

P8-45 創薬初期での探索的な毒性試験における曝露量の推定

○藤川 真章¹、酒井 孝範¹、佐藤 靖¹、山田 弘¹、堀井 郁夫¹、岩崎 一秀²

¹ファイザー（株）中央研究所安全性研究統括部、²ファイザー（株）中央研究所薬物動力学研究部薬物動態研究部

Estimation of exposure in toxicology study in discovery stage

○Masaaki FUJIKAWA¹、Takanori SAKAI¹、Yasushi SATO¹、Hiroshi YAMADA¹、Ikuo HORII¹、
Kazuhide IWASAKI²

¹Worldwide Safety Sciences, PGRD Nagoya, Pfizer Japan Inc. ²Drug Metabolism, Pharmacokinetics Dynamics Metabolism, PGRD Nagoya, Pfizer Japan Inc

【目的】合成される化合物量が少なくPK情報も乏しい創薬の初期段階において、曝露量を予測して探索的な毒性試験のデザインを構築することは適切な試験を実施する上で重要である。今回、化合物Aの探索的な毒性試験において曝露量をあらかじめ予測し、さらに実際の曝露量と比較した。【曝露量の予測】化合物Aのラットにおける曝露量を構造情報や文献情報から予測し、目標とする血漿中濃度（12 μ g/mL）に達する300mg/24h/headを最高投与量に設定した。【試験方法】SD系ラットに化合物Aを0、100及び300mg/10mL/24h/headで72時間にわたり定速静注し、症状観察、組織的検査及び生化学検査を実施した。また定速静注終了直前及び終了後3時間の血漿中化合物A濃度を測定した。なお、定速静注試験と同時期に別のSD系ラットに化合物Aを60及び120mg/kgの投与量で急速静注し、同様に毒性所見の抽出及びPK測定を実施した。【結果】定速静注試験において定速静注終了直前の血漿中濃度は100及び300mg/24h/headの投与量のときそれぞれ259-278及び336 μ g/mLであった。また120mg/kgの投与量で急速静注した後5分及び3時間における血漿中濃度はそれぞれ821及び126 μ g/mLを示した。【考察】定速静注試験における血漿中濃度は予測値を下回ることではなく、構造情報や文献情報からの予測でも曝露量が低すぎて毒性試験が成立しないというリスクを避けることができた。また急速静注試験を実施して毒性所見やPK情報（VdとCL）を事前に得ておくことが可能であればその後実施する定速静注試験における曝露量をより正確に予測できると考えられた。