

氏 名（本籍）	田 川 吉 彦（大 阪 府）
学 位 の 種 類	博士（獣医学）
学 位 記 番 号	獣医博乙第42号
学 位 授 与 年 月 日	平成13年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 題 目	新規抗リュウマチ薬 TAK-603 の非線形動態発現機序の解明
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 小久江 栄 一 副査 帯広畜産大学 教授 西 村 昌 数 副査 岩 手 大 学 教 授 小 林 晴 男 副査 東京農工大学 教授 田 谷 一 善 副査 岐 阜 大 学 教 授 武 脇 義

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

臨床用量範囲で非線形動態を呈する薬物は投与計画が難しく、適正な投与計画を立案する助けとして、開発の段階で非線形動態発現の機序を明らかにし、適正な投与計画のための、非線形動態パラメーターを用意しておかなければならない。学位申請者は、その所属する組織で、新規医薬品（抗リュウマチ薬；TAK-603）の開発研究に従事中、ヒトを使った臨床第1相試験において非線形動態の発現を発見し、開発推進のためにその発現機序を研究し解明した。申請者はその研究過程で学習した内容を、学位申請論文としてまとめ、本研究科に提出した。

論文は6つの章からなる。第1章では上段の研究背景と目的を述べている。第2章から5章には、実験研究の部分を記述している。第2章では、研究に使うモデル動物の選択について記述している。すなわちラット、イヌ、その他の動物で、 $[^{14}\text{C}]$ TAK-603を静脈内投与した時の体内動態を解析し、その結果をヒトでの臨床第1相試験の結果と比較し、ラットが最もヒトでの体内動態と似ている結論を得た。その後の非線形動態発現機序を解明するためのモデル動物として、ラットを使う根拠を明らかにした。

第3章では、ラットに TAK-603 を静脈内投与した時の血中動態解析、ラット肝臓ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果から、TAK-603 の非線形動態発現が、self inhibition か product inhibition かのいずれかであることをつきとめ、さらに、解析を進めた結果、その主代謝物である M-I が、親化合物の代謝を司る CYP 3A4 を阻害することによる、product-inhibition のためである、と推定したことを記述している。

第4章では、TAK-603 の主代謝産物である M-I をラットに点滴投与し、血中濃度を定常状態にした状態で、TAK-603 を投与して体内動態を解析した実験結果を記述した。その結果、定常状態濃度の高低により、親化合物の体内消失は変化することから、第3章での product inhibition ではないかという推定が正しいことを証明した。また、非線形動態発現因子を組み込んだ動態モデルの立案により、TAK-603 から生成する M-I の量により、親化合物の体内動態がどの程度影響されるかを定量化し、非線形動態下での投与計画立案のための非線形動態パラメーター算出を記述した。

第5章では、ヒト肝臓ミクロソームを用いた TAK-603 および M-I の *in vitro* 代謝試験と、ラットに用いた M-I 産生 product-inhibition モデルを応用し、ヒトの非線形動態モデルを構築し、モデル動物からヒトへの発現機序の外挿した結果を記述している。両者に高い相関が確認され、第4章に提案した、非線形動態パラメーター値の正当性を証明した。

最後に第6章で、内外の文献と照合しながら総合考察し、ヒトでの TAK-603 の非線形動態は、その主代謝産物による product inhibition が原因であること、非線形動態下での投与計画立案法について、新たな方法を提案し論じた。また、以上の研究を通して得た考え方、解析法などが、今後の医薬品開発に必須の研究事項であることを述べ、学位申請論文を結んでいる。

#### 審 査 結 果 の 要 旨

臨床用量範囲で非線形動態を呈する薬物は、投与計画の立案が難しく、適正な投与計画を立案する助けとして、開発の段階で非線形動態発現の機序を明らかに

しておかなければならない。学位申請者は、その所属する組織で、新規医薬品（抗リュウマチ薬；TAK-603）の開発研究に従事中、臨床第1相試験において非線形動態の発現を発見し、その発現機序を研究し解明した。本論文は、その研究内容をもとにまとめたものである。論文は6つの章からなるが、実験研究の部分は2章から5章に分けて記述されている。第2章は、非線形動態発現機序を解明するためのモデル動物の選択、第3章は、非線形動態発現機序の推定、第4章は、その証明と、非線形動態発現因子を組み込んだ動態モデルの立案、第5章は、モデル動物からヒトへの発現機序の外挿となっている。

