

論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨

学位申請者氏名：藤原 淳

学位の種類：博士（薬学）

学位記番号：博（薬）乙第三号

学位授与年月日：平成31年3月5日

審査委員

主査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 吉田 真

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 阿部 すみ子

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 中道 範隆

論文題目

新規医薬品開発における非臨床薬物依存性試験方法の確立に関する研究

Study on establishment of procedures for nonclinical drug dependence studies in new drug development

【論文の内容の要旨】

新規医薬品開発における非臨床薬物依存性試験に関わる主な指針は、日本、米国、欧州及び日米欧三極共通のICH-M3(R2)の4種がある。薬物自己投与の実験方法には様々なバリエーションがあるが、これらの指針には米国のガイダンスを除き、詳しい実験方法の記載はなく実験の種類程度の記載である。2017年に施行された最新の米国のガイダンスでは、一部、実験方法が記載されたが、詳細な方法は記載されておらず、実験方法は各実施施設や研究者にゆだねられる。したがって、施設ごとに精度良く薬物依存性を検出できる方法を開発し、その方法の妥当性を検証しておく必要がある。また、医薬品の開発ではより早く、良い薬を患者に届ける必要があることから、再試験や試験結果の再検証を実施する時間的な猶予はないため、より短期間で信頼性の高い結果が求められる。

本論文では、新規開発中の医薬品を対象として実施される主な薬物依存性試験である、薬物自己投与試験、薬物弁別試験及び身体依存性試験方法の確立を目的とし、得られた知見について報告する。

薬物自己投与では、新規用量設定方法及び新規薬物自己投与方法の確立を目的とし、アカゲザルにおいて既知の依存性薬物（コカイン、ペントバルビタール、ペンタゾシン、ニコチン及びカフェイン）を用い、①標準薬、媒体、被験物質を高用量から低用量の順に自己投与させる自己投与方法の妥当性の検討、及び、②累積用量法による一般状態に変化の発現する最低用量（効果発現最小用量）を指標とした薬物自己投与試験の用量設定方法を検討した。その結果、本研究で用いた自己投与方法において最も自己投与回数が多かった用量は、コカインでは0.016及び0.064 mg/kg/infusion、ペントバルビタールでは0.25及び0.5 mg/kg/infusion、ペンタゾシンでは0.016及び0.063 mg/kg/infusion、ニコチンでは0.001及

び 0.004 mg/kg/infusion、カフェインでは 0.256 mg/kg/infusion であり、欧米で良く用いられる substitution 法と同様にいずれの薬物でも強化効果を検出した。また、これらの用量は、一般状態観察における効果発現最小用量の 1/250~1/8 であった。したがって、薬物自己投与試験の用量設定では一般状態観察における効果発現最小用量の 1/250~1/8 を含む用量を設定することで、本研究で用いた薬物自己投与法で強化効果を適切に評価できることを明らかにした。

薬物弁別試験では、薬物弁別訓練における訓練薬物の投与経路とは異なる投与経路による般化テスト方法の確立を目的とし、腹腔内投与で生理食塩液とモルヒネ 3 mg/kg の弁別訓練を行ったラットにおいて、弁別訓練と異なる投与経路によるモルヒネ及びコデインの般化テストへの影響を検討した。その結果、モルヒネ 3 mg/kg の腹腔内及び皮下投与並びに 30 mg/kg の経口投与、コデイン 20 mg/kg の皮下投与及び 60 mg/kg の経口投与では、いずれもモルヒネ 3 mg/kg の腹腔内投与の弁別刺激に完全般化した。一方、モルヒネの経口投与、コデインの腹腔内及び経口投与において、それぞれ 15 又は 16 匹中 1 匹では、いずれの用量でもモルヒネ 3 mg/kg の腹腔内投与の弁別刺激に般化しなかった。また、モルヒネの経口投与では 5 匹、コデインの腹腔内及び経口投与ではそれぞれ 1 匹でモルヒネ側レバー押しの用量-反応関係がみられなかった。これらの結果から、薬物弁別訓練と般化テストは、必ずしも同一の投与経路を用いる必要はなく、一部のラットで投与経路変更の影響がみられるものの、弁別刺激効果を適切に評価できることを明らかにした。

