

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 218 号	氏 名	下 川 義 彦
学 位 論 文 題 目		Metabolic Mechanism of Delamanid, a New Anti-Tuberculosis Drug, in Human Plasma	
<p> 内容要旨 </p> <p> 結核治療の基本薬イソニアジドとリファンピシんに耐性を示す多剤耐性結核菌の出現が治療上の問題となっている。本研究では、新規の多剤耐性肺結核治療薬デラマニドの薬物動態、特に代謝メカニズムを明らかにすることを目的とした。まず、動物及びヒトを対象にデラマニド経口投与後の血漿中代謝物を LC-MS/MS にて精査した結果、イミダゾオキサゾール環のイミダゾール部分が開裂した 8 種の代謝物を同定した。代謝物の構造から判断して、デラマニドから主要なオキサゾール誘導体である代謝物 M1 が生成し、M1 はさらに 3 経路に代謝されると考えられた。また、肝ミクロソームを用いたデラマニドの <i>in vitro</i> 代謝において代謝物は認められなかったことから、肝外代謝により M1 が生成されると推察された。そこで、ヒト血漿を用いて <i>in vitro</i> 代謝を検討した結果、デラマニドから M1 への生成が確認され、M1 の生成反応に温度依存性及び pH 依存性が認められた。血漿を分子量 30 kDa のろ過膜で限外ろ過したろ液中では M1 は生成されなかったことから、血漿中の蛋白質が本反応に関与していることが示唆された。そこで、デラマニドから M1 への代謝に関わる血漿中蛋白質を同定するため、血漿のゲルろ過および精製蛋白質を用いて検討を行った結果、アルブミンに本代謝活性が認められた。ヒト血漿及びアルブミンを用いた酵素速度論的解析の結果、両者で同様のキネティックパラメータが得られたことから、本反応にアルブミンが関与することが明らかになった。またデラマニド脱ニトロ体はアルブミンによって代謝されないことから、デラマニドのアルブミンによる代謝反応機構は、ニトロ基を有するイミダゾオキサゾール環の 5 位の炭素に、アルブミンのアミノ酸残基が求核付加することで開始され、次にイミダゾオキサゾール環が開裂することにより M1 が生成すると推察された。これまでアルブミンによる薬物の開環反応の報告例はなく、本研究により新規の代謝反応の知見を得た。 </p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;"> <chem>CN1C=NC2=C1O[C@H](R)O2 + Alb-NH2 >> [Intermediate] >> H2N1C=NC2=C1O[C@H](R)O2</chem> </p> </div> <p> また、結核治療では耐性菌の発現を防ぐ目的で多剤併用療法が行われるため、デラマニドの肝 CYP 酵素への影響をヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて検討した結果、デラマニドには CYP 酵素阻害及び誘導作用が認められなかったことから、デラマニドは肝代謝過程における薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと推察された。 </p>			