

2020年 8月 20日

摂南大学大学院薬学研究科長 殿

審査委員 (主査)

曾根 知道 

(副査)

小下 伸之 

(副査)

佐久間 信至 

(副査)

山岸 伸行 

博士論文審査結果報告書

このたび、博士論文を審査しましたので、摂南大学学位規定第15条に基づき、下記のとおり審査結果を報告いたします。

記

1 学位申請者

南 景子

2 論文題目

安定同位体 IV 法を用いた経口医薬品の体内動態および薬物間相互作用の解析

3 学位論文審査の要旨

別紙のとおり

4 博士論文に関する分野の科目および外国語の学力の確認

方 法

評 価

別紙のとおり

要 旨

5 審査上の意見

特になし

以上

備考 1 学位論文審査の要旨は、A4判2,000字程度とする。

2 「博士論文に関する分野の科目および外国語の学力の確認」および「審査上の意見」は、別紙 (A4判1枚程度) とすることができる。

注. 本件については2020年8月21日 (金) までに報告願います。

学位論文審査の要旨

申請者は、薬物の経口投与と静脈内投与を同一個体において一度に実施可能な新たな試験法として、安定同位体 iv 法 (stable isotope-intravenous injection (iv) method) を考案し、前臨床での動物試験への適応性、有用性について詳細な検討を行った。その結果、薬物の非線形体内動態および代謝酵素、薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用の解析に本手法が有効であることを明らかにした。安定同位体 iv 法は 薬物を経口投与した後、その薬物分子の一部を重水素等の非放射性同位体で置換した同位体標識体をごく微量静脈内投与する手法である。薬物とその標識体の血液中濃度推移を分離定量することにより、経口と静脈内投与の動態に関するデータを一度の試験で得られることから、個体ごとに生物学的利用率等の動態パラメータを算出可能である上、試験に用いる動物数が低減できるものと期待される。

第1章ではベラパミル (VER) およびテルミサルタン (TEL) の2つの薬物について、重水素 (^2H)で置換した標識体の動態パラメータをそれぞれの非標識体と比較した結果、VER、TELともに標識体と非標識体の血中濃度推移に有意な差は認められず、両薬物の重水素標識体は同位体 iv 法に適用可能であることを確認した。さらに、薬物の体内動態試験における本手法の有用性を検証するため、TELの非線形動態に関する速度論的な解析を行い、非線形を生じる主たる要因として、消化管に発現している P-糖タンパク質 (P-gp) の飽和、TELの消化管内での溶解過程の飽和、および OATP トランスポーターによる肝取り込みの飽和が関与していることを示した。

第2章では、同位体 iv 法を用いて経口剤の薬物間相互作用に関する速度論的な解析を実施した。代謝酵素を介した薬物間相互作用として、CYP3A4の基質である VER とその非特異的阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾール (ABT)、あるいはイトラコナゾール (ITZ) を併用した結果、併用によって経口投与後の VER の血中暴露量が上昇し、特に消化管からの吸収率に顕著な上昇を認め、吸収過程での相互作用が血中曝露上昇の主たる要因であることを示唆した。一方、トランスポーターを介した薬物間相互作用として、OATP トランスポーターの基質であるアトルバスタチン (ATV) に、その阻害剤であるリファンピシン (RIF) を併用した時の ATV の体内動態の変化を同位体 iv 法により解析した。その結果、RIF 併用により経口投与後の ATV の血中暴露量は 25 倍にも上昇し、吸収率の上昇お

よび消失速度の低下の二つの要因が関与していることを明らかとした。また、個体ごとに求めた RIF の平均血漿中濃度と ATV の吸収率、全身クリアランス等の動態パラメータの間に有意な相関が認められたことより、阻害剤である RIF の吸収率のばらつきが、ATV の血漿中濃度推移の個体間変動の原因の一つであることを示した。これは、薬物間相互作用を解析する上で、阻害を受ける薬物のみでなく、阻害する側の薬物の体内動態にも十分な注意が必要であることを示唆する重要結果と考えられる。

第3章では、臨床的にも問題となっている ATV とシクロスポリン (CsA) との薬物間相互作用について、ラットおよびイヌを用いた同位体 *iv* 法による試験を行い、薬物間相互作用の動物間種差を明らかにするとともに、ヒトへの外挿を行った。まず、CsA 併用による ATV の血中曝露量の上昇率を臨床報告値と比較したところ、ラットとヒトはほぼ同程度 (9.8 倍、8.7 倍) であったのに対し、イヌでは 31 倍と顕著に大きく、相互作用の程度に明らかな種差を認めた。その理由として、イヌでは OATP トランスポーターによる ATV の肝取り込み能が高く、それが CsA 併用によって大きく低下したことが血中曝露量の顕著な上昇を引き起こしたことを明らかとした。また、肝臓の OATP トランスポーターを介した薬物間相互作用を検討する上で、ラットはヒトモデルとして適した実験動物であることを示唆した。

以上のように申請者は、薬物の動態解析のための新たな手法として安定同位体 *iv* 法の妥当性を検証するとともに、本手法が経口剤の相互作用を解析する上で多くの利点を有していることを示した。本手法は、試験に用いる動物個体数を大幅に低減出来るため、試験にかかるコスト、時間の削減とともに動物愛護の観点からも優れた手法である。さらに、小動物のみでなくイヌなどの大動物にも応用可能であり、ヒトでの体内動態や相互作用を予測する上でも有用な手法と考えられることから、本研究の成果は、今後、新たな医薬品の開発に大きく寄与できるものと期待される。この様な観点から、申請者は博士 (薬学) にふさわしいと認定した。