによって、臨床での種々状況に応じた新規非定型抗精神病薬の適切な投与設計を支援する薬物間相互作用の評価基盤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 3 月

(主査) 渡邊 泰男
(副査) 小椋 康光
(副査) 水谷 顕洋