

## 論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	乙 第 号	氏 名	上野 孝哉
学位論文題目	不眠症治療薬レンボレキサントの薬物動態及び代謝物特性の把握と薬物間相互作用予測に関する研究		
<p>有効かつ安全な医薬品の創出には、開発段階における候補化合物の定量的な薬物動態特性の把握とそれに基づく薬物間相互作用(DDI)のリスク評価が必要不可欠である。近年、代謝物に起因する薬効及び安全性発現に関する事例が認められており、医薬品開発における代謝物の特性把握のニーズは高まっている一方で、中枢作用薬の開発段階から代謝物の特性に着目した研究は限られている。本研究では、中枢作用薬である不眠症治療薬レンボレキサントを対象に、本薬の薬物動態特性を明らかにすると共に、主要代謝物の特性把握と薬効及び毒性への寄与について精査を行った。更に、本薬の生理学的薬物速度論(PBPK)モデルを構築して、開発段階では未検証の併用薬との DDI リスクを評価し、併用薬を使用する患者への推奨投与量の提示を行った。まず、ラット及びサルにおける薬物動態特性を解析した。本薬は、経口投与後速やかに消化管から吸収され、多くの組織へ広く分布し、酸化代謝を主要経路とした多様かつ逐次的な代謝を受けて非常に多くの代謝物に変換した後、胆汁排泄を介して糞中へ排泄されることを明らかにした。続いて、ヒトにおける本薬の体内動態を精査し、動物と同様に、速やかな吸収、多様な代謝経路、糞中への排泄で特徴付けられる動態特性を示すことを明らかにした。また、比較的高い血漿中暴露量、高い膜透過性、未変化体と同程度の薬理活性を示す3種の代謝物を見出し、脳移行性評価と非結合型濃度及び受容体への結合親和性をもとに、これら代謝物の主薬効への寄与が低いことを示した。加えて、ヒト-動物間での代謝物の血漿中暴露量比較によって、非臨床毒性試験において代謝物の安全性が適切に評価されていることを裏付けた。最後に、本薬単独投与時の血漿中濃度推移及び CYP3A 阻害剤との DDI を精度高く再現する PBPK モデルを構築し、阻害強度の異なる CYP3A 阻害剤との DDI 作用を予測した。その結果を基に、通常1日1回 5~10 mg である本薬の推奨投与量について、強力または中程度の CYP3A 阻害剤との併用時は 2.5 mg が、弱い阻害剤との併用時では 5 mg を超えない投与量が推奨投与量となることを示した。以上のように、レンボレキサントを対象に実施した本研究の成果及び手法は、中枢作用薬の開発段階での代謝物に起因する有効性変動及び安全性リスクに対する薬物動態評価の一例として貴重な知見を提供するとともに、現在広く使われている『併用禁忌』、『併用注意』などの DDI リスクの注意喚起に加えて、患者の併用薬の使用状況に応じた具体的な推奨投与量の提示を可能とした。これらは、今後の中枢作用薬開発の成功確度向上、複数の薬剤を用いた治療手段が選択される実際の医療現場での DDI リスクを考慮した薬剤の有効かつ安全な使用、並びに様々な患者の医薬品アクセス向上に貢献すると考えられる。</p>			