

O-06 薬物探索研究早期の *in vivo* 安全性スクリーニング試験、*in vivo* Mini-tox study の紹介 (1) TK、FOB、自発運動測定、循環器系検査

○佐藤 靖、白井 真紀、真子 智美、山田 弘、堀井 郁夫

ファイザー (株) 中央研究所

Introduction of the *in vivo* Mini-tox study as an effective tool to improve confidence in safety in the early stage of drug development (Part1)

○Yasushi SATO, Maki SHIRAI, Tomomi MAKO, Hiroshi YAMADA, Ikuo HORII

Pfizer Global R&D, Nagoya Laboratories

一般演題 (口頭)

近年、創薬初期での miniaturize されたげっ歯類の *in vivo* 毒性試験 (*in vivo* Mini-tox study) が展開されてきている。このような背景の中、1999年の ILSI 薬物毒性 Workshop で、臨床試験で認められたヒトの毒性徴候と実験動物の毒性知見との関連性が調べられ、ヒト毒性徴候の殆ど (94%) が短期毒性 (1ヶ月まで) ・一般薬理試験において検出されていた可能性が高いことが示され (H.Olson, et al, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 32, 56-67, 2000)、*in vivo* スクリーニング系の重要性が提示されてきた。さらにこの報告では、循環器や神経行動学的検査、トキシコキネティクス (TK) の重要性が指摘されている。

今回、薬物探索研究早期の *in vivo* Mini-tox study の試験概要を示すとともに、*in vivo* Mini-tox study に組み込まれている評価系の一部である、神経行動学的検査と循環器検査について紹介する。

1.動物 (ラットの場合) :毒性背景データを有し、TK採血時の動物に対する負荷を軽減させる、という観点で、頸静脈カニューレ (JVC) 施術済みの Crj:CD (SD) IGS ラットを使用。JVC ラットは、経口投与試験の TK 採血を容易にするのみならず、カニューレを介した i.v/infusion 投与にも適している。

2.中枢神経系検査項目 Neurobehavioral marker の導入:機能観察総合評価法 Functional Observation Battery (FOB)、自発運動測定 Motor Activity (MA) を経時的な検査項目として試験に取り入れることがある。

3.循環器系検査項目:光電脈波法の無加温型非観血式血圧計による心拍数・血圧測定を毒性評価項目に加えることがある。