



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	小腸グルクロン酸抱合代謝が医薬品の体内動態に与える影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	古川, 貴子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	乙第6917号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55795
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takako_Furukawa_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 古川 貴子

	主 査	教 授	原 島 秀 吉
審査担当者	副 査	教 授	菅 原 満
	副 査	准教授	秋 田 英 万
	副 査	准教授	武 隈 洋

学 位 論 文 題 名

小腸グルクロン酸抱合代謝が医薬品の体内動態に与える影響

近年、小腸に発現する UDP-glucuronosyltransferase (UGT) によるグルクロン酸抱合代謝が薬物の経口バイオアベイラビリティ (F) に影響を与える例が報告されている。 F と消化管代謝の関係は $F = F_a \times F_g \times F_h$ と表わされる。 F_a は吸収フラクション、 F_g は小腸アベイラビリティ、 F_h は肝アベイラビリティを表す。 F_a と F_g は通常分離せずに $F_a F_g$ と表される。創薬研究においては、医薬品候補の問題点を早期に見極めるため、*in vitro* および動物を用いた *in vivo* 実験の結果をもとに、ヒト PK を予測することが求められる。しかしながら、UGT 基質の $F_a F_g$ を予測する方法はまだ十分に検討されていない。

本研究では、まず、新規カルボン酸化合物 1-3 の F に小腸グルクロン酸抱合代謝が影響するかについて調べた (Furukawa, 2012a)。化合物 1-3 をラット、イヌおよびサルに静脈内および経口投与して PK パラメーターを求めたところ、 F および $F_a F_g$ はラットおよびサルで低く、イヌでは高い値を示した。人工膜透過性評価における膜透過係数 (P_{app}) はいずれも良好な F_a が期待できる値 ($>1 \times 10^{-6}$ cm/s) を上回っていたことから、化合物 1-3 の F_a は良好であり、ラットおよびサルにおける低 F の原因は消化管代謝 F_g と考えられた。小腸マイクロソームを用いて *in vitro* UGT 代謝試験を行った結果、抱合代謝固有クリアランス ($CL_{int,UGT}$) は $F_a F_g$ が低い値であるラットおよびサルにおいて特に大きな値を示したことから、化合物 1-3 の $F_a F_g$ の決定因子は小腸グルクロン酸抱合代謝であると考えられた。

次に、構造の異なる化合物間でも $F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ との間に相関関係が認められるかを調べるため、市販の UGT 基質 7 化合物を用いて、ラットにおける相関関係を調べた (Furukawa, 2012b)。その結果、化合物のラットにおける $F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ の間には負の相関が認められた。この相関関係に、門野ら (2010) の考案した simplified F_g モデル (SIA モデル) の適用を検討した。SIA モデルは $F_g = 1 / (1 + \alpha \times CL_{int})$ で表され、 α は F_g と CL_{int} をつなぐ empirical scaling factor である。得られたフィッティングカーブは実測値によく当てはまり、 F_g の予測式を得ることができた ($\alpha = 0.0050$)。ヒトにおいても同様に $F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ の間に相関関係が認められることが中森ら (2012) によって示された。

さらに、イヌおよびサルにおいても $F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ 間の相関関係が成立するかを調べるために、UGT 基質 17 化合物について $F_a F_g$ と $CL_{int,u,UGT}$ ($CL_{int,UGT}$ を反応液中の化合物のフリー体濃度で補正した値) との関係調べた (Furukawa, 2013)。その結果、イヌおよびサルにおいても $F_a F_g$ と $CL_{int,u,UGT}$ の間に負の相関関係が認められ、SIA モデルに当てはめることができた。得ら

れたフィッティングカーブおよび α を動物種間で比較したところ、イヌのカーブは他動物種と顕著に異なっていた。

本研究で得られた知見は、創薬研究において化合物の体内動態の決定因子を明らかにし、高い $F_a F_g$ が期待できる医薬品候補を創製するために有用である。また、論文審査における副査からのコメントに対しても適切な修正が加えられている。

よって著者は、北海道大学博士(薬科学)の学位を授与される資格あるものと認める。