

氏名	中田 宏
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第 3453 号
学位授与の日付	平成12年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	医薬品の研究開発におけるビーグル犬を用いた トキシコキネティクスの薬物動態学的評価
論文審査委員	教授 成松鎮雄 教授 山本重雄 教授 木村聰城郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

医薬品の研究開発において、近年、毒性試験でのトキシコキネティクス (TK) の重要性が認識されて来た。本研究はビーグル犬を用いたTKにおいて、被験薬物のより科学的な安全性評価に対する、薬物動態学的基盤の十分な理解と知識を得ることの必要性を示したものである。

先ず毒性試験において、投与処方及び投与法を適切に選択することの重要性を検討した。Benzimidazole誘導体である潰瘍治療薬E3810は酸に極めて不安定で、胃酸による分解を回避しないと十分なバイオアベイラビリティ (BA) は確保されない。一方、評価動物であるビーグル犬は、胃酸度の変動が大きく、さらに腸溶性製剤の胃排出速度は条件により大きく変動する。そこで、E3810の安定したBAを確保するため胃内pHのコントロール法を確立し、反復経口投与毒性試験に応用した。続いて臨床での相互作用を予測するための試験デザインの重要性について検討した。Pyrrolidone 誘導体である消炎薬E5110のTKにおいて、反復経口投与により血漿中未変化体濃度の顕著な低下が認められた。そこで未変化体に加えて主代謝物の血漿中濃度、及び肝ミクロゾーム画分の薬物代謝酵素活性を測定した。また、主代謝経路に関わる酵素活性とシトクロムP450分子種を検討し、血漿中濃度の低下はphenobarbitalタイプのauto-inductionに起因することを明らかにすると共に、ヒト臨床試験第1相の結果との関連性について考察した。最後に、評価動物の生理学的機能を把握することの重要性を検討した。Cephalosporin系抗生物質CFLPの幼若ビーグル犬での反復静脈内投与毒性試験において、反復投与によりCFLPの総クリアランスの上昇が認められた。これはCFLPの反復投与による薬物動態の変化ではなく、成長に伴う糸球体濾過能の変化に起因していた。

本研究により、周到にデザインされ妥当な解析法を組み入れたTKは被験薬物の医薬品としての命運を左右する最も重要な研究の1つになり得ることを示した。

学位審査結果の要旨

本研究はビーグル犬を用いたトキシコキネティクス(TK)において、被験薬物のより科学的な安全性評価に対する、薬物動態学的基盤の十分な理解と知識を得ることの必要性を示したものである。

まず毒性試験において、投与処方及び投与方法を適切に選択することの重要性を検討した。Benzimidazole誘導体である潰瘍治療薬E3810は酸に極めて不安定で、胃酸による分解を回避しないと十分なバイオアベイラビリティ(BA)は確保されない。一方、評価動物であるビーグル犬は、胃酸度の変動が大きく、さらに腸溶性製剤の胃排出速度は条件により大きく変動する。

そこで、E3810の安定したBAを確保するため胃内pHのコントロール法を確立し、反復経口投与毒性試験に応用した。続いて臨床での相互作用を予測するための試験デザインの重要性について検討した。Pyrrolidone誘導体である消炎薬E5110のTKにおいて、反復経口投与により血漿中未変化体濃度の顕著な低下が認められた。そこで未変化体に加えて主代謝物の血漿中濃度、及び肝ミクロゾーム画分の薬物代謝酵素活性を検討し、血漿中濃度の低下はphenobarbitalタイプのauto-inductionに起因することを明らかにした。

最後に、評価動物の生理学的機能を把握することの重要性を検討した。Cephalosporin系抗生物質CFLPの幼若ビーグル犬での反復静脈内投与毒性試験において、反復投与によりCFLPの総クリアランスの上昇が認められ、これはCFLPの反復投与による薬物動態の変化ではなく、成長に伴う糸球体濾過能の変化に起因していた。本研究により、周到にデザインされ妥当な解析法を組み入れたTKは被験薬物の医薬品としての命運を左右する最も重要な研究の1つになり得ることを示した。

以上の知見は医薬品開発過程における適切なTKの実施と妥当な解析の重要性並びに今後の可能性を実験科学的に示したものであり、博士(薬学)の学位に値すると判定した。