

医療法人社団慶幸会 ピーワンクリニックにて 「MATE1/2K を介した薬物間相互作用評価のためのピリメタ ミンがプローブ薬および内在性基質の薬物動態に与える影 響の用量依存性を解明するオープンラベルクロスオーバー 探索研究」の研究に参加された方へ

研究の説明: 薬を他の薬と一緒に服用した場合に、有効性や安全性が変わる場合があります。これは薬物相互作用と呼ばれ、薬物相互作用が発生する薬の組み合わせを把握することは重要な課題となっています。私たちは、薬を併用することで、体内からの消失が遅延する仕組みを研究しています。今回、新たな薬のデータ解析方法と、薬物相互作用を検出するための新たな検出方法を採用することによって、薬物相互作用が発生する仕組みをより深く理解できる可能性が出てきました。「MATE1/2K を介した薬物間相互作用評価のためのピリメタミンがプローブ薬および内在性基質の薬物動態に与える影響の用量依存性を解明するオープンラベルクロスオーバー探索研究」で得た実験データを解析することで、この解析法の信頼性を高めることが期待され、より安全性の高い薬の飲み合わせを提案することができるようになると思っています。

【研究課題】

メトホルミンとピリメタミンとの薬物相互作用に関する速度論解析（審査番号 2024136NI）

【研究機関名及び本学の研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示すとおりです。

主任研究機関 ※東京大学大学院薬学系研究科
研究責任者 ※楠原 洋之・分子薬物動態学教室・教授
担当業務 ※研究計画立案・データ解析

【研究期間】

承認日～2026年3月31日

【対象となる方】

医療法人社団慶幸会 ピーワンクリニックにて「MATE1/2K を介した薬物間相互作用評価のためのピリメタミンがプローブ薬および内在性基質の薬物動態に与える影響の用量依存性を解明するオープンラベルクロスオーバー探索研究」(2019年4月18日～2019年7月5日)に参加された方

【研究目的・意義】

腎臓における薬の尿中への排泄過程に働くたんぱく質の機能を阻害する薬により生じる薬物相互作用に注目する。現在、メトホルミン等の薬の尿中への排泄過程に働くたんぱく質として、2種類のタンパク質（名称 OCT2 および MATE1/2K）が知られている。

市販薬には、OCT2 あるいは MATE1/2K 機能を阻害することで、薬物相互作用も生じる薬も知られており、薬の開発段階においても、これらのたんぱく質の阻害により生じる薬物相互作用のリスクの重篤度が評価されています。私達は OCT2 あるいは MATE1/2K を阻害する別の薬のデータ解析の結果、2 つのたんぱく質のいずれかを阻害するかで、影響の現れ方が異なる 2 つのメトホルミンの体内動態に関連したパラメータ（以下 パラメータ）を見つけました。さらに、2 つのタンパク質のうち、一方（MATE1/2K）を阻害したときだけに、腎臓の排泄能力が低下する代謝物を見出しました。

薬物相互作用の機序を同じくする別の薬（ピリメタミン）で、同じような結果を得られるか検証することは、この発見を医薬品開発に利用していくためには極めて重要です。そこで、この研究では、既の実施した試験の計測結果を用いて、同じ手順でパラメータを算出し、たんぱく質機能を阻害する薬の投与時の影響を評価することにしました。

本研究成果は、薬の腎排泄過程における薬物相互作用の機序をより深く理解することにつながり、今後、より安全な薬の開発や、薬物治療に貢献することが期待され、社会的貢献の価値があります。

【研究の方法】

ご参加いただいた【2018007SP-(4)】【MATE1/2K を介した薬物間相互作用評価のためのピリメタミンがプローブ薬および内在性基質の薬物動態に与える影響の用量依存性を解明するオープンラベルクロスオーバー探索研究】にて提供いただいた血液と尿を用いて以下の 2 項目の研究を実施いたします。研究対象者の皆さんに新たにご負担いただくことはありません。

① ピリメタミン投与時のメトホルミンの動態パラメータの変化

研究に参加した 12 名の方から提供していただきたい血液を用いて、血液中に薬（メトホルミン）の濃度を計測しました。既に取得しているこの濃度の値と採血した時間を数式にあてはめることで、2 つのパラメータを算出します。ピリメタミンを投与していない時のパラメータの値に対して、ピリメタミンを投与した時のパラメータの値を比較することで、ピリメタミンによって生じる薬物相互作用の特徴を捉えます。

② ピリメタミン投与時の代謝物の血漿中濃度と尿中排泄量の変化

研究に参加した 12 名の方から提供していただきたい血液と尿を用いて、新たに生体にもともと存在する代謝物の濃度を測定します。尿への排泄量と血液中濃度から、腎臓におけるこの代謝物の除去能力を算出します。ピリメタミンを投与していない時のパラメータの値に対して、ピリメタミンを投与した時のパラメータの値を比較することで、ピリメタミンによって生じる薬物相互作用の特徴を捉えます。

なお、研究計画書や研究の方法に関する資料を入手・閲覧して、研究内容を詳しくお知りになりたい場合は、末尾の連絡先にお問い合わせください。他の研究対象者の個人情報等の保護や研究の独創性確保に支障がない範囲でご提供させていただきます。

【個人情報の保護】

この研究に関わって取得される資料・情報等は、外部に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。

取得した情報は、解析する前にあなたの氏名・住所・生年月日等の個人情報とは一切結びつかないようにした上で、研究責任者のみ使用できるパスワードロックをかけたパソコンで厳重に保管します。そのため、同意を取り消すこと、研究への参加を取りやめることはできません。

研究の成果は、あなたの氏名等の個人情報明らかにしないようにした上で、学会発表や学術雑誌で公表します。

取得した情報は厳重な管理のもと、研究終了後5年間あるいは論文発表後10年間のいずれか遅い方の期間保存されます。保管期間終了後には、コンピュータからデータを削除することで廃棄します。一方、血液や尿検体は研究終了後3年間保管した後、感染性廃棄物として適切に廃棄する（廃棄予定日 2027年1月29日）。

なお研究データを統計データとしてまとめたものについてはお問い合わせがあれば開示いたしますので下記までご連絡ください。

尚、提供いただいた試料・情報の管理の責任者は下記の通りです。

試料・情報の管理責任者

所属：東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室

氏名：楠原 洋之

この研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を受け、東京大学大学院薬学系研究科長の許可を受けて実施するものです。

この研究に関する費用は、東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室の運営費ならびに科研費から支出されています。

本研究に関して、開示すべき利益相反関係はありません。

尚、あなたへの謝金はございません。

この研究について、わからないことや聞きたいこと、何か心配なことがありましたら、お気軽に下記の連絡先までお問い合わせください。

2024年6月

【連絡・お問い合わせ先】

研究責任者：楠原 洋之（くすはら ひろゆき）

連絡担当者：同上

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院薬学系研究科

分子薬物動態学教室

電話：03-5841-4770（直通） FAX：03-5841-4766

e-mail：kusuhara@mol.f.u-tokyo.ac.jp