

平成 29 年 6 月 15 日

崇城大学大学院
薬学研究科委員会





研究科長 小田切 優樹 殿

論文審査委員

主査 小田切 優樹



論文審査結果の報告 (乙)

論文提出者	村田 秀之
論文題名	クッシング症候群治療薬メチラポンの代謝動態に関する研究
審査委員	主査 教授 小田切 優樹 
	副査 教授 原武 衛 
	副査 教授 山崎 啓之 
	副査 准教授 大栗 誉敏 

論文審査結果の要旨

本研究では、クッシング症候群治療薬であるメチラポン (MP) の臨床投与経路 (経口投与) での薬物動態をラットで明らかにし、*in vitro* 代謝および薬物動態学的相互作用も検討するために、MP およびその代謝物の同時定量法を確立し、以下の知見を得ている。

- 1) MP およびその 5 種の代謝物の同時定量法を HPLC-UV で初めて確立し、本測定法は未検討の生体試料にも適用可能と考えられた。
- 2) MP 単回経口投与後の薬物動態を Wistar 雄ラットで初めて明らかにし、血漿および尿中の主代謝物はそれぞれメチラポール (MPOL) およびメチラポール *N*-オキシド II と示唆された。また、血漿中 MP の速やかな消失には速やかな代謝が考えられ、さらに MP の代謝経路を推定した。
- 3) Wistar 雄ラットにおける MP の主要な代謝組織は肝臓で、精巣も MP 代謝への関与が示唆された。また、MP および他のケトン薬物であるアセトヘキサミドを還元する酵素は明らかに異なることを示し、内的要因の結果はヒトに MP 投与後の有効性や安全性を考慮

する上で、投与量の調節に有用な基礎データとなった。

4) Wistar 雄ラットでは、MP の還元的代謝 (MPOL への生成) に主に 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼが関与し、その酵素阻害剤併用による薬物動態の変動を明らかにした。また、MP の酸化的代謝 (MP NOII への生成) に主に CYP の関与が示唆された。推定代謝経路を基に、ラットと同様にヒトも主に3種の代謝物の生成が *in vivo* で考えられ、主要な代謝酵素も同様であったことから、Wistar 雄ラットで得られた MP 代謝動態データは、ヒトにおける MP の薬物動態の予測に有用と考える。

以上、本研究は、MP およびその5種の代謝物の同時定量法を簡便な HPLC-UV で開発した。また、臨床投与経路での薬物動態および *in vitro* 代謝の検討、ならびに主要な代謝酵素阻害剤を用いた薬物動態学的相互作用の予測は、ヒトの薬物動態を予測する重要な基礎データになるものであり、博士の学位論文に値する内容を有していると考えられる。加えて、申請者は口頭試問においても適切に対応し、十分な学力を有し、博士の学位論文に値すると判断される。

最終試験結果の要旨

本論文は、研究の目的・背景が明確で、得られた結果も有益なものであり、博士の学位論文としての内容を満たし、加えて審査委員会及び公聴会における質問に対しても適切に答え、実りある議論がなされた。以上の結果に基づき、本論文提出者は、博士(薬学)の学位を得る資格があると判定した。