

氏名（本籍）	門野 啓太郎		
学位の種類	博 士 （生物工学）		
学位記番号	博 甲 第	7367	号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	創薬の非臨床段階におけるヒト腸管薬物代謝予測法の開発		
主査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸
副査	筑波大学教授	工学博士	王 碧昭
副査	筑波大学教授	理学博士	中村 幸治
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	山田 小須弥

論 文 の 要 旨

薬物動態は、医薬品の有効性および安全性と密接に関係しているため、医薬品開発の非臨床段階でヒトの薬物動態を予測し臨床試験に進める化合物を選択することが重要となる。しかしながら、臨床試験に進んだ化合物の内、実際に医薬品として上市された確率は10%程度と非常に低く、非臨床段階における臨床予測性の向上が大きな課題となっている。

経口投与された薬物が全身循環血中に到達できる割合 (F)は、腸管での吸収率 (Fa)、腸管での代謝回避率 (Fg)、肝臓での代謝および胆汁排泄回避率 (Fh)の積として表すことができる。Fが低い場合、薬効発現に必要な投与量が多くなり患者さんの服薬コンプライアンスの低下を招く可能性がある。また、体内からの薬物の消失が早く薬効の持続が短くなる可能性も考えられる。従って、一般的にはヒトにおいて良好なFを示す化合物を創出することが望ましい。一方、腸管での薬物吸収や肝臓での薬物代謝に関しては、これまでに多くの研究がなされ、非臨床段階においてヒトのFaおよびFhの予測が可能となっている。しかしながら腸管での薬物代謝に関しては、ヒトと動物の種差に関する情報が不十分であり、経験的に動物のFgの値をヒトのFgの指標にすることができない。

そこで本研究では、創薬の現場で実用可能なヒトのFgの予測法の開発を目的として経験的および理論的アプローチの両面から検討を行った。

まず、ラットが経験的にヒトのFgを予測する上でも有用かどうか検討を行った。検討にはラットおよびヒトともにFa=1と考えられるCYP3A基質の9種の医薬品を用いた。ラットのFaFgは、P-S difference法を用いて算出し、ヒトのFaFgは、indirect法により算出した。ラットおよびヒトのFaFgの値はFgに等しいと仮定し、ラットとヒトのFgを比較した。その結果、9種の化合物中7種の化合物においてラットとヒトのFgの値は2倍以内の範囲であり両者には相関が認められた ($R^2=0.566$)。ラットはヒトのFaを定量的に予測する上で有用と考えられているが、CYP3A基質のヒトのFgを定性的に予測する上でも有用な動物であると考えられた。

一方、創薬の現場に目を向けた場合、経口剤の開発を指向する場合は、良好な膜透過性を有する化合物が医薬品候補として絞り込まれる場合が多い。この実情を踏まえ、膜透過性が良好という前提に立ちFaFgの理論式

の簡素化を行い、simplified intestinal availability model (SIAモデル)を考案した。SIAモデルの妥当性の検証には、膜透過性の良好なCYP3A基質である11種の医薬品を用い、indirect法によりヒトのFaFgを算出し、Fa=1と仮定しヒトのFgの値を算出した。腸管での代謝安定性はヒト小腸マイクロソームを用いた*in vitro*代謝試験により評価した。その結果、モデル化合物のFgの値は小腸マイクロソームから得られた代謝クリアランスの値と相関し、FgをSIAモデルから説明することが可能であった。従って、SIAモデルを用いることにより膜透過性が良好な化合物のヒトのFgを定量的に予測することが可能になるものと考えられた。また、創薬の初期段階では合成された多くの化合物についてヒト肝マイクロソームを用いた*in vitro*代謝安定性試験が実施されていることから、ヒト肝マイクロソームとヒト小腸マイクロソームでの代謝安定性を比較したところ両者には相関が認められた。従って、ヒト肝マイクロソームの代謝安定性は創薬の初期段階から各化合物の腸管代謝の受け易さを推察する上で有用な指標になるものと考えられた。

以上の結果から、ラットやSIAモデルを用いることにより、ヒト腸管薬物代謝の予測方法を確立したことは、医薬品開発の臨床予測性を向上させ、医薬品開発の成功確立の向上に貢献するものとする。

審 査 の 要 旨

本研究は、創薬の非臨床段階におけるヒト腸管薬物代謝についてラットやSIAモデルを用いて予測できる方法を確立した研究である。薬物動態は作用部位における薬物濃度を支配しており、薬物の有効性および安全性と密接に関係している。そのため、臨床試験に導入する化合物を選択する非臨床段階で、医薬品候補化合物のヒトの薬物動態の予測を見誤ることにより、ヒトで期待した有効性や安全性が確認されず、医薬品開発が中止に追い込まれる場合もある。そこで本研究では、経験的なアプローチとして、ラットからCYP3A基質のヒトの腸管代謝を定性的に予測することが可能であること、また理論的なアプローチとして、膜透過性が良好な化合物においては、SIAモデルを用いてヒトの腸管代謝を定量的に予測することが可能であることを見出した。

以上の成果により、創薬の非臨床段階におけるヒト腸管薬物代謝予測法の開発を通じて、医薬品開発の臨床予測性を向上させ、医薬品開発の成功確立の向上に貢献するものとする。したがって、本研究成果は創薬研究における薬物代謝予測法に関する研究の発展に大いに寄与するものと思われる。

平成27年 1月 23日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。