

氏名	飯塚 博美		
学位の種類	博 士 (生物工学)		
学位記番号	博 甲 第 7779 号		
学位授与年月日	平成 28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	過活動膀胱治療薬ミラベグロンのアジア人における薬物動態試験とその民族間差に及ぼす要因分析		
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	筑波大学准教授	博士 (農学)	吉田 滋樹
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	山田 小須弥

論 文 の 要 旨

近年の新医薬品の開発において、各国の臨床データを相互に利用することは効率的な医薬品開発を行う上で重要であり、民族差につながる要因を様々な観点で検討することは現在の医薬品のグローバル開発において、必要不可欠となってきた。その中でも服薬後の薬物曝露量は、民族的要因を検討する上で医薬品の有効性及び安全性の観点から極めて重要であり、薬物動態研究の重要性は周知の事実である。本研究では、アジアさらに全世界で広く新医薬品の開発が行われた選択的 β_3 アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療薬であるミラベグロンの開発において、日本人、台湾人及び中国人健康成人を対象にした7つの臨床試験の結果からミラベグロンの薬物動態及び民族差について検討した。さらに、ミラベグロンの曝露量に影響を及ぼす内因性・外因性民族的要因に関する考察を基に、それぞれの要因のアジア及び欧米各国の現状を調査し、アジア地域における薬物動態に影響を及ぼす民族的要因を包括的に分析した。

まず、ミラベグロンの日本人、台湾人及び中国人における薬物動態並びに薬物動態に及ぼす外因性要因としての食事の影響について、高質な比較が可能となるようにほぼ同様な試験デザインで臨床試験を実施した。

日本人健康成人男性における単回及び反復投与試験の結果、ミラベグロンを単回及び反復投与したときの曝露量は用量比を超えて上昇し、本剤は非線形の薬物動態を示した。また、過去に実施した白人を対象とした単回投与試験データと比較した結果、日本人におけるミラベグロンの曝露量は白人のそれより大きかったが体重補正によりその差は小さくなったことから、内因性民族的要因として体重がミラベグロンの薬物動態に影響を及ぼすことが明らかとなった。なお、日本人、台湾人及び中国人においては、ほぼ同程度の曝露量を示した。一方、日本人においてミラベグロンの薬物動態に与える食事の影響を検討した結果、ミラベグロンの曝露量は、空腹時投与に比べ食後投与したときに低値を示した。これは中国人及び台湾人においても同じ結果であった。さらに、ミラベグロンの薬物動態に及ぼす食事の成分を検討するため、高脂肪食もしくは低脂肪食食後に投与したところ、高脂肪食に比べ低脂肪食食後投与でより曝露量が減少した。また、日本人、台湾人及び中国人健康成人で、薬物動態における性差を検討したところ、男性に比べ女性被験者で曝露量が大きかった。日本人と

白人における曝露量の差と同様、認められた性差の一部は体重差により説明できるものと考えられる。さらに、白人における静脈内投与試験の結果、絶対バイオアベイラビリティにも性差が認められたとの報告もあり、性差は体重差と絶対バイオアベイラビリティの差で説明できるものと推察される。

以上より、体重（体格）、性別及び投与時の食事の有無及びその成分がミラベグロンの薬物動態に影響を及ぼす内因性・外因性民族的要因であることが明らかとなり、このアジア人での臨床薬理試験から得られた知見も踏まえ、薬物動態に影響を及ぼす要因として食習慣、医療習慣としての経口避妊薬の使用率、喫煙率、体格、代謝酵素の遺伝多型に関する地域差（東アジア、東南アジア、欧米）及び民族間差について詳細に分析した。その結果、日本を含めた東アジア、東南アジア及び欧米のそれぞれの地域内ではおおむね類似した結果であり、地域内での民族差は小さいことを明らかにした。

審 査 の 要 旨

本研究は、自社で開発した過活動膀胱治療薬ミラベグロンについて、日本人、台湾人及び中国人における薬物動態試験を行い、その民族間差に及ぼす要因を分析した研究である。とくに、体重（体格）、性別及び投与時の食事の有無及びその成分がミラベグロンの薬物動態に影響を及ぼす内因性・外因性民族的要因であることを明らかにしたこと、ならびに食習慣、経口避妊薬使用率、喫煙率、体格、代謝酵素の遺伝多型に関する地域差を分析したことは評価に値する。現在、医薬品の開発において日本を含むアジア及び欧米での国際共同治験やアジア国際共同治験を実施している現状を踏まえると、薬物動態に影響を与える内因性及び外因性民族的要因の特定は重要であり、早期にその特徴を把握しておくことは医薬品開発における高質な臨床試験を実施する上で非常に有用と考えられる。今後さらにこれらの内因性及び外因性民族的要因を加味した高質な臨床試験を通し、医薬品の適切な用法用量の設定に貢献でき、本研究成果は医薬品のグローバル開発において大いに寄与するものと思われる。

平成28年 1月 26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。