身体依存性試験では、新規身体依存形成方法の確立を目的とし、モルヒネを用いて①1日1回28日間の経口投与による身体依存形成の検討、及び、②用量設定に資するため、身体依存形成時の血中濃度を測定した。モルヒネ 10 及び 30 mg/kg/day を 1日1回28日間、経口投与して、その後7日間休薬し、休薬期間中の退薬症候を観察した。また、投与初日及び投与28日にモルヒネの血中濃度を測定した。その結果、30 mg/kg/day では、休薬2~3日をピークとし、モルヒネの退薬症候である、被刺激性の亢進、立毛、下痢、軟便、体重及び摂餌量の減少がみられたが、10 mg/kg/day では、被刺激性の亢進、立毛のみみられた。投与初日及び28日の投与後24時間の血中濃度は、10 及び 30 mg/kg/day でそれぞれ 3.4、3.9 及び 13.6、20.3 ng/mL であった。したがって、30 mg/kg/day の投与後24時間のモルヒネ血中濃度は、ヒトにおける鎮痛効果の最小臨床有効血中濃度である 15~65 ng/mL と同程度であった。これらの結果から、1日1回28日間の経口投与による身体依存形成は可能であり、また、ヒトにおける臨床有効血中濃度は、ラットにおける身体依存形成の用量設定の指標になることを明らかにした。

以上の通り、薬物自己投与試験では、substitution 法より簡便な新規自己投与法及び自己投与試験の新規用量設定法を確立した。また、薬物弁別試験では、般化テストにおける投与経路の選択に関する知見を増やした。さらに、身体依存性試験では、新規身体依存形成法及び用量設定法を確立した。

【論文審査の結果の要旨】

論文の審査は、主査と副査2名による予備審査と公開発表の場における最終試験により行われた。本論文は、序論としての第1章「薬物依存性試験」、第2章「薬物自己投与試験」、第3章「薬物弁別試験」、第4章「身体依存性試験」及び総括からなっている。

予備審査は、申請者による序論と総括を含めた上記三章の PowerPoint プレゼンテーションに対して、主査および副査から途中で適宜、内容に関する質問や問題点の指摘、コメント等が挟まれ、申請者が応答する形式で行われた。まず全体をまとめる論文題名が少し大きすぎるので、ガイドンス等も考慮してより具体的にすることが提案された。また、論文全体を通じての目的を第1章で明確化し、3つの実験の章で得た知見を包括した総括とすることが求められた。実験の各章でも、それぞれの目的を明確にすることと、それに対する答えとなる考察が求められ、あまり一般化しすぎない小括にした方がよいという意見が出た。その他、主査及び副査から多くの質問やコメントが挙げられ、学位申請者はその一つ一つに丁寧に回答し、必要な部分は修正を行った。修正部分については、後日予備審査委員による確認を受けて了承された。

最終試験は、修正された内容について公開プレゼンテーションに対する質疑応答で実施された。プレゼンテーションは薬物依存性試験の現状と課題、それらに対する本論文の学術的寄与についての論文全体の概要を示したのち、おもに第2章の薬物自己投与試験に関する成果を中心に行われた。論文の主目的である新規医薬品の用量設定のポイントについては、一般状態変化から推定する確実性、薬理的あるいは臨床適用量を基本とする考え方、既存の方法と異なる手法のデメリットなど多くの質問が寄せられた。また、薬物依存性の用量関係が逆 U 字型になることから、適切な試験用量の設定範囲の考え方なども要求された。本論文で中心となったサルを用いた動物実験結果をいかにヒトの依存性へ外挿するか、齧歯類を用いた動物実験との互換性の点の考察も求められた。本研究が動物愛護の観点から評価されるというコメントもあった。さらに、日本または欧米の既存のガイドラインとの整合性に対する質問や、新たなガイドライン策定に向けての本論文の重要性などについてのコメントも挙げられた。これらの質疑やコメントに対し、学位申請者は丁寧に回答し、質問者も納得していた。

本論文は、新規医薬品開発において実施される主な薬物依存性試験である、薬物自己投与試験、薬物弁別試験及び身体依存性試験方法について、より無駄のない、しかし依存性を見落とすこともない手法を考えていく上で重要な知見を多く含むものである。

以上により、論文審査および最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（薬学）の学位に十分値するものであると判断した。

【学力の確認の結果の要旨】

本論文の審査を通して学位申請者の学力の確認を行ったところ、博士として十分な学識を有していることが確認できた。また、外国語については本論文中に多数の英語文献を適切に引用しており、さらに本論文の基礎となる英文発表論文3報も中心となって作成した

経緯を審査した結果、十分な語学力を認定した。

以上により、本学位申請者は博士課程を修了した者と同等以上の学力を有すると判断した。