




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 218 号	氏 名	下 川 義 彦
審査委員	主 査	土 屋 浩 一 郎	
	副 査	滝 口 公 介	
	副 査	伊 藤 孝 司	

学位論文題目

Metabolic Mechanism of Delamanid, a New Anti-Tuberculosis Drug, in Human Plasma

審査結果の要旨

多剤耐性肺結核治療薬としてデラマニドが 2014 年に EU 及び日本で承認された。結核治療では耐性菌の発生を防ぐために多剤併用療法が行われるが、デラマニドの薬物動態、代謝メカニズム、および CYP に対する相互作用を解明することは多剤併用時の薬効および副作用発現を予測する上で重要であるため、これらについて検討を行った。

まず、動物及びヒトを対象にデラマニド経口投与後の血中代謝物を LC-MS/MS で分析し、イミダオキサゾール環のイミダゾール部分が開裂した 8 種類の代謝物を同定した。代謝物の構造から、デラマニドから主要なオキサゾール代謝物 M1 が生成し、M1 は更に 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 *in vitro* 代謝において代謝物は認められず、ヒト血漿を用いると M1 への生成が確認された。そこでヒト血漿およびアルブミンを用いて酵素速度論的解析を行った結果、両者で同様のキネティックパラメーターを得たことから、本反応にアルブミンが関与することを明らかにした。この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事により M1 が生成すると推定した。これまでアルブミンによる薬物の開環反応の報告例は無く、本研究で新規の代謝反応の知見を得た。

さらに、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いてデラマニドの CYP 阻害作用あるいは誘導作用を検討したところ、デラマニドに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ことを明らかにした。

以上、本研究で得られた結果は、多剤耐性結核治療薬・デラマニドの有効性・安全性を検討する上で有用な知見であり、結核の薬物治療の分野に大きく寄与するものである。

よって、本論文は博士論文として十分値するものと判断した。