

論文内容要旨

報告番号	乙 創 第 10号	氏 名	柴田 昌和
学位論文題目	抗結核薬デラマニドのヒト薬物動態予測に関する研究		
<p>本研究ではアルブミンによって代謝される抗結核薬デラマニドの非臨床試験結果を用いたヒト薬物動態予測を目的として以下の検討を行った。</p> <p>まず、デラマニドの <i>in vitro</i> 薬物トランスポーターに関する検討を行った。その結果、デラマニドは生体内の薬物分布に関わるトランスポーターである P-glycoprotein (P-gp), Breast cancer resistance protein (BCRP), Organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 および Organic cation transporter (OCT)1 に対する基質性を有しないこと、薬物相互作用に関わる P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, Organic anion transporter (OAT)1, OAT3, OCT1, OCT2 および Bile-salt export pump を臨床で想定される血漿中および消化管内濃度において阻害しないことが明らかとなった。</p> <p>続いて、デラマニドの動物における吸収、分布及び排泄について評価した。マウス、ラットおよびイヌにデラマニドを静脈内投与したところ、いずれの動物種においてもデラマニドの分布容積 (V_{ss})は大きいことが明らかとなった。さらに、雌雄ラットに [14C]デラマニドを経口投与したところ、吸収されたデラマニド由来の放射能は各組織に広く分布した後、徐々に消失し、主に糞中に排泄され、一部は胆汁中に排泄されることが明らかとなった。また、ラットにおける吸収、分布および排泄に顕著な性差が認められないことも明らかとなった。</p> <p>さらに、本研究で得られた <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 分布評価結果と、アルブミンによる代謝に関する先行研究結果を用いて、デラマニドのヒト血漿中濃度—時間推移 (PK プロファイル) を2つの異なるアプローチでシミュレーションし、ヒト薬物動態予測の可能性について検討した。Steady-state plasma concentration (C_{ss})-Mean residence time (MRT)アプローチでは、マウス、ラットおよびイヌの V_{ss} をもとにアロメトリー法によりヒト V_{ss} を予測した。ヒト全身クリアランスは全身アルブミン量を考慮し、<i>In vitro-in vivo extrapolation</i> 法により予測した。これらのパラメータから予測したヒト C_{ss} および MRT を組み合わせて、デラマニドをヒトに単回経口投与後の PK プロファイルをシミュレーションした結果、最高血漿中濃度は実測値とやや乖離があったものの実測 PK プロファイルと概ね一致した。また、Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) モデリングアプローチでは、デラマニドが循環血漿および組織中のアルブミンによって代謝されるという仮定のもとに、モデルを構築して PK プロファイルをシミュレーションした結果、実測 PK プロファイルと一致した。さらに、PBPK モデルを用いて、デラマニドの臨床用法・用量でヒトに反復経口投与後の定常状態における肺、脳、肝臓および心臓内のデラマニド濃度をシミュレーションした結果、いずれの臓器においても結核菌に対する有効濃度より高い値を示した。以上の結果から、デラマニドは肺結核だけでなく肺外結核の治療にも有用である可能性が示唆された。</p> <p>本研究成果は、デラマニドの体内分布をはじめとした非臨床データを用いたヒト薬物動態予測法の妥当性を示すとともに、その予測結果により肺外結核への適用拡大の可能性を示唆する情報を提供するものである。</p>			