第2章では、 $[^{14}\text{C}]$ TAK-603を用いたラットおよびイヌの体内動態試験、およびヒトでの臨床第1相試験の結果を比較検討し、ラットの体内動態がヒトに似ている結論を得た。第3章では、ラットに試験物を静脈内投与した時の血中動態解析、ラット肝臓ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の検討結果を述べている。TAK-603の非線形動態発現が、その主代謝物である M-I によって阻害されること、すなわち M-I 産生 product-inhibition に起因することを明らかにした。第4章では、M-I が TAK-603 の体内動態に及ぼす影響を調べるため、M-I の血中濃度を定常状態に維持した時の、試験化合物の血中動態解析の結果と、M-I 産生 product-inhibition を考慮した動態モデルを構築し、TAK-603 から生成する M-I の影響を定量化した結果を述べている。このモデル試験で、試験化合物のラットにおける非線形動態を、理論的に再現することに成功している。第5章では、ヒト肝臓ミクロソームを用いた TAK-603 および M-I の *in vitro* 代謝試験と、ラットに用いた M-I 産生 product-inhibition モデルを応用し、ヒトの非線形動態モデルを構築した結果を述べている。ヒトでの非線形動態がラットと同様に、M-I 産生 product-inhibition であることを、*in vitro* の代謝試験と、血中動態モデル解析から証明した。そして第6章で内外の文献と照合しながら総合考察し、ヒトでの TAK-603 の非線形動態は、その主代謝産物の product-inhibition により発現することを証明した。

最後に、以上の研究を通して得た考え方、手法が、申請者の今後の医薬品開発の研究に有用であることを述べ、論文を結んでいる。

以上の論文内容について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

基礎となる学術論文：

題 目：Possible Factor for Nonlinear Pharmacokinetics of TAK-603, a

New Antirheumatic Agent, in Rats

著者名 : Yoshihiko TAGAWA, Kiyoshi MIWA, Kenji YAMASHITA,  
Ryoichi TSUKUDA, Yoshinobu YOSHIMURA, Shigeharu  
TANAYAMA, and Yusuke TANIGAWARA

雑誌名 : Biopharmaceutics & Drug Disposition vol.20(1), 11~18, 1999.

題 目 : Effect of Its Demethylated Metabolite on The  
Pharmacokinetics of Unchanged TAK-603, a New  
Antirheumatic Agent, in Rats.

著者名 : Yoshihiko TAGAWA, Kiyoshi MIWA, Ryoichi TSUKUDA,  
Yoshinobu YOSHIMURA, Shigeharu TANAYAMA, and  
Yusuke TANIGAWARA

雑誌名 : Drug Metabolism and Disposition vol.27(4), 495~501, 1999.

既発表学術論文 :

題 名 :  $\alpha_1$ -Acid Glycoprotein-Binding As a Factor in Age-Related  
Changes in The Pharmacokinetics of Trimethoprim in Piglets.

著者名 : Yoshihiko TAGAWA, Eiichi KOKUE, Minoru SHIMODA, and  
Deok-Soo SON

雑誌名 : The Veterinary Quarterly vol.16(1), 13~17, 1994.

題 名 : Disposition of a New Antirheumatic Agent Ethyl  
4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-  
(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)quinoline-3-carboxylate (TAK-603),  
in Rats and Dogs.

著者名 : Yoshihiko TAGAWA, Yutaka KIYOTA, Yoshinobu YOSHIMURA,  
Michio MOTOHASI, and Shigeharu TANAYAMA

雑誌名 : Arzneimittel-Forschung/Drug Research vol.48(II) 7,750~  
757, 1998.

題 名 : Non-Linear Pharmacokinetics of Ofloxacin After a Single  
Intravenous Bolus Dose in Pigs.

著者名 : Deok-Soo SON, Nozomu IKENOUE, Yoshihiko TAGAWA,  
Minoru SHIMODA, and Eiichi KOKUE

雑誌名 : Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics  
vol.23(5), 311~315, 2000.