

【基盤研究(S)】

生物系（医歯薬学Ⅱ）



研究課題名 医薬品の体内動態の種差：PET マイクロドーズ臨床試験による研究

大阪大学・大学院医学系研究科・教授 はたざわ じゅん
畑澤 順

研究分野：放射線科学、核医学

キーワード：PET、薬物動態、種差

【研究の背景・目的】

疾患の治療に医薬品は欠かせない。現在処方されている医薬品は、動物での薬物動態、すなわち組織への吸収 (Absorption)、分布 (Distribution)、代謝 (Metabolism)、排泄 (Excretion) の情報を元に開発されてきた。そのため、動物では有効であったがヒトでは十分な効果がない、動物ではみられなかった副作用が発現する、などのために治験段階で開発を中止せざるを得ないことがある。“薬物動態の種差”は医薬品開発の効率、安全性の上で大きな障害となってきた。これを克服するために、創薬過程の早期にヒトでの ADME 解析を行い、医薬品開発の迅速化、効率化が図られようとしている (マイクロドーズ試験)。

本研究は“動物レベルでの ADME がどの程度ヒトの ADME に近似しているか”を評価する。薬物動態の種差を明らかにし、創薬の早期過程におけるマイクロドーズ臨床試験の必要性を検証する。

【研究の方法】

小動物およびヒトの医薬品動態は Positron Emission Tomography (PET) を用いて定量的に測定する。予備的な研究で、アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの体内動態を解析した (図 1)。

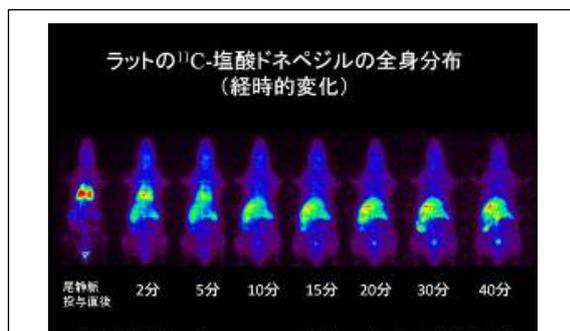


図 1 ラット

ラットでは、静注直後から肝臓への集積が著明で標的臓器への集積は投与量の約 2% であった。投与後 30 分には腸管および尿路への排泄が認められる。

一方、健常人では肝臓以外に脾臓および心筋への高集積が見られる (図 2)。標的臓器への集積はラットと同様投与量の 2% であった。

予備的研究からは、1) すでに有用性が確立された医薬品であっても、標的臓器への取り込みは低い、2) 投与後速やかに胆道系および尿路系から排泄される、3) 標的臓器外への集積には種差がある。

本研究は予備的研究を発展させ、すでに有用性が確立された医薬品について体内動態の種差間の近似

もしくは解離を、PET を用いて検証する。

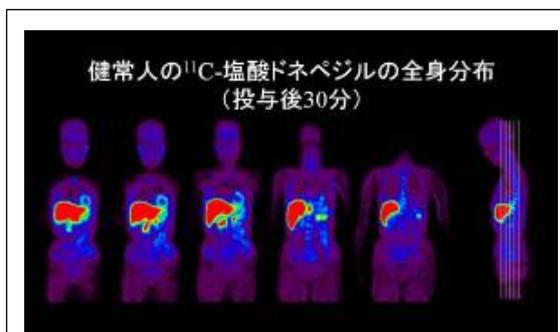


図 2 ヒト

【期待される成果と意義】

医薬品開発における体内動態の種差を明示し、マイクロドーズ臨床試験の有用性を科学的に検証する。さらに、“ヒトで有用な医薬品”の体内動態の必要条件、“ヒトで有用な医薬品”が動物実験段階で備えているべき必要条件を明確にする。

アカデミアの立場から社会に情報発信し、学際的研究成果を医薬品開発の迅速化、効率化、安全化へと還元する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hasegawa Y, Kanai Y, Hasegawa S, Okamoto T, Matsui T, Shimosegawa E, Kurachi Y, Hatazawa J. Evaluation of brain and whole-body pharmacokinetics of ^{11}C -labeled diphenylhydantoin in rats by means of planar positron imaging system. *Ann Nucl Med*. 2008 May;22(4):301-7.

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度
121,200 千円

【ホームページ等】

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/index-jp.htm>
hatazawa@tracer.med.osaka-u.ac.jp