



Title	腎排泄型の抗ヒスタミン薬ベシル酸ベポタスチンの小児薬物動態に関する研究
Author(s)	川島, 一剛
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45661">https://hdl.handle.net/11094/45661</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	川島一剛
博士の専攻分野の名称	博士(臨床薬学)
学位記番号	第19440号
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	腎排泄型の抗ヒスタミン薬ベシル酸ベポタスチンの小児薬物動態に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 東 純一 (副査) 教授 松田 敏夫 教授 高木 達也 教授 黒川 信夫

## 論文内容の要旨

小児用医薬品の開発は、ドライシロップや低用量の錠剤等の小児用の製剤を作る必要があるため利益率が低いと考えられている。しかしながら、米国や欧州では規制当局の指導に従うという側面と、必要な医薬品を小児にも供給するという倫理的な観点から、製薬メーカーが徐々に小児における臨床試験を実施し始めているという側面がある。また、日本においても、厚生労働省から「成人に対して医薬品を開発している段階で、併せて小児臨床試験も行い、成人に加えて小児でも適用をとることが原則」と示されている。しかし、小児医薬品開発の問題点として、企業の収益性の問題と同時に欧米と比べて臨床試験の難しさ、すなわち、同意取得が難しい、採血が難しい、新GCPへの対応への煩雑さ等により、小児臨床試験は困難を極め、あまり進んでいないのが現状である。したがって、日本において報告されているデータは、点滴静注などで容易に採血ルートが確保できる入院患者の重症例が大半で、小児薬物動態データは極めて少ない。このような現状下で、小児への安全性が確認されないまま小児科領域で使われている医薬品が多数にのぼることが厚生省研究班の調査でわかっている。

今回の検討の対象であるベシル酸ベポタスチンは、アレルギー性鼻炎の症状に対して優れた効果が認められ、その治療薬として承認されている。さらに、蕁麻疹ならびに皮膚疾患にともなうそう痒(湿疹・皮膚炎・痒疹・皮膚そう痒症)に対する効能を取得している。健康成人男性を対象にベシル酸ベポタスチン2.5~40mgを空腹時単回経口投与した試験では、投与後約1時間で最高血漿中濃度(Cmax)に達した後、半減期(t<sub>1/2</sub>)2~3時間で血漿中から一相性で消失する。血漿中濃度は投与量に比例して増加し、薬物動態パラメータの個人差も小さく、線形の薬物動態を示すことが確認されている。また、本薬は、ほとんど代謝を受けることなく、未変化体のまま主に腎を介して排泄され、投与量に対する尿中排泄率はほぼ80%と一定であり、バイオアベイラビリティも良好な典型的な腎排泄型の薬剤である。

これらの薬物動態情報や高い安全性から、本薬は、日本国内で既に約1600例の小児の鼻炎患者を対象に適応外処方されている。しかし、本薬の小児を対象にした臨床試験は実施されていなかった。そこで、小児鼻炎患者における本薬の薬物動態を検討した。さらに、腎排泄型としての本薬の薬物動態特性より、今回の臨床試験結果を基に小児における腎排泄機能の発達レベルの推移を併せて解析した。

本研究の遂行に際し、腎排泄型の抗ヒスタミン薬ベシル酸ベポタスチンの小児製剤を開発するにあたり、まず、採

血が困難で多量の血液を採取できない小児における薬物動態研究に際して、血漿使用量も  $100 \mu\text{L}$  と少量であり小児を対象とした薬物動態試験には有用な LC-MS/MS を用いた特異的で高感度なヒト血漿中ベポタスチン濃度測定法を確立した。さらに、本薬の障害度の異なる腎機能障害患者（成人）における薬物動態を明らかにし、各薬物動態パラメータについて、腎機能障害度との関係を検討した。その結果、本薬の血漿中濃度は腎排泄能、すなわち糸球体濾過率に大きく依存することを明らかにした。

幼若イヌでの検討では、 $^{14}\text{C}$ -ベポタスチンを投与して薬物動態を評価した。その結果、成熟イヌと比較して分布容積や腎クリアランスの上昇に起因する血漿中濃度の低下が観察された。分布容積の上昇は幼若期における体水分含量の変動が原因であり、腎クリアランスの上昇は成長過程の腎機能の変化を反映しているものと考えられた。

これらのデータを背景として実施した小児鼻炎患者を対象にした臨床試験の結果、トラフ値付近の血漿中濃度が年齢の増加に伴って上昇した。また、血漿中濃度が体重あたりのクレアチニンクリアランスとよく相関したことから、本薬の薬物動態の変化は小児腎機能をよく反映していること、小児での腎糸球体濾過機能の発達は体重あたりのクレアチニンクリアランスとよく一致することが明らかとなった。さらに、薬物動態がほぼ腎排泄のみで規定される本薬で得られた結果は、小児へ腎排泄型薬剤を投与するときのモデルケースとなるものと考えられた。

小児を対象とする医薬品の開発は、特に日本では大きく遅れている。小児の薬物動態に関しては、吸収、代謝、分布、排泄のうち、代謝に重点がおかれて研究が進んでいるが、排泄、特に腎排泄能の発達との関連性からは、いまだ十分な検討がなされておらず、不明な点が多く残されている。事実、小児に対する薬物投与では生理的要因と薬物自身の動態特性を十分加味したより適切な処方設計が要求される。今回、腎排泄型薬剤を小児に適切に処方するための一助となる知見を報告した。さらに、今後腎機能発達に関する分子レベルでの解明が進むとともに、小児に対する臨床試験が積極的に実施されて、個々の薬剤の薬物動態学的な特徴を十分に考慮した小児適応薬剤が多く上市されることを期待する。

### 論文審査の結果の要旨

小児用医薬品の開発は、企業の収益性の問題と同時に欧米と比べて臨床試験が難しく、あまり進んでいないのが現状である。したがって、日本において小児薬物動態データは極めて少なく、小児への安全性が確認されないまま小児科領域で使われている医薬品が多数にのぼることが問題となっている。腎排泄型の抗ヒスタミン薬であるベシル酸ベポタスチンも小児を対象にした臨床試験は実施されていなかった。

本研究では、本薬の小児製剤を開発するにあたり、まず、その微量定量法を開発した。さらに、障害度の異なる腎機能障害患者において、本薬の薬物動態は腎排泄能（糸球体濾過率）に大きく依存することを示した。また、幼若動物では、体水分含量の変動による分布容積の上昇と腎クリアランスの上昇があることを明らかにした。これらの本薬の薬物動態学的特性を明らかにした上で小児鼻炎患者を対象にした臨床試験を実施し、血漿中濃度が年齢の増加に伴って上昇し、体重あたりで補正したクレアチニンクリアランスとよく相関することを見出した。

以上、腎排泄型薬剤の小児薬物動態を明らかにするとともに、小児の腎機能の発育推移を推定し、腎糸球体濾過機能の発達が体重あたりのクレアチニンクリアランスとよく一致することを示したことは、腎排泄型の医薬品の小児における適切な使用に有用な情報であり、医療薬学に貢献するもので、博士の学位を授与するに相応しいものと考える。