

博士論文

安定同位体 *iv* 法を用いた経口医薬品の体内動態および
薬物間相互作用の解析

2020 年

南 景子

目次

総論の部	1
緒言	2
第1章 安定同位体 <i>iv</i> 法の検証と非線形体内動態の解析	
第1節 安定同位体 <i>iv</i> 法の検証	5
1.1-1) ベラパミル重水素標識体を用いた同位体効果の検証	5
1.1-2) テルミサルタン重水素標識体を用いた同位体効果の検証	8
第2節 非線形体内動態の解析	11
1.2-1) テルミサルタン経口投与後の体内動態の非線形性	11
1.2-2) 安定同位体 <i>iv</i> 法による速度論的解析	13
1.2-3) 考察	15
第2章 薬物代謝酵素およびトランスポーターを介した薬物間相互作用の解析	
第1節 薬物代謝酵素を介した薬物間相互作用の解析	19
2.1-1) 従来法を用いた代謝阻害の影響の解析	19
2.1-2) 安定同位体 <i>iv</i> 法を用いた代謝阻害の影響の解析	20
2.1-3) 小腸および肝臓における代謝酵素阻害の影響の解析	22
2.1-4) 考察	24
第2節 トランスポーターを介した薬物間相互作用の解析	25
2.2-1) 従来法を用いた取り込み阻害の影響の解析	26
2.2-2) 安定同位体 <i>iv</i> 法を用いた取り込み阻害の影響の解析	28
2.2-3) 阻害剤の血中濃度の影響の解析	30
2.2-4) 考察	33
第3章 薬物間相互作用における種差の検討およびヒトへの外挿	
第1節 安定同位体 <i>iv</i> 法によるラット、イヌを用いた体内動態試験	39
3.1-1) FaSSIF 中での ATV 溶解度	39
3.1-2) ATV の Rb 値の測定	40
3.1-3) 安定同位体 <i>iv</i> 法によるラットにおける薬物間相互作用の解析	40
3.1-4) 安定同位体 <i>iv</i> 法によるイヌにおける薬物間相互作用の解析	42
3.1-5) PK パラメータの解析	44

3.1-6) 考察	46
第2節 阻害剤の血中濃度の影響	50
3.2-1) 阻害剤の血中濃度が ATV 血中濃度におよぼす影響	50
3.2-2) 阻害剤の血中濃度と PK パラメータとの関係性	51
3.2-3) 考察	53
結論	55
謝辞	59
実験の部	60
第1章	61
第2章	67
第3章	71
引用文献	75