




論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 10 号	氏名	柴田 昌和
審査委員	主 査	五川 正憲	
	副 査	小暮 健太郎	
	副 査	黒島 優	

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

審査結果の要旨

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検討を行った。第1章において、デラマニドの *in vitro* 薬物トランスポーターに関する検討を行い、生体内の薬物分布に関わるトランスポーター 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 を阻害しないことを明らかにした。第2章において、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、マウス、ラットおよびイヌにおいてもデラマニドの分布容積 (V_{ss}) は大きいこと、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を明らかにした。第3章において、*in vitro* および *in vivo* 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、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結果、Steady-state plasma concentration (C_{ss})-Mean residence time (MRT) アプローチでは、実測PKプロファイルと概ね一致すること、また Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) モデリングアプローチでも、実測PKプロファイルと一致すること、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すことを明らかにすることで、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を見出している。

本研究は、抗結核薬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ものであり、博士の学位を授与するに値すると判断した。