

学位論文審査の要旨

医薬品の開発において、新規候補化合物の動態特性を把握し、ヒトにおける体内動態を正確に予測することは、その後の臨床試験での成功確率を向上させる上で極めて重要である。申請者は、実験動物としてのミニブタの有用性に着目し、市販されている種々の医薬品を用いてミニブタにおける経口吸収性および体内動態評価を行った。その結果、ミニブタは多くの薬物に対して、全身クリアランスおよび分布容積がヒトと高い相関性を示すことを見出し、ヒトにおけるこれら基本的な動態パラメータを予測する上で極めて有用な動物種であることを明らかにした。一方、経口投与後の消化管からの吸収性、および経皮投与後の皮膚からの吸収性には、ヒトとの種差が認められた。申請者は、それら種差の要因に関して詳細な検討を行うことで、ミニブタを用いた医薬品の吸収性評価における注意点及びその改善法を提案した。

申請者は、まず 17 種の薬物をミニブタに経口及び静脈内投与して量的な生物学的利用率 (BA) を算出し、経口吸収性に関してマウス、ラットおよびヒトとの比較を行った。その結果、ミニブタは他の実験動物と同様、ヒトに比べて消化管における代謝能が高く、経口剤投与後のヒトの薬物血漿中濃度推移をミニブタを用いて予測する場合、消化管での初回通過代謝の違いに十分な注意が必要であることを示した。また、ミニブタでは、ヒトに比べて胃排出速度が遅いため、徐放性製剤のように速度的な BA が重要となる製剤の評価には不向きであると考えられた。

次に、ヒトとミニブタで経口投与後の肝臓での初回通過代謝率に高い相関性が得られたことから、肝代謝を主とした薬物の全身クリアランス (CL_{tot}) および体内での分布容積 (V_d) に関して、他の動物種及びヒトとの比較を試みた。14 種の薬物をミニブタ及びマウス、ラットに静脈内投与し、その血漿中濃度推移から算出した CL_{tot} と V_d に基づいた allometric scaling により、ヒトの CL_{tot} と V_d を予測した。その結果、各薬物のミニブタの CL_{tot} と V_d はマウスやラットと比べヒトとの相関性に優れており、ヒトにおける薬物の体内動態を予測するための前臨床体内動態試験にミニブタを使用することは極めて有用であることを明らかにした。

一方、ミニブタは経皮製剤を開発する際の毒性試験にしばしば使用されており、本邦でも、経済協力開発機構 (OECD) の試験法ガイドラインに、経皮製剤の安全性評価に有用な動物種として記載されている。そこで、6 種の市販の経皮適用

型製剤について皮膚からの薬物吸収率をミニブタで評価した結果、ミニブタにおける吸収率はヒトやマウス、ラットよりも有意に低く、その理由として薬物の皮膚透過性自体が低いことを見出した。ヒトにおける経皮吸収率の予測法として、ミニブタの *in vivo* 吸収率を *in vitro* の皮膚透過性の違いによって補正する triple pack approach の有用性を検証した結果、ヒト吸収率との高い相関性が得られたことから、本手法を用いることで、ミニブタでの試験結果からヒトにおける薬物の経皮吸収率の推定が可能であることを示した。

以上申請者は、医薬品の前臨床試験におけるミニブタの有用性に関して科学的見地から詳細な解析を行い、ヒトにおける経口吸収性、経皮吸収性及び体内動態予測における長所と短所を明らかにした。また、医薬品開発過程におけるミニブタの有効な利用法に関する提案を行った。本研究の成果は、今後、新たな医薬品の開発に大きく寄与できるものと期待されるとともに、科学的にも高いレベルの研究であると判断されることから、博士（薬学）の学位を授与するのに十分であると認定した。