

## 学位論文審査の要旨

生体に投与された薬物は、血流によって各臓器に運ばれ、標的部位において薬理効果を発揮した後、肝臓における代謝や腎臓における排泄を通して、体外に排出される。薬物の代謝は、異物である薬物から生体を防御する過程と考えられるが、代謝物の中には薬理的または毒性学的に強い活性を有するものが存在し、親薬物の臨床効果に影響を与える場合も少なくない。当局は近年、薬物の代謝物に起因する有害事象の報告が増加していることを受けて、ヒトにおいて一定以上の血中暴露を示す代謝物の毒性試験を製薬企業に要求している。多剤併用による薬物間相互作用もまた、臨床上重篤な有害事象を引き起こす要因の一つであり、代謝酵素の阻害により併用薬の血中濃度が上昇し、予期せぬ有害事象が発現することがしばしば確認されている。親薬物だけでなく代謝物も併用薬と相互作用することもあることから、代謝物自身の毒性だけでなく併用薬との相互作用に起因する有害事象の点からも、主要な代謝物の体内動態評価は臨床上重要となる。

薬物間相互作用などによって肝臓の代謝酵素が阻害された場合、親薬物だけでなく、代謝物の体内動態も変化する。しかし、酵素阻害により代謝物の血中濃度は低下すると考えるのが一般的であるため、酵素阻害時の代謝物の体内動態に関する詳細な研究はほとんど行われていない。申請者は、シトクロム P450 (CYP) の典型的な基質であるミダゾラム、ジアゼパム及びタモキシフェンを用いて、それぞれの代謝物の血中濃度推移に及ぼす CYP 阻害の影響を詳細に検討し、以下に示す有益な知見を見出した。

申請者はまず、CYP の非特異的阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾールを阻害剤として用いて、ミダゾラムをラットに静脈内投与した後の親薬物及び 2 種類の間代謝物の血中濃度推移を求めた。その結果、前述の一般論と異なり、CYP 阻害下、親薬物だけでなく中間代謝物の血中暴露も上昇する極めて興味深い現象が観察された。同様の現象は、ジアゼパム及びタモキシフェンにおいても観察された。CYP 阻害により中間代謝物の血中暴露が増加した理由を精査した結果、中間代謝物から最終代謝物への代謝が阻害されて中間代謝物の全身クリアランスが低下したこと（要因 A）及び肝臓中で生成した中間代謝物の血中移行量が増加したこと（要因 B）が影響していることが示唆された。さらに、ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 実験を通して、ミダゾラムでは要因 A 及び B が、ジアゼパムでは要因 A が、タモキシフェンでは要因 B が主要因になっている可能性が示された。

臨床で用いられる多くの薬物は、経口的にヒトに投与される。引き続いて申請者は、ミダゾラムをラットに経口投与した後の親薬物及び中間代謝物の血中濃度推移に及ぼす CYP 阻害の影響を検討した。その結果、親薬物及び中間代謝物の血中暴露は、静脈内投与よりも大きく増加することが明らかとなった。この理由を解明するため、静脈内投与実験との比較により経口吸収率を算出し、門脈カニューレを施したラットを用いて中間代謝物の門脈血中濃度推移を求めた。その結果、CYP 非阻害下では、投与されたミダゾラムの多くが全身循環血中に移行する前に最終代謝物まで代謝され、血中に移行した中間代謝物の量は投与量の 1/4 以下であったのに対して、CYP 阻害下では、投与されたミダゾラムのほとんどが初回通過代謝を受けることなく血中に

移行し、その後の全身循環過程において徐々に肝臓で代謝され、多くの中間代謝物が生成したことが示唆された。

最後に申請者は、前述の結果が臨床においても起こり得るかを推察するため、3つの観点から検討を加えた。CYP 阻害作用を持つ医薬品のケトコナゾールを併用してミダゾラムのラット静脈内投与実験を行った結果、1-アミノベンゾトリアゾールを阻害剤として用いた実験同様に、ミダゾラム及び中間代謝物の血中暴露は増加した。併用薬による代謝酵素阻害でなく肝疾患で肝臓の代謝機能が低下しているケースを想定し、四塩化炭素を投与した急性肝障害モデルラットを用いて同様の実験を行った結果、ミダゾラム及び中間代謝物の血中暴露は増加した。さらに、肝臓の代謝活性及び代謝酵素の遺伝的ホモロジーがヒトに近いカニクイザルを用いた同様の実験においても、ラットと同じ現象が観察された。CYP 阻害により中間代謝物の血中暴露が増加した要因解析においても、カニクイザル及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 実験を通して、ラットと同様に、中間代謝物から最終代謝物への代謝が阻害されて中間代謝物の全身クリアランスが低下したこと及び肝臓中で生成した中間代謝物の血中移行量が増加したことが影響している可能性が示された。

以上のように申請者は、薬物間相互作用等によって肝臓での代謝機能が低下した場合、従来考えられてきたことと異なり、中間代謝物の血中暴露が増加するという新たな知見を見出した。各種実験を通して、そのメカニズムに関する示唆を得るとともに、臨床現場においても本現象は起こり得ることを示した。本研究成果は、医薬品の安全性の担保の観点から極めて重要な知見であり、今後、新規医薬品の開発における代謝物の動態学的評価や臨床現場における代謝物による有害事象の発現防止に役立てられることを期待する。以上の観点から、本論文は博士（薬学）の学位論文として十分に相応しいものと認定した。