

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 11 号	氏名	上野 孝哉
審査委員	主 査	石田 寛弘	
	副 査	小暮 健太郎	
	副 査	立川 正憲	

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

審査結果の要旨

医薬品開発において、候補化合物の定量的な体内動態特性の解明とそれに基づく薬物間相互作用 (Drug-Drug Interaction, DDI) のリスク評価が不可欠である。特に、未変化体薬物だけでなく代謝物が薬効及び毒性を発現する事例が知られており、開発段階における主要代謝物の同定とそれらの薬効及び毒性への寄与を明らかにすることが重要である。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研究対象として、代謝物を含むレンボレキサントの体内動態特性と、薬効及び毒性への寄与を明らかにすることを目的とした。さらに、生理学的薬物速度論モデル (Physiologically-based pharmacokinetic model, PBPKモデル) を用いてレンボレキサントと併用薬とのDDI予測系を構築し、それに基づいてDDIリスクを評価することを目的とした。本研究では、ラットとサルにおけるレンボレキサントの体内動態特性を示すとともに、ヒトにおいて本薬の速やかな吸収、多様な代謝経路、糞中への排泄で特徴付けられる特性を解明した。本結果から、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、脳移行性と非結合型濃度及び受容体への結合親和性を基準として、これら代謝物の主薬効への寄与が低いことを示した。さらに、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モデルに基づき、阻害強度の異なるCYP3A阻害剤とのDDI作用を予測する系を構築した。本結果によって、強力または中程度のCYP3A阻害剤との併用時、又は弱い阻害剤との併用時の推奨投与量を提示することが可能となった。以上から、上野孝哉氏の博士論文は、中枢作用薬の代謝物に起因する有効性変動及び安全性を予測するうえで不可欠となる基盤的知見を提供するものであった。本研究は中枢作用薬開発の成功確度向上に資するだけでなく、複数の薬剤が併用された際のDDIリスク評価に貢献すると考えられることから、大学院薬学研究科において博士の学位を授与するに値するものと判定